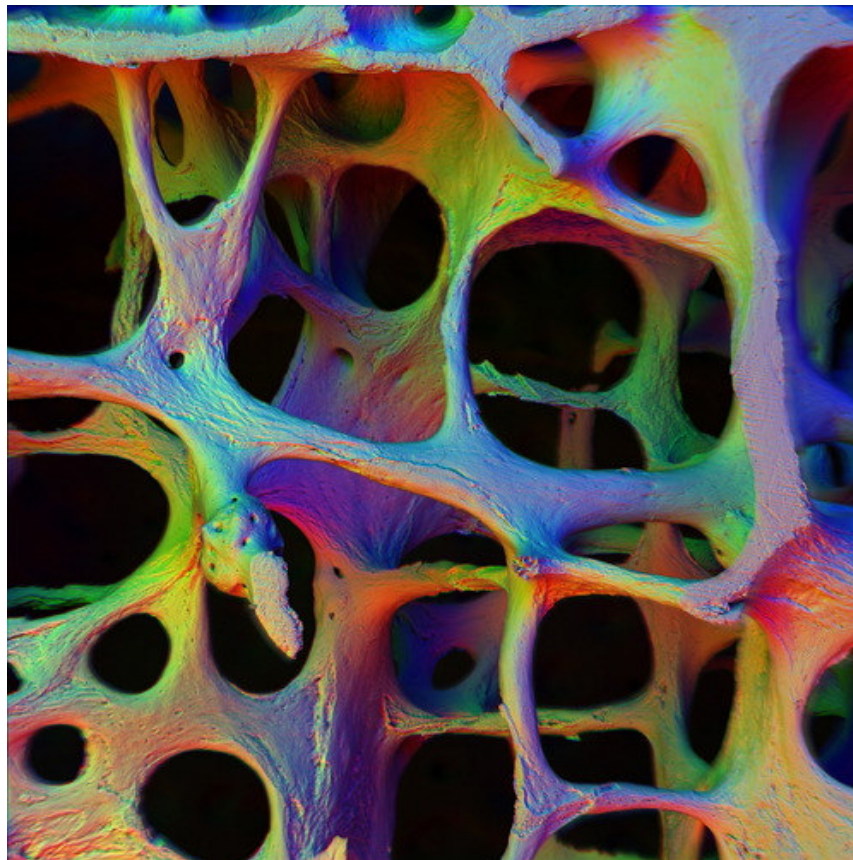


Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Fibrosi cistica e osteoporosi

M.L. Bianchi



L'evoluzione delle cure alla FC in Italia

G. Mastella

Indagine nazionale sulle problematiche ORL in FC

M. Di Cicco

Indagine nazionale sulla situazione lavorativa degli adulti FC

M.A. Monti, D. Fogazza

Fibrosi cistica e osteoporosi

Maria Luisa Bianchi, Centro Malattie Metaboliche Ossee, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS - Milano

Introduzione

Le prime segnalazioni della presenza di osteoporosi nella fibrosi cistica risalgono a più di 25 anni fa. In questi anni, la storia clinica dei pazienti affetti da questa patologia autosomica recessiva, la principale causa genetica di insufficienza polmonare, si è radicalmente modificata. L'approccio terapeutico più aggressivo verso le complicanze polmonari, la maggiore attenzione per le esigenze nutrizionali, la disponibilità di nuove terapie e il ricorso al trapianto polmonare hanno significativamente aumentato la sopravvivenza nei pazienti colpiti da fibrosi cistica (FC), che ora spesso raggiungono la piena età adulta (1). Tra le conseguenze dell'invecchiamento della popolazione colpita da FC vi è il riscontro di complicanze prima non osservate o non considerate data la breve vita dei pazienti, tra cui appunto l'osteoporosi.

Questa radicale trasformazione della fibrosi cistica da una patologia puramente pediatrica a una patologia anche dell'adulto è piuttosto recente, per cui gli studi sul coinvolgimento scheletrico sono ancora in divenire e molti aspetti restano da chiarire.

Rilevanza del problema

In letteratura, ci sono molti dati sulla presenza di osteoporosi nei pazienti FC adulti (2-9), mentre nei pazienti più giovani e nei bambini i dati disponibili sono più scarsi e anche più contraddittori (10-14).

Nei pazienti FC adulti la prevalenza di osteopenia e osteoporosi varia dal 20% a quasi l'85% per l'osteopenia e dal 10% al 20% per l'osteoporosi (diagnosticata sulla base dei criteri OMS, cioè con un valore di T-score $<-2,5$) (vedi Nota). La frequenza di ridotta densità ossea aumenta ulteriormente nel caso di pazienti adulti in attesa di trapianto polmonare, in cui circa il 45% prima del trapianto e il 70% dopo il trapianto presenta una significativa osteoporosi (5).

Per quanto riguarda i dati sulla densità ossea in bambini e adolescenti affetti da FC, alcuni studi riportano una densità ossea significativamente ridotta, mentre in altri studi essa risulta pressoché normale. Infine, alcuni studi rilevano una densità ossea normale nell'infanzia e una progressiva riduzione durante l'adolescenza (15, 16). Questi risultati diversi possono in parte essere dovuti alle diversità cliniche e terapeutiche delle varie casistiche (fasce d'età, stadio puberale) oltre che alle difficoltà intrinseche della valutazione della densità ossea in età pediatrica. A questo proposito occorre ricordare che sotto i 18-20 anni ci si deve riferire allo Z-score (vedi Nota) e che non esiste un valore soglia per diagnosticare l'osteoporosi in questa fascia d'età, anche se indicativamente si considera chiaramente patologico un valore <-2 Z-score.

In un nostro studio su 136 pazienti con CF, due terzi presentano bassa densità ossea (anche quando espressa come densità volumetrica, BMAD), con una distribuzione simile tra bambini,

NOTA

Nel 1994, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha ridefinito l'osteoporosi post-menopausale sulla base del riscontro di una massa ossea ridotta: si definisce osteoporosi una densità minerale ossea (BMD) inferiore di almeno 2,5 deviazioni standard (SD) rispetto a quella della popolazione di riferimento, composta da donne giovani-adulte sane. Si dice T-score il valore calcolato con la formula [(BMD del soggetto in esame - BMD medio dei soggetti giovani-adulti sani dello stesso sesso) / SD dei soggetti giovani-adulti sani dello stesso sesso], e quindi, secondo la formulazione originale dell'OMS, un T-score $\leq -2,5$ in una donna in menopausa vuol dire osteoporosi. Oggi in generale si accetta questo valore di T-score come soglia dell'osteoporosi per gli adulti di ambo i sessi. Tale valore è stato convalidato per la sola tecnica DXA, indipendentemente dalla presenza di fratture da fragilità ossea (1). Ciò è stato possibile sulla base dell'evidenza scientifica che la densità ossea è il più importante fattore di resistenza ossea e l'unico che possa essere quantificato con precisione. È stato dimostrato che il rischio di frattura si raddoppia per ogni riduzione di 1 SD della densità minerale ossea (2).

A differenza degli adulti, in cui come si è detto il confronto si fa con i giovani sani di 25-30 anni dello stesso sesso (T-score), per l'esame DXA durante le fasi di accrescimento e di consolidamento della massa ossea (cioè dalla nascita fino a circa i 25 anni), la popolazione normale di riferimento deve essere quella dei soggetti sani dello stesso sesso e della stessa età. In questo caso, l'indice viene chiamato Z-score, ed è sempre espresso in termini di deviazioni standard [(BMD del soggetto in esame - BMD medio dei soggetti sani dello stesso sesso e della stessa età) / SD dei soggetti sani dello stesso sesso e della stessa età]. Non esiste un valore di Z-score universalmente accettato come soglia per la definizione di osteoporosi nei giovani, ma in genere un valore di Z-score ≤ -2 è considerato indice di una densità ossea ridotta in modo patologico per l'età.

Riferimenti bibliografici

1. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. Geneva: World Health Organization, 1994.
2. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312:1254-9.

adolescenti e giovani adulti (17). Al contrario, un gruppo australiano (15) ha rilevato una densità ossea ridotta solo dopo l'adolescenza, mentre nei bambini il semplice controllo dello stato nutrizionale sarebbe in grado di evitare la riduzione della massa ossea.

Come nelle classiche forme di osteoporosi post-menopausale e senile, la rilevanza di una ridotta densità minerale ossea risiede nell'aumentato rischio di fratture. La presenza di fratture costali e vertebrali, con le loro conseguenze sia a breve che a lungo termine sulla funzionalità respiratoria, è particolarmente grave nella FC per il rilevante coinvolgimento polmonare della patologia stessa e lo diventa ancor più in caso di trapianto, dove si aggiungono condizioni e terapie che facilitano una ulteriore perdita di densità ossea.

Le fratture costali e vertebrali sono le fratture da fragilità ossea più frequenti nella fibrosi cistica: i pazienti con FC e ridotta densità ossea hanno un rischio 10 volte maggiore di fratture costali e 100 volte maggiore di fratture vertebrali rispetto ai coetanei sani (8). Nei bambini e negli adolescenti i dati sulle fratture sono scarsi, anche se qualche segnalazione sembra indicare una maggiore frequenza di fratture in caso di riduzione della densità ossea (18,19). Un altro studio (20) non sembra osservare un aumento di fratture nei bambini, tuttavia occorre prendere con la dovuta cautela queste osservazioni, in quanto lo studio utilizza un questionario spedito alle famiglie e autosomministrato, che riporta le sole fratture appendicolari e non considera le fratture vertebrali (manca il riscontro radiologico). E' necessario sottolineare che la frequente presenza, anche nei giovanissimi, di cifosi (dal 10 al 40% dei casi) potrebbe essere una spia clinica di sottostanti, misconosciute riduzioni di altezza dei corpi vertebrali, cioè in altre parole di fratture vertebrali (21,8).

Eziologia della riduzione della densità ossea nella fibrosi cistica

In molte patologie croniche, la ridotta densità minerale ossea e l'osteoporosi sono ben documentate fin dall'infanzia e dall'adolescenza, in quanto molti fattori legati alla malattia in sé e alle terapie necessarie possono interferire con i complicati processi del rimodellamento osseo e del raggiungimento del picco di massa ossea.

La presenza di malassorbimento intestinale, malnutrizione, ritardo puberale, ipogonadismo, terapia corticosteroidica, ipo-ossigenazione, scarsa attività fisica possono tutti concorrere alla comparsa di una ridotta densità ossea a qualsiasi età, infatti seppur con meccanismi patogenetici diversi tutti questi fattori provocano alterazioni

delle funzioni di osteoblasti e osteoclasti e interferiscono con gli ormoni regolatori del metabolismo calcico.

Studi recenti hanno inoltre mostrato sia l'importanza della genetica che quella dei processi infiammatori nella determinazione della densità ossea. Infatti si è visto che gli omozigoti per il genotipo $\Delta F508$ hanno una densità ossea più ridotta rispetto a quella osservata in altri genotipi o negli eterozigoti (22), anche se questi dati sono stati dimostrati su un numero relativamente piccolo di pazienti. Per quanto riguarda i processi flogistici, il ruolo delle citochine pro-infiammatorie sulla regolazione cellulare ossea è stato descritto in varie condizioni patologiche, e anche nella FC le citochine IL-6 portano all'attivazione dei processi di rimodellamento osseo, in particolare dell'osteoclastogenesi (reclutamento e attivazione degli osteoclasti) (23,24).

Infine, recenti studi su topi geneticamente modificati hanno permesso di osservare che la mutazione di entrambe le copie del gene CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) è associata a grave osteopenia, in assenza di interferenze nutrizionali o farmacologiche, aprendo la possibilità di un ruolo diretto della patologia di base sulla regolazione della massa ossea (25).

A livello istologico, gli studi hanno permesso di riscontrare che nella osteoporosi da FC è compromesso sia l'osso corticale (riduzione superiore al 50%), sia quello trabecolare (perdita della connessione trabecolare), e inoltre di rilevare sia una riduzione della formazione sia un aumento del riassorbimento osseo (26).

Infine, casistiche numerose mostrano come l'età cronologica non sia il principale regolatore della densità ossea nella FC. Il FEV₁, come indice della funzione polmonare determina il 45% della variabilità della densità minerale ossea (27), e questo riscontro non riguarda solo pazienti adulti, ma anche i bambini (28,29, 15,17). Infine, occorre considerare che stimoli fisiologici (pubertà, crescita) e l'impatto della terapia steroidea (dose cumulativa di steroidi), oltre che la presenza di eventuale danno epatico, possono spiegare una quota importante della variabilità della densità ossea nella popolazione di FC.

Valutazione del danno osseo nella fibrosi cistica

In considerazione dell'impatto di una ridotta densità ossea e dell'aumentato rischio di fratture sull'aumentata sopravvivenza dei pazienti con FC una valutazione dello stato osseo sarebbe opportuna.

Alcune indicazioni, recentemente pubblicate dalla

Cystic Fibrosis Foundation (30), suggeriscono una valutazione della densità ossea in tutti i pazienti adulti, e anche prima dei 18 anni nei pazienti con alcune condizioni di rischio (sottopeso, FEV1 inferiore al 50%, pubertà ritardata, storia di fratture, steroidi sistemici (prednisone) alla dose di 5 o più mg/die per più di 3 mesi). Possiamo considerare queste indicazioni come suggerimenti di massima, ma occorre ricordare che la valutazione del danno osseo nella fibrosi cistica ha molti aspetti ancora da definire. In particolare, ci sembra importante richiamare l'attenzione almeno su tre gruppi di pazienti particolarmente a rischio, che ci sembrano meritevoli di maggiore attenzione. Il primo gruppo sono i pazienti in attesa di trapianto, che dovrebbero essere sottoposti a una misurazione della densità ossea basale prima del trapianto, e successivamente, dopo il trapianto stesso. Il secondo gruppo sono le donne con forme lievi-moderate di FC che hanno in previsione una gravidanza. Il terzo gruppo sono bambini e adolescenti che presentano fattori aggiuntivi di rischio (diabete, insufficienza epatica). Tutte queste sono condizioni note, in cui il rischio di una ulteriore perdita di densità ossea è aumentato.

In considerazione della sua diffusione, il metodo DXA (dual energy X-ray absorptiometry) sembra quello di maggiore utilizzo anche nella fibrosi cistica per determinare la densità ossea (BMD = bone mineral density). La misurazione della BMD dovrebbe essere effettuata sempre a livello delle vertebre lombari, e negli adulti anche a livello femorale. Tuttavia, indipendentemente dall'età sarebbe utile considerare anche la valutazione a livello dello scheletro intero ("total body") in caso di sottopeso e di evidente riduzione della massa muscolare. Questo al fine di permettere una adeguata correzione del valore di densità ossea sulla base alla massa muscolare, in modo da non sovrastimare l'entità dell'osteoporosi.

Non sono state formulate indicazioni nazionali o internazionali riguardo lo studio del metabolismo minerale e osseo, al di fuori della valutazioni della densità ossea. Alcuni studi, essenzialmente negli adulti, hanno rilevato una frequente riduzione dei livelli serici di 25-idrossi-vitamina D.

Nei nostri studi abbiamo rilevato una frequente riduzione della vitamina D anche in bambini e adolescenti, nonostante l'utilizzo di supplementi multivitaminici (dati non pubblicati).

Prevenzione e trattamento

Anche per quanto riguarda la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi, o meglio delle alterazioni del metabolismo minerale e osseo, nella fibrosi cistica gli studi sono stati condotti

essenzialmente nella popolazione adulta e anche per gli adulti i dati non sono numerosi e conclusivi. Anche se mancano studi randomizzati e controllati sull'uso dei supplementi di calcio, è abbastanza intuitivo che un adeguato apporto di calcio (secondo la RDA per l'età) deve essere considerato il primo approccio nella prevenzione e nel trattamento di una ridotta densità ossea per tutte le età. Per quanto riguarda la vitamina D, un primo punto tuttora da chiarire riguarda il tipo e il dosaggio della vitamina D o dei suoi metaboliti attivi. In generale, i dati disponibili sembrano indicare che i dosaggi normalmente utilizzati nella supplementazione di vitamina D nella classica osteoporosi (600-800 UI/die di colecalciferolo) sono inadeguati per normalizzare i livelli serici di vitamina D nei pazienti con FC (31). Uno studio ha mostrato che sono necessarie almeno 1.800 UI al giorno per garantire livelli di 25 ng/ml di 25-idrossi-vitamina D (32). Recenti dati, anche su soggetti sani e in particolare sugli adolescenti, hanno mostrato come livelli serici di 30 ng/ml di 25-idrossi-vitamina D siano necessari per mantenere i valori di paratormone nel range ottimale. Questo dato richiama l'importanza, in una condizione come la FC - che già di per sé può stimolare l'osteoclastogenesi - di evitare innalzamenti del paratormone tali da stimolare il turnover osseo.

Uno studio preliminare da noi condotto su bambini e adolescenti ha evidenziato come 0,7 mcg/kg/die di calcifediolo (25-idrossi-vitamina D) determinino un significativo incremento della densità ossea, dopo un anno, nel 69% dei casi rispetto al 32% dei casi trattati con i normali supplementi di vitamina D (33). Infine uno studio (34) su 10 adulti con FC ha mostrato una riduzione del paratormone e degli indici di riassorbimento osseo (telopeptide N-terminale) con 0,5 mcg/die di calcitriolo (1,25-diidrossi-vitamina D), somministrato per 2 settimane.

Da questi dati possiamo concludere che il dosaggio dei supplementi di vitamina D richiesto nella fibrosi cistica dovrebbe essere maggiore rispetto a quello comunemente usato nell'osteoporosi, e che sembrano più efficaci i metaboliti attivi della vitamina D. Secondo la personale opinione di chi scrive, la scelta del calcifediolo ha un maggiore razionale scientifico nella fibrosi cistica, visto il possibile coinvolgimento epatico e i problemi connessi anche con l'assorbimento dei grassi.

Infine, per quanto riguarda i vari farmaci utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi, nella fibrosi cistica sono stati utilizzati i bisfosfonati, farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo, per ora solo negli adulti e in studi su campioni poco numerosi. I dati disponibili confermano l'efficacia

di questi farmaci nel ridurre il riassorbimento osseo e nel determinare un significativo incremento della densità ossea, sia quando utilizzati e.v. (pamidronato 30 mg ogni 3 mesi) (35) sia quando somministrati per os (alendronato 10 mg/die) (36).

Conclusioni e studi da sviluppare

In conclusione, la presenza di una più o meno marcata demineralizzazione si osserva in una consistente percentuale non solo di adulti, ma anche di giovani affetti da FC, indipendentemente da sesso e età. Molti studi sono concordi nel riscontrare che la riduzione della densità ossea è legata alla severità della FC, e in particolare al danno polmonare, e di conseguenza anche all'uso di steroidi. A nostro avviso, una attenta valutazione dello stato osseo è indispensabile non solo negli adulti, ma anche nei bambini e negli adolescenti, in modo da consentire una prevenzione mirata e un riconoscimento precoce del danno osseo.

La necessità di ulteriori studi è indiscutibile. Per esempio, nel nostro paese, sarebbe importante condurre uno studio epidemiologico - utilizzando il potente strumento del Registro Nazionale della Fibrosi Cistica - per studiare l'incidenza delle fratture da fragilità ossea in questa patologia. Molte sono le lacune da colmare anche nell'ambito del trattamento dell'osteoporosi nella fibrosi cistica, a partire dalla definizione del corretto apporto di calcio e di vitamina D per questi pazienti.

Bibliografia

1. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2005 Annual Report. Bethesda, MD. Cystic Fibrosis Foundation, 2006.
2. Grey AB, Ames RW, Matthews RD, Reid IR. Bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1993;48:589-593.
3. De Schepper J, Smits J, Dab I, et al. Low serum bone gamma-carboxylglutamic acid protein concentrations in patients with cystic fibrosis: correlation with hormonal parameters and bone mineral density. *Horm Res* 1993;39:197-201.
4. Shaw N, Bedford C, Heaf D, et al. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. *Am J Med* 1995;99:690-692.
5. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, et al. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996;109:1176-1183.
6. Bachrach LK, Loutit CW, Moss RB. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. *Am J Med* 1994;96:27-34.
7. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Adams JE. Osteoporosis in adults with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1993;91(Suppl.34):14-18.
8. Aris RM, Renner JB, Winders AD, et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Intern Med* 1998;128:186-193.
9. Donovan DS, Jr, Papadopoulos A, Staron RB, et al. Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1892-1899.
10. Henderson RC, Madsen CD. Bone density in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996;128:28-34.
11. Humphries IR, Allen JR, Waters DL, et al. Volumetric bone mineral density in children with cystic fibrosis. *Appl Radiat Isot* 1998;49:593-595.

12. Bhudhikanok GS, Wang MC, Marcus R, et al. Bone acquisition and loss in children and adults with cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Pediatr* 1998;133:18-27.
13. Mortensen LA, Chan GM, Alder SC, Marshall BC. Bone mineral status in prepubertal children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2000;136:648-652.
14. Ujhelyi R, Treszl A, Vasarhelyi B, et al. Bone mineral density and bone acquisition in children and young adults with cystic fibrosis: a follow-up study. *JPGN* 2004;38:401-406.
15. Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, et al. Bone mineral density in Australian children, adolescents, and adult with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax* 2004;59:149-155.
16. Haslam RHM, Borovnicar DJ, Stroud DB, et al. Correlates of prepubertal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;85:166-171.
17. Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, et al. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *J Bone Miner Res* 2006;21:388-396.
18. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax* 2000;55:798-804.
19. Latzin P, Griese M, Hermanns V, Kammer B. Sternal fracture with fatal outcome in cystic fibrosis. *Thorax* 2005;60:616
20. Rovner AJ, Zemel BS, Leonard MB, et al. Mild to moderate cystic fibrosis is not associated with increased fracture risk in children and adolescents. *J Pediatr* 2005;147:327-331.
21. Henderson RC, Specter BB. Kyphosis and fractures in children and young adults with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;125:208-212.
22. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: Delta-F508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J* 2005;25:54-61.
23. Street ME, Spaggiari C, Ziveri MA, et al. Analysis of bone mineral density and turnover in patients with cystic fibrosis: associations between the IGF system and inflammatory cytokines. *Horm Res* 2006;66:162-168.
24. Shead EF, Haworth CS, Gunn E, et al. Osteoclastogenesis during infective exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:306-311.
25. Dif F, Marty C, Baudoin C, et al. Severe osteopenia in CFTR-null mice. *Bone* 2004;35:595-603.
26. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 2000;118:434-439.
27. Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, et al. Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2003;92:688-693.
28. Gibbens DT, Gilsanz V, Boechat MI, et al. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998;113:295-300.
29. Haworth CS, Selby PL, Horrocks AW, et al. A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2004;57:719-723.
30. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1888-1896.
31. Hanly JG, McKenna MJ, Quingley C, et al. Hypovitaminosis D and response to supplementation in older patients with cystic fibrosis. *Q J Med* 1985;56:377-385.
32. Kelly E, Marsh R, Pencharz P, Tullis E. Effects of vitamin D supplementation on low serum 25-hydroxyvitamin D in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;24:344.
33. EnfiSSI L, Bianchi ML, Galbiati E, et al. Osteoporosis in CF: calcifediol therapy increases bone mineral density (BMD). *Pediatr Pulmonol* 2001;22:334.
34. Brown S, Ontjes D, Lark R, et al. Short-term calcitriol administration improves calcium homeostasis in adults with CF. *Osteoporos Int* 2003;14:442-449.
35. Haworth CS, Selby PL, Adams JE, et al. Effects of intravenous pamidronate on bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56:314-311.
36. Aris RM, Lester GE, Camaniti M, et al. Alendronate for cystic fibrosis adults with low bone density: results of a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:77-82.

Evoluzione delle cure per la fibrosi cistica in Italia

Prof. Gianni Mastella

Lettura Magistrale tenuta in occasione dell'inaugurazione del 12° Congresso Italiano della Fibrosi Cistica, Firenze, Novembre 2006

Cari Amici ed Autorità qui presenti ringrazio gli organizzatori del Congresso ed il Direttivo SIFC per aver concesso ad un anziano il privilegio di riferirvi personali riflessioni sulla storia dell'iniziativa italiana in campo CF, un percorso di 50 anni condiviso tra tante persone, operatori e malati, alcune qui presenti e molte che ci hanno lasciato.

Quando incominciammo

La lotta alla fibrosi cistica in Italia si colloca come inizio nella seconda metà degli anni 50, con alcune iniziative a Padova, Verona e Genova. A quel tempo la fibrosi cistica era considerata malattia assai rara, quasi del tutto ignota ai medici e agli ospedali italiani e assolutamente assente dall'insegnamento universitario.

Soprattutto chi, come il sottoscritto, si trovò ad affrontare la sorte dei primi bambini che imparammo a diagnosticare e curare con i pochi mezzi allora disponibili, doveva constatare l'impotenza di modificare l'evoluzione rapidamente fatale della malattia. A quel tempo, raramente un bambino con fibrosi cistica sopravviveva oltre i 2 anni.

Assai presto riuscimmo ad implementare il test del sudore e scoprimmo che la malattia non era poi così rara e che era possibile sospettarla e diagnosticarla prima dell'inesorabile devastazione nutrizionale e respiratoria tipica del suo modo di presentarsi allora. Ma raramente si sopravviveva all'ileo da meconio, non disponevamo di seri estratti pancreatici né di efficaci antibatterici: lo stafilococco aureo era allora dominante ma parecchi gram negativi si rivelarono ben presto micidiali aggressori polmonari. Tra questi cresceva in frequenza la *Pseudomonas aeruginosa*. E tuttavia, nel giro di pochi anni riuscimmo comunque a correggere il trend prognostico, al prezzo purtroppo di lunghi ricoveri ospedalieri e di faticoso impegno curativo da parte di pazienti e famigliari.

Le prime cure innovative

Verso la metà degli anni 60 incominciammo a disporre di più ragionevoli estratti pancreatici, mentre le infezioni polmonari cominciarono ad

essere meglio controllate dall'avvento di aminoglicosidi e carbenecillina.

Al congresso della Società Italiana di Pediatria tenutosi a Genova nel 1966, il problema della fibrosi cistica fu portato all'attenzione dei pediatri italiani e, pur con la limitata casistica di cui si era fatta esperienza, si potevano vantare già i primi risultati sull'allungamento della vita. Dopo quel congresso e dopo un secondo specificamente dedicato alla fibrosi cistica a Verona nel 1970, prese spazio una maggiore sensibilità dei pediatri alla diagnosi della malattia e incominciarono a sorgere i primi centri specializzati.

I centri e la presa in carico del malato

Credo che il sostanziale miglioramento della prognosi di questa malattia sia legato soprattutto all'istituzione di alcuni centri in varie parti d'Italia e alla formazione di medici e piccole equipe dedicate. Il modello di cure che si andò poco alla volta sviluppando fu quello della presa in carico complessiva del malato e della sua famiglia, che diventarono partner nelle scelte di cura e nell'applicazione delle cure a domicilio: i genitori venivano educati ad essere infermieri e terapisti dei figli ed i pazienti imparavano appena possibile ad autogestirsi le cure. La fibrosi cistica, con tutte le sue implicazioni cliniche, le manifestazioni multiorgano e la imprevedibilità di svariate complicanze, accanto al coinvolgimento di aspetti sociali e psicologici, di gestione della qualità del vivere e di organizzazione e approvvigionamento delle cure, si rivelò un modello di malattia cronica che richiedeva un investimento a tutto campo delle attitudini assistenziali degli operatori e delle strutture sanitarie. I controlli sistematici e frequenti e la speciale attenzione agli eventi sentinella furono essenziali in tale strategia, che si è valsa più recentemente anche di strumenti informatici. Credo che sulla base di questo tipo di impegno si sia sviluppato uno dei primi e più innovativi modelli di assistenza alla malattia cronica in Italia.

Bisogna peraltro dire che questo crescere di attitudini assistenziali e di competenze cliniche si è fondato da noi quasi esclusivamente su una base di volontariato o semivolontariato: pochi gli operatori strutturati molti i precari, il che

significava anche perdere presto chi avevi professionalmente coltivato. Aggiungo che l'occuparsi di questi malati significava investire molto della propria disponibilità di tempo e di coinvolgimento personale. In quel misto di professionale ed umano ci trovammo a sperimentare, con esiti alterni, i passaggi critici del mestiere di medico o infermiere o terapista o altro: il coinvolgimento e il distacco, l'esserci dentro ma non bruciarsi, il liberarsi dall'implacabile presunzione di non sbagliare mai; condividere decisioni quando questo è scomodo; imparare dagli errori; il cimento del curare quando la speranza si spegne; trasmettere conoscenze senza mistificare; il linguaggio per comunicare; la morte, né sconfitta né ineluttabilità.

In questo percorso ci sono state alleate le famiglie dei malati, che hanno dato vita nelle varie regioni ad associazioni di volontariato, preziosissime nel sostenere lo sforzo assistenziale dei centri ma anche delle loro iniziative di studio, formazione e ricerca. Ha contribuito non poco la nascita negli anni '70 del Gruppo di Lavoro Italiano Fibrosi Cistica, una opportunità culturale e sociale per mettere insieme esperienze e confrontare comportamenti diagnostici e terapeutici. Rimane peraltro ancor oggi critico il rapporto tra centri di riferimento e servizi ed operatori territoriali, implicati nella continuità tra cure ospedaliere e cure domiciliari.

La diagnosi precoce e lo screening neonatale

La diagnosi precoce, prima della comparsa di complicanze irreversibili, divenne obiettivo prioritario. Era chiaro che intervenire con terapie, seppur palliative, prima di eventi compromettenti seriamente la funzionalità degli organi, ci consentiva di utilizzare al meglio le poche risorse curative di cui disponevamo: nutrizione, terapia pancreatico, terapia fluidificante, fisioterapia, terapia antibatterica.

La sensibilizzazione diffusa dei pediatri a sospettare la malattia di fronte ad un vasto spettro di sintomi fu il primo passo. Lo screening neonatale di massa divenne l'impresa più significativa. Si cominciò sperimentalmente in qualche territorio, come Lombardia e Veneto, già dal 1973, con un test di screening poco sensibile come il test del meconio, che peraltro permise di mettere in moto una complessa organizzazione che tenesse conto da un lato della necessità di identificare vicino alla nascita il maggior numero di malati possibile e dall'altro di contenere al

massimo la condizione di allarme e di ansia nelle famiglie. Fummo aiutati in questo, all'inizio degli anni '80, da un nuovo test, della tripsina immunoreattiva, tuttora in vigore, molto più sensibile e specifico, e nei primi anni '90 integrato dall'analisi di mutazioni del gene CFTR. Programmi di screening neonatale si sono progressivamente estesi ad altre regioni: oggi in Italia almeno l'80% dei neonati viene sottoposto a screening. Rimane ancora consistente il problema di gestire le forme atipiche, identificabili dallo screening. Rimane la necessità di individuare e concordare un ragionevole programma di trattamento nei bambini diagnosticati precocemente, compresi quelli che stanno apparentemente bene. Certamente questo diagnosticare precoce ha facilitato l'aggiustamento graduale delle famiglie e dei malati alla accettazione e alla gestione di un problema di salute assai rilevante per la massima parte dei casi.

I malati diventano adulti

Ricordo l'entusiasmo con cui Harry Shwachman presentò a Boston verso il 1980 una serie di casi CF adulti, come la misura di un successo nelle cure che si stava chiaramente profilando. In realtà, anche nel nostro Paese si ebbe un progressivo allungamento dell'attesa di vita e siamo arrivati all'oggi, in cui il numero di adulti sta superando quello dei minori, vi assicuro un esito del tutto inatteso quando incominciammo.

Questo allungamento della vita ha peraltro aperto nuovi bisogni e nuove difficoltà: diventare adulti con una malattia cronica, che comunque apre poco alla volta un ventaglio di complicanze, assieme al logoramento della funzione respiratoria fino all'insufficienza irreversibile; acquisire autonomia nelle cure; costruirsi una qualità del vivere che avrà a che fare con la scuola, il lavoro, l'attività fisica, le aperture sociali, la sessualità, i nuovi affetti, una nuova casa e molto altro; negli ultimi anni la grande sfida dei trapianti d'organo.

Tutto questo ha imposto ai centri, nati e cresciuti per curare bambini, una nuova dimensione assistenziale. Siamo così arrivati al dilemma: chi dovrà curare gli adulti CF? I pediatri e gli altri operatori sanitari che li hanno conosciuti fin da piccoli e che della loro storia clinica e personale e familiare hanno la visione complessiva? che sono cresciuti con loro ed hanno sviluppato la cultura della patologia cronica dell'età evolutiva? Oppure coltivare un nuovo tipo di medico e di operatore sanitario che, valorizzando la sua

consuetudine professionale con gli adulti, applica le sue attitudini allo specifico e complesso scenario del malato CF? E come attuare il passaggio di gestione senza interrompere la continuità e sconvolgere le sicurezze del paziente maturate nel lungo termine presso il suo centro di cura? E le strutture? Per adulti, completamente separate da quelle pediatriche ed anche fisicamente dislocate in reparti o ospedali diversi? Oppure strutture con sezioni separate ma fortemente coordinate e fisicamente contigue?

Le soluzioni date in giro per il mondo sono state le più diverse, ma la tendenza prevalente sembra quella di centri per adulti completamente indipendenti dai centri pediatrici. In Italia si sono mossi da alcuni anni i primi passi e forse è venuto il momento per fare un primo serio bilancio, coinvolgendo in questo operatori e pazienti.

Mi sentirei di sponsorizzare un modello in cui gli adulti occupano sezioni separate all'interno di un'unica struttura coordinata e integrata, in cui una parte del personale sia intercambiabile. Questo avrebbe il significato di facilitare la continuità assistenziale, sia a livello individuale che di cultura e metodo assistenziale, con l'elaborazione di protocolli comuni e una consistente integrazione con gli specialisti in chiave multidisciplinare. Certamente questo è anche un problema di disponibilità di strutture edilizie.

Il trapianto polmonare

La grande speranza degli anni '90, che peraltro ha avuto il suo vero decollo in Italia sul finire del millennio. Dopo 10 anni forse è il tempo di fare anche qui un bilancio. Abbiamo forse ancora idee approssimative sulla situazione italiana al di là di alcuni dati di sopravvivenza, che effettivamente sono incoraggianti. Ma esistono ancora non poche incertezze: da quelle di scelta clinica (quando e in che situazioni proporre il trapianto, quali esclusioni, ventilazione invasiva o meno), a quelle di comunicazione e assistenza (la proposta di trapianto è una sentenza e l'inizio di un percorso assistenziale assai pesante), a quelle organizzative (la disponibilità di organi, centri di trapianto che nascono e poi scompaiono), a quelle del follow-up (nuove chances di controllo del rigetto e delle infezioni, le complicanze non abbastanza conosciute, come quelle neoplastiche). Ed ancora: chi gestisce il trapiantato?

La legge nazionale

Mano a mano che ci si misurava con i complessi problemi dell'assistenza a questi malati, ci si rese conto che non bastavano più le iniziative volontaristiche e che occorreva por mano ad una regolamentazione che desse garanzia e stabilità di cure omogenee ai malati e supporto alle famiglie ma anche sicurezza di funzionamento agli ospedali. Nacque così negli anni 80 un'iniziativa legislativa per una legge speciale sulla fibrosi cistica. Per quasi tre legislature fu presentata e sostenuta una proposta di legge ad opera di parlamentari illuminati, ma solo alla vigilia del Natale '93 fu varata la legge speciale 548/93 basata su alcuni capisaldi, di cui i principali furono: l'istituzione di un centro specializzato in ciascuna regione, gratuità completa di tutti i presidi farmaceutici, dietetici e strumentali per i pazienti, presidi erogati direttamente e con economia di spesa da parte delle farmacie ospedaliere e dei provveditorati delle unità sanitarie, adeguata dotazione di personale e mezzi ai centri istituiti, supporto alla ricerca di base e clinica, programmi di prevenzione attraverso screening neonatale e identificazione dei portatori. Per l'applicazione di quella legge fu approvato anche un finanziamento specifico seppur modesto (10 miliardi di lire), che purtroppo non è stato più aggiornato. Sappiamo che quella legge costituì un modello di riferimento per iniziative legislative più ampie in favore di patologie croniche.

A più di 13 anni da quella legge ci sarebbe da fare oggi un accurato bilancio sul suo livello di applicazione e su quanto ha prodotto in termini di salute e di qualità delle cure. Ci si chiede perché non si sia mai fatto un controllo sulla corretta applicazione presso le diverse regioni e sulla nota disomogeneità di utilizzo delle risorse.

La ricerca italiana

Fin dall'era pionieristica era apparso chiaro che un serio impegno assistenziale per i malati di fibrosi cistica non poteva essere disgiunto dallo sforzo degli operatori nel cimentarsi con l'aggiornamento scientifico e la ricerca clinica. Questa fu concepita soprattutto come raccolta ragionata di esperienze, descrizione di casistiche, sperimentazione in casa di qualche iniziativa diagnostica o terapeutica. Furono prevalentemente iniziative isolate. Raramente è stata aggregazione di gruppi intorno a progetti originali e innovativi su base multicentrica ispirati a temi epidemiologici o a trial clinici controllati e randomizzati.

Va detto peraltro che la ricerca clinica non è solo sperimentazione di nuovi farmaci, che pur si stanno profilando come promettenti nel panorama internazionale, ma è anche la revisione delle strategie diagnostiche, terapeutiche e assistenziali correnti, per ottimizzarle, aggiornarle, renderle più economiche e tollerabili. Alla comunità scientifica identificare le priorità. Tuttavia, per citare alcuni esempi caldi, si può ricordare che abbiamo già largamente adottato regimi di segregazione dei pazienti, per prevenire infezioni crociate, forse prima di aver sufficientemente dimostrato che un tale intervento è indispensabile ed efficace al di là della più che legittima prudenza. Ed ancora, non disponiamo di una strategia convincente e provata sul trattamento del bambino diagnosticato precocemente: in tale ambito, già trattiamo sistematicamente, con varie modalità, il primo isolamento di *Pseudomonas aeruginosa* senza conoscere quanto tale intervento sia in grado di modificare la prognosi. Appliciamo pratiche fisioterapiche precoci solo sulla base di un razionale fisiopatologico ma senza sostanziali prove di efficacia.

Nel campo della ricerca clinica abbiamo anche bisogno di mettere a punto corrette misure di outcome, superando i limiti di quelle di funzione respiratoria per l'outcome clinico e andando forse oltre la determinazione di PD nasale per l'outcome biologico.

Va detto anche che è stato sempre arduo combinare assistenza e ricerca, essendo l'assistenza per una malattia così impegnativa, e nel contesto precario dei nostri centri, una condizione totalizzante, al punto che la ricerca poteva considerarsi un lusso che sottraeva tempo ai malati. La ricerca clinica fu vissuta in parte da noi anche come compenso alla frustrazione di un'assistenza spesso poco gratificante. Rimane ancor oggi il problema di "distaccare" dall'assistenza energie per la ricerca. Certamente dobbiamo constatare il difficile decollo di un sistema di ricerca che sfrutti al meglio le potenzialità di cui disponiamo: tra queste, soprattutto una rete di centri che trova sempre più raccordo nell'ambito di una società scientifica, la SIFC, che sta mettendo insieme gruppi di lavoro intorno a temi critici, gruppi ancora poco valorizzati in termini di progettualità e di sinergia scientifica. Un'altra grande risorsa, soprattutto in chiave epidemiologica, è il registro dei malati, con una storia di quasi 20 anni. Quanta fatica per raccogliere le informazioni, per assicurarne qualità e completezza e per utilizzarne le

potenzialità per conoscenze epidemiologiche! Si attende il coraggio di una analisi critica seria e la volontà di ripartire forse con più convinzione su basi nuove, sotto il profilo sia culturale che organizzativo. Un contributo, credo significativo, è stato dato in questa direzione anche da alcune iniziative formative avviate negli ultimi anni, con l'intento di sviluppare, soprattutto tra gli operatori dei centri, attitudine verso l'epidemiologia clinica connessa all'esperienza assistenziale.

Non va dimenticata un'altra importante opportunità, quella della microbiologia clinica, che ha visto negli ultimi anni muoversi insieme alcuni laboratori, con interessi epidemiologici.

Negli ultimi 10-15 anni ha avuto slancio in Italia il filone della ricerca genetica applicata: credo che in questo campo i nostri laboratori di genetica abbiano dato un contributo significativo di conoscenze a livello internazionale: dalla scoperta di nuove mutazioni e polimorfismi del gene CFTR, alla identificazione di forme atipiche, agli studi di epidemiologia genetica su base nazionale, ad iniziative di razionalizzazione della diagnosi genetica e del testing dei carriers. Forse siamo giunti al punto in cui occorre cimentarsi con studi di fattibilità ed eventualmente di implementazione di uno screening dei portatori nella popolazione.

La ricerca di base fino a qualche anno fa ha goduto solo di poche seppur significative iniziative per merito di pochi e isolati gruppi e laboratori. Qualcosa sta cambiando da circa 5 anni: grazie ad una iniziativa che si è mossa nell'ambito della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, si è costituita una interessante rete di laboratori e di gruppi di ricerca, già attivi in altri campi della ricerca biomedica, che ha messo a disposizione competenze e tecnologie per studi qualificati su temi emergenti di questa patologia. Un bilancio dell'iniziativa è stato fatto pochi giorni fa in una convention dei ricercatori CF a Verona: siamo ancora ai primi importanti passi ma già si intravede una capacità dei gruppi di aggregarsi intorno a progetti comuni di grande rilevanza. Disponiamo in Italia di potenzialità per dare contributi significativi ai temi delle terapie farmacologiche del difetto di base, a quelli dell'infiammazione, a quelli della biologia batterica e delle nuove vie per contrastare l'infezione, a quelli del raccordo tra genotipo e fenotipo, con la rilevante implicazione di geni modificatori. Ritengo che questo sia un percorso da incoraggiare, favorendone l'interazione possibile con i bisogni clinici e la ricerca clinica, ma anche evitando dannose dispersioni di energie e di risorse, che

rimangono ancora difficili da reperire nel nostro paese: questo è un lusso che non possiamo permetterci.

La formazione

Io credo che sul terreno della formazione ci siano bisogni pregnanti. Sono in gioco i temi dell'attitudine assistenziale, dell'organizzazione sanitaria, dell'incremento di qualità nelle cure. C'è una metodologia per questo che in altri paesi è coltivata sistematicamente e scientificamente e incentivata, mentre da noi è ancora lasciata solo alla buona volontà individuale. Occorrono iniziative formative articolate che contemplino anche training presso centri qualificati. Ho molto apprezzato il Corso di perfezionamento post laurea per infermieri che sta organizzando a Firenze Filippo Festini. Dovremmo anche investire

sulla formazione di giovani ricercatori con soggiorni su progetto presso istituti di livello anche fuori d'Italia.

Per concludere

Credo di non aver detto cose che la maggior parte dei presenti non sappia. Ho voluto solo fare insieme il ripasso di un percorso che ha raggiunto mete di spiccato rilievo, perché giova in qualche momento il congratularci delle nostre fatiche. Ma ho voluto anche evidenziare i nodi irrisolti, in un momento in cui ci stiamo giocando insieme alcune opportunità forse non ripetibili, con la mente attenta a quanto ci chiedono le tante persone che combattono con noi per una sofferta prospettiva di salute.

In questo spirito auguro a tutti un buon congresso.

Rinnovo dell'iscrizione alla SIFC 2007

Come fare:

Chi è già iscritto alla SIFC può versare la quota annua di **30 Euro** sul **Conto corrente postale n. 63 40 64 25** intestato a **Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC)**, Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano (causale: iscrizione 2007).

Non è necessario inviare copia della ricevuta del versamento alla Segreteria.

Per chi non si è ancora iscritto alla SIFC occorre versare la quota di **30 Euro** sul **Conto corrente postale n. 63 40 64 25** intestato a **Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC)**, Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano (causale: "iscrizione 2007") e contestualmente inviare la **domanda di iscrizione** da sottoporre all'approvazione del Consiglio Direttivo.

La domanda di iscrizione può essere richiesta per email alla segreteria: segreteria@sifc.it

La domanda di iscrizione deve essere sottoscritta da due soci ordinari della SIFC in qualità di soci presentatori.

Il modulo in originale cartaceo, corredato dalla ricevuta di versamento della quota associativa dovrà essere inviato per posta tradizionale al Presidente della SIFC, **Dott. Cesare Braggion**, presso **Centro Regionale Toscano Fibrosi cistica, Ospedale Meyer, via L. Giordano 13, 50132 Firenze**.

Le domande verranno vagliate ed eventualmente approvate. dal CD

Si ricorda che, a norma del Regolamento, hanno diritto di voto alle elezioni i soci iscritti almeno nell'anno solare precedente a quello delle elezioni ed in regola con tutte le quote associative.

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

c/c postale n.

63 40 64 25

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

*Gruppo di lavoro sulle problematiche ORL in FC***Indagine conoscitiva sui problemi ORL in fibrosi cistica**

Il decorso cronico della Fibrosi Cistica è caratterizzato molto di frequente da complicanze a carico delle alte vie aeree. In modo particolare le cavità nasali ed i seni paranasali sembrano essere sedi anatomiche dove le alterazioni delle secrezioni esocrine geneticamente determinate danno frequentemente manifestazioni cliniche che, in un crescendo di gravità, variano dalla rinite alla rinosinusite cronicizzate con aspetti di poliposi nasale fino alle forme di piomucocele con gravi complicanze endocraniche.

Il perché queste affezioni interessino solo alcuni pazienti FC sembra essere scritto in delle correlazioni genotipo/fenotipo ancora non note, come pure non è ancora dato di conoscere con esattezza quando un semplice sintomo come l'ostruzione nasale debba far sospettare alterazioni sconosciute sulle quali un precoce intervento possa modificare in senso positivo la prognosi.

Quello che invece appare chiaro, anche dalle esperienze internazionali, è che i migliori risultati di un team che si occupa di Fibrosi Cistica vengono raggiunti da un approccio multidisciplinare alle diverse problematiche.

Ancora oggi tuttavia sono pochi i Centri FC nel mondo che si avvalgono di una collaborazione dedicata alle problematiche ORL.

Questa considerazione unitamente alla voglia di lavorare insieme con metodi comuni ad un comune problema ha spinto i membri del "gruppo ORL" ad intraprendere un progetto conoscitivo attraverso la somministrazione di un primo questionario distribuito nel recente incontro di Firenze premessa indispensabile per l'impostazione di una via comune al trattamento terapeutico ed al monitoraggio dei risultati ottenuti nella gestione di queste problematiche specialistiche con l'ambizioso progetto di arrivare alla definizione di "standard of care" per questa patologia.

Per il Gruppo di Lavoro "ORL in FC"

Dott. Maurizio Di Cicco

Otorinolaringoiatra, Centro Lombardo Fibrosi Cistica, Milano

Coordinatore del Gruppo di lavoro sulle problematiche ORL della FC della SIFC

I gruppi di lavoro della SIFC finora attivati*- Regolamento per il Registro di Patologia*

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

- Telemedicina

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

- Diabete

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

- Prevenzione delle Infezioni da VSR

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

- Test del sudore

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

- Prevenzione e controllo delle infezioni associate agli ambienti di cura

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

- Nuove terapie

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

- End of life Care

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

- Intestino iperrecogeno fetale

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

- Complicanze ORL

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

Indagine nazionale sui problemi ORL in FC

Questionario rivolto ai medici dei Centri Italiani per la diagnosi e cura della FC

Centro diDirettore.....

Pazienti in carico al novembre 2006..... M.....F.....

Età media..... M.....F.....

Range di età M.....F.....

Un paziente con Fibrosi Cistica viene da Lei indirizzato allo specialista Otorinolaringoiatra quando i seguenti segni e/o sintomi sono presenti e di che entità

Sintomo	0	1	2	3	4	5
	Assenza di problemi	Minimi	Leggeri	Moderati	Severi	Gravi
Affaticamento						
Disturbi nel sonno						
Irritabilità						
Vertigine						
Post nasal drip						
Mal di gola						
Cefalea						
Pressione sinusale						
Starnutazione						
Prurito nasale						
Blocco nasale						
Secrezioni nasale giallo/verdi						
Secrezione nasale trasparente						
Iposmia/anosmia						
Russamento						
Sleep Apnea						
Otalgia						
Prurito agli occhi						
Iperemia congiuntivale						
Epifora						
Bruciare agli occhi						
Affaticamento respiratorio						
Tosse						
Sibili respiratori						
Dolore toracico						
Rigidità toracica						
Secrezioni mucose nell'espettorato						

1) Quando indirizza un paziente FC con problematiche faringo tonsillari allo specialista ORL?

1. Mai
2. Dopo il primo episodio acuto
3. Se si verificano tre o più episodi subentranti
4. In caso di riscontro di positività SBEA al tampone faringeo
5. In caso di ricontro di valori del titolo antistreptolisinico > di 200
6. In caso di ostruzione respiratoria e sospetta sleep apnea

2) In quali casi esegue un tampone nasale

1. Mai
2. In caso di rinite acuta
3. In caso di rinite persistente
4. In caso di post nasal drip
5. In caso di sospetta riacutizzazione di una sinusite cronica
6. Nel monitoraggio della sinusite cronica (al follow up anche nel paziente asintomatico)

3) Ritiene utile effettuare un PRICK test per inalant in un paziente FC

1. Mai
2. In caso di rinite persistente
3. In caso di sospetta malattia atopica

4) Quando ritiene utile effettuare un PRICK test per inalanti allergeni in un paziente FC

1. Mai
2. Dopo i due anni
3. Tra i due ed i quattro anni
4. Tra i quattro ed i sei anni
5. Dopo i sei anni

5) Quando richiede specificatamente una polisonnografia

1. In caso di sospetta sindrome da sleep apnea
2. In caso di ipertrofia adenotonsillare
3. Nell'iter diagnostico prechirurgico della patologia adenotonsillare non flogistica

6) Quando richiede specificamente una fibroscopia nasale e/o laringea ad un paziente FC

1. Mai (viene lasciata a discrezione dello specialista ORL la sua esecuzione)
2. In caso di una sintomatologia specifica che possa far ipotizzare una problematica naso sinusale o laringea (ostruzione nasale, rinorrea, iposmia, disfonia etc.)

7) Quando richiede una RX cranio e dei seni paranasali

1. Mai
2. In caso di sospetta patologia sinusale
3. In caso di sospetta ipertrofia adenoidea
4. Al follow up di un paziente asintomatico ogni anno
5. Al follow up di un paziente asintomatico ogni due anni
6. Al follow up di un paziente asintomatico ogni tre o più anni

8) Quando richiede specificamente una TC massiccio facciale

1. Mai (viene lasciata a discrezione dello specialista ORL la sua esecuzione)
2. In caso di una sintomatologia specifica che possa far ipotizzare una problematica naso sinusale (ostruzione nasale, rinorrea, iposmia, disfonia etc.)
3. In caso di follow up di pazienti già sottoposti a chirurgia naso sinusale
4. Al follow up di un paziente asintomatico ogni anno
5. Al follow up di un paziente asintomatico ogni due anni
6. Al follow up di un paziente asintomatico ogni tre o più anni

9) A che età viene effettuato nel suo Centro una screening audiologico

1. Non viene effettuato
2. In età prescolare
3. A qualsiasi età nel sospetto di problemi uditivi
4. In caso di otiti ricorrenti
5. Prima di un ciclo antibiotico e.v. con farmaci potenzialmente ototossici
6. Dopo un ciclo antibiotico e.v.
7. Viene effettuato su indicazione specialistica ORL

10) Nella sua esperienza il riscontro di problematiche vestibolari nel paziente FC è:

1. Raro
2. Occasionale
3. Frequente
4. Sempre in concomitanza di cicli terapeutici e.v. con farmaci potenzialmente ototossici

11) Nella sua struttura i lavaggi nasali vengono consigliati

1. Mai
2. In maniera generica
3. Con precise istruzioni su come effettuarli
4. Dopo colloquio informativo con il/la fisioterapista respiratorio

12) Nella suo Centro vengono prescritti lavaggi nasali con

1. Non vengono prescritti
2. Soluzione fisiologica
3. Soluzione salina ipertonica
4. Soluzione medicata (specificare il tipo di soluzione adottata.....
.....)

13) Nel suo Centro vengono effettuati interventi ORL in FESS (Fibro endoscopia nasale chirurgica) per problematiche naso paranasali

1. No
2. Occasionalmente
3. Sì, in caso di riscontro alla visita ORL di problematiche sinusali
4. Sì in caso di poliposi nasale che non risponda al trattamento medico
5. Sì in caso di riscontro alla TC di problematiche misconosciute (Mucoceli, pseudomucoceli, complicanze endocraniche)
6. Sì in caso di recidiva di problematiche naso paranasali
7. Sì nel trattamento di bonifica sinusale in pazienti candidati a TX

14) Nel suo Centro il ricorso alla adenoidectomia ed alla adenotonsillectomia viene riservato a

In casi selezionati dallo specialista ORL

In caso di sindrome da sleep apnea

In caso di russamento

In caso di riscontro fibroscopico nasale di ipertrofia adenoidea

In caso di adeno tonsillite ricorrente (più di 6 episodi /anno) resistente al trattamento medico

In caso di tonsillite cronica con aumento indici di flogosi (VES TAS PCR Mucoproteine)

15) Ritiene interessante l'introduzione di linee guida da utilizzare nella gestione diagnostica e terapeutica del paziente affetto da Fibrosi Cistica con problematiche ORL?

1. No
 2. Sì
- Si molto

15) Nella terapia medica delle flogosi aspecifiche delle vie aeree superiori utilizza:

Farmaco	0 mai	1 per 6 gg	2 per 10 gg	3 per 15 gg	4 per 30 gg	5 a cicli di volta in volta sta- biliti (ad es. 15 gg al mese x 6 mesi)
Antibiotico						
Antibiotico mirato						
Antibiotico topico						
Antinfiammatorio						
Antistaminico						
Decong.nasale						
Steroide topico nasale						
Vasocostrittore nasale						
Aerosol terapia nasale						
Lavaggi nasali						
Immunoterapia						
Altro*						

Questo spazio è riservato ad un commento finale sul questionario , la sua compilazione non è obbligatoria e non sarà oggetto di studio statistico, tuttavia è gradita e sarà oggetto di riflessione da parte degli Autori .

.....

.....

.....

.....

Grazie per la collaborazione ,

Vi preghiamo di spedire il Questionario a:
CENTRO LOMBARDO FIBROSI CISTICA
VIA COMMENDA 10-20122-MILANO
ALL'ATTENZIONE DEL DR. MAURIZIO DI CICCO

I risultati di questo questionario saranno comunicati ed oggetto di discussione comune in forma anonima in occasione di un prossimo convegno a carattere nazionale.

Gruppo di Lavoro
Complicanze ORL nella Fibrosi Cistica

Maurizio Di Cicco - Milano
 Diana Costantini - Milano
 Giovanni Taccetti - Firenze
 Mirella Collura - Palermo

Segnalazioni e commenti dalla letteratura FC

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

Screening - a cura di Maria Lucia Furnari (Palermo)

Anne Marie Comeau, Frank J Accurso et al. GUIDELINES FOR IMPLEMENTATION OF CYSTIC FIBROSIS NEWBORN SCREENING PROGRAMS: CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION WORKSHOP REPORT. *Pediatrics*-2007; 119:

Questo documento comprende linee guida per la implementazione del programma di screening neonatale del CFF workshop report.

La pianificazione dovrebbe essere effettuata da tutti coloro che si occupano dello screening e dai direttori dei Centri. Questo gruppo dovrebbe sviluppare un algoritmo di screening basato su programmi e d obiettivi che comprendono dalla raccolta dei campioni, alle varie forme di FC diagnosticabili, fino ad arrivare a discutere anche delle % di fallimento dello screening stesso.

Inoltre essi dovrebbero assicurare tutte le linee guida necessarie per lo screening e la diagnosi. Inoltre queste linee guida chiariscono il comportamento da adottare anche in casi di risultati diagnostici non chiari.

Glasscoe C, Lancaster GA, Smyth RL, Hill J. PARENTAL DEPRESSION FOLLOWING THE EARLY DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS: A MATCHED, PROSPECTIVE STUDY. *J Pediatr* 2007 Feb 150(2): 185-191

Studio di coorte caso-controllo tra coppie con diagnosi di FC e coppie appaiate per età, sesso.

Si conclude che i genitori ai quali viene fatta comunicazione di una diagnosi di malattia con una prognosi infausta possono essere più candidati alla depressione. Esse devono essere inoltre monitorate e su di esse effettuate strategie preventive.

Trapianto - a cura di Maria Lucia Furnari (Palermo)

Navas del Solis MS et al. LUNG TRANSPLANTATION AND THE DEVELOPMENT OF DIABETES MELLITUS IN ADULT PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS. *Arch Broncopneumol* 2007 Feb 43(2): 86-91.

Questo è uno studio retrospettivo su 54 pazienti con FC, 20 dei quali sono stati trapiantati; di questi 18 (89%) svilupparono il diabete mellito.

Lo studio dimostra che il trapianto di organi solidi in FC aumenta significativamente il rischio di comparsa di diabete mellito e questo non è influenzata dalla modalità di immunosoppressione.

Pneumologia - a cura di Bianca Grosso (Torino)

Durairaj L, Launspach J, Watt JL, Mohamad Z, Kline J, Zabner J. Safety assessment of inhaled xylitol in subjects with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2007 Jan;6(1):31-4.

Lo xilitolo, zucchero a 5 atomi di carbonio, *in vitro* riduce la concentrazione di sali sulla superficie degli epitelii FC e non FC, potrebbe quindi limitare l'inibizione dei mediatori dell'immunità innata.

Allo scopo di valutare la sicurezza e la tollerabilità di xilitolo per via aerosolica, a 6 pazienti FC con FEV1 > 60% (età media 26 aa, FEV1 medio 77%, 3M e 3 F) è stato somministrato aerosol di 10 ml di soluzione fisiologica quindi di 10 ml di xilitolo al 5%. Non si sono osservati cambiamenti significativi nella spirometria, nei valori di saturazione ossiemoglobinica e nei sintomi soggettivi (valutati mediante questionario) dopo la somministrazione di ciascun aerosol; non variazioni significative degli elettroliti sierici e dell'osmolarità sierica ed urinaria all'inizio e alla fine del test; i valori di interleuchina 8 su escreato sono risultati sovrapponibili dopo soluzione fisiologica e dopo xilitolo.

Gli autori concludono che una singola dose di xilitolo per via aerosolica è ben tollerata.

Ratjen F. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006 Nov;12(6):428-32.

Review sul trattamento della prima infezione da *P. aeruginosa* nella FC. L'autore sottolinea che a fronte di alcune certezze, cioè che l'infezione cronica da *P. aeruginosa* è causa di danno broncopolmonare e che la terapia eradicante è efficace, non ci sono evidenze su quale sia il miglior schema terapeutico, sulla durata ottimale della terapia e sui benefici a lungo termine dell'eradicazione.

Ronne Hansen C, Pressler T, Hoiby N, Gormsen M. Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study. *J Cyst Fibros*. 2006 Dec;5(4):245-51.

Studio retrospettivo caso-controllo. Tra i pazienti FC afferenti al centro sono stati selezionati i cronicamente infetti da *Achromobacter xylosoxidans* (Ax) per almeno 3 anni (15 pazienti, 6 maschi, età mediana 16.1 aa, FEV1 mediano 8-7.8% all'esordio dell'infezione), paragonati ad un gruppo di controllo di pazienti FC non infetti da Ax, appaiati per età, FEV1, BMI z-score e co-infezione da altri batteri gram negativi (15 pazienti, 7 maschi, età mediana 15.7 aa, FEV1 mediano 90.8%). I dati clinici sono stati raccolti dal 1990, 3 anni prima la prima infezione cronica da Ax, al marzo 2006. L'infezione è stata definita cronica in presenza di 6 colture mensili consecutive positive oppure una o più colture positive con contemporaneo aumento degli anticorpi precipitanti specifici.

Non si sono osservate differenze significative nell'andamento del FEV1 tra i casi ed i controlli né nei 3 anni precedenti né durante lo studio. Peraltro si è osservata una differenza significativa nel gruppo casi, tra l'andamento del FEV1 prima e dopo l'inizio dell'infezione cronica da Ax (+ 3.1%/anno à -0.5%/anno, $p < 0.002$).

Nessuna differenza significativa nel punteggio radiologico tra i due gruppi, né 3 anni prima, né al 3° anno dello studio. Nessuna differenza significativa tra i due gruppi nell'andamento del BMI z-score-

I pazienti con rapido incremento degli anticorpi anti Ax hanno presentato più rapido deterioramento di FEV1 ($p < 0.05$) e di FVC ($p < 0.02$).

La prevalenza dell'infezione cronica da Ax è risultata 8%; 8/15 pazienti presentavano lo stesso ceppo, segno di cross infezione o di sorgente comune di infezione.

De Baets F, Schelstraete P, Van Daele S, Haerynck F, Vanechoutte M. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: Prevalence and clinical relevance. J Cyst Fibros. 2007 Jan;6(1):75-8.

Studio retrospettivo caso-controllo. Sono stati selezionati tutti i pazienti FC afferenti al centro con almeno 3 colture positive per *Achromobacter xylosoxidans* (Ax) per almeno 9 mesi (8 pazienti, età mediana 20 anni, periodo medio di colonizzazione 1.5 anni), paragonati ad un gruppo di controllo di pazienti FC nei quali non è mai stato isolato Ax, appaiati per età, sesso e colonizzazione da *P. aeruginosa*.

Il 17.9% della popolazione FC ha presentato almeno una coltura positiva per Ax, la prevalenza della colonizzazione cronica è risultata 5.3%. Al momento della prima coltura positiva il gruppo caso, rispetto al gruppo controllo, presentava più basso Balla scores - HRTC torace - (11 ± 3 vs 16 ± 3 , $p < 0.002$), Brasfield scores - Rx torace - (14 ± 3 vs 18 ± 3 , $p < 0.019$), FVC ($70 \pm 22\%$ vs $94 \pm 12\%$, $p < 0.017$). Non è risultata statisticamente significativa la differenza in FEV1 (55 ± 32 vs 78 ± 23 , $p < 0.123$ n.s.) e BMI.

Nel corso dello studio il gruppo caso ha necessitato di un maggior numero di cicli di antibiotico terapia (19 vs 5, $p < 0.001$), nessuna differenza significativa circa il declino funzionale tra i due gruppi.

Gli autori concludono che la prevalenza dell'infezione da Ax è sottostimata e che i pazienti con maggior compromissione broncopolmonare sono verosimilmente più suscettibili alla colonizzazione da Ax.

Olesen HV, Nielsen LP, Schiøtz PO. Viral and atypical bacterial infections in the outpatient pediatric cystic fibrosis clinic. Pediatr Pulmonol. 2006 Dec;41(12):1197-204.

Scopo: valutare se le infezioni virali o da batteri atipici compromettono, acutamente o a lungo termine, la funzionalità respiratoria, se modificano il tipo di infezione batterica, se i tipici "sintomi da virosi" sono predittivi di infezione virale e quindi se è indicato eseguire routinariamente i test virali nei pazienti FC ambulatoriali.

Sono stati arruolati 75 pazienti FC di età < 16 anni per 12 mesi; ad ogni controllo venivano eseguiti: l'esame colturale dell'escreato/aspirato faringeo, la curva flusso/volume, la misura delle resistenze delle vie aeree, la ricerca mediante PCR di 7 virus respiratori (influenza A e B, parainfluenza tipo 3, adenovirus, virus respiratorio sinciziale, rinovirus, metapneumovirus) e di batteri atipici (*Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia species*), su escreato/aspirato faringeo, la registrazione dei sintomi di infezione virale o batterica; ogni 3-4 mesi era eseguita la ricerca anticorpi anti *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*.

Sono state riscontrate 97 infezioni virali e 21 da batteri atipici.

Si è osservata riduzione del FEV1 in corso di infezioni da batteri atipici (- 3%, $p = 0.039$) e virali (-12%, $p = 0.048$), con l'eccezione di rinovirus.

Non si sono osservate modificazioni dell'esame colturale dell'escreato.

Il valore predittivo positivo dei sintomi è risultato basso (0.39), così la sensibilità (0.62) e la specificità (0.87).

Gli autori concludono che alcune infezioni virali e da batteri atipici riducono acutamente il FEV1, che le infezioni virali non modificano l'infezione batterica, che la diagnosi clinica di infezione virale è poco attendibile ma che la sorveglianza routinaria per virosi e batteri atipici non è giustificata in questi pazienti.

Adeboyeke D, Scott S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2006 Dec;5(4):261-3.

Un precedente studio randomizzato, su pazienti FC cronicamente infetti da *P. aeruginosa*, della durata di un mese, ha evidenziato un significativo miglioramento del FEV1 nel gruppo trattato con tobramicina soluzione per inalazione (TSI), ma non nel gruppo trattato con colistina per inalazione (C).

21 pazienti (12 maschi, 9 femmine, età media 30 anni, FEV1 medio 61%) hanno proseguito il trattamento in corso (TSI o C) per altri 5 mesi quindi, dopo wash out di 14 giorni, il trattamento è stato invertito; 15 pazienti hanno completato lo studio.

Durante il trattamento con C si è osservata una variazione del FEV1 di - 0.88%/mese, durante il trattamento con TSI di + 0.35%/mese ($p = 0.0002$). Non differenze per quanto riguarda in numero di giorni di terapia antibiotica sistemica e per la qualità di vita. Gli autori concludono che lo studio confermerebbe il vantaggio di TSI rispetto a C, ma occorrono studi su un maggior numero di pazienti.

Block JK, Vandemheen KL, Tullis E, Fergusson D, et al. Predictors of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis infected with multi-resistant bacteria. Thorax. 2006 Nov;61(11):969-74.

Scopo: determinare i fattori associati ad un aumentato rischio di riacutizzazione polmonare in pazienti FC con infezione cronica da germi multiresistenti.

Sono stati arruolati 249 pazienti di età > 12 aa con infezione da batteri multiresistenti (età media 31.4 aa, M 143 F

106, FEV1 medio 54%), seguiti fino alla prima riacutizzazione severa, definita dalla necessità di trattamento antibiotico endovenoso oppure, in assenza di riacutizzazione, fino alla fine dello studio (cioè per 4.5 anni).

Nel corso di 4.5 anni 154 (62%) pazienti hanno presentato una riacutizzazione, 129 (50%) durante il primo anno.

Sono risultati associati all'aumentato rischio di riacutizzazione la giovane età, il sesso femminile, bassi valori di FEV1, storia di ripetute pregresse riacutizzazioni; l'uso di corticosteroidi per via inalatoria è risultato associato ad aumentato rischio nel primo anno.

Gli autori concludono che i pazienti che risultano a più elevato rischio di riacutizzazione dovrebbero essere monitorati più strettamente.

Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. Thorax. 2006 Oct;61(10):895-902.

Studio multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, che ha valutato se l'assunzione di azitromicina 250 o 500 mg (peso corporeo < o > di 40 Kg) 3 volte la settimana per 12 mesi, *vs placebo*, è associata ad un beneficio respiratorio (end point primario: FEV1) in pazienti FC di età > 6 anni, con FEV1_≥40%.

Sono stati arruolati 82 pazienti (M 46, F 36, età media 11 anni, FEV1 medio 85%, infezione cronica da *P. aeruginosa* (Pa) nel 22%), 40 in trattamento e 42 in *placebo*.

L'andamento del FEV1 non è stato diverso nei 2 gruppi nel corso dei 12 mesi, ma il gruppo in azitromicina ha presentato un minor numero di riacutizzazioni (1.5 vs 3, p<0.005), un maggior tempo prima della prima riacutizzazione (8.7 mesi vs 2.9, p<0.0001), un minor ricorso a cicli di terapia antibiotica per via orale (2.1 vs 3.8, p<0.01). Nessuna differenza tra i due gruppi per quanto riguarda il numero totale di giorni di terapia antibiotica orale, il numero di cicli e il numero di giorni totali di terapia antibiotica endovenosa.

Suddividendo i pazienti in sottogruppi, con infezione cronica da Pa e senza infezione cronica da Pa, l'analisi dei risultati evidenzia che per alcuni outcomes i pazienti senza infezione cronica da Pa trarrebbero maggiore beneficio dalla terapia con azitromicina rispetto a quelli con infezione cronica.

Non sono stati osservati effetti avversi gravi.

Gli autori concludono che la somministrazione di azitromicina a lungo termine in pazienti FC giovani ha un effetto favorevole sull'espressione della patologia polmonare, anche prima dell'infezione da *P. aeruginosa*.

Tiddens HA, de Jong PA. Update on the application of chest computed tomography scanning to cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2006 Nov;12(6):433-9.

Aziz ZA, Davies JC, Alton EW, Wells AU, Geddes DM, Hansell DM. Computed tomography and cystic fibrosis: promises and problems. Thorax. 2007 Feb;62(2):181-6.

Due reviews che cercano di focalizzare quale può essere il ruolo della TC del torace nei pazienti con FC, sia come strumento prettamente clinico, sia come misura di outcome surrogato nei trials clinici.

Griese M, Latzin P, Kappler M, Weckerle K, Heinzlmaier T, Bernhardt T, Hartl D. Alpha-1-antitrypsin inhalation reduces airway inflammation in cystic fibrosis patients. Eur Respir J. 2006 Oct 18

Studio prospettico, randomizzato con lo scopo di valutare in pazienti FC, mediante 2 diverse strategie di inalazione, la regione di deposizione migliore per alfa1antitripsina (AAT) e valutare gli effetti dell'inalazione di AAT sulla funzione polmonare, sull'equilibrio proteasi/antiproteasi e sull'infiammazione delle vie aeree.

A 52 pazienti FC (età media 25 ± 9 aa, M 26 F 26, FEV1 medio 67 ± 25%) è stata somministrata per via aerosolica AAT 25 mg al dì per 4 settimane mediante 2 diversi sistemi di nebulizzazione, uno a deposizione bronchiale (35 pazienti) ed uno a deposizione periferica (37 pazienti)

Sono stati valutati, prima e dopo le 4 settimane di terapia, la funzionalità respiratoria e, nell'escreato indotto, i livelli di neutrofili, AAT, citochine proinfiammatorie, frazioni di IgG, attività di elastasi, colonie di *P. aeruginosa*.

Non si sono osservate variazioni della funzionalità respiratoria mentre sull'escreato indotto si è verificato un aumento di AAT ed una riduzione di neutrofili, citochine proinfiammatorie, attività di elastasi, colonie di *P. aeruginosa*.

Nessuna differenza significativa paragonando i risultati del gruppo che ha ricevuto AAT a livello bronchiale rispetto al gruppo trattato con il farmaco a deposizione periferica.

Gli autori concludono che, sebbene non si siano osservati benefici sulla funzione polmonare, la riduzione della flogosi bronchiale potrebbe evidenziarsi prima dei cambiamenti strutturali. La zona di deposizione del farmaco sembra avere un ruolo marginale nella FC.

Becker SS, Rasamny JK, Han JK, Patrie J, Gross CW. Steroid injection for sinonasal polyps: the University of Virginia experience. Am J Rhinol. 2007 Jan-Feb;21(1):64-9.

Scopo: paragonare le complicanze del trattamento chirurgico della poliposi nasale rispetto al trattamento con iniezione di steroidi nei polipi nasali.

Sono stati analizzati i dati relativi a tutti i pazienti trattati per poliposi nasale dal 1994 al 2003 e sono stati identificati 358 pazienti con un follow up medio di 30 mesi. Comorbidità respiratorie: 35% asma, 16% triade da acido acetilsalicilico, 15% fibrosi cistica.

Il 14% ha ricevuto solo trattamento medico, il 19% trattamento medico e iniezione locale di steroidi, il 33% trattamento medico e trattamento chirurgico, il 34% trattamento medico, iniezione locale di steroidi e trattamento chirurgico.

I pazienti che, oltre al trattamento medico, hanno ricevuto iniezione locale di steroidi hanno avuto minor necessità di essere sottoposti a trattamento chirurgico (p<0.001), l'iniezione locale di steroidi ha avuto minori complicanze rispetto

al trattamento chirurgico ($p < 0.001$).

Schmitt-Grohe S, Eickmeier O, Naujoks C, Schubert R, Lentze MJ, Zielen S, Rietschel E. Effects of long-term treatment with Montelukast in mild cystic fibrosis (long term treatment with montelukast in cystic fibrosis). *Respir Med.* 2007 Mar;101(3):684.

Si tratta del proseguimento di uno studio pubblicato dagli stessi autori nel 2002, che evidenziava una riduzione dell'infiammazione eosinofila in pazienti FC trattati per 21 giorni con Montelukast. La terapia è stata proseguita per una media di 5 anni in 15 dei 16 pazienti reclutati per lo studio precedente (M 9 F 6, all'inizio dello studio: età media 8 aa, FEV1 medio 92%, 7 pazienti cronicamente infetti da *P. aeruginosa*). Al termine dello studio non si sono osservate differenze significative, rispetto all'inizio dello studio, per quanto riguarda FEV1 (92% a 93%) ed i livelli di IgE (34 a 49 kU/l) mentre si è osservata una riduzione significativa della conta degli eosinofili (150 a 0, $p < 0.05$), della proteina cationica eosinofila (13 a 8 mg/l, $p < 0.023$) ed un aumento significativo di MEF25 (55 a 89%, $p < 0.012$) che gli autori interpretano come un miglioramento della pervietà delle piccole vie aeree. Infine si è osservata la ripetuta negativizzazione della coltura dell'escreato in 6 dei 7 pazienti cronicamente infetti da *P. aeruginosa*.

Gli autori concludono che Montelukast riduce l'infiammazione eosinofila, sembra prevenire il rimodellamento delle vie aeree (oltre al miglioramento di MEF25 si è osservata stabilità di FEV1 nel corso di 5 anni) e ridurre l'adesività di *P. aeruginosa*, ma occorre uno studio a lungo termine randomizzato, controllato ed in doppio cieco per ottenere risultati conclusivi.

Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy.* 2006 Nov;61(11):1280-9.

Scopo: valutare se nell'ambito della rinosinusite, malattia eterogenea che comprende diverse entità patologiche, lo studio delle cellule e dei mediatori dell'infiammazione può contribuire a differenziare i diversi sottogruppi.

Lo studio è stato condotto su mucosa nasale di 10 pazienti con poliposi nasale (NP), 13 pazienti FC con poliposi nasale (FC-NP), 8 pazienti con rinosinusite cronica senza poliposi (CRS) e 8 controlli sani.

E' stata eseguita colorazione per CD3, CD25, CD68, CD20, mieloperossidasi, CD138, e sono stati dosati eotaxin, IL-1b, IL-2sRa, IL-5, IFNg, IL-8, TGF-b1, TNFa, mieloperossidasi.

CF-NP presentano aumento e attivazione delle cellule T e sono caratterizzati da edema e da predominanza di infiammazione neutrofila.

NP presentano aumento dei markers eosinofili, aumento e attivazione delle cellule T e sono caratterizzati da edema e polarizzazione Th 2 con alti livelli di IL-5 e IgE. CRS sono caratterizzati da polarizzazione Th1 con alti livelli di IFNg, e TGF-b. Gli autori concludono che NP, NP-CF e CRS sono distinte entità patologiche nell'ambito delle malattie sinusali croniche.

Sakano E, Ribeiro AF, Barth L, Neto AC, Ribeiro JD. Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007 Jan;71(1):41-50.

Scopo: correlare l'interessamento rinosinusale, cioè il quadro endoscopico, TC e microbiologico, con il genotipo e la severità della FC. 50 pazienti FC (M 20 F 30, 18 di età compresa tra 2 e 7 aa, 24 tra 8 e 15 aa, 8 di età > 15 aa) sono stati sottoposti a endoscopia rinosinusale, TC ed esame batteriologico delle secrezioni tracheali, orofaringee e del seno mascellare, ricerca delle mutazioni e calcolo del Shwachman score.

La prevalenza della poliposi nasale è risultata 36%, maggiore (62.5%) negli omozigoti deltaF508; la poliposi nasale correla con il genotipo ($p = 0.006$). Shwachman score correla con l'età dei pazienti ma non con il grado di compromissione riscontrato alla TC cranio-sinusale, né con gli altri parametri considerati.

Diabete - a cura di Giovanna Pizzamiglio (Milano)

Navas de Solis MS, Merino Torres JF, Mascarell Martinez I, Pinon Selles F. Lung Transplantation and the Development of Diabetes Mellitus in Adult Patients With Cystic Fibrosis. *Arch Bronconeumol.* 2007 Feb;43(2):86-91.

Il diabete mellito è una frequente complicanza del trapianto di organi solidi; dati attendibili sulla reale incidenza del DM nel periodo post-trapianto non sono disponibili per mancanza di criteri univoci di diagnosi, ma una recente review di 52 lavori riporta un valore di incidenza pari al 13,4%.

Diverso è il quadro osservato nei pazienti FC sottoposti a trapianto bipolmonare: due recenti studi riportano un dato di prevalenza di DM post-LT rispettivamente del 49,4% (28,6% pre-trapianto) e del 56,3%. In questo studio retrospettivo condotto a Valenza su 56 pz FC, si è osservata l'insorgenza di DM in 14/20 pz, tutti con insufficienza pancreatica, sottoposti a LT (4 pz erano già diabetici prima, 2pz sono rimasti normoglicemici). L'effetto tossico degli immunosoppressori sulle beta-cellule pancreatiche sommato all'azione dei corticosteroidi sull'insulinoresistenza sono stati adottati come possibili cofattori nel determinare la comparsa di DM nei pazienti FC trapiantati. Risultati un poco scontati, non sostenuti da adeguata casistica.

Andersen HU, Lanng S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care.* 2006 Dec;29(12):2660-3.

Tra gli articoli recentemente pubblicati sul diabete mellito FC-correlato, questo lavoro del gruppo FC danese merita di essere letto. Per quanto limitato dalla scarsa numerosità della casistica (38 pz FC + 38 controlli affetti da diabete di

tipo 1) è il primo studio che valuta la prevalenza di complicanze del diabete in pazienti FC in terapia con insulina. Sinora sono state pubblicate solo segnalazioni di casi sporadici, ma l'aumento della sopravvivenza della popolazione FC con conseguente aumento del numero di diagnosi di diabete, ha prolungato il periodo di osservazione e di valutazione clinica dei pazienti affetti da diabete.

La retinopatia è stata osservata nel 36% dei pazienti con una storia di diabete da oltre 10 anni e nel 27% dei pazienti FC totali, senza rilevanti differenze tra pazienti sottoposti a trapianto di polmoni e non trapiantati. La prevalenza non si discosta da quella osservata nel gruppo di controllo con simile durata di malattia.

La prevalenza di microalbuminuria, ipertensione, incremento del valore di creatinina è risultata maggiore nel gruppo di pazienti trapiantati; risulta però difficile stabilire l'influenza di altri fattori nefrotossici, principalmente farmaci, come la ciclosporina nei pazienti trapiantati e gli aminoglicosidi nei pazienti non trapiantati.

Casas L, Berry DR, Logan K, Copeland KC, Royall JA. Cystic fibrosis related diabetes in an extremely young patient. *J Cyst Fibros.* 2006 Nov 6; [Epub ahead of print]

Si tratta della segnalazione di un caso di diabete mellito in un bambino FC di soli due anni.

Brazova J, Sismova K, Vavrova V, Bartosova J, Macek M Jr, Lauschman H, Sediva A. Polymorphisms of TGF-beta1 in cystic fibrosis patients. *Clin Immunol.* 2006 Dec;121(3):350-7. Epub 2006 Oct 18.

Nessuna correlazione è stata dimostrata tra gravità della malattia respiratoria e un particolare polimorfismo del TGF-beta1, tuttavia l'associazione del genotipo TT (codone 10)/GG (codone 25) è stata osservata con maggior frequenza nella epatopatia FC- correlata e nel diabete FC-correlato.

A. Battezzati, P.M. Battezzati, D. Costantini, M. Seia, L. Zazzeron, M.C. Russo, V. Daccò, S. Bertoli, A. Crosignani, C. Colombo. Spontaneous hypoglycemia in patients with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol.* 2007 Mar;156(3):369-376.

Una difettosa secrezione di insulina e, meno probabilmente, la presenza di insulinoresistenza sono alla base dell'insorgenza di diabete mellito in FC; un ruolo del CFTR sul malfunzionamento delle cellule beta-pancreatiche è stato per ora solo ipotizzato. L'ipoglicemia spontanea a digiuno o reattiva a seguito di OGTT è un fenomeno frequentemente descritto in FC. In questo studio si è cercato di mettere a fuoco questo problema.

Conclusioni: 1) l'ipoglicemia spontanea a digiuno sembra dipendere da un inappropriato controllo della secrezione di insulina in pz portatori di mutazioni di classe I. 2) un basso valore di glicemia a digiuno non esclude la presenza di IGT o di DM.

Mekeel KL, Langham MR Jr, Gonzales Perralta R, Reed A, Hemming AW. Combined en bloc liver pancreas transplantation for children with CF. *Liver transpl.* 2007 Mar;13(3):406-9

Dati incoraggianti giungono dalla Florida: in questo studio osservazionale, condotto su una casistica molto limitata (9 pazienti), si sottolineano i vantaggi del trapianto combinato fegato/pancreas rispetto al trapianto di solo fegato in pazienti FC con cirrosi avanzata, insufficienza pancreatica e diabete, tanto da proporlo anche per i pazienti che, in fase pre-trapianto, non hanno ancora manifestato il diabete.

Baker EH, Clark N, Brennan AL, Fisher DA, Gyi KM, Hodson ME, Philips BJ, Baines DL, Wood DM. Hyperglycemia and cystic fibrosis alter respiratory fluid glucose concentrations estimated by breath condensate analysis.

J Appl Physiol. 2007 Feb 15

La tecnica dell'esalato/condensato come strumento utile per determinare, tramite cromatografia, la concentrazione di glucosio nel fluido bronchiale. Una maggior concentrazione di glucosio in questo fluido rispetto alla norma è descritta, e confermata in questo studio, in caso di infiammazione e di iperglicemia. È il primo passo per conoscere meglio questo fenomeno e la sua eventuale relazione con l'infezione broncopulmonare in FC.

Riproduzione e infertilità- a cura di Giovanna Pizzamiglio (Milano)

Wexler ID, Johannesson M, Edenborough FP, Sufian BS, Kerem E. Pregnancy and chronic progressive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 15;175(4):300-5. Epub 2006 Nov 16.

Un'approfondita disamina sul conflitto etico che può contrapporre medico e paziente affetta da FC che vuole intraprendere una gravidanza, con la proposta di un percorso a tappe da percorrere insieme per costituire una "alleanza terapeutica" basata su un processo decisionale condiviso.

Un argomento di emergente attualità trattato con equilibrio e sensibilità: da leggere.

Gotz I, Gotz M. How and why parents change their attitudes to prenatal diagnosis. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2006 Apr;11(2):293-300.

Si tratta di un'analisi psicologica dei comportamenti e delle difficoltà delle coppie che hanno avuto un figlio affetto da FC di fronte ad una nuova gravidanza: le incertezze e lo stress che nascono dalla possibilità di una diagnosi prenatale.

Mantovani V, Garagnani P, Selva P, Rossi et al. Simple Method for Haplotyping the Poly(TG) Repeat in Individuals Carrying the IVS8 5T Allele in the CFTR Gene. *Clin Chem.* 2007 Jan 18; [Epub ahead of print]

L'Unità di Genetica Medica dell'Ospedale S. Orsola-Malpighi propone una metodica semplice e accurata per studiare il polimorfismo 5T: solo per addetti ai lavori!

Osteoporosi - a cura di Giovanna Pizzamiglio (Milano)

Rossini M, Viapiana O, Del Marco A, de Terlizzi F, Gatti D, Adami S. Quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis: correlation with bone mineral density and risk of vertebral fractures. *Calcif Tissue Int.* 2007 Jan;80(1):44-9. Epub 2007 Jan 4.

La tradizionale tecnica di DXA vs una metodica quantitativa con ultrasuoni per valutare il rischio di fratture. Le due metodiche a confronto su un'ampia casistica danno risultati sovrapponibili sui parametri ossei senza però distinguere i pazienti con fratture vertebrali da quelli senza fratture, unica eccezione la valutazione quantitativa con US a livello della falange: essa sembra in grado di discriminare i pazienti con fratture vertebrali sulla base di alterazioni qualitative del tessuto osseo.

Boyle MP. Update on maintaining bone health in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2006 Nov;12(6):453-8.

Si tratta di una review che si propone di riassumere le migliori modalità di diagnosi, monitoraggio e cure per preservare un corretto metabolismo osseo e di illustrare i diversi fattori che contribuiscono all'impoverimento della massa ossea.

Castellani C, Malerba G, Sangalli A, Delmarco A, Petrelli E, Rossini M, Assael BM, Mottes M The genetic background of osteoporosis in cystic fibrosis: association analysis with polymorphic markers in four candidates genes. *J Cyst Fibros.* 2006 Dec;5(4): 229-35

Quattro geni associati al metabolismo osseo sono stati presi in considerazione in 82 pazienti (15 con BMD normale, 46 osteopenici e 21 osteoporotici). Solo uno di essi, (recettore alfa per gli estrogeni – ESR1) potrebbe influire sull'espressione fenotipica del metabolismo osseo nella fibrosi cistica.

Genetica - a cura di Donatello Salvatore (Potenza)

Grangeia A, et al. Molecular characterization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in congenital absence of the vas deferens. *Genet Med.* 2007 Mar;9(3):163-172.

Studio di screening sistematico delle mutazioni del gene CFTR su 45 pazienti con CBAVD. Con questa modalità gli autori riferiscono di riuscire ad identificare almeno una mutazione in tutti i pazienti, ma con addirittura 42/45 pazienti in cui si identificavano 2 mutazioni e, tra queste, anche delezioni di grosse dimensioni.

Lebo RV, Grody WW. Variable Penetrance And Expressivity of The Splice Altering 5T Sequence in The Cystic Fibrosis Gene. *Genet Test.* 2007 Spring;11(1):32-44.

Questo lavoro è un interessante review sul problema e sul significato del "5T" in pazienti CBAVD ed in pazienti e feti con sintomi che possano richiamare la FC.

Scotet V, Audrezet MP et al "Immunoreactive trypsin /DNA newborn screening for cystic fibrosis :should the R117H variant be included in CFTR mutation panels? *Pediatrics* 2006 Nov;118(5):e1253-9 .Epub 2006 Oct 2

Ren CL. Pulmonary manifestations in deltaF508/R117H. *Pediatrics.* 2007 Mar;119(3):647; author reply 647-8.

Questi lavori guardano il problema della mutazione R117H giungendo a conclusioni diverse relative all'espressione clinica dei pazienti che hanno questa mutazione nel loro genotipo. Un problema ancora aperto e di difficile interpretazione in sede di consulenza.

Wilschanski M, et al. Mutations in the Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Gene and in vivo Transepithelial Potentials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:787-794

In questo studio condotto da ricercatori canadesi ed israeliani si è voluto esaminare la relazione fra genotipo e misure in vivo della disfunzione del canale CFTR attraverso test del sudore e differenza di potenziale nasale.

Sono stati studiati soggetti sani, eterozigoti obbligati (1 mutazione CFTR), soggetti con assenza congenita dei vasi deferenti (CBAVD) che avessero 0, 1 o 2 mutazioni CFTR, pazienti CF con sufficienza pancreatica (CF PS) e pazienti CF con insufficienza pancreatica (CF PI) (tutti con due mutazioni). Gli autori osservano uno spettro di funzione CFTR che varia via via dal normale verso il patologico passando attraverso le varie categorie di individui prima specificati, con una discreta sovrapposizione di valori tra 2 categorie vicine (normali ed eterozigoti verso CBAVD e CBAVD verso CF PS e PI). Gli autori concludono che la disfunzione CFTR è legata al numero ed alla severità delle mutazioni presenti. Si sottolinea in particolare la difficoltà di fare diagnosi od escluderla in numerosi soggetti con fenotipi CFTR – associati.

McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* 2006 Nov;130(5):1441-7.

Studio tratto dal Registro Americano, includente tutti i pazienti arruolati fra il 1993 ed il 2002 (15651 pazienti). Si è provato a classificare i pazienti in categorie ad "alto rischio" ed a "basso rischio" in base al tipo di mutazioni presenti ed a valutare se tale distinzione offriva informazioni predittive sulla sopravvivenza dei pazienti stessi.

Sims EJ, et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007;119:19-28

Studio inglese in cui si comparano esiti e trattamento di pazienti screenati e pazienti diagnosticati per sintomi precocemente (ileo da meconio e diagnosi nei primi 2 mesi di vita) o tardivamente (dopo i 2 mesi di vita). Vengono inclusi

solo pazienti omozigoti per F508del di età compresa fra 1 e 10 anni.

I risultati fondamentali sono: i pazienti screenati erano più alti, avevano un punteggio clinico più alto, ricevevano meno terapie prolungate rispetto alla coorte dei soggetti con diagnosi tardiva. Tuttavia non si rilevavano differenze significative nella funzionalità respiratoria. Viceversa, non si rilevava differenza sul piano nutrizionale o in quello dell'intensità di terapie tra gli screenati e i pazienti con diagnosi clinica precoce.

La conclusione più importante è che l'età di 2 mesi per porre la diagnosi sembra influenzare la prognosi nei soggetti con diagnosi precoce rispetto a quella nei soggetti con diagnosi tardiva.

Nutrizione - a cura di Maria Lucia Furnari (Palermo)

Smyth R, Walters S. ORAL CALORIE SUPPLEMENTS FOR CISTIC FIBROSIS. *Cochrane Database for cystic fibrosis* 2007 Jan 24

Revisione della Cochrane che rivede un po' la modalità di supplementazione calorica in FC. Su 18 trials ne sono stati inclusi 3 per un totale di 131 pazienti.

Conclude che la supplementazione orale calorica non conferisce un beneficio nutrizionale addizionale per i pz con una malnutrizione moderata. Essi possono essere usati (i supplementi nutrizionali) ma non devono essere considerati come essenziali. E' necessario che ci siano poi ulteriori studi per stabilire il ruolo dei supplementi proteici orali per un vantaggio a breve termine in pazienti FC, nella riduzione acuta del peso corporeo e per il management nutrizionale di adulti FC con malattia polmonare avanzata.

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

Cantin AM, Bacon M, Berthiaume Y. Mechanical airway clearance using the frequencer electro-acoustical transducer in cystic fibrosis. *Clin Invest Med.* 2006 Jun;29(3):159-65.

Lagerkvist AL, Sten GM, Redfors SB, Lindblad AG, Hjalmarson O. Immediate changes in blood-gas tensions during chest physiotherapy with positive expiratory pressure and oscillating positive expiratory pressure in patients with cystic fibrosis. *Respir Care.* 2006 Oct;51(10):1154-61.

Questo studio, condotto su 15 pazienti fibrocistici (tra 6.9 anni e 21.5 anni), compara l'effetto immediato, della fisioterapia respiratoria eseguita con PEP contro la pressione espiratoria positiva oscillatoria, sulle variazioni dei gas ematici misurati con un sensore transcutaneo.

I trattamenti furono randomizzati ed eseguiti in due diversi momenti a 8 settimane di distanza. I risultati mostrarono una tendenza transitoria all'aumento della O₂ ed al decremento della CO₂ durante l'uso di queste tecniche anche se non consistente. Nel confrontare le due tecniche gli autori hanno osservato una variazione maggiore dei valori suddetti nell'uso della pep oscillatoria, essi pertanto concludono che l'iperventilazione ottenuta con l'uso di tale tecnica può ridurre i tempi di trattamento.

Placidi G, Cornacchia M, Polese G, Zanolla L, Assael BM, Braggion C. Chest physiotherapy with positive airway pressure: a pilot study of short-term effects on sputum clearance in patients with cystic fibrosis and severe airway obstruction. *Respir Care.* 2006 Oct;51(10):1145-53.

In questo studio, a breve termine controllato randomizzato, gli autori comparano il volume di secrezioni espettorate in tecniche come la PEP mask, la CPAP e la NIV e l'esecuzione della sola tosse assistita utilizzata come tecnica di controllo su 17 pazienti fibrocistici con danno severo. Tutti i pazienti utilizzavano ogni tecnica per 2 giorni consecutivi per 40 min. e veniva proposto loro una soggettiva valutazione di efficacia e tollerabilità delle varie tecniche. Gli obiettivi primari erano la valutazione del peso umido e secco dell'espettorato raccolto, inoltre venivano registrati il n. di colpi di tosse ed alla fine di ogni tecnica veniva valutato l'effetto sulla spirometria e sulla saturazione di O₂.

Gli autori concludono che non vi sono differenze statisticamente significative riguardo al peso secco dell'espettorato tra le varie tecniche mentre con la PEP mask vi era una significativa differenza nel peso umido, maggiore rispetto alle altre tecniche. Tale differenza diventava non significativa se considerati il maggior numero di colpi di tosse ottenuti con la PEP rispetto alle altre tecniche. Non venivano registrate differenze spirometriche né di saturazione di O₂ ed alla valutazione soggettiva la PEP mask risultava più stancante delle altre tecniche. Un articolo da leggere soprattutto per l'interessante discussione.

Indagine conoscitiva sulla situazione lavorativa degli adulti affetti da fibrosi cistica

Maria Alice Monti (Milano), Donatella Fogazza (Palermo)
Commissione Adulti della SIFC

La Commissione per gli Adulti della Società Italiana Fibrosi Cistica (*) – nell'estate-autunno 2006 - si è fatta promotrice, con il supporto della Lega Italiana per la Fibrosi Cistica, di una indagine conoscitiva a livello nazionale sulla situazione lavorativa degli adulti affetti da fibrosi cistica (FC) presentata in sintesi su *Orizzonti*, 2006; 2 (2), 11.

Ha risposto all'iniziativa il 52,46% dei soggetti arruolati dai Centri FC: dei 1395 questionari distribuiti ai Centri e Servizi di Supporto, che hanno aderito all'iniziativa (Fig.1), quelli compilati e restituiti a Donatella Fogazza - assistente sociale di Palermo che si è accollata l'onere di raccogliere ed elaborare i dati - sono stati ben 772

Una percentuale così elevata di risposte denota che i pazienti hanno accolto favorevolmente questa iniziativa come testimonianza di interesse degli operatori FC - impegnati a vario titolo nella cura e nell'assistenza dei pazienti - alle difficoltà connesse con l'esigenza di trovare un lavoro che possa conciliare l'impegno quotidiano di cura della malattia cronica con l'esigenza di essere dei soggetti "normali". Infatti le capacità lavorative e progettuali delle persone affette da FC - nella maggior parte dei casi - non sono diverse da quelle dei coetanei e, proprio grazie all'ingresso nel mondo del lavoro, molti pazienti affermano di sentirsi maggiormente stimolati e motivati alle cure. . (*)

In questa sede esponiamo i risultati preliminari dell'indagine relativa ai questionari pervenuti alla Commissione entro il 10.11.2006, in parte già illustrati nel novembre 2006 al Congresso SIFC.

Si precisa che non tutti i pazienti hanno risposto a tutte le domande del questionario perciò i totali si riferiscono al numero dei soggetti che hanno compilato quella sezione. Nelle figure sono riportate la distribuzione geografica dei pazienti che hanno risposto al



questionario (Fig.2), la suddivisione per fasce di età (Fig.3), lo stato civile (Fig.4-5) ed il titolo di studio conseguito (Fig.6), che risulta più elevato rispetto alla media nazionale riportata dai dati ISTAT 2006.

fig. 2

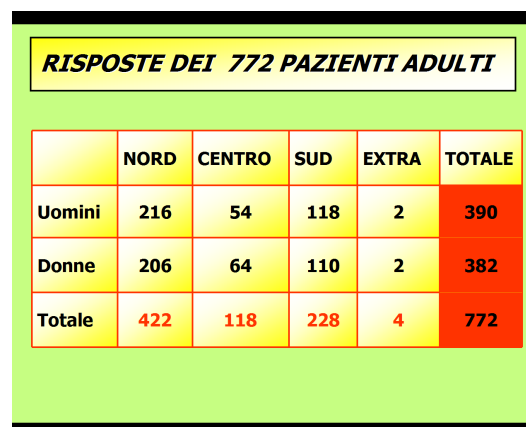
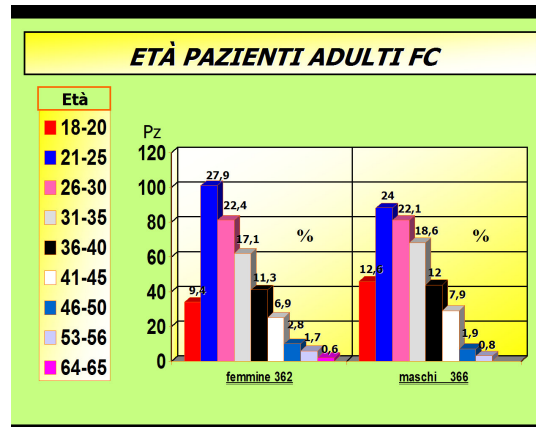


fig. 3



Nella popolazione generale, infatti, la quota di persone con qualifica o diploma di scuola secondaria superiore è pari al 31,9% e quella in possesso di titolo universitario è del 9,1%; nella popolazione FC invece i soggetti i diplomati sono oltre il 50% ed i laureati tra l'11 e il 17 % a seconda delle zone d'Italia, con piccole differenze percentuali tra maschi e femmine.

Nel nostro questionario abbiamo riservato ampio spazio alla situazione occupazionale, alle relative modalità di assunzione, alla possibilità e alla scelta di usufruire delle agevolazioni previste per legge per l'inserimento nelle attività produttive dei soggetti portatori di malattia cronica, perchè la possibilità di svolgere un'attività lavorativa è di grande importanza per tutti, "sani" o "malati", e consente di ottenere una adeguata integrazione sociale. La mancanza di attività lavorativa non

influisce negativamente solo sullo stato economico ma può limitare anche l'indipendenza dell'individuo, le interazioni sociali e talora il senso di autostima.

Lavorare è molto importante anche per le persone affette da patologia cronica, le cui capacità lavorative e progettuali, nella maggior parte dei casi, non sono affatto diverse, anzi a volte superiori rispetto a quelle dei coetanei. Il lavoro, soprattutto se adatto al soggetto, diventa un elemento fondamentale di stimolo vitale e di motivazione alle cure.

I dati del nostro questionario dimostrano che la maggioranza dei soggetti sono occupati nel mercato del lavoro: il 61,3% degli uomini ed il 43,5% delle donne (Fig.7).

I soggetti occupati sono 405. La distribuzione territoriale (Fig.8), come prevedibile, è molto differente nelle varie zone d'Italia: al nord 285 su 422 adulti (68%) sono impegnati in attività produttive, al centro gli occupati sono 55 su 118 (47%), al sud 65 su 228 (29%).

Nonostante i dati indubbiamente confortanti sull'occupazione trovare un lavoro per un soggetto affetto da FC è in generale una cosa non facile da realizzare, soprattutto non è ugualmente facile nelle diverse realtà territoriali italiane. Lavorare diventa ancora più difficile se si devono necessariamente conciliare i tempi di cura con i tempi lavorativi o di studio.

fig. 4

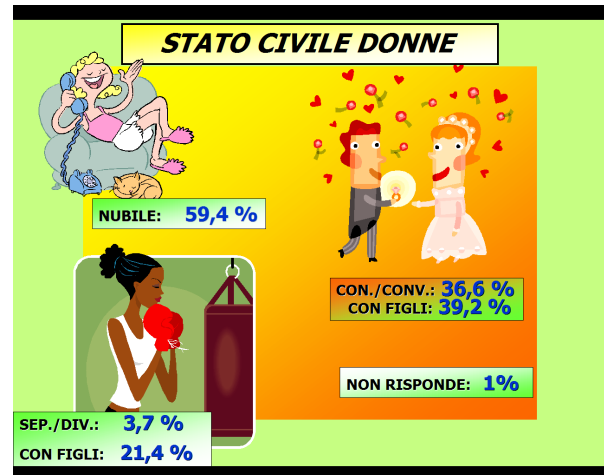


fig. 5

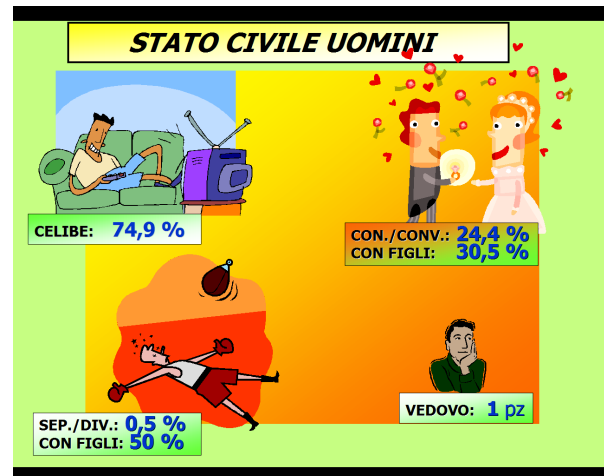


fig. 6

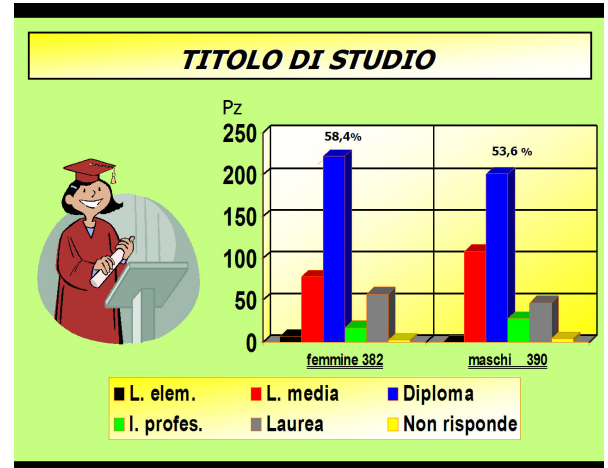
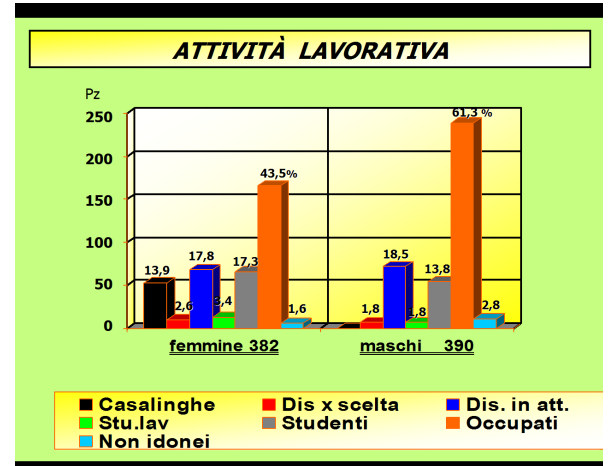


fig. 7



Le leggi italiane prevedono però agevolazioni e vantaggi per i soggetti portatori di malattie croniche. Il questionario, alla sezione “Agevolazioni”, ha inteso appunto approfondire se i pazienti con FC utilizzano tali facilitazioni. L’84,6%, dei soggetti che hanno risposto, è stato riconosciuto **invalido civile** cioè soggetto affetto da minorazioni congenite o acquisite anche a carattere progressivo che, in base alle norme contenute nella L. 118/71 e successive modificazioni, ha subito una riduzione delle capacità lavorative non inferiore ad un terzo. Dalle risposte tuttavia emerge che solo il 46,42% dei soggetti lavoratori è stato assunto come invalido civile. Di contro, sorprende piacevolmente che ben l’83,51% sia stato assunto a tempo indeterminato e le percentuali relative ai dati territoriali non si discostano granché tra loro, anzi evidenziano una leggera prevalenza di lavoratori assunti a tempo indeterminato nelle zone del centro e del sud (Fig 9-10)

La tipologia lavorativa più frequente (Fig.11) è quella di tipo impiegatizio con una percentuale del 35,31% sul totale degli occupati. I pazienti FC non mancano di intraprendenza: ben il 15% ha un lavoro autonomo, che consente loro di conciliare la soddisfazione economica e personale, con la flessibilità negli orari, l’organizzazione del lavoro: quindi, in ultima analisi, la possibilità di conciliare lavoro ed esigenze curative, con una percezione di qualità di vita abbastanza soddisfacente.

Relativamente alla “questione lavoro”, le leggi italiane riservano ulteriori benefici ai soggetti con malattia cronica impegnati in attività lavorative. Le attuali norme sulla **disabilità** (L. 68/99 e successive modificazioni) intendono infatti valorizzare le capacità lavorative residue delle persone considerate disabili, nel tentativo di abbandonare la logica burocratico/assistenziale delle precedenti disposizioni, a favore di un’impostazione basata sul concetto di collocamento mirato ossia **sul principio dell’uomo giusto al posto giusto**. Tuttavia può beneficiare delle agevolazioni lavorative solo chi ha ottenuto il riconoscimento di handicap grave, secondo quanto specificato dalla L.104/92. Il **riconoscimento di handicap** - definito secondo l’articolo 3 della

fig. 8

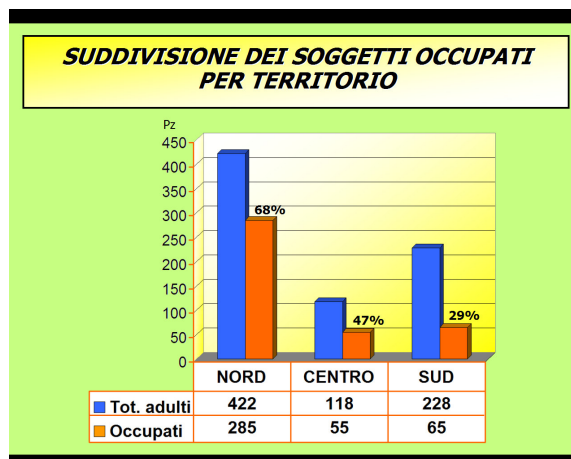


fig. 9

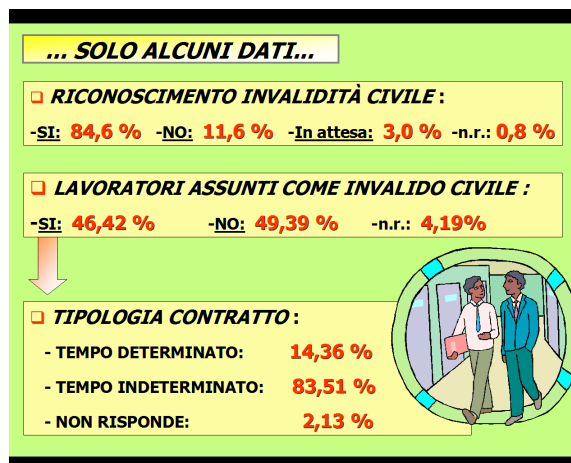


fig. 10

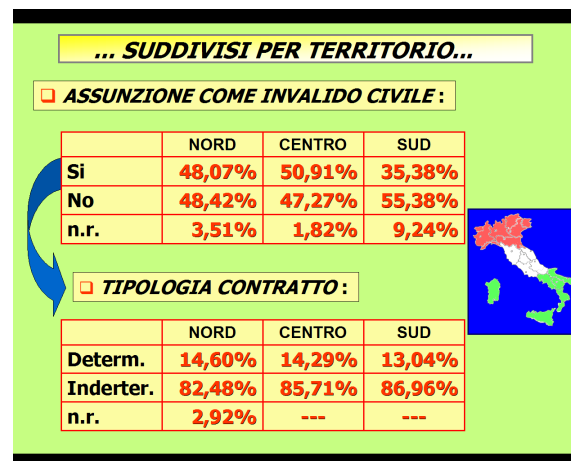


fig. 11



legge sopraccitata - prevede infatti agevolazioni differenti a seconda se si è riconosciuti "semplicemente portatori di handicap" (**comma 1**) o "portatori di handicap grave" (**comma 3**). Chi ha ottenuto il **comma 1** ha diritto di scegliere, ove possibile, la sede di lavoro più vicina al proprio domicilio e diritto a rifiutare il trasferimento in altra sede. Chi ha ottenuto il **comma 3** può usufruire in aggiunta di due ore di permesso orario giornaliero o - in alternativa - di tre giorni di permesso mensile, entrambe le possibilità coperte da contribuzione figurativa. I dati del questionario mostrano che solo il 47,29% dei soggetti ha richiesto il riconoscimento dell'handicap (Fig.12). Tra gli occupati che lo hanno richiesto ben il 63,13% ha ottenuto il riconoscimento di handicap grave e fra questi il 73,6 % usufruisce dei benefici previsti (permessi mensili, orari o entrambi), mentre un 16,8 % non chiede di usufruirne (fig.13).

Dal questionario emerge che molti pazienti non intendono beneficiare dei vantaggi loro riservati dalle leggi italiane adducendo motivazioni varie che, al di là delle affermazioni soggettive, sono molto interessanti perchè lasciano spazio a varie ipotesi interpretative. (Fig.14).

Concludiamo questo breve report sui risultati dell'indagine lavorativa dei pz adulti FC riportando il commento di un paziente: "Il vostro impegno nei nostri riguardi ci stimola a proseguire con maggiore fiducia. Sapere che qualcun altro, oltre le nostre famiglie, si preoccupa dei nostri problemi non ti fa sentire solo. Grazie!".

fig. 12

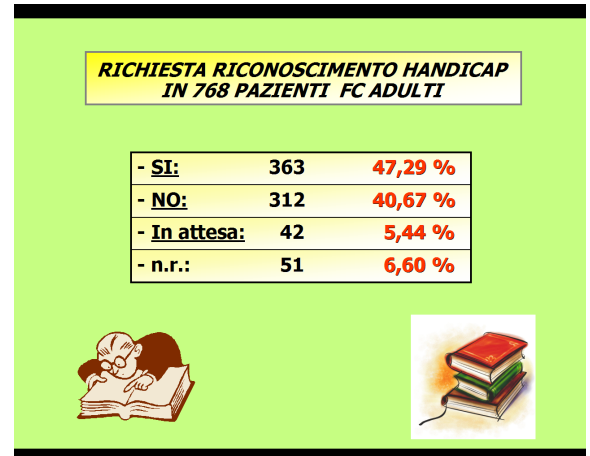


fig. 13

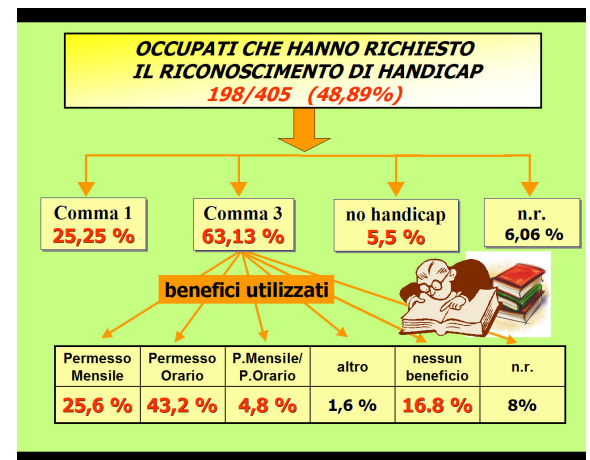
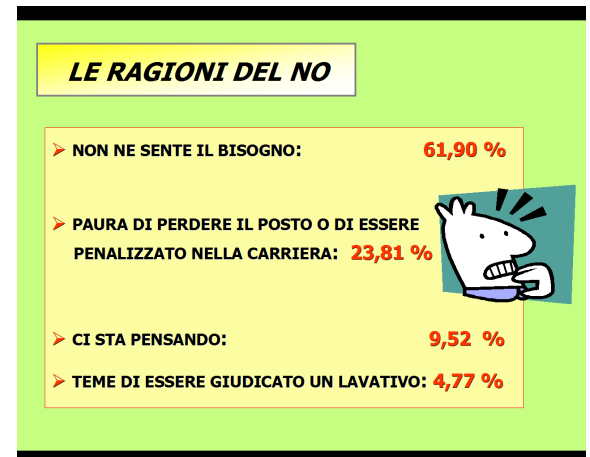


fig. 14



Commissione Adulti della SIFC

M.A.Monti (MI Adulti), coordinatrice

G.DeGrandis (MI Adulti),

B.Assael (VR),

B.Messore (TO Adulti),

S.Quattrucci (RM),

V.Carnovale (NA Adulti),

M.Furriolo (CZ),

M.Furnari

D.Fogazza (PA)

La posizione della SIFC sul Registro FC

Comunicato dell'CD ai Soci, ai Responsabili dei Centri e Servizi di cura, alla LIFC ed alle Associazioni Regionali FC

Firenze, 18 Marzo 2007

La storia del Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) in questi ultimi 3 anni è fitta di avvenimenti, che segnano la volontà di molti di rinnovarlo, migliorarne la struttura e la produzione scientifica. Il dibattito spesso acceso sul RIFC è il segno che esso rappresenta un punto saldo e fondamentale per la comunità FC. I passaggi fondamentali della storia di questi 3 anni sono i seguenti:

- **Ottobre 04:** L'Assemblea dei Direttori decide che il RIFC diventi una struttura permanente della SIFC, con una sua autonomia organizzativa, stabilita da un regolamento.
- **Luglio 05** (Meeting del RIFC): il Regolamento del RIFC è operativo. Si assumono tre impegni: a) utilizzare la cartella clinica informatizzata "Camilla" per la raccolta dei dati da utilizzare per il RIFC; b) completare la raccolta dei dati per il periodo 2000-2004; c) formare operatori dei Centri sull'epidemiologia ed i registri di patologia.
- **Luglio-Ottobre 05:** la LIFC finanzia il completamento della raccolta dei dati dal 2000 al 2004. La FFC finanzia un percorso formativo (2006-07) per la formazione degli operatori dei Centri. La Dompè dà supporto ad un progetto (2006) per la diffusione di "Camilla" nei Centri e per creare le basi per la raccolta via web dei dati del RIFC.
- **Luglio-Agosto 06:** dibattito sulla titolarità dei dati raccolti dal RIFC e sulle modalità del loro trattamento per aderire alla normativa sulla privacy.
- **Ottobre-Novembre 06:** A. Bossi, responsabile del RIFC, restituisce i dati ai Centri e fa sua la proposta avanzata di costituire uno "Studio Epidemiologico sulla FC", esterno alla SIFC, a cui i Centri, titolari dei dati, possono aderire. Questa soluzione permetterebbe di superare il problema della titolarità dei dati, trattandosi di uno studio epidemiologico, al quale i Centri aderirebbero dopo consenso dei rispettivi Comitati Etici. La SIFC propone di esplorare la possibilità di collocare il RIFC presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Vengono diffusi i dati clinici del RIFC fino al 2004.
- **Gennaio 07:** la LIFC propone alla SIFC che il RIFC sia collocato nell'IERFC ed offre la disponibilità per finanziarlo. La SIFC replica che ha già avviato i contatti con l'ISS.
- **Marzo 07:** una delegazione della SIFC incontra i responsabili dell'ISS per un incontro preliminare e comunica il progetto ai Direttori dei Centri. La LIFC diffonde la sua proposta di finanziare lo "Studio Epidemiologico sulla FC" inserendolo nell'IERFC: lo studio includerebbe i dati del RIFC dal 1988.

Perché la SIFC propone di inserire il RIFC nell'ISS?

L'ISS ha tra i suoi fini istituzionali quello di promuovere e gestire registri di patologia. Nella nostra ipotesi l'ISS può perciò rappresentare l'ente giuridico, che istituisce il RIFC e dove i dati sono inviati e conservati, sulla base della legislazione che tutela la privacy. Il Ministero della Salute potrebbe fare riferimento diretto all'ISS per i dati relativi alla distribuzione regionale dei pazienti per poter adempiere alla distribuzione dei fondi per lo sviluppo dei Centri (Legge n. 548). L'ISS è un organismo sopra le parti ed autorevole, al quale i Centri fanno riferimento per una collocazione definitiva del RIFC, che diventa indipendente da tutti gli altri organismi ed enti, comitati etici e SIFC compresi. Il RIFC rimane così ben definito come registro di patologia e perciò nel suo obiettivo prevalente di fornire una "fotografia" della situazione nazionale e/o regionale, a cui far riferimento per migliorare l'assistenza e promuovere la ricerca.

La fruibilità dei dati da parte dei Centri (valutazione dell'efficacia dell'assistenza e promozione della ricerca) può essere garantita collegando all'ISS un organismo tecnico-scientifico, diretto da una rappresentanza dei Centri, che dovrebbe includere una segreteria, consulenti di statistica-epidemiologia e di informatica. La competenza informatica dovrebbe essere finalizzata a costruire il data-base centrale, situato presso l'ISS, ad aggiornarlo periodicamente, raccogliendo e verificando nella loro qualità i dati anagrafico-clinici dei pazienti, resi anonimi ed estratti via web dalla cartella clinica informatizzata ("Camilla"), a disposizione dei Centri. L'organismo tecnico-scientifico è interfaccia con la comunità FC per produrre dei report finalizzati, realizzare progetti di ricerca epidemiologica e/o analisi dei dati finalizzate ad orientare progetti di ricerca multicentrica o a migliorare l'assistenza.

Il finanziamento del RIFC dovrebbe provenire da fonti multiple: ciò garantirebbe che esso rappresenti effettivamente uno strumento di tutta la comunità FC.

Questa è l'ipotesi di lavoro che stiamo cercando di perseguire e che proponiamo anche alla LIFC. La SIFC svolge in questa fase il ruolo di proponente un progetto di rifondazione del RIFC. Crediamo che ora la parola debba andare ai veri protagonisti del RIFC, i Centri.

Il Presidente della SIFC, a nome del CD

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Cystic Fibrosis and Osteoporosis - M.L. Bianchi	2
The evolution of CF care in Italy - G. Mastella	6
National survey of E-N-T problems in CF people - M. Di Cicco	11
Comments on recent CF scientific literature - the Editorial Board	16
National Survey on occupation of CF Adults - M.A. Monti, D. Fogazza	23
From the ICFS Board	27

Published by the Editorial Committee of the Italian CF Society

Editor-in-Chief

Donatello Salvatore

Editorial Board

Michele D'Andria

Filippo Festini

Bianca Grosso

Maria Lucia Furnari

Giovanna Pizzamiglio

Sergio Zuffo

Graphic project and editing

Filippo Festini

The Italian Cystic Fibrosis Society

President: Cesare Braggion

Vice-President: Massimo Conese

Secretary: Valeria Raia

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

Via del Bene 4, 37131 Verona

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

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

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

www.sifc.it



Volume 3, Issue 2 - April 28, 2007