

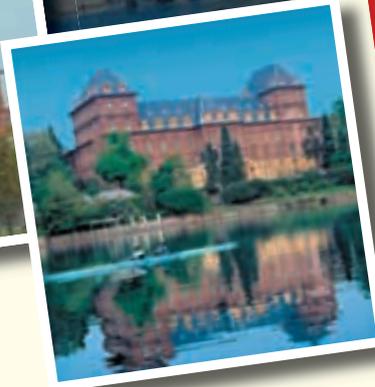
Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

XIV CONGRESSO ITALIANO DELLA FIBROSI CISTICA IV CONGRESSO NAZIONALE SIFC

Torino, 27 - 29 novembre 2008

Politecnico di Torino
Aula Magna
Corso Duca degli Abruzzi, 24
10129 Torino



Speciale

Riassunti Congresso

fif
SIFC

Volume 4, Numero 1 - Dicembre 2008

fif
SIFC

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Published by the Editorial Committee of the Italian CF Society

Editor-in-Chief

Cesare Braggion

Editorial Board

Ermanno Baldo

Lorella Bergamin

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Luigi Vieni

Luigi Ratclif

Mirco Ros

The Italian Cystic Fibrosis Society

President: Carla Colombo

Board Members: Silvana Ballarin, Valeria Casavola, Angelo Cosimi, Vincenzina Lucidi,
Giuseppe Magazzù, Teresa Repetto, Sergio Zuffo.

email: sifc@sifc.it; segreteria@sifc.it

Postal account n. 63 40 64 25 in the name of Società Italiana Fibrosi Cistica SIFC,
via L.Temolo 4, Milano

Administrative headquarters: Via L. Temolo 4 - 20126 Milano

Tel. 02/45498282 (int. 303) Fax 02/45498199

CF 97367700586

www.sifc.it



XIV CONGRESSO ITALIANO DELLA FIBROSI CISTICA

IV CONGRESSO NAZIONALE SIFC

M A

Torino, 27 - 29 novembre 2008

Politecnico di Torino
Aula Magna
Corso Duca degli Abruzzi, 24
10129 Torino

WORKSHOP GRUPPO PROFESSIONALE DEI MICROBIOLOGI

Coordinatore: G. Manno (Genova)

Ore 9,30

L'evoluzione della tassonomia del Burkholderia cepacia- complex: implicazioni nella diagnostica microbiologica e nel controllo dell'infezione in Fibrosi Cistica
A. Bevivino (Roma)

Il controllo di qualità microbiologico dell'EuroCareCF
S. Campana (Firenze)

Associazioni antibiotiche : metodologie, attualità e limiti
F. Favari (Verona)

Batteri anaerobi in Fibrosi Cistica
G. Manno (Genova)

Ricerca rapida molecolare diretta di Pseudomonas aeruginosa in campioni delle vie aeree in FC
L. Cariani (Milano)

Epidemiologia molecolare di Pseudomonas aeruginosa in pazienti con FC in Italia e confronto con i dati europei
P. Morelli (Genova)

Discussione e proposte

I PROBLEMI EMERGENTI NELLA GESTIONE DELLA FASE TERMINALE

MATTINA

Moderatori: E. Bignamini (Torino), F. Alatri (Roma)

Ore 9,30 **Cure alla persona malata e accanimento terapeutico**
G. Mastella (Verona)

Ore 9,50 **Focalizzare i problemi emergenti**
T. Repetto (Firenze)

Ore 10,10 **Sintomi da trattare in fase avanzata e in fase terminale**
B. Messori (Torino)

Ore 10,30 **Il trattamento farmacologico dei sintomi della fase avanzata di malattia**
S. Lijoi (Torino)

Ore 10,50 **Uso della NIV in FC come palliazione**
F. Racca (Torino)

Ore 11,10 **Discussione**

Ore 12,00 **Il trattamento intensivo in attesa del trapianto polmonare**
V.M. Ranieri (Torino)

Ore 12,20 **Intervento intensivo invasivo e successo del trapianto polmonare**
M. Rinaldi (Torino)

WORKSHOP

Giovedì 27 Novembre

RESUALE Giovedì 27 Novembre

POMERIGGIO

Moderatori: C. Colombo (Milano), S. Quattrucci (Roma)

Ore 14,00 **Problematiche etiche di fine vita**
(Il nuovo codice deontologico, Le direttive anticipate)
M. Mori (Torino)

Ore 14,20 **Il trattamento non farmacologico**
(rilassamento/ipnosi)
S. Caprilli (Firenze)

Ore 14,40 **Il tempo della comunicazione come tempo di cura**
P. Morino (Firenze)

Ore 15,00 **...e l'equipe curante?**
P. Catastini (Firenze)

Ore 15,20 **L'accompagnamento**
S. Ballarin (Verona)

Ore 15,40 **Discussione**

Ore 16,00 **TAVOLA ROTONDA**

Confrontiamoci Sui Temi Trattati

Moderatori: M.A. Monti (Milano), T. Repetto (Firenze)

V.M. Ranieri (Anestesista)
M. Mori (Bioeticista)
P. Morino (Palliativista)
M. Rinaldi (Trapiantologo)

**UPDATE ON PULMONARY DISEASE
AGGIORNAMENTO SULLA MALATTIA POLMONARE**

**Mechanisms of CF lung disease
Meccanismi della malattia polmonare in Fibrosi Cistica**
Moderatori: F. Ratjen (Toronto, Canada), V. De Rose (Torino)

Ore 9,00 **Mechanisms of airway inflammation
Meccanismi dell'inflamazione delle vie aeree**
V. De Rose (Torino)

Ore 9,30 **Infection in CF: early detection / Infezione in FC: diagnosi precoce**
F. Ratjen (Toronto, Canada)

Ore 10,00 **Host - pathogen interactions / Interazioni ospite-patogeno**
E. Gulbins (Tuebingen, Germany)

Ore 10,30 **Lesson from animal models / Evidenze dai modelli animali**
B.J. Scholte (Rotterdam, The Netherlands)

Ore 11,00 **How to monitor airway inflammation in CF lung disease
Il monitoraggio dell'inflamazione bronchiale**
J. Davies (London, UK)

Pulmonary infections / Infezioni polmonari
Moderatori: P.A. Tovo (Torino), G. Manno (Genova)

**Debates and update on methicillin-resistant staphylococcus in Cystic Fibrosis
Controversie e novità sullo stafilococco meticillino-resistente nella Fibrosi Cistica**

Ore 11,30 **Microbiology / Microbiologia:** S. Campana (Firenze)
Ore 11,45 **Clinic / Clinica:** G. Taccetti (Firenze)

The Danish phenomenon / Il fenomeno Danese
Ore 12,00 T. Pressler (Copenhagen, Denmark)
Ore 12,30 Discussant: B. Assael (Verona)

Discussion / Discussione

Politecnico di Torino
Aula Magna
Corso Duca degli Abruzzi, 24
10129 Torino

27 - 29 novembre 2008

ALE SIFC

XIV
DE
IV

A
M
M
A
E
G
O
P
R
A

Venerdì 28 Novembre

PROGRAMMA SCIENTIFICO

**TO GROW WITH CYSTIC FIBROSIS:
CRESCERE CON LA FIBROSI CISTICA:
the transition to adulthood
il processo della transizione all'età adulta**
Moderatori: C. Braggion (Firenze), R. Lala (Torino)

**Introduction
Introduzione**

Ore 15,00-15,30 **What does to grow mean
Che cosa significa crescere**
S. Taliani (Torino)

Ore 15,30-15,45 **What does to grow with Cystic Fibrosis mean
Che cosa significa crescere con la fibrosi cistica**
S. Di Marco (Palermo)

**Where I grow
Dove Cresco**

Ore 15,45-15,55 **The single Center
Il Centro unico**
C. Braggion (Firenze)

Ore 15,55-16,05 **The adult Center
Il Centro adulti**
M.A. Monti (Milano)

Ore 16,05-16,10 **Pro Con**
R. Lala (Torino)

**Some Hard Choices
Le Scelte Difficili**

Ore 16,10-16,25 **Compliance to respiratory physiotherapy
La compliance alla fisioterapia respiratoria**
B. Ferrari (Firenze)

Ore 16,25-16,35 **The central venous access
Gli accessi venosi centrali**
C. Tinari (Torino), A. Dal Molin (Biella)

Ore 16,35-16,55 **Nutrition: open issues
La nutrizione: problemi aperti**
B. Santini (Torino), R. Padoan (Brescia)

Ore 16,55-17,10 **Conclusions
Conclusioni**
C. Braggion (Firenze)

**Discussion
Discussione**

Ore 17,30-18,30 **Poster Presentation
Presentazioni di 4 poster selezionati**
Moderatori: D. Castello (Torino), B. Santini (Torino)

PROGRAMMA SCIENTIFICO

**EUROCF CARE CF Workshop
Quality management in CF care and accreditation processes in CF
Centres throughout the world
Qualità delle cure e accreditamento dei Centri FC: esperienze a livello mondiale**
Chairs: C. Colombo (Milano), E. Bignamini (Torino)

Ore 8,30 **Standard of care in Europe
Standard di cura in Europa**
C. Colombo (Milano)

Ore 8,50 **Standard of care in Italy. Our starting point
Standard di cura in Italia. Da dove siamo partiti**
A. Veljkovic (Torino)

Ore 9,10 **Accreditation for excellence: introduction
Accreditamento dell'eccellenza: introduzione**
S. Amarri (Modena-Reggio Emilia)

Ore 9,30 **The North American Centres accreditation system
The North American experience
Il sistema di accreditamento dei Centri in Nord America**
J. R. Yankaskas (Chapel Hill, USA)

Ore 9,50 **The UK accreditation experience
L'esperienza dell'accREDITAMENTO in Gran Bretagna**
S. Madge (London, UK)

Ore 10,10 **Quality management in CF care "The Innsbruck
experience"
La qualità delle cure in FC-l'esperienza di Innsbruck**
H. Ellemunter (Innsbruck, A)

Sabato 29 Novembre

PROGRAMMA SCIENTIFICO



Cystic fibrosis: from basic science to the clinic
Fibrosi cistica: dalla ricerca di base alla clinica

Moderatori: D. Sheppard (Bristol, UK), M. Conese (Foggia)

- Ore 10,30 **Modifier genes in cystic fibrosis**
Geni modificatori nella fibrosi cistica
S. Crovella (Trieste)
- Ore 10,55 **CFTR - Interacting proteins**
Proteine che interagiscono con CFTR
V. Casavola (Bari)
- Ore 11,20 **Molecular pharmacology of the CFTR channel**
Farmacologia molecolare del canale CFTR
D. Sheppard (Bristol, UK)
- Ore 11,45 **Cystic fibrosis and CFTR-related diseases**
Fibrosi cistica e malattie CFTR-correlate
C. Castellani (Verona)
- Ore 12,10 **Identification of an alternative chloride channel in epithelial cells**
Identificazione di un canale alternativo del cloro nelle cellule epiteliali
L. Galietta (Genova)

Sabato 29 Novembre

Torino, 27 - 29 novembre 2008

Politecnico di Torino
Aula Magna
Corso Duca degli Abruzzi, 24
0129 Torino

PROGRAMMA SCIENTIFICO

Workshop Commissione Ricerca
RICERCA CLINICA: DALL'IDEA ALLA REALIZZAZIONE

Moderatori: R. Buzzetti (Rimini), G. Magazzù (Messina)

- Ore 12,30 **Trapianto polmonare e danno da ischemia riperfusione**
A. Bertani (Palermo)
- Ore 12,40 **Validazione analisi su esalato condensato**
M. Conese (Foggia)
- Ore 12,50 **Tempistica test del sudore**
T. Repetto (Firenze)
- Ore 13,00 **Screening neonatale in Italia: più benefici che rischi?**
G. Vieni (Messina)
- Ore 13,10 **Proposta di studio sulla validazione di modello predittivo della sopravvivenza a 5 anni nei pazienti FC**
R. Buzzetti (Rimini)
- Ore 13,20 **Studio retrospettivo multicentrico sulla predittività di mortalità in pazienti con FC e malattia polmonare avanzata**
P. Vitulo (Palermo)
- Ore 13,30 **Fibrosi cistica e cirrosi epatica complicata da ipertensione portale e da varici esofago-gastriche e/o rettili**
C. Colombo (Milano)

Sabato 29 Novembre

Riassunti del XIV Congresso Italiano della Fibrosi Cistica IV Congresso Nazionale SIFC

Torino, 27-29 Novembre 2008

RELAZIONI

27 Novembre 2008

WORKSHOP GRUPPO PROFESSIONALE DEI MICROBIOLOGI

L'EVOLUZIONE DELLA TASSONOMIA DEL BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX: IMPLICAZIONI NELLA DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA E NEL CONTROLLO DELL'INFEZIONE IN FIBROSI CISTICA Annamaria Bevivino, ENEA C. R. Casaccia	5
IL CONTROLLO QUALITÀ MICROBIOLOGICO DELL'EUROCARECF S. Campana.....	6
ASSOCIAZIONI DI ANTIBIOTICI: APPLICAZIONI E LIMITI F. Favari	6
BATTERI ANAEROBI IN FIBROSI CISTICA Graziana Manno.....	6
"DIAGNOSI MOLECOLARE DIRETTA DI PSEUDOMONAS AERUGINOSA SU CAMPIONI DELLE VIE AEREE IN FC" Lisa Cariani.....	7
EPIDEMIOLOGIA MOLECOLARE DI PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN PAZIENTI CON FC IN ITALIA E CONFRONTO CON I DATI EUROPEI. Patrizia Morelli, Graziana Manno.....	7

27 Novembre 2008

I PROBLEMI EMERGENTI NELLA GESTIONE DELLA FASE TERMINALE

CURE ALLA PERSONA MALATA E ACCANIMENTO TERAPEUTICO Gianni Mastella	7
I PROBLEMI EMERGENTI NELLA GESTIONE DELLA FASE TERMINALE FOCALIZZARE I PROBLEMI EMERGENTI (RIANIMAZIONE, TRAPIANTO, LETTERATURA) Teresa Repetto.....	8
SINTOMI DA TRATTARE IN FASE AVANZATA E IN FASE TERMINALE Barbara Messori.....	9
L'UTILIZZO DEI FARMACI ANALGESICI E LA SEDAZIONE PALLIATIVA NELLA GESTIONE DEI SINTOMI DELLA FASE AVANZATA DI MALATTIA. Stefano Lijoi	9
USO DELLA VENTILAZIONE NON INVASIVA NELLA FIBROSI CISTICA COME PALLIAZIONE Fabrizio Racca.....	9
PROBLEMATICHE ETICHE DI FINE VITA Maurizio Mori.....	10
LE TERAPIE NON FARMACOLOGICHE Simona Caprilli	10
" IL TEMPO DELLA COMUNICAZIONE COME TEMPO DI CURA" Piero Morino	11
"E L'EQUIPE CURANTE?" P. Catastini	11
L' ACCOMPAGNAMENTO Silvana Ballarin	11

28 Novembre 2008**AGGIORNAMENTO SULLA MALATTIA POLMONARE*****Meccanismi della malattia polmonare in Fibrosi Cistica*****MECCANISMI DELL'INFIAMMAZIONE BRONCHIALE**

V. De Rose 12

SPHINGOLIPIDS IN CYSTIC FIBROSIS

Gulbins, Erich 12

Infezioni polmonari**CONTROVERSIE E NOVITÀ SU S. AUREUS METICILLINO-RESISTENTE NELLA FIBROSI CISTICA: MICROBIOLOGIA E CLINICA.**

Giovanni Taccetti, Priscilla Cocchi, Silvia Campana 13

28 Novembre 2008**CRESCERE CON LA FIBROSI CISTICA: il processo della transizione all'età adulta*****Introduzione*****COSA SIGNIFICA CRESCERE CON LA FIBROSI CISTICA**

Serena Di Marco 14

Dove Cresco**IL CENTRO "UNICO"**

Cesare Braggion 14

CRESCERE CON LA FIBROSI CISTICA: IL PROCESSO DI TRANSIZIONE ALL'ETÀ ADULTA DOVE CRESCO - IL CENTRO ADULTI

Maria Alice Monti 14

Le Scelte Difficili**LA COMPLIANCE ALLA FISIOTERAPIA RESPIRATORIA**

Beatrice Ferrari 14

GLI ACCESSI VENOSI CENTRALI

A. Dal Molin 15

A FAVORE DELLA NUTRIZIONE ENTERALE TRAMITE GASTROSTOMIA.

Rita Padoan, Livia Grazzani, Roberto Randazzo, Silvia Dester 16

29 Novembre 2008**EUROCARE CF Workshop*****Qualità delle cure e accreditamento dei Centri FC: esperienze a livello mondiale*****ACCREDITATION FOR EXCELLENCE: INTRODUCTION**

Sergio Amarrì 16

QUALITY MANAGEMENT IN CF CARE - THE INNSBRUCK EXPERIENCE

Helmut Ellemunter 17

29 Novembre 2008**FIBROSI CISTICA: DALLA RICERCA DI BASE ALLA CLINICA****MODIFIER GENES IN CYSTIC FIBROSIS**

S. Crovella 17

PROTEINE INTERAGENTI CON CFTR: RUOLO DI NHERF1 NELLA REGOLAZIONE DI CFTR.

Valeria Casavola 17

CYSTIC FIBROSIS AND CFTR-RELATED DISEASE

Carlo Castellani 18

IDENTIFICAZIONE DI UN CANALE DEL CLORURO ALTERNATIVO IN CELLULE EPITELIALI

Luis J.V. Galiotta 18

29 Novembre 2008**Workshop Commissione Ricerca****RICERCA CLINICA: DALL'IDEA ALLA REALIZZAZIONE****TRAPIANTO POLMONARE E DANNO DA ISCHEMIA-RIPERFUSIONE**

Alessandro Bertani 19

VALIDAZIONE ANALISI SU ESALATO CONDENSATO	
Massimo Conese.....	20
TEMPISTICA TEST DEL SUDORE	
Teresa Repetto.....	20
SCREENING NEONATALE IN ITALIA: PIÙ BENEFICI CHE RISCHI?	
Giuseppe Vieni	20
PROPOSTA DI STUDIO SULLA VALIDAZIONE DI MODELLO PREDITTIVO DELLA SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI NEI PAZIENTI FC.	
Roberto Buzzetti	21
PROPOSTA DI STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO SULLA PREDITTIVITA' DI MORTALITA' IN PAZIENTI CON FC E MALATTIA POLMONARE AVANZATA	
Patrizio Vitulo	22
FIBROSI CISTICA E CIRROSI EPATICA COMPLICATA DA IPERTENSIONE PORTALE E DA VARICI ESOFAGOGASTRICHE E/O RETTALI: STUDIO RETROSPETTIVO SUL CONTROLLO DELLE VARICI	
Carla Colombo	22

POSTER

EPIDEMIOLOGIA MOLECOLARE DI ACHROMOBACTER SPP. ISOLATO DA PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA.	
Varesi P., Curci A., Trancassini., Quattrucci S., Pecoraro C., Magni A.	23
LA SORVEGLIANZA MICROBIOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA AFFERENTIAL CENTRO DI SUPPORTO PROVINCIALE DI TRENTO PER LA CURA DELLA FIBROSI CISTICA	
R. Gazzini, P. Gualdi, L. Collini, M. Schinella, G. Dinnella, C. Guerzoni, E. Baldo	23
SURVEY ON OF METALLO BETA LACTAMASE PRODUCING PSEUDOMONAS AERUGINOSA DIFFUSION AMONG ITALIAN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS	
Morelli P., Palenzona A., Favari F., Garlaschi L., Cariani L., Fiscarelli E. and G. Manno.....	24
IMPACT OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION ON THE BARRIER FUNCTION OF EPITHELIUM AND NON VIRAL-MEDIATED TRANSFECTION	
Ida De Fino, Joanna Rejman, Alessandra Bragonzi, Moira Paroni, Carla Colombo, Massimo Conese.....	24
FREQUENZA E PERSISTENZA DI PATOGENI EMERGENTI IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA	
Varesi P., Magni A., Pecoraro C., Quattrucci S., Curci A., Trancassini M.....	25
FREQUENZA E PERSISTENZA DI ASPERGILLUS SPP. IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA	
Pecoraro C., Varesi P., Trancassini M., Quattrucci S., Curci A., Magni A.....	25
BRONCOREATTIVITA E TERAPIA INALATORIA IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA	
E. Baldo, G. Dinnella, C. Guerzoni, T. Callegari.....	25
IDENTIFICATION AND TYPING OF "BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX - LIKE" ISOLATES FROM PATIENTS ATTENDING THE REGIONAL CF CENTRE OF ROME	
S. Cesarini, C. Dalmastri, S. Tabacchioni, L. Chiarini, M. Trancassini, A. Magni, P. Varesi, Pecoraro, F. Patriarchi, C. Scacchi, A. Costantino, G. Cimino, A. Bevivino and S. Quattrucci ENEA C. R. Casaccia	26
FOLLOW UP DEL TX BIPOLMONARE IN FIBROSI CISTICA (FC): ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO	
M. Rolla; P. Troiani; G. Cimino; A. Costantino; F. Patriarchi; C. Scacchi; S. Quattrucci	26
EFFETTO DELL'UTILIZZO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA IN UN PAZIENTE AFFETTO DA FIBROSI CISTICA	
Andrea Taddio, Elena Faleschini, Furio Poli.....	27
USO DEI BETA-BLOCCANTI IN FIBROSI CISTICA	
F. Poli, S. Pastore, S. Martellosi.....	28
UTILIZZO DI DIFFERENTI INDICATORI AUXOLOGICI NELLA VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE DEI PAZIENTI FC PEDIATRICI: CONFRONTO TRA 10 CENTRI ITALIANI	
Beatrice Russo, Federico Alghisi, Lauretta Valmarana, Rossella Valmarana, Anna Coruzzo, Stefano Beschi, Silvia Dester, Daniela Rinaldi, Marica Maglieri, Maria L. Guidotti, Emanuela Ravaoli, Marisa Pesola, Vincenzina Lucidi, Valeria Raia, Alessandra De Alessandri, Rita Padoan, Luigi Grynzhich, Luigi Ratclif, Teresa Repetto, Maura Ambroni, Ettore Provenzano, Alberto E. Tozzie Carla Colombo	28
TRATTAMENTO INSULINICO BASATO SUL CALCOLO DEI CARBOIDRATI IN PAZIENTI CON DIABETE CORRELATO ALLA FIBROSI CISTICA (CFRD).	
M. Ambroni, R. Ciambra, M. Bucci, T. Suprani, M. Ravaoli, F. Gobbi, F. Battistini	29
AMILOIDOSI SECONDARIA IN UN PAZIENTE AFFETTO DA FIBROSI CISTICA	
M. Ambroni, R. Ciambra, M. Bucci, F. Battistini	29
CYSTIC FIBROSIS :A NEW RISK FACTOR FOR CELIAC DISEASE?	
F. De Gregorio, A. Sepe, F. Majo, V. Chiaro, C. Tortora e V. Raia.	29
SUPPLEMENTAZIONE DI DHA IN BAMBINI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA: STUDIO (TRIAL CLINICO) MULTICENTRICO ITALIANO.	
C Colombo, A Biffi, B Santini, R Gagliardini, N Cirilli, L Valmarana, S Loi, G Alicandro and C Agostoni	30
DEFICIT DI SECREZIONE INSULINICA EVIDENZIATI CON MODELLIZZAZIONE DELL'OGTT DETERMINANO LA SUCCESSIVA INSORGENZA DI DIABETE ED UNA PEGGIORE FUNZIONE POLMONARE IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA.	
Alberto Battezzati; Laura Zazzeron; Maria Chiara Russo; Pier Maria Battezzati; Diana Costantini; Andrea Mari; Carla Colombo	31

VALUTAZIONE DI UN NUOVO SCORE NUTRIZIONALE IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA DI ETÀ COMPRESA TRA 2 E 20 ANNI C Colombo, G Alicandro, S Loi, L Claut, N Faelli, A Battezzati	31
BEHAVIOUR OF ADHESION MOLECULES IN MURINE HEMATOPOIETIC STEM AND PROGENITOR CELLS UPON LPS-INDUCED INFLAMMATION IN THE LUNG Di Gioia S., Piro, D., Trotta T., Castellani S., Lepore S., Maffione A.B., Conese M.....	32
TRATTAMENTO RIABILITATIVO CON METODO MEZIERES DI UN PAZIENTE ADULTO AFFETTO DA FIBROSI CISTICA E SOTTOPOSTO A TRAPIANTO BIPOLMONARE. M. d'Ipollito, G. Schiano di Cola, V. Carnovale, S. del Vecchio, G. Gerundo, F. Rengo.....	32
PROGETTO E MESSA IN OPERA DI UN BANCO DI MISURA DEI POTENZIALI NASALI PRESSO IL CENTRO REGIONALE FIBROSI CISTICA DI ANCONA. Cirilli N, Gagliardini R, Scalise L, Perticaroli F, de Benedictis FM.....	33
IL TEST DEL CAMMINO COME INDICATORE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA ANTIBIOTICA EV NEI PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA Grzincich GL, Tripodi MC, Faverzani S, Longo F, Spaggiari C, Minari R and Pisi G.....	33
EFFETTI A BREVE TERMINE SULLA FUNZIONE RESPIRATORIA DELLA COMPRESSIONE TORACICA AD ALTA FREQUENZA (HFCC) E DELLA PRESSIONE ESPIRATORIA POSITIVA (PEP) IN PAZIENTI ADULTI CON FIBROSI CISTICA GL Grzincich, MC Tripodi, F Longo, S Faverzani, C Spaggiari, A Chetta, G Pisi.....	34
IPERTONICA SALINA IN FIBROSI CISTICA: L'ESPERIENZA DEL CENTRO PEDIATRICO DI SUPPORTO DI BRESCIA Fogazzi A, Zorzi A, Sottini C, Padoan R.....	34
VALUTAZIONE FUNZIONALE DEL PAZIENTE CON FIBROSI CISTICA E GRAVE COMPROMISSIONE RESPIRATORIA. CONFRONTO TRA DUE METODICHE ESEGUIBILI IN REPARTO: IL SIX-MINUTE WALKING TEST E LO SHUTTLE WALKING TEST R. Bellini, M. Cornacchia, V. Datres, C. Tartali, U. Pradal and B.M. Assael	35
VALUTAZIONE DELLA DISTANZA PERCORSO AL TEST DEL CAMMINO (6MWT) IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA (FC) SOTTOPOSTI A TRAPIANTO POLMONARE. C. Tartali, R. Bellini, B. Longhini, M. Sanguanini, E. Salonini, S. Tomezzoli, M, Ocampo, U. Pradal e B.M. Assael.....	35
FIBROSI CISTICA ATIPICA: CARATTERISTICHE CLINICHE E FOLLOW-UP L. Claut, N. Faelli, D. Costantini, L. Porcaro, C. Colombo	36
UTILIZZO DELLA RIDUZIONE POSTURALE INDIVIDUALE IN PAZIENTI FC M.A. Ciciretti - L. Ratclif	36
VALUTAZIONE DELL'ADESIONE AL TRATTAMENTO FISIOTERAPICO NEGLI ADOLESCENTI CON FIBROSI CISTICA S. Sporchia, A. Fogazzi, F. Timelli, A. Zorzi R. Randazzo, R. Padoan	37
ANTI-INFLAMMATORY EFFECT <i>IN VITRO</i> AND <i>IN VIVO</i> OF MIGLUSTAT, AN INHIBITOR OF THE SYNTHESIS OF GLYCOSPHINGOLIPIDS Dechecchi MC, Mazzi P, Nicolis E, Norez C, Tamanini A, Bezzeri V, Mazzon M, Nicoli M, Quiri F, Borgatti M, Mancini, Rizzotti P, Gambari R, Becq F, Berton G and Cabrini G.....	37
LA VALUTAZIONE ORL IN FIBROSI CISTICA Tomaiuolo M. - Fania S. - Russo V. - L. Ratclif	38
MONITORAGGIO AUDIOLOGICO DEL RISCHIO OTOTOSSICO IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA Scaringi A.-D'Onofrio A.-D'Errico M.- Ratclif L.-Cialdella P.-Russo V.....	38
LA TERAPIA RELAZIONALE IN FIBROSI CISTICA Randazzo R, Grazzani L, Dester S, Padoan R	39
ASSISTENZA NELLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA: LA NOSTRA ESPERIENZA Battaglino Anna, Vernice Antonella, Di Biase Vincenza, Fasano Lucia, Piazzola Giuseppina, Cannone Giuseppe, Specchio Giuseppe.....	39
SOSTEGNO PSICOLOGICO A PAZIENTI FC IN FASE PRE-TRAPIANTO: UN CASO CLINICO M.R. Attini, L. Ratclif	39
LA CARATTERIZZAZIONE DI TRE NUOVI POLIMORFISMI NEL GENE CFTR PERMETTE IL POTENZIAMENTO DELL'ANALISI DI LINKAGE NELLA FIBROSI CISTICA. Ausilia Elce, Angelo Boccia, Giuseppe Cardillo, Sonia Giordano, Rossella Tomaiuolo, Giovanni Paoella, Giuseppe Castaldo.....	40
EZRIN PHOSPHORYLATION AND ACTIVATION OF RHOA PLAY A ROLE IN THE NHERF1 OVEREXPRESSION-DEPENDENT RESCUE OF F508DEL-CFTR IN HUMAN AIRWAY CFBE41O- CELLS Favia, M, Guerra, L, Fanelli, T, Cardone, R.A, Monterisi, S, Castellani, S, Reshkin, SJ, Conese, M, Casavola, V.....	40
PAZIENTI ETEROZIGOTI COMPOSTI PER LA VARIANTE L997F INDIVIDUATI DALLO SCREENING NEONATALE. Gagliardini R, Cirilli N, De Cristofaro L, Seia M, de Benedictis FM.....	41
875+IG->A/875+IG->A CFTR GENOTYPE: CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES IN A PATIENT OF ARAB ORIGIN E. Spinelli, M. Seia, P. Melotti, E. Marchina, R. Padoan	41
RICERCA DELLE DELEZIONI DEL CFTR F. Narzi, A. Amato, A. Stamato, M. Lucarelli, R. Strom, S. Quattrucci, L. Narzi.....	42
TRACCIABILITÀ DELLA MUTAZIONE A1006E ATTRAVERSO L'ANALISI DEL POLIMORFISMO (TG)mTn E DEL FENOTIPO CLINICO Tomaiuolo AC, Petrocchi S, Alghisi F, Bella S, Lucidi V, Angioni A	42



Relazioni del XIV Congresso Italiano della Fibrosi Cistica

IV Congresso Nazionale SIFC

Torino, 27-29 novembre 2008


**WORKSHOP
GRUPPO PROFESSIONALE DEI MICROBIOLOGI**
**L'EVOLUZIONE DELLA TASSONOMIA DEL BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX:
IMPLICAZIONI NELLA DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA E NEL CONTROLLO
DELL'INFEZIONE IN FIBROSI CISTICA**
Annamaria Bevivino, ENEA C. R. Casaccia
*Dipartimento Biotecnologie, Agroindustria e Protezione della Salute,
Sezione Genetica e Genomica Vegetale*

Il *Burkholderia cepacia complex* (BCC) è un gruppo di batteri gram-negativi, dotati di una straordinaria versatilità metabolica e nutrizionale, attualmente costituito da quindici specie geneticamente affini. I batteri del BCC possono essere isolati da diversi habitat naturali e sono in grado di colonizzare i pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC), causando infezioni difficilmente curabili per l'elevata resistenza batterica ad una vasta gamma di antibiotici e determinando un drastico aggravamento del quadro clinico. Per arginare il rischio di epidemie dovuto all'elevata contagiosità di diversi ceppi patogeni, nei luoghi di cura della FC sono state attuate severe misure per il controllo dell'infezione, tra le quali la segregazione dei pazienti colonizzati dai batteri del BCC. Nonostante ciò, l'infezione da BCC non è stata eliminata e nei centri FC si evidenzia l'insorgenza di nuove infezioni da parte di ceppi che non erano mai stati isolati prima dai pazienti. Pertanto, l'identificazione accurata e veloce degli isolati clinici del BCC è fondamentale nel trattamento dei pazienti FC e risulta importante poter individuare l'origine dei ceppi patogeni che causano le nuove infezioni. Le ricerche degli ultimi anni hanno messo in luce quanto la tassonomia del BCC sia complessa ed in continua evoluzione. Fino agli anni 2002-2003 erano state raggruppate nel BCC le nove specie *B. cepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*, *B. stabilis*, *B. vietnamiensis*, *B. dolosa*, *B. ambifaria*, *B. anthina* e *B. pyrrocinia*. In un recente studio tassonomico effettuato con un approccio polifasico che ha previsto l'analisi delle sequenze del gene *recA*, dei profili MLST (Multi-Locus Sequence Typing) e BOX-PCR, nonché l'analisi *recA*-RFLP, è stato collocato nel complex *B. ubonensis* come decima specie, sono stati classificati come nuove specie del complex i gruppi BCC1, BCC2, BCC3, composti da ceppi provenienti sia dall'ambiente naturale che clinico, rispettivamente come *B. latens*, *B. diffusa*, *B. arboris*, e sono state proposte altre due nuove specie, *B. seminalis* e *B. metallica*, la prima comprendente batteri ambientali e clinici, la seconda soltanto isolati clinici. Il nuovo approccio di differenziazione e tipizzazione molecolare MLST sviluppato per il BCC, ha permesso di evidenziare la presenza di altri due nuovi gruppi appartenenti al complex, BCC5 e BCC6, composti da ceppi isolati finora solo dall'ambiente naturale, e di due probabili nuove specie, *B. contaminans* e *B. lata*. La presenza

di queste nuove specie solleva nella diagnostica problemi dovuti al corretto riconoscimento delle diverse specie del complex indispensabile per la gestione dei pazienti e per l'allestimento dell'opportuna terapia antibiotica. La tecnica MLST, che prevede l'amplificazione di porzioni di geni housekeeping ed il successivo sequenziamento dei frammenti ottenuti, si è dimostrata un potente strumento discriminativo nella tipizzazione di molte specie batteriche ed è attualmente considerata come il nuovo "gold standard" per l'identificazione e la tipizzazione dei batteri del BCC, consentendo ai laboratori di diverse parti del mondo di confrontare i loro isolati mediante le sequenze dei geni presi in esame, attraverso un database internazionale (<http://pubmlst.org/bcc>). Questa metodica è una delle più promettenti tra quelle molecolari e, sebbene sia costosa e "time-consuming", permette di identificare ceppi del BCC che non erano stati identificati con i metodi molecolari tradizionali basati sul polimorfismo del gene *recA*. Data la complessità tassonomica del BCC e le sue implicazioni nella diagnostica, è auspicabile la fondazione di un Centro Italiano per l'identificazione di isolati del BCC che possa rappresentare un riferimento per i centri regionali che si occupano di FC.

Riferimenti bibliografici:

- Baldwin A, Mahenthalingam E, Thickett KM, Honeybourne D, Maiden MC, Govan JR, Speert D P, LiPuma JJ, Vandamme P & Dowson CG (2005) Multilocus sequence typing scheme that provides both species and strain differentiation for the *Burkholderia cepacia complex*. *J Clin Microbiol* 43: 4665-4673.
- Dalmastri C, Baldwin A, Tabacchioni S, Bevivino A, Mahenthalingam E, Chiarini L & Dowson CG (2007) Investigating *Burkholderia cepacia complex* populations recovered from Italian maize rhizosphere by multilocus sequence typing. *Environ Microbiol* 9: 1632-1639.
- Cesarini S, Bevivino A, Tabacchioni S, Chiarini L & Dalmastri C. Multilocus Sequence Typing of *Burkholderia cepacia complex* isolates that elude *recA* identification. *FEMS Microbiol Lett* (manuscript submitted).
- Vanlaere E, LiPuma JJ, Baldwin A, Henry D, De Brandt E, Mahenthalingam E, Speert D, Dowson CG & Vandamme P (2008) *Burkholderia latens* sp. nov., *Burkholderia diffusa* sp. nov., *Burkholderia arboris* sp. nov., *Burkholderia seminalis* sp. nov. and *Burkholderia metallica* sp. nov., novel species within the *Burkholderia cepacia complex*. *Int J Syst Evol Microbiol* 58: 1580-1590.

WORKSHOP GRUPPO PROFESSIONALE DEI MICROBIOLOGI

IL CONTROLLO QUALITÀ MICROBIOLOGICO DELL'EUROCARECF

RELAZIONE

S. Campana*Centro fibrosi cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze.*

L' EurocareCF Cf ha organizzato un controllo qualità esterno (EQA) per il procesamiento dei campioni microbiologici del tratto respiratorio di pazienti con fibrosi cistica. Il primo trial di è iniziato nel Novembre 2007. I campioni inviati sono stati preparati in modo da permettere l'isolamento e l'identificazione di patogeni presenti a livello delle vie respiratorie dei pazienti con fibrosi cistica escludendo micobatteri, miceti e virus.

Sono stati invitati a partecipare i laboratori a cui afferiscono 53 grandi cliniche europee.

Soltanto 35 laboratori hanno partecipato e di questi 31 hanno inviato le risposte relative all'identificazione e al profilo di chemiosensibilità delle specie batteriche isolate. I patogeni più comuni quali *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* sono stati identificati dalla maggior parte dei laboratori coinvolti, una percentuale inferiore di laboratori ha identificato *Burkholderia cepacia complex* e pochissimi hanno assegnato correttamente anche il genotipo. Patogeni emergenti quali *Achromobacter xylosoxidans* e *Pandoraea pnumenusa* non sono stati isolati o sono stati identificati scorrettamente da molti partecipanti. Da questo primo trial appare chiaramente la necessità che tali specifici controlli qualità divengano regolari ed obbligatori per tutti i laboratori che si occupano di esami di microbiologia diagnostica della fibrosi cistica.

WORKSHOP GRUPPO PROFESSIONALE DEI MICROBIOLOGI

ASSOCIAZIONI DI ANTIBIOTICI: APPLICAZIONI E LIMITI

RELAZIONE

F. Favari*Servizio di Microbiologia, Immunologia e Virologia, Ospedale Civile Maggiore Azienda Ospedaliera di Verona*

Il polmone del paziente FC è colonizzato da numerosi germi patogeni e quindi deve essere trattato con una terapia antibiotica volta ad evitare, o perlomeno ritardare quanto più possibile, la cronicizzazione dell'infezione e la selezione di ceppi multi-resistenti.

L'approccio terapeutico nel paziente FC è praticamente sempre basato sull'associazione di due o più antibiotici che sovente sono scelti solo sulla base di informazioni provenienti dalla letteratura internazionale o dall'esperienza del medico curante, senza il supporto dello studio di associazione, effettuato dal laboratorio di microbiologia, sul ceppo isolato in quel momento da quel paziente.

I dati della letteratura, evidenziano come non sia possibile rilevare un comportamento omogeneo di ceppi della stessa specie nei confronti delle diverse associazioni di antibiotici e quindi è difficile proporre protocolli standard per la terapia di infezioni da ceppi multi-resistenti.

Esistono problemi nell'esecuzione routinaria delle associazioni, legati alla complessità tecnica della metodica, alla difficoltà di interpretazione dei risultati, ai tempi di esecuzione ed ai costi del materiale.

- La metodica richiede oltre all'accuratezza dell'inoculo, anche una estrema precisione nella deposizione delle strisce, in particolare della seconda, che deve essere posta in modo che ci sia esatta sovrapposizione

dei gradienti di minima concentrazione inibente (MIC).

- L'individuazione dell'esatto punto dove l'ellisse di inibizione interseca la scala delle MIC riportata sulla striscia può risultare difficoltoso, anche perché, ad oggi non è possibile la lettura automatizzata degli aloni di inibizione.
- L'impegno orario per l'esecuzione del test di associazione riferito al singolo ceppo (per lo studio di 6 associazioni) è di circa 25 minuti per l'allestimento (suddivisi in due momenti intervallati da 45 minuti) a cui si aggiungono 10-15 minuti per l'interpretazione dei risultati.
- Il costo del materiale impiegato per ciascun ceppo, qualora si testino 6 associazioni utilizzando 6 farmaci, è di circa 64 euro (senza IVA); di cui 45,36 (2,52x18) in strisce, 19 (3,09x6) per piastre Muller-Hinton agar e plastiche.

Da quanto sopra detto è comprensibile come i laboratori a cui afferiscono pochi pazienti FC spesso non siano in grado di allestire studi di associazione di farmaci.

Da ultimo va segnalato che, al momento attuale, non ci sono studi che dimostrino una correlazione tra sinergismo in vitro e potenziamento dell'attività in vivo o tra antagonismo e fallimento della terapia. In particolare, nei pazienti FC, la complessità della patologia rende difficile l'analisi dell'efficacia terapeutica a livello del sito di infezione, non solo dell'antibiotico somministrato singolarmente ma anche delle associazioni di più farmaci.

WORKSHOP GRUPPO PROFESSIONALE DEI MICROBIOLOGI

BATTERI ANAEROBI IN FIBROSI CISTICA

RELAZIONE

Graziana Manno*Laboratorio Generale di Analisi e Microbiologia- Sezione Microbiologia della Fibrosi Cistica- Istituto G.Gaslini - Genova.*

L'infezione polmonare nei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) è di tipo polimicrobica, e i microrganismi più frequentemente isolati dalle colture delle vie aeree e con un riconosciuto ruolo patogeno sono *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e BCC. Recentemente è stato dimostrato che nell'epitelio polmonare e nel biofilm batterico che ad esso aderisce è presente un gradiente di ossigeno che crea delle condizioni di anaerobiosi; in questo microambiente è quindi possibile che l'infezione polimicrobica veda un ruolo anche dei batteri anaerobi, che normalmente sono presenti nelle vie aeree superiori. Questi microrganismi potrebbero essere in grado di contribuire attivamente all'infezione cronica ed alle esacerbazioni acute. Tradizionalmente, la convinzione che solo le classiche specie aerobie sopra descritte siano le principali cause della malattia polmonare, non ha favorito negli anni la conduzione

di indagini atte ad indagare il potenziale ruolo patogeno degli anaerobi in FC.

Recentemente alcuni studi (Harris J.K. PNAS 2007) hanno evidenziato una grande complessità di specie batteriche presenti in BAL di pazienti FC, utilizzando metodiche basate sul sequenziamento genico (rRNA) direttamente sui campioni clinici. Queste indagini hanno evidenziando la significativa presenza di anaerobi, con i generi *Prevotella* e *Veillonella* più rappresentati. Altri studi (Tunnel M. et al. Am J Respir Crit Care Med 2008), mediante tecniche colturali convenzionali hanno determinato la presenza degli anaerobi in campioni FC, ed hanno isolato 14 differenti generi, di cui quelli numericamente più rappresentati sono stati *Prevotella* spp. e *Veillonella*, che *Actinomyces* e *Propionibacterium*.

Comprendere quanto questi batteri anaerobi contribuiscano significativamente al decorso dell'infezione e dell'infiammazione nella FC sarà importante, soprattutto per le indicazioni riguardanti la terapia antibiotica dei pazienti. La microbiologia clinica routinaria della FC potrà dare il suo contributo in questo campo, anche se le tecniche colturali per l'isolamento e l'identificazione degli anaerobi sono complesse e non alla portata di tutti i laboratori.

“DIAGNOSI MOLECOLARE DIRETTA DI PSEUDOMONAS AERUGINOSA SU CAMPIONI DELLE VIE AEREE IN FC”

Lisa Cariani

Laboratorio di Immunologia e Microbiologia della Fibrosi Cistica, Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena. Milano

L'infezione polmonare da *Pseudomonas aeruginosa* (PA) nei pazienti con Fibrosi Cistica (FC) provoca un notevole declino della funzionalità respiratoria. La maggior parte degli AA indica che una precoce terapia antibiotica può prevenire l'instaurarsi di un'infezione cronica da PA, è quindi estremamente importante isolare dall'espettorato più precocemente possibile PA, si da poter instaurare, ai primi segni di infezione, una terapia antibiotica antipseudomonas.

La prima acquisizione di PA è associata ad una sintomatologia molto sfumata, difficile da diagnosticare, estremamente utile quindi l'ausilio delle indagini microbiologiche. E' in questa fase così precoce che diventa ancora possibile eradicare questo microrganismo, così determinante, nei pazienti con Fibrosi Cistica, sulla funzionalità respiratoria.

Il trattamento della prima infezione da PA rappresenta l'unica opportunità per eradicare il germe poichè si presenta ancora in coltura planctonica e non in biofilm (microcolonie di batteri con fenotipo mucoidale) riducendo la possibilità di infezione cronica. Permette nell'85% dei casi la completa eradicazione di Pa e quindi è necessario individuare uno strumento valido per una diagnosi precoce di PA.

Scopo dello studio è verificare se la ricerca di PA diretta dall'espettorato mediante metodica molecolare in PCR possa contribuire a definire più precocemente, dell'esame colturale, la prima infezione da PA.

Questo studio preliminare mette in evidenza che il metodo molecolare in PCR è un metodo idoneo per l'evidenziazione precoce di PA. L'utilizzo quindi di una metodica in biologia molecolare permette al clinico di instaurare, nei pazienti infettati con questo microrganismo, più precocemente la terapia antibiotica antipseudomonas, nel tentativo di ottenerne l'eradicazione.

WORKSHOP GRUPPO PROFESSIONALE DEI MICROBIOLOGI

EPIDEMIOLOGIA MOLECOLARE DI PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN PAZIENTI CON FC IN ITALIA E CONFRONTO CON I DATI EUROPEI.

Patrizia Morelli, Graziana Manno

Istituto G.Gaslini - Genova

Sono riportati i risultati finali dello studio sulla epidemiologia molecolare di *Paeruginosa* in pazienti afferenti a 7 Centri per la cura della Fibrosi Cistica italiani (Ancona, Cerignola, Gualdo Tadino, Genova, Milano, Soverato e Verona). Lo scopo dello studio è stato quello di determinare l'eventuale presenza di ceppi epidemici nei centri considerati e di valutare la situazione della diffusione di particolari cloni in pazienti italiani con FC. Presso il Laboratorio per la Microbiologia della Fibrosi Cistica, dell'Istituto G.Gaslini di Genova, è stato determinato fingerprinting molecolare di 573 ceppi (mucoidi, non-mucoidi, SCV) di *Paeruginosa* isolati da 310 pazienti. La metodica utilizzata, la BOX-PCR, è una tecnica che si basa sull'amplificazione

di particolari sequenze altamente ripetute presenti sul genoma batterico, e che permette di ottenere dei profili molecolari, peculiari ed univoci. Tale tecnica permette di analizzare ceppi provenienti da vaste collezioni e da diverse origini cliniche e/o ambientali. La cluster analisi è stata successivamente condotta con l'utilizzo di un software dedicato, GelCompare II.

Il profilo molecolare di tutti i ceppi studiati è stato inoltre confrontato con quello dei maggiori cloni epidemici europei (LES, Manchester, Clone C).

I risultati dello studio non hanno evidenziato la presenza di cloni epidemici nei pazienti italiani, ma, in ogni centro si è riscontrata la presenza di vari cluster di pazienti con lo stesso genotipo. Si ipotizza quindi una probabile trasmissione interpersonale di ceppi di *Paeruginosa*.

Giovedì

27

Novembre

I PROBLEMI EMERGENTI NELLA GESTIONE DELLA FASE TERMINALE

CURE ALLA PERSONA MALATA E ACCANIMENTO TERAPEUTICO

Gianni Mastella

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, Verona

Il tema delle cure nella fine della vita di una persona con fibrosi cistica richiede di partire dall'inizio o meglio prima dell'inizio. A monte dobbiamo considerare quale sia la cultura tramandata dalla formazione degli operatori di salute e quanto si sia investito nel costruire attitudine nei confronti del malato cronico fino al suo ultimo respiro. Le nostre scuole di formazione sanitaria ci hanno trasmesso il compito di guarire come obiettivo ultimo del curare. La morte precoce – così è per la fibrosi cistica e per altre malattie croniche gravi - è vissuta spesso dai medici e dal personale sanitario come una sconfitta, o, quando le difese personali sono robuste, come una ineluttabile fatalità. E' difficile accettare che la morte precoce è

la conclusione naturale di un percorso di malattia, che sarà diverso da caso a caso, ma che è previsto e prevedibile. Una tale accettazione, razionalmente elaborata come requisito professionale e non solo come filosofia personale, è frutto di una crescita interiore che si associa strettamente alle competenze tecniche e scientifiche che caratterizzano un professionista della salute. Accettare la morte significa anche riformulare l'obiettivo del nostro progetto di cura fin dalla diagnosi: non siamo chiamati a guarire ma a curare. In altri termini questo significa che per quella persona malata il mio compito è soprattutto quello di favorire, per quanto sta in noi, una condizione di vita la più ragionevole possibile.

Se questa è l'idea di cura, il primo cimento avviene alla diagnosi, nel comunicare la quale siamo abitualmente in bilico tra il realismo della condizione che comunichiamo ed il bisogno di speranza di chi ci ascolta. Sulla qualità di questo inevitabile

impatto si gioca il nostro ruolo con quel bambino e quella famiglia, si gioca il futuro di un percorso mirato allo "star bene" nonostante la malattia ed il destino che la sottende. Essere consapevoli della carica vitale di questo primo atto medico può essere determinante in quella che chiamiamo "alleanza terapeutica". E' peraltro un atto che implica la capacità di stabilire una relazione, cioè di dire ma soprattutto di ascoltare, con una irrinunciabile carica di empatia tra curante e paziente/genitore, in cui il mio bisogno di essere chiaro e propositivo si accompagna al sentimento di devastazione e di disperazione dell'altro e al suo bisogno di essere rassicurato, di non sentirsi solo, per scoprire poco alla volta il suo ruolo anche nella graduale consapevolezza di tutto ciò che di vitale e potenziale c'è nella persona con malattia, nonostante la malattia.

Se la presa in carico del malato e della sua famiglia avrà questa connotazione, il nostro sapere e le nostre abilità terapeutiche sapranno fare i conti nel lungo percorso con l'obiettivo di salute e di vita per quel malato e quella famiglia. Qui la sfida è quotidiana. Non possiamo non chiederci se le nostre proposte di regimi terapeutici siano sempre coerenti da un lato con le evidenze scientifiche e dall'altro con la qualità di vita di quella persona. Forse siamo inconsapevoli esecutori di indicazioni dette "standard", che applichiamo anche quando non siamo certi che esse servano veramente: pensiamo ad esempio alla fisioterapia ed all'aerosolterapia in bambini asintomatici, ai trattamenti antibiotici preventivi (chiamati anche "eradicanti") in chi non presenta sintomi di infezione. E forse ripetiamo quanto fanno gli altri pur non avendo evidenza che questo atteggiamento non vada oltre le ipotesi di beneficio. Questo è forse il primo gradino dell'"accanimento terapeutico". Si può arrivare al cumulo di farmaci e di cure, ma anche di esami diagnostici, con l'idea che ogni anomalia riscontrata nel malato debba avere il corrispettivo di un farmaco e di una sequenza di accertamenti e talora nemmeno ci poniamo il problema dell'interazione tra farmaci. Né ci chiediamo se insistere con l'impiego di un farmaco o di un regime terapeutico in assenza di suoi effetti misurabili abbia senso. Ma soprattutto ci chiediamo se il nostro prescrivere sia sempre commisurato con la tollerabilità non solo farmacologica ma soprattutto quella del regime di vita della persona malata. Si ha l'impressione talora che la nostra fiducia "standardizzata" nei farmaci sia inferiore a quella basata sulle risorse vitali della persona malata, che necessitano di essere valorizzate e potenziate, anche quando pensiamo che non sia la medicina a doverne occupare.

E viene il momento in cui le cure non sembrano aver più ragione sul decorso della malattia e la prevedibilità della fine non lontana obbliga alle scelte cruciali. Oggi questo momento coincide il più delle volte con la proposta di trapianto polmonare ma per parecchie persone in questa condizione sappiamo che la proposta non può essere fatta e sappiamo che non tutti coloro che l'hanno accettata riescono ad arrivare al trapianto. Si ritorna al problema di partenza, in cui comunicare con il malato o con chi condivide con lui molte scelte ridiventa un atto medico significativo e determinante, che si compie nella continuità di un rapporto assistenziale che ha tenuto insieme l'attenzione alle terapie e l'attenzione alla persona. Se vi è stata storia di "comunicazione" continua, c'è stata anche una continua valutazione condivisa della condizione clinica e di come questa ha influito sulle condizioni di vita. La proposta di trapianto polmonare non è l'inter-

vento dell'autorità sanitaria che sentenzia e prescrive ma è un ragionare insieme realisticamente sui fatti ed un consentire al malato e alle persone a lui vicine di riflettere, supportati dalla disponibilità di chi lo cura. Non è raro che noi offriamo al malato questa opzione e che ci attendiamo da lui la decisione: forse si tratta invece di decidere insieme, con consapevolezza condivisa di tutto ciò che la scelta comporta, ed anche questo è un percorso non delegabile ma fortemente basato sulla continuità della relazione di cura.

Ma il nostro ruolo di cura ha il suo acme allorché ogni nostro sforzo terapeutico appare spuntato e ci sembra non vi sia "più altro fare". In quei giorni di sofferenza la presenza attiva degli operatori di salute ha tutto un ambito di intervento da scoprire caso per caso. Ci chiederemo quanto saremmo riusciti a scegliere comportamenti condivisi con la persona che sta morendo ed i suoi cari, quanto avremmo consentito spazio alla presenza delle persone su cui il malato conta. Questo aspetto diventa critico nel caso che il malato sia ricoverato in unità di trattamento intensivo ed eventualmente posto in ventilazione meccanica. La rianimazione e la ventilazione meccanica è oggi raccomandata/accettata per i malati in lista di attesa per il trapianto che precipitano in una condizione di insufficienza respiratoria potenzialmente letale, ma le nostre unità di rianimazione non sono in genere attrezzate strutturalmente e culturalmente per la presenza attiva delle persone care al malato. Qualunque sia l'ambito in cui il malato riceve le ultime cure, rimane il problema di quali cure. Si può arrivare anche a continuare trattamenti che non hanno alcuna ragione di essere ormai, solo per concedere spazio alla speranza di chi sta morendo. Ma, se il rapporto con quel malato ha la dimensione storica che abbiamo ipotizzato è con lui che si deciderà, e si privilegerà quell'insieme di interventi, solo apparentemente minori, che contribuiranno al sollievo della sofferenza, incluso l'impiego di farmaci rivolti a lenire il dolore e la dispnea, nonostante loro possibili effetti collaterali. Può essere affrontata anche l'opzione di far trascorrere a casa propria le ultime ore, qualora questo desiderio sia chiaramente espresso e vi siano le condizioni di supportabilità.

Un aspetto frequentemente trascurato di questo percorso e della sua conclusione è la necessità di assicurare al personale coinvolto in compiti assistenziali, medico e non medico, il supporto e il conforto del confronto: il team ha bisogno di trovare al suo interno aiuto nelle scelte per il malato, sostegno al carico emotivo che queste comportano, ha bisogno di stabilire chi dovrà occuparsi prevalentemente di quel malato. E' anche molto ricostruttivo ogni sforzo dello staff, dopo l'evento luttuoso che lascia sempre, anche pesantemente, il segno, per recuperare fiducia in ciò che facciamo: c'è in questo un'area di professionalità molto preziosa e ancora poco esplorata e praticata.

C'è in questo finire anche il problema dei famigliari con cui abbiamo avuto lunga relazione e che abbiamo in qualche modo preso in carico assistenziale. Non si tratta del pur prezioso sentimento di vicinanza di qualche operatore che ha stabilito un personale rapporto con quelle persone, quanto di elaborare una modalità di presenza che recuperi il senso del lungo lavoro fatto insieme con il team del centro di cura. Avere la consapevolezza che ci sono altre vite, i famigliari, nei quali la perdita può aver segnato negativamente la loro esistenza futura può forse suggerire iniziative del centro di cura professionalmente e umanamente importanti per loro.

I PROBLEMI EMERGENTI NELLA GESTIONE DELLA FASE TERMINALE

I PROBLEMI EMERGENTI NELLA GESTIONE DELLA FASE TERMINALE FOCALIZZARE I PROBLEMI EMERGENTI (RIANIMAZIONE, TRAPIANTO, LETTERATURA)

T. Repetto

Centro Fibrosi Cistica-Ospedale Meyer, Firenze

Il ricorso alla terapia intensiva in pazienti con Fibrosi Cistica è stata per molto tempo sconsigliata per l'alta mortalità, soprattutto in quei pazienti con funzione polmonare molto compromessa e scarsa risposta alla terapia antibiotica. Per questi pazienti si apriva quindi una fase di "fine vita" in cui la tensione assistenziale era volta a favorire, anche attraverso le cure palliative, il maggior conforto possibile.

Con l'avvento del trapianto polmonare, si è determinato un nuovo atteggiamento, specialmente verso i pazienti in lista di trapianto, per cui l'uso della terapia intensiva sia mediante ventilazione non invasiva che invasiva è divenuto sempre più frequente.

Questo ha prodotto nuove esperienze e quindi la comparsa, in questi ultimi anni, di un certo numero di studi che ne descrivono l'esito.

In linea generale emerge che un numero sempre maggiore di pazienti viene posto in terapia intensiva; fra questi una buona parte sopravvive e alcuni vanno successivamente con successo incontro a trapianto bipolmonare.

Riportiamo ad esempio uno studio multicentrico condotto nella regione Parigina (J. Texereau et al Respiratory Research 7:14-2006), nel quale vengono riportati per gli anni 2000-2003 60 ammissioni in terapia intensiva per 43 pazienti Fc: una decina di episodi richiesero anche ventilazione meccanica invasiva: 86% pazienti superarono l'evento, a distanza di 1 anno il 43% era ancora vivo e il 24% aveva ricevuto trapianto polmonare.

Questi dati, unitamente ad altri di letteratura, fanno emergere l'evidenza che la ventilazione meccanica non costituisce più una controindicazione assoluta al trapianto e la necessità di meglio definire quali siano le caratteristiche dei pazienti che possono beneficiare del ricorso alla terapia intensiva e/o quali siano comunque i limiti che i Centri Trapianti pongono alla ventilazione meccanica invasiva perché il paziente sia ancora eleggibile.

SINTOMI DA TRATTARE IN FASE AVANZATA E IN FASE TERMINALE

PALLIAZIONE

Barbara Messorè

Clinica Malattie Apparato respiratorio-AO S.Luigi-Centro Fibrosi Cistica dell'adulto, Torino

Nonostante i notevoli progressi nel trattamento "convenzionale" della fibrosi cistica che hanno permesso di migliorare notevolmente la sopravvivenza dei pazienti affetti e le grandi speranze nelle terapie volte alla correzione del difetto di base, la FC rimane a tutt'oggi una patologia a prognosi infausta in giovane età.

Nell'evoluzione della sua patologia il paziente FC raggiunge uno stato di malato cronicamente critico, e risulta spesso difficile formulare con valida approssimazione una prognosi a media-breve scadenza. La possibilità del trapianto apre speranze e mantiene aspettative, che a volte sono poi disattese, in un clima di difficile incertezza tanto per il paziente ed i suoi familiari, quanto spesso per il team curante,

che interferisce o comunque sembra condizionare l'approccio alla gestione della fase terminale della vita, limitando la possibilità di un valido e indispensabile intervento di palliazione.

La maggior parte dei decessi sono sostenuti da complicanze respiratorie e la sintomatologia nelle fasi terminali è spesso devastante.

In realtà la fase avanzata della patologia è nella maggior parte dei casi un percorso lungo e progressivo, che lascia notevole spazio all'intervento anche palliativo volto a migliorare la qualità di vita senza interferire né con l'evoluzione della patologia né con l'opzione del trapianto d'organo.

È importante quindi riconoscere tempestivamente le manifestazioni di sofferenza sia fisica che psicologica potenzialmente trattabili nella fase avanzata e terminale della malattia integrando nel "care" multidisciplinare della FC anche l'esperienza della palliazione

I PROBLEMI EMERGENTI NELLA GESTIONE DELLA FASE TERMINALE

L'UTILIZZO DEI FARMACI ANALGESICI E LA SEDAZIONE PALLIATIVA NELLA GESTIONE DEI SINTOMI DELLA FASE AVANZATA DI MALATTIA.

PALLIAZIONE

Stefano Lijoi

Azienda Ospedaliera OIRM S.Anna-Oncologia Day Hospital, Torino

Il corretto utilizzo dei farmaci analgesici ed in modo particolare degli oppioidi è di fondamentale importanza nella gestione di alcuni sintomi del paziente affetto da Fibrosi Cistica (CF). Infatti i soggetti con CF durante il loro decorso clinico vanno incontro frequentemente a situazioni meritevoli di trattamento con tali farmaci.

Una prima condizione è quella della sintomatologia algica addominale e/o scheletrica presente anche nelle fasi non avanzate di malattia. La seconda, e più importante, è quella della dispnea e del dolore toracico nella fase avanzata e terminale di malattia.

A tale proposito va sottolineato che, nonostante la CF sia una

patologia a sicuro esito infausto, la cultura delle cure palliative trova in tale ambito ancora scarse applicazioni. Le motivazioni sono legate alla difficoltà di prevedere l'epoca del decesso, l'influenza dell'opzione trapiantologica sulle cure di fine vita, la non adeguata preparazione dell'equipe curante ad affrontare le tematiche delle fine della vita con i pazienti e loro familiari ed infine il non corretto utilizzo dei farmaci oppioidi con conseguente inadeguato controllo dei sintomi alla fine della vita.

Lo scopo del mio intervento è quello di descrivere le principali caratteristiche dei farmaci analgesici ed illustrare le strategie terapeutiche per il controllo del dolore e della dispnea del paziente con CF.

I PROBLEMI EMERGENTI NELLA GESTIONE DELLA FASE TERMINALE

USO DELLA VENTILAZIONE NON INVASIVA NELLA FIBROSI CISTICA COME PALLIAZIONE

PALLIAZIONE

Fabrizio Racca

Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista Torino-Terapia Intensiva Direzione Universitaria, Torino

Nell'arco degli ultimi anni, grazie ai progressi ottenuti in campo terapeutico si è assistito ad un notevole miglioramento della qualità di vita e delle aspettative di sopravvivenza dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC). Tuttavia ancora oggi le frequenti infezioni polmonari che complicano il decorso della malattia, determinano un progressivo deterioramento della funzionalità polmonare sino alla comparsa di insufficienza respiratoria. Per tale ragione sia i pazienti che i loro familiari ed il team dei curanti si trovano di fronte al dilemma di considerare il trapianto quale unica possibile opzione terapeutica e non possono sottrarsi dall'affrontare insieme argomenti di forte impatto psicologico come la morte e il morire.

Fra le possibili opzioni terapeutiche previste per i pazienti affetti da FC, una delle decisioni chiave che il medico si trova a dover valutare è se il paziente sia eleggibile o meno per il trapianto polmonare. Solo in quest'ultimo caso, infatti, la messa in atto di manovre e procedure invasive e gravate da numerosi effetti collaterali è giustificata

dalla necessità di prolungare l'esistenza del paziente per consentirgli di raggiungere l'obiettivo del trapianto. Nel caso, invece, in cui il paziente non sia candidato al trapianto, tutti i trattamenti invasivi, devono essere attentamente vagliati nel loro rapporto costo/benefico, considerando prioritario alleviare le sofferenze piuttosto che prolungare la vita.

La scelta di passare da un approccio mirato alla guarigione della malattia o alla risoluzione di un evento acuto ad uno approccio di tipo palliativo, che privilegi il trattamento sintomatico e la qualità della vita residua, rappresenta una delle decisioni più complesse da assumere e condividere per qualsiasi medico. In questi casi il principio di alleviare le sofferenze deve comunque prevalere su quello di prolungare la sopravvivenza.

Attualmente le cure palliative facendo uso della sedo-analgesia (uso sedativi e oppiacei) non sono in grado di ottenere contemporaneamente i due obiettivi che spesso i pazienti ed i loro familiari richiedono: alleviare i sintomi (fame d'aria, agitazione, etc.) senza però compromettere sino all'ultimo la possibilità di comunicare con i familiari. La NIV erogata tramite maschera nasale o casco può consentire di raggiungere i 2 obiettivi. Il punto ovviamente è che

la NIV, a sua volta, non causi un discomfort superiore al beneficio apportato. In questo caso la sua sospensione è mandatoria.

Nei pazienti con fibrosi cistica in stadi avanzato è previsto l'impiego della ventilazione non invasiva (NIV) nel trattamento dell'insufficienza respiratoria ipercapnica in fase di stabilità e dell'insufficienza respiratoria acuta.

Sebbene la NIV sia universalmente riconosciuta come trattamento di elezione in alcuni pazienti con insufficienza respiratoria acuta, il suo impiego nei pazienti che abbiano deciso di rifiutare l'intubazione endotracheale è controverso. Per tale motivo, prima di avviare la procedura di ventilazione è necessaria una attenta disamina del caso clinico.

In particolare l'utilizzo della NIV nei pazienti affetti da FC con insufficienza respiratoria acuta può essere ricondotto a 3 diverse categorie di eventi): 1) NIV in prima battuta con possibilità se necessario di ricorrere all'intubazione tracheale; 2) NIV come ultima opzione terapeutica (terapia "tetto") quando i pazienti o i loro familiari abbiano deciso di rifiutare l'intubazione endotracheale; 3) NIV come trattamento palliativo qualora i pazienti e i familiari abbiano scelto di ricevere soltanto procedure atte a limitare la sofferenza.

Nel primo caso l'obiettivo principale è quello di ripristinare le condizioni cliniche precedenti la comparsa dell'evento acuto. In tale condizione la NIV rappresenta la modalità di ventilazione elettiva perchè comporta alcuni vantaggi rispetto alla ventilazione invasi-

va. In questo caso gli effetti collaterali della NIV possono essere tollerabili ed il paziente ha comunque espresso il suo consenso a ricorrere all'intubazione e alla ventilazione invasiva qualora la NIV fallisca.

Nel secondo caso l'obiettivo è rappresentato dalla risoluzione dell'evento acuto senza però aver la possibilità di ricorrere all'intubazione endotracheale, limitando per quanto possibile gli effetti collaterali della NIV.

Nell'ultima eventualità invece l'obiettivo da raggiungere è soltanto quello di garantire il massimo "confort" del paziente. Qualora la NIV non raggiunga l'effetto desiderato si rende necessario l'interruzione della ventilazione e la messa in atto degli altri supporti (incremento della sedo-analgesia) che consentono di lenire la sofferenza. Nei primi 2 casi la NIV deve essere applicata in ambiente intensivo o sub intensivo. Nell'ultimo caso può essere applicata da personale specializzato anche in hospice o meglio, se possibile, a casa. In conclusione, la NIV deve essere utilizzata nel paziente con FC solo dopo un'attenta disamina e una corretta identificazione degli obiettivi terapeutici da raggiungere caso per caso, avendo cura di stabilire preliminarmente i parametri di valutazione del successo o del fallimento di tale procedura, e garantendone l'applicazione in ambiente appropriato. Studi futuri sono necessari per valutare l'impatto della NIV a scopo palliativo sul paziente affetto da FC e sui suoi famigliari.

I PROBLEMI EMERGENTI NELLA GESTIONE DELLA FASE TERMINALE

PROBLEMATICHE ETICHE DI FINE VITA

Maurizio Mori

Università di Torino

Si esaminano alcuni problemi specifici connessi alla fibrosi cistica connessi ai due diversi paradigmi etici oggi diffusi in medicina e tali

da dare origine a controversie al riguardo. In particolare si esamina la prospettiva del paradigma vitalista e di quello che invece considera la "qualità della vita" su come trattare i problemi che si presentano nella fibrosi cistica, come quelli legati all'inizio di nuove terapie invasive o quelli concernenti la gestione delle fasi finali.

I PROBLEMI EMERGENTI NELLA GESTIONE DELLA FASE TERMINALE

LE TERAPIE NON FARMACOLOGICHE

Simona Caprilli

Psicologa, Psicoterapeuta

Servizio Terapia del Dolore & Cure Palliative - AOU Meyer, Firenze

Le terapie non farmacologiche (TNF) trovano possibilità di uso nelle cure palliative in campo pediatrico. Le TNF comprendono un vasto insieme di metodiche e tecniche di supporto di tipo psicologico e comportamentale che sono complementari all'uso del trattamento farmacologico. Schematicamente le TNF utilizzabili per aiutare a i bambini in fase terminale della vita e le loro famiglie, possono essere riassunte in 4 aree: 1-applicazione di tecniche psicologiche di tipo cognitivo-comportamentali: respirazione e rilassamento, ipnosi e ipnoanalgesia (esercizi di visualizzazione), desensibilizzazione (tecnica "dell'interruttore"). Sono utilizzate per dispnea, dolore acuto, dolore da arto fantasma, stati di ansia e angoscia. 2-applicazione di tecniche fisiche, in particolar modo il massaggio, che può essere applicato in ogni fascia di età. 3-svolgimento di programmi di supporto come la musica in ospedale, con il progetto di Attività Assistita con gli Animali, 4- utilizzo della medicina complementare. Le TNF agiscono sulla sfera psicologica ed emotiva del paziente e

della sua famiglia con la possibilità di apportare momenti di distrazione, di sollievo e talvolta di miglioramento globale. Se è stato raggiunto un buon controllo della sintomatologia dolorosa e degli altri tipi di sintomi e il bambino è in grado di mantenere un minimo livello di attività generali, è possibile proporre le TNF che possono fornire un supporto psicologico ad integrazione degli altri tipi di accorgimenti dati alla famiglia (farmacologici, assistenziali, sociali ecc..).

Nell'ambito delle cure palliative le TNF, applicabili sia in ospedale che a domicilio, possono essere finalizzate alla possibilità di apportare momenti di benessere al bambino e alla famiglia, all'aumento delle strategie di coping, alla riduzione di stati di stress, ansia, tensione e nella gestione del dolore.

Affinchè le TNF possano essere applicate con il bambino nell'ambito delle cure palliative è tuttavia necessario avere un elevato livello di compliance da parte della famiglia e un consistente livello di consapevolezza da parte dei genitori su quello che sta succedendo.

In definitiva le TNF si configurano come uno strumento che è possibile proporre all'interno di un percorso assistenziale rivolto al "prendersi cura" del bambino alla fine della vita e alla sua famiglia

I PROBLEMI EMERGENTI NELLA GESTIONE DELLA FASE TERMINALE

“ IL TEMPO DELLA COMUNICAZIONE COME TEMPO DI CURA ”

RELAZIONE

Piero Morino

Unità Cure Palliative-Leniterapia Hospice Convento delle Oblate, Firenze

Il concetto del tempo, che domina tutte le azioni della nostra vita quotidiana, in greco è definito con due diversi vocaboli: CHRONOS, come tempo fisico, cronologico, facilmente misurabile e legato al presente

KAIROS, come tempo psicologico, il trascorrere del tempo fra passato, presente e futuro.

Spesso quando si è davanti alla diagnosi di una malattia inguaribile: “non c’è più niente da fare” la certezza del tempo scompare, cambiano le priorità e si ribalta il concetto di ciò che prima sembrava importante o futile.

Ci può dunque essere un senso ed una speranza anche nel tempo che si fa breve?

In questi casi è fondamentale la relazione che però oggi è difficile sia per i problemi strutturali della nostra organizzazione sanitaria, che spesso si basa più sull’efficienza che sull’efficacia ma anche perché

troppo spesso questo concetto è inteso in maniera diversa dai sanitari, rispetto al nucleo malato-famiglia.

Nella ricerca di un piano terapeutico possibile, è fondamentale individuare il tempo appropriato per la comunicazione, per favorire il passaggio dalla maggior compliance possibile del malato all’informazione, perché questi possa aderire “senza creare problemi” alle terapie proposte, al concetto più complesso, ma certamente più efficace, di concordanza in cui la comunicazione stessa diviene parte fondamentale della terapia perché tutti insieme, i sanitari, la famiglia e soprattutto la persona malata, possano scegliere il percorso terapeutico più efficace per quel malato, in quel contesto ed in quel momento della sua vita.

Se questa appare una scelta importante in tutte le fasi della malattia, è certamente l’unica possibile nelle fasi avanzate delle malattie croniche progressive nelle quali, abbandonata ogni speranza di guarigione, il bilancio costi benefici delle terapie possibili è spesso nebuloso anche per gli stessi professionisti.

I PROBLEMI EMERGENTI NELLA GESTIONE DELLA FASE TERMINALE

“E L’EQUIPE CURANTE?”

RELAZIONE

P. Catastini

Centro Fibrosi Cistica, A.O.U. Meyer, Firenze

Nel parlare della fase terminale del paziente, del come si può, o si può tentare, di accompagnarlo alla morte, potrebbe sembrare strano lasciare un intero spazio dedicato all’equipe.

O forse, al contrario, può sembrare strana questa stessa affermazione in virtù del fatto che è proprio l’equipe che lo accompagna, come sa e come può, alla morte.

Certamente l’impressione è che a proposito di ciò sia stato già scritto molto, che noi tutti sappiamo, e non solo sui libri o sulla teoria, che cosa vuol dire confrontarsi con la perdita del paziente, con la fatica del fare e del sentire di quell’accompagnare. E spesso lo sappiamo, appunto, non perché qualcuno ci ha detto di ciò ma anche perché lo abbiamo sperimentato.

Così come sappiamo ormai bene che una grande fetta di quella fatica nasce da particolari stati emotivi di noi stessi, che affondano le radici in primis nella struttura personale di chi cura e che, pur a grandi linee, possiamo dire si riferiscono alla propria percezione del morire, e quindi a tutte le attribuzioni che in quel momento agiamo verso il paziente ed i suoi familiari, ma anche, e non meno, alla fatica dell’impotenza, al senso ansiogeno del non comprendere o non condividere ciò che sta accadendo e all’impossibilità di confronto. Parlare oggi della fase terminale in FC, l’aver sentito il bisogno all’interno della nostra Società di aprire un confronto su questo tema, cercando la possibilità di creare linee guida, rappresenta la voglia e l’esigenza di crescere in questa parte del nostro lavoro che cammina accanto al mutare della malattia, del come si vive con la fibrosi cistica ivi compresa la fase della vita rappresentata dalla morte.

I PROBLEMI EMERGENTI NELLA GESTIONE DELLA FASE TERMINALE

L’ACCOMPAGNAMENTO

RELAZIONE

Silvana Ballarin

Azienda Ospedaliera di Verona

L’accompagnamento delle persone durante la fase di fine vita è un processo delicatissimo, da approcciare con estrema sensibilità e avendo ben presenti, come strumenti di riferimento per l’agire professionale, il codice deontologico ed il mandato professionale.

Il fine vita è infatti un momento in cui entrano in gioco variabili a valenza umana, morale ed etica della persona morente, ma anche degli operatori sanitari che tanta parte devono avere nel processo di cui si parla.

Nel caso di patologie complesse quali la fibrosi cistica, la dimensione empatica nel rapporto assistenziale trova la massima espressione se consideriamo che per tale patologia, alla luce della prospettiva relativamente recente dell’opzione trapianto polmonare, si parla di

cure di fase terminale non come sinonimo di fine vita.

Per tale motivo gli operatori sanitari, in modo particolare gli infermieri, si dibattono spesso in stati d’animo che non avrei timore di definire angoscianti e che possono sfociare, nel tempo, in possibili fughe dalla realtà e burnout.

L’esperienza maturata nel corso degli anni, ha contribuito a farmi leggere le “criticità professionali” più frequenti nella gestione delle cure end life che si potrebbero così sintetizzare:

- scarsa interazione multiprofessionale
- incapacità di gestione di relazione/comunicazione con i famigliari e accondiscendenza acritica alle richieste
- senso di inadeguatezza dell’operatore
- variabile tempo

Poiché la persona affetta da fibrosi cistica dovrebbe essere ben conosciuta dagli operatori sanitari ed in particolare dall’infermiere, il

lungo percorso di cura maturato con l'assistito dovrebbe consentirci di adottare quegli atteggiamenti, professionalmente corretti, che soddisfino il bisogno di sicurezza, bisogno fondamentale in questa fase di vita.

I gesti che ci consentono di soddisfare tale bisogno sono:

- il conforto delle cure quotidiane (lavare il viso, accarezzare i capelli, dare da bere, concordare posture che attenuino il dolore ecc.)
 - assicurare puntualmente la somministrazione della terapia
 - concordare con la persona assistita la presenza in stanza di persone particolarmente care
 - dedicare il tempo necessario a soddisfare eventuali richieste e rispondere a quesiti che eventualmente ci vengono posti
- Porre in essere tutto ciò diventa attuabile se l'équipe curante è ben coesa e se le varie tappe del processo vengono preventivamente discusse e concordate.

Cosa ci può sostenere nell'affrontare queste situazioni come infermieri, ma anche in generale come operatori sanitari?

Personalmente ritengo che non ci siano indicazioni o ricette ma-

giche adatte ad esorcizzare una fase della vita di ogni uomo, ma sicuramente molte suggestioni si possono trarre da una filosofia umanistica del ruolo dell'infermiere.

L'accettazione profonda di questo momento della vita, l'educazione del nostro cuore e la compassione che si vivono al capezzale della persona morente sono una grande esperienza d'amore che può aiutarci a superare i momenti d'emphase di cui stiamo trattando.

Elisabeth Kubler-Ross afferma che quando non c'è più nulla da fare per la malattia, c'è tutto da fare per la persona malata e questo deve aiutarci a riflettere sul nostro operare in un momento così particolare.

Come affermato all'inizio, nel caso della persona affetta da fibrosi cistica che durante la fase del fine vita ha anche la possibilità di essere in lista d'attesa per il trapianto di polmoni, l'équipe curante ha il difficile compito di coltivare anche la speranza di vita e questo diventa estremamente complesso da gestire individualmente da ciascun operatore, perciò è doveroso cercare tutti i presupposti necessari per uno spirito collaborativo e di compartecipazione.

Venerdì

28

Novembre

AGGIORNAMENTO SULLA MALATTIA POLMONARE

Meccanismi della malattia polmonare in Fibrosi Cistica

MECCANISMI DELL'INFIAMMAZIONE BRONCHIALE

V. De Rose

Dept. of Clinical and Biological Sciences-University of Turin-A.S.O. S.Luigi, Torino

La malattia polmonare è in larga misura responsabile della morbilità e mortalità associate alla fibrosi cistica. Numerose evidenze suggeriscono che un marcato e persistente processo infiammatorio a livello delle vie aeree gioca un ruolo cruciale nel progressivo danno polmonare.

Il difetto genetico, che condiziona l'assenza o alterata funzione della proteina CFTR, risulta in alterazione dei secreti ghiandolari, riduzione del fluido periciliare e conseguente compromissione della clearance mucociliare; queste alterazioni contribuiscono a creare un microambiente a livello delle vie aeree che favorisce l'infezione cronica con uno spettro limitato, ma unico di microrganismi. Stu-

di recenti suggeriscono che il difetto o l'alterazione funzionale di CFTR alteri anche la risposta infiammatoria a livello bronchiale. Il persistente stimolo infettivo e l'anomala risposta infiammatoria creano un circolo vizioso di infezione, ostruzione ed infiammazione che si automantiene e induce progressive alterazioni della struttura bronchiale fino allo sviluppo di bronchiectasie e conseguente compromissione della funzione polmonare.

La principale caratteristica dell'infiammazione bronchiale in corso di fibrosi cistica è un marcato e persistente reclutamento di neutrofili, che consegue agli elevati livelli di fattori chemotattici di derivazione batterica o dall'ospite nelle vie aeree. I neutrofili rilasciano numerosi mediatori potenzialmente lesivi quali enzimi proteolitici e radicali ossidanti che superano le fisiologiche difese antiproteasiche e antiossidanti ed alterano le proteine strutturali della matrice extracellulare portando così al progressivo danno polmonare.

AGGIORNAMENTO SULLA MALATTIA POLMONARE

SPHINGOLIPIDS IN CYSTIC FIBROSIS

Gulbins, Erich

University of Essen, Toebinge, Germany

Our data demonstrate that Cfr-deficiency results in an increase ceramide in the lungs of cystic fibrosis mice and patients. The increase of ceramide seems to be caused by an imbalance

between the acid sphingomyelinase and the acid ceramidase in epithelial cells and macrophages. Ceramide triggers lung inflammation, cell death and deposition of DNA on bronchi that facilitates *Pseudomonas aeruginosa* infection. Novel data on the molecular mechanisms of ceramide-induced cell death in the lung will be discussed.

AGGIORNAMENTO SULLA MALATTIA POLMONARE

Infezioni polmonari

CONTROVERSIE E NOVITÀ SU S.AUREUS METICILLINO-RESISTENTE NELLA FIBROSI CISTICA: MICROBIOLOGIA E CLINICA.

REVISIONE

Giovanni Taccetti, Priscilla Cocchi, Silvia Campana

Centro Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze.

La frequenza delle infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) è in continuo aumento e in ambito medico viene registrato un preoccupante aumento di epidemie dovute a ceppi di MRSA di acquisizione comunitaria (CA-MRSA), responsabili principalmente di infezioni della cute e dei tessuti molli. Più raramente i CA-MRSA sono stati ritenuti responsabili di infezioni più gravi quali fascite necrotizzante, polmonite e sepsi.

Negli USA gli isolamenti di CA-MRSA sono in continuo aumento anche in ambito nosocomiale ed è evidente la loro tendenza a rimpiazzare i ceppi di MRSA classicamente responsabili di infezioni ospedaliere (HA-MRSA). I ceppi che appartengono a CA-MRSA si differenziano da HA-MRSA esclusivamente a livello genetico perché possiedono varianti particolari della cassetta genica (SCCmec) in cui è contenuto il gene che codifica per la meticillino resistenza (mec). Tali varianti sono più piccole rispetto a quelle possedute da HA-MRSA e pertanto possiedono una mobilità particolare. La differenziazione fra CA-MRSA e HA-MRSA necessita di un approccio genetico molecolare specifico. I ceppi che appartengono a CA-MRSA sono inoltre in genere caratterizzati dalla produzione della leucocidina di Panton-Valentine (PVL), una potente tossina coinvolta nella patogenesi della polmonite necrotizzante.

In Europa la prevalenza di infezioni dovute a CA-MRSA è inferiore rispetto agli USA ma tale percentuale è in continuo aumento. Recentemente è stato segnalato un incremento della prevalenza di CA-MRSA in pazienti FC che, essendo sottoposti a frequenti ospedalizzazioni, erano ritenuti a rischio per l'acquisizione di HA-MRSA. Casi di infezione polmonare dovuta a ceppi di CA-MRSA PVL+ sono stati recentemente descritti anche in pazienti FC, ma in questa patologia l'impatto clinico del germe non è ancora definito con chiarezza. Alcune esperienze suggeriscono che l'acquisizione di MRSA non è significativamente associata con un peggioramento delle condizioni cliniche mentre altre evidenziano che la presenza del germe determina un più rapido declino del FEV1, una più alta percentuale di ospedalizzazione e un maggior uso di antibiotici.

In uno studio policentrico, clinico e microbiologico, condotto in 9 Centri FC abbiamo cercato di valutare in un largo gruppo di pazienti FC la prevalenza di pazienti colonizzati da MRSA, la storia naturale e la rilevanza clinica dei ceppi di MRSA. Sono state inoltre studiate le caratteristiche microbiologiche dei ceppi.

Per la parte clinica sono stati raccolti e comparati i dati clinici riguardanti FEV1, BMI e uso di antibiotici per os e per via parenterale nel periodo di un anno precedente e susseguente al momento della colonizzazione.

181 (7.6%) pazienti FC su 2362 in cura nei 9 Centri partecipanti allo studio sono colonizzati da MRSA. Il follow-up è stato condotto su 84 pazienti (età media 15.1 anni, mediana 14, SD 9 range 1-39). 27 pazienti (32%) risultavano DF508 del omozigoti, 41 (49%) eterozigoti

composti (F508del/other), 16 (19%) avevano un genotipo diverso. In 43 (51%) pazienti la colonizzazione si è protratta per un periodo inferiore a 12 mesi, in 26 (31%) per un periodo superiore a 12 mesi e in 15 (18%) non è stato possibile stimare la durata della colonizzazione. In 54 su 84 pazienti sono stati valutati i valori di FEV1 nell'anno precedente e seguente il momento della colonizzazione. Il valore di FEV1 (percentuale del predetto) nell'anno precedente la colonizzazione da MRSA era 73.8% (mediana 70, SD 27.7, range 19-126) mentre nell'anno seguente era 73.6 (mediana 78.5 SD 27.4, range 20-126) (p= NS).

Nei pazienti oggetto di studio, nell'anno precedente e susseguente la colonizzazione da MRSA, non sono state osservate differenze statisticamente significative fra valori medi del BMI e uso di antibiotici (numero medio di cicli di antibiotici per via parenterale e per os)

Dal punto di vista microbiologico sono stati studiati 181 isolati clinici. Dopo averli identificati con test biochimici e molecolari, ne è stata saggiata la resistenza ai farmaci ed è stata documentata sensibilità a linezolid, vancomicina e teicoplanina. Tutti i ceppi sono stati sottoposti ad indagini epidemiologiche tramite Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE), a caratterizzazione del determinante genetico noto come cassetta SCCmec ed è stata testata la presenza del gene codificante per la leucocidina di Panton-Valentine (PVL). In base alla caratterizzazione della cassetta SCCmec è possibile dividere i ceppi di MRSA in HA-MRSA o CA-MRSA. Tra gli HA-MRSA collezionati la maggior parte (49,4%) presentava cassetta SCCmec di tipo I e 1,1% il tipo II. Inoltre, si è riscontrata un'alta prevalenza (31,4%) di CA-MRSA con cassetta SCCmec di tipo IV.

Tutti gli isolati sono risultati negativi al test per la presenza di PVL. L'indagine epidemiologica ha permesso di individuare un clone di 32 isolati diffuso tra sei degli 8 centri partecipanti allo studio: 24 ceppi (77,4%) hanno SCCmec di tipo IV e un profilo di antibiotico-resistenza che conferma l'ipotesi di un'origine comunitaria.

Il presente studio è supportato dalla Fondazione Italiana per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (Progetto FFC#12/2006) con il contributo della famiglia Riggi.

Per aver reso possibile lo studio si ringraziano:

Cariani L1, Cocchi P2, Favari F3, Del Pezzo MA4, Lambiasi A4, Fiscarelli E5, Giofrè FV6, d'Aprile A7, Manso E8, Costantini D1, Raia V4, Lucidi V5, Provenzano E 6, Ratclif L7, Gagliardini R8, Cirilli N8, Taccetti G2, Campana S2.

1: Lab. Microbiologia Centro regionale Lombardo Fibrosi Cistica, Milano; 2: Centro regionale Toscano Fibrosi Cistica, AO "Anna Meyer", Firenze; 3: Serv. Microbiologia, Ospedale Civile Maggiore, Verona; 4: Area Funzionale Microbiologia, Università Federicoll, Napoli; 5: Ospedale Pediatrico "Bambin Gesù", Roma; 6: Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale di Soverato, Soverato (CZ); 7: Laboratorio di Analisi, Ospedale "Tatarella" Cerignola; 8: Laboratorio di Microbiologia, Ospedale "Umberto I", Ancona

AGGIORNAMENTO SULLA MALATTIA POLMONARE

Venerdì

28

Novembre

**CRESCERE CON LA FIBROSI CISTICA:
il processo della transizione all'età adulta****Introduzione****COSA SIGNIFICA CRESCERE CON LA FIBROSI CISTICA****Serena Di Marco***Centro Regionale FC Palermo- Gruppo Psicologi della SIFC*

E' ormai in letteratura consolidato quanto presenza di grave malattia cronica rappresenti elemento precocemente determinante, sia sul piano della del legame di attaccamento tra genitori e bambino che su quello della cura. Conseguentemente la crescita psicofisica del bambino, per l'impegno richiesto dal punto di vista delle risorse familiari di adattamento e per le implicazioni psicologiche sul piano genitoriale, diventa un percorso complesso: in esso aspetti di normalità si intrecciano con fasi più critiche, sia sul piano del corporeo che del mentale, e pertanto diventa necessario mantenere un continuativo rapporto di alleanza di cura tra famiglia e gruppo curante al fine di attivare gli interventi più opportuni.

Nel corso degli ultimi decenni, l'età media di sopravvivenza del paziente FC si è elevata rispetto al passato, grazie al miglioramento della qualità delle cure, e la comprensione della necessità di una assistenza multidisciplinare. Tale aspetto tuttavia ha sollevato ulteriori questioni in merito alla "crescita" del bambino FC, che diventa adolescente e poi adulto, soprattutto per quanto attiene a problematiche cliniche e psicologiche legate all'evoluzione della malattia.

Dal punto di vista simbolico, nella nostra esperienza di lavoro all'interno del sistema bambino-famiglia, "crescere" equivale ad affrontare una separazione, un movimento in cui i singoli possono meglio identificarsi diventando più visibili nelle proprie caratteristiche, anche quelle più dolorose, come nel caso del bambino FC: per questo

bambino, il tempo che passa a volte si traduce, nell'immaginario del genitore, nel "perdere vita", un avvicinarsi alla morte prematura. Il crescere a volte è fortemente investito dall'angoscia di morte.

Con la presente relazione si intende descrivere le variabili psicologiche che interferiscono con la crescita del bambino (dinamiche dell'attaccamento madre bambino, problema della dipendenza e del controllo dei genitori sull'evoluzione della malattia) per come esse si presentano visibilmente nella pratica delle professioni FC: problemi di deficit di crescita, problemi di immaturità psicoaffettiva, problemi di ritardo nell'esordio puberale, difficoltà maturative quali non progettualità e protezione da esperienze di investimento affettivo normale (sessualità, autonomia lavorativa...).

Quindi il concetto di "crescita" in FC sembra assumere una aspetto ambivalente, un percorso atto a sviluppare un progetto di vita adulta da un lato (normalità) ma anche un avvicinarsi alla morte prematura dall'altro (fibrosi cistica). Di questi aspetti è possibile identificare segnali visibili, come l'aumento della sintomatologia psichiatrica nel paziente adulto più o meno in concordanza con l'aumento della complessità dei quadri clinici; l'aumento delle problematiche psicologiche che diventano particolarmente visibili e urgenti proprio nelle fasi più difficili della malattia.

Il suddetto quadro naturalmente sollecita molti problemi operativi che attengono all'assistenza ed all'organizzazione dei servizi, tra i quali prioritariamente la questione del differenziare i programmi di cura per pazienti pediatrici / adulti e definire differenti gruppi di operatori coinvolti.

Dove Cresco**IL CENTRO "UNICO"****Cesare Braggion***Direttore del Centro Regionale Toscano di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze*

Gli adulti rappresentano attualmente circa il 45% dei pazienti con fibrosi cistica (FC). Ciò richiede di affrontare alcuni problemi clinici peculiari (diabete e sue complicanze, osteopenia-osteoporosi, DIOS, malnutrizione), le complicanze della pneumopatia ed il suo aggravamento ed infine il trapianto ed i suoi esiti. Il team multidisciplinare deve essere inoltre preparato ad affrontare alcune tematiche assistenziali, come l'inserimento nell'attività lavorativa, l'autonomia, la vita di coppia, la pianificazione familiare e la procreazione. Questo specifico dell'età adulta ha radici nell'età pediatrica, dove si mettono le basi per la prevenzione delle complicanze e si strutturano gli interventi terapeutici precoci per incidere sulla prognosi. Uno stretto collegamento tra la struttura assistenziale pediatrica e quella adulta è perciò indispensabile per armonizzare l'intervento nelle diverse fasce di età.

Il team multidisciplinare del Centro pediatrico affronta molte difficoltà ad assistere gli adulti ma gli specialisti dell'adulto non conoscono la realtà della FC, fino a poco tempo fa una malattia pediatrica. La complessità della FC richiede che vi siano "specialisti" della FC anche nell'età adulta. Molte energie sono spese negli altri paesi per favorire la "transizione" dei pazienti dal centro pediatrico al centro per gli adulti ma noi crediamo che sia preliminare in Italia la "transizione" dei centri pediatrici verso la realtà della FC in età adulta. Il Centro pediatrico deve farsi carico di questi aspetti organizzativi. Per una realtà di media grandezza, come quella toscana, questa transizione può essere gestita includendo nel team multidisciplinare 1-2 medici specialisti dell'età adulta, allo scopo di formarli specificamente sulla FC. In questa fase di "transizione" il team rimane unico ma sviluppa al suo interno le basi assistenziali per l'assistenza agli adulti anche per gli altri operatori: nella propria realtà sanitaria si possono così identificare con maggiore appropriatezza le soluzioni più efficaci ed efficienti per organizzare l'assistenza nelle diverse fasce di età.

CRESCERE CON LA FIBROSI CISTICA: IL PROCESSO DI TRANSIZIONE ALL'ETÀ ADULTA DOVE CRESCO - IL CENTRO ADULTI

Maria Alice Monti

Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena Milano

Il 50% dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC) ha superato la maggiore età e sempre più numerosi sono i pazienti quarantenni ed ultracinquantenni. Anche in Italia si sta realizzando l'affermazione di Ninkovic e coll. che la FC è malattia anche dell'adulto con "previsione di sopravvivenza sino all'età geriatrica". Questa lunga sopravvivenza è il risultato dell'ottimo lavoro svolto dai pediatri che hanno assistito i piccoli pazienti in modo ottimale e hanno trattato precocemente i soggetti con forme paucisintomatiche di malattia.

Tanta letteratura scientifica è concorde nell'affermare che i giovani pazienti "lungosopravvivenenti" hanno il diritto di essere curati da medici dell'adulto adeguatamente formati sulla FC e sulle sue complicanze. Questi medici devono conoscere e saper trattare le complicanze "emergenti" che si manifestano con il prolungamento della vita media dei pazienti FC, ma anche prevenire e curare le patologie che si manifestano in una popolazione che invecchia. Pochi sono sino ad ora i medici dell'adulto che si sono dedicati alla cura dei giovani con FC: il miglioramento della qualità dell'assistenza può essere realizzato attraverso proposte di percorsi formativi per i "nuovi" operatori coinvolti nella gestione del paziente FC.

Le Scelte Difficili

LA COMPLIANCE ALLA FISIOTERAPIA RESPIRATORIA

Beatrice Ferrari

Servizio di Riabilitazione Funzionale-Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

L'aderenza alle terapie, adherence -termine più corretto di compliance ed entrato ormai nell'uso comune-, il riconoscimento e la gestione della non-aderenza sono una componente importantissima della cura della persona con Fibrosi Cistica (FC). Il programma di fisioterapia respiratoria (FTR) sembra essere una delle componenti del regime terapeutico che ha una minore aderenza, è dimostrato infatti che l'aderenza decresce in rapporto alla durata ed alla complessità del trattamento e la FTR non solo va effettuata a lungo termine, ma è ritenuta molto dispendiosa in termini di tempo e di risorse fisiche. Nella relazione viene analizzata rapidamente la

letteratura scientifica riguardo a come misurare ed a come migliorare l'aderenza ai programmi della FTR; sembra importante sottolineare come, in assenza di una tecnica ritenuta assolutamente migliore delle altre secondo l'evidenza scientifica, un ruolo fondamentale appartenga alla comunicazione con la persona con FC, alla condivisione ed alla ricerca di un programma personalizzato (in special modo per le persone con pochi sintomi). Saranno brevemente presentati: i principi del Family Centered Intervention, approccio noto da anni nel campo della fisioterapia pediatrica; i fattori che dimostrano facilitare oppure peggiorare l'aderenza; le particolarità dell'aderenza ai programmi di esercizio fisico. L'obiettivo è quello di cercare proposte che permettano un equilibrio tra aderenza al trattamento e qualità della vita della persona con FC.

CRESCERE CON LA FIBROSI CISTICA: il processo della transizione all'età

GLI ACCESSI VENOSI CENTRALI

A. Dal Molin

ASL BI di Biella

Le infezioni polmonari sono la maggior causa della mortalità e morbilità nei pazienti con Fibrosi Cistica e richiedono frequentemente antibiotico terapia, che in alcuni casi viene spesso somministrata per via endovenosa.

La difficoltà di reperire un accesso venoso periferico e la volontà di ridurre il numero di venopunture può portare al posizionamento di un accesso venoso centrale.

Rispetto ai cateteri centrali esterni, il dispositivo vascolare totalmente impiantabile (TIVADs) permette l'attività fisica, garantisce una migliore immagine corporea e un lungo mantenimento. Tale dispositivo si è particolarmente sviluppato negli ultimi anni garantendo la presenza di un accesso venoso rapido e sicuro. Tuttavia tale dispositivo non può essere considerato privo di rischi. Infatti si possono verificare complicanze sia in concomitanza del posizionamento del PORT (ad esempio: pneumotorace, puntura arteriosa,

...) sia tardivamente (infezioni, occlusioni o trombosi venose).

In letteratura vi sono pochi studi che descrivono le complicanze tardive nei pazienti con FC ed inoltre vi è la mancanza di chiare linee guida sui criteri di posizionamento.

Attraverso uno studio di tipo osservazionale prospettico, condotto in una larga popolazione italiana di pazienti con FC e con PORT impiantato vorremmo descrivere le complicanze tardive (infezioni, occlusione e trombosi venose) che si possono verificare, cercando di analizzare possibili correlazioni con alcune modalità assistenziali. Si vorrebbe inoltre raccogliere dati epidemiologici circa le condizioni cliniche dei pazienti con FC al momento dell'inserzione del dispositivo, con lo scopo di fornire ai professionisti sanitari informazioni utili e raccomandazioni sulla decisione di posizionare il PORT.

Attualmente lo studio è in corso e auspichiamo, in occasione del XIV CONGRESSO ITALIANO DELLA FIBROSI CISTICA / IV CONGRESSO NAZIONALE SIFC di poter presentare alcuni dati preliminari .

CRESCERE CON LA FIBROSI CISTICA: il processo della transizione all'età

A FAVORE DELLA NUTRIZIONE ENTERALE TRAMITE GASTROSTOMIA.

RELAZIONE

Rita Padoan, Livia Grazzani, Roberto Randazzo, Silvia Dester**Centro di Supporto per la Fibrosi Cistica, Ospedale dei Bambini, e *UO di Nutrizione Clinica, AO Spedali Civili, Brescia*

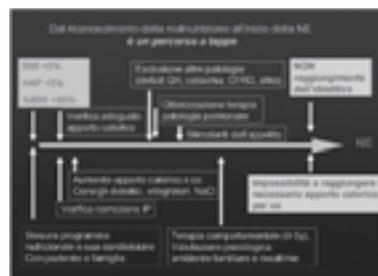
E' da tempo chiaro come non vi sia alcun motivo per accettare per un paziente FC né la comparsa né tanto meno la persistenza di uno stato di malnutrizione, che non va considerato aspetto ineludibile del quadro clinico, ma complicanza da prevenire e correggere. Per il paziente affetto da Fibrosi Cistica (FC) è ormai ampiamente dimostrato come il raggiungimento di uno stato nutrizionale normale, con corretta crescita staturale-ponderale all'interno del proprio target genetico, sia un fattore prognostico positivo rispetto alla funzione respiratoria e rispetto a morbidità e mortalità. Infatti studi epidemiologici basati sui dati raccolti dal registro USA documentano la diretta correlazione fra il centile dell'indice di massa corporea (BMI) e il FEV1 % predetto, con valori spirometrici nella norma per centile di BMI pari o superiore al 50°. E' inoltre dimostrato come la prevenzione e l'intervento precoce nei pazienti a rischio di malnutrizione siano gli strumenti più efficaci per contrastarla, tanto è vero che i soggetti diagnosticati per screening neonatale, in cui la corretta terapia viene instaurata in epoca pre-sintomatica o alla comparsa dei sintomi, presentano uno stato nutrizionale migliore dei pari età diagnosticati per sintomi.

In Italia la "percezione" del problema malnutrizione da parte dei clinici (presente nel 5-10% dei pazienti in cura, secondo i medici interpellati) sembra sottostimare la reale entità del problema, poiché lo studio multicentrico condotto con il patrocinio della SIFC nel corso del 2007 ha invece documentato come circa il 30% dei soggetti fra i 2-20 anni si trovino nelle categorie "a rischio di" o "malnutriti", secondo i criteri recentemente proposti.

Nel nostro Paese la prevenzione e la cura della malnutrizione sono affrontate principalmente con interventi di tipo medico [adeguato trattamento della patologia respiratoria e delle sue complicanze, correzione della insufficienza pancreatica, attenzione alle patologie associate (celiachia, IPLV, RGE, deficit GH) o correlate alla FC (CFRD), uso di integratori calorici, interventi psicologici], mentre un approccio più interventistico sembra essere riservato a situazioni molto particolari. Un'indagine pres-

so i CRR italiani (personalmente condotta nel marzo 2008 e presentata al Meeting di Bari) stimava in una percentuale inferiore all' 1% i pazienti italiani in nutrizione enterale (un terzo dei quali alimentati tramite sondino naso-gastrico), con evidente scostamento dalle esperienze internazionali: la modalità di trattamento della malnutrizione mediante supplementazione enterale notturna (NE) tramite gastrostomia (GS) è infatti applicata in percentuali di pazienti varianti fra il 6% e il 15% nelle diverse casistiche (Centri USA, registro CFF, Israele). I centri FC italiani che si avvalgono maggiormente della possibilità della NE tramite GS sembrano essere quelli con esperienza simile consolidata in pazienti cerebropatici o quelli che possono avvalersi di un servizio di endoscopia interventistica all'interno dello stesso ente.

Una recente revisione della letteratura (Cochrane 2007) sull'argomento NE e GS in FC ricalca le conclusioni della precedente del 2000: mancano RCT, nonostante ciò vi sono sempre più frequenti raccomandazioni a usare la supplementazione enterale come un intervento precoce piuttosto che tardivo. La prevenzione e il trattamento della malnutrizione nei pazienti FC richiedono la collaborazione di diverse figure professionali (pediatra, dietista, nutrizionista, psicologo, endoscopista) costituite in un team multidisciplinare, che possa garantire la qualità dell'assistenza nei suoi diversi aspetti e i migliori risultati. L'implementazione di questo programma terapeutico è sempre più necessario dal momento in che il raggiungimento dell'età adulta è una realistica aspettativa per la grande maggioranza dei pazienti FC.



I. Borowitz D. Consensus report on nutrition for paediatric patients with Cystic fibrosis. J Ped Gastro Nutr 2002

Sabato
29
Novembre

EUROCARE CF Workshop**Qualità delle cure e accreditamento dei Centri FC: esperienze a livello mondiale****ACCREDITATION FOR EXCELLENCE: INTRODUCTION**

RELAZIONE

Sergio Amarri*Azienda Santa Maria Nuova di Reggio Emilia*

L'accREDITAMENTO volontario (o d'eccellenza) può essere definito un procedimento nel quale un soggetto, di solito non governativo, diverso dalla struttura richiedente, valuta un'organizzazione sanitaria secondo determinati standard individuati come un miglioramento della qualità. L'aspetto fondamentale di questa tipologia di accreditamento è la sua volontarietà. Altri aspetti che caratterizzano l'ac-

creditamento d'eccellenza sono: la possibilità di creare una sorta di comparazione e di incentivo al miglioramento reciproco tra le strutture che aderiscono a questo tipo di valutazione secondo standard e parametri d'eccellenza; il ruolo cruciale che assumono le associazioni professionali; l'indipendenza degli enti che valutano; l'aggiornamento e la revisione periodica degli standard di valutazione; l'attività di consulenza e di formazione degli operatori. Lo scopo finale e più importante è il cambiamento di mentalità che lo sviluppo di questi programmi può generare nelle persone che operano in sanità.

EUROCARE CF Workshop
Qualità delle cure e accreditamento dei Centri FC: esperienze a livello mondiale

QUALITY MANAGEMENT IN CF CARE - THE INNSBRUCK EXPERIENCE

Helmut Ellemunter

Innsbruck Medical University, Department of Pediatrics, Division of Cardiology, Pulmology, Allergology, Cystic Fibrosis Cystic

The Innsbruck University CF Centre cares for about 140 adult and paediatric patients. A systematic approach to quality improvement has been the goal for many years. The following goals concerning patient contact and structure have already been implemented in our centre:

- patient: neonatal screening; consistent procedure; efficient clinical flow; therapy according to experience and guidelines; infection control; continuous education;
- structure: introduction of regular communication process within multidisciplinary team on the one hand and the patient on the other hand; introduction of a medical data system for the graphical depiction of parameters in 1995; evaluation of quality on the basis of quality indicators in the framework of the participation in the German quality assurance project and since 2005 in the Austrian project. In October 2006 DIN EN ISO 9001:2000 certification was awarded. The ISO certification is a standard that reveals a primary focus on customer-related processes and continual improvement. It requires

the optimization of all organizational procedures, the determination of all core processes and the supervision of the outcome. These aims involve both the quality of operational procedures, in and outpatient treatment, research, study and teaching and aspects of service such as quickness of scheduling as well as economic aspects and efficiency. All the procedures are assessed by the annual auditing process. The patient is included in the process of the treatment in various ways: Firstly, via satisfaction questionnaire and also patient related outcome (PRO) questionnaires to measure subjective illness-perception (quality of life questionnaire, problem checklist, life event scale) and secondly by visualising the individual disease progression. The medical goals set during an annual therapy planning meeting are communicated and tailored to the patient's needs according to the concept of shared decision making. After identifying longitudinal trends and risk factors for disease deterioration in a critical review of the annual outcome measures we adapt and redefine the goals continuously to the new situation in cooperation with the patient. The implementation of a quality management system have succeeded in increasing the effectiveness and caused an improvement in operational procedures. Patients as well as staff have benefited from the reorganized and modified sequence of operations.

Sabato
29
Novembre

FIBROSI CISTICA: dalla ricerca di base alla clinica

MODIFIER GENES IN CYSTIC FIBROSIS

S. Crovella

Servizio di Genetica - IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

I pazienti affetti da Fibrosi cistica sono caratterizzati da una notevole eterogeneità del fenotipo clinico polmonare soprattutto in termini di età di colonizzazione da *P. aeruginosa* e gravità dell' infiammazione, tanto che mostrano gradi diversi di compromissione delle funzioni respiratorie. La notevole eterogeneità del fenotipo polmonare, osservata in pazienti caratterizzati dalla stessa mutazione DeltaF508 in omozigosi suggerisce che la perdita progressiva e diversificata delle funzioni respiratorie può essere attribuita solo in parte al genotipo CFTR. Tra i vari geni candidatiper avere un ruolo importante nella modulazione del fenotipo polmonare quelli coinvolti nella re-

golazione della risposta immunitaria innata a livello delle vie respiratorie meritano sicuramente un'attenzione particolare. Sono stati analizzati una serie di polimorfismi a carico di geni coinvolti nella chemotassi dei leucociti e nella risposta proinfiammatoria del lumen bronchiale, nell'insorgenza di colonizzazione batterica e nell'omeostasi dei liquidi delle vie respiratorie. È stato studiato un campione di 500 pazienti affetti da fibrosi cistica provenienti dal Consorzio Nord-Americano per lo studio dei geni modificatori caratterizzati da omogeneità genetica per il locus CF (omozigoti DeltaF508) suddivisa in fenotipi "mild" e "severe" sulla base dei dati clinici relativi al fenotipo polmonare. I risultati attesi riguardano l'identificazione di polimorfismi genetici a carico dei geni dell'immunità innata correlabili con l'evoluzione positiva o negativa del fenotipo polmonare.

FIBROSI CISTICA: dalla ricerca di base alla clinica

PROTEINE INTERAGENTI CON CFTR: RUOLO DI NHERF1 NELLA REGOLAZIONE DI CFTR.

Valeria Casavola

Dip. di Fisiologia Generale ed Ambientale, Bari

Evidenze crescenti indicano che l'interazione del CFTR con proteine contenenti domini PDZ quali NHERF (NHE Regulatory Factor), CAL (CFTR Associated Ligand) e CAP70 (CFTR Associated Protein) è determinante non solo per la regolazione dell'attività del canale al cloro CFTR ma anche per il targeting del CFTR e la sua ritenzione sulla membrana apicale.

La proteina NHERF oltre che con CFTR interagisce direttamente o indirettamente con un'ampia varietà di proteine di membrana, recettori e chinasi citoplasmatiche in modo da formare complessi macromolecolari multiproteici che permettono una efficiente regolazione di CFTR. Inoltre, è stato dimostrato che NHERF si associa mediante l'estremità C-terminale con la proteina ezrina che, essendo anche una proteina AKAP (A Kinase Anchoring Protein), veicola la PKA in prossimità della proteina CFTR. Ezrina è un'importante proteina di legame tra la mem-

brana cellulare e la rete citoscheletrica e nelle cellule epiteliali polarizzate è localizzata nelle regioni apicali ricche di actina. La proteina RhoA-GTP mediante il suo effettore a valle, ROCK, rappresenta uno dei principali sistemi cellulari che fosforilano e attivano ezrina.

Noi abbiamo dimostrato che l'over-espressione di NHERF1 in linee cellulari bronchiolari umane esprimenti $\Delta F508$ CFTR (CFBE41o-) favorisce sia una significativa redistribuzione del $\Delta F508$ CFTR dal citoplasma alla membrana apicale, che un ripristino dell'attività PKA-dipendente del $\Delta F508$ CFTR. Abbiamo inoltre dimostrato che le cellule CFBE41o- over-esprimenti

NHERF1 esibiscono un livello di organizzazione di F-actina significativamente più alto di quello osservato in cellule CFBE41o- di controllo. Inoltre le cellule CFBE41o- over-esprimenti NHERF1 hanno un più alto livello di RhoA-GTP attiva e di ezrina fosforilata suggerendo che NHERF1 direttamente o indirettamente può attivare RhoA, indurre la fosforilazione di ezrina e la conseguente riorganizzazione citoscheletrica.

Insieme questi dati suggeriscono una rete d'interazione molto complessa di queste proteine e un possibile meccanismo di feedback positivo tra RhoA, NHERF ed ezrina che potrebbe regolare l'interazione tra CFTR e actina citoscheletrica.

FIBROSI CISTICA: dalla ricerca di base alla clinica

CYSTIC FIBROSIS AND CFTR-RELATED DISEASE

Carlo Castellani

Centro Fibrosi Cistica, Verona

The diagnosis of CF is based on a consistent phenotype plus evidence of CFTR channel dysfunction (abnormal sweat chloride concentration or nasal potential difference), or identification of two CF-disease causing mutation in trans. The sweat test with chloride determination is still the gold standard for confirming a CF diagnosis. In the majority of cases the diagnosis of CF is clear and easily made: the clinical features are typical, and the abnormal sweat chloride values support the clinical diagnosis. In such situations, genetic analysis is not strictly necessary, although it may be useful to confirm the diagnosis, and to enable carrier testing and prenatal diagnosis within the family. In a smaller fraction of patients, particularly those that carry one or more mutations that confer exocrine pancreatic sufficiency, sweat chloride concentrations may be within the reference range for unaffected controls. In some of these patients, provided they have consistent clinical features, genetic analysis may support a diagnosis of CF.

From a formal genetic perspective, the term "mutation" is defined as a molecular alteration in the DNA sequence of a gene. Accordingly, this definition makes no assumptions concerning the potential effect of a mutation on the expression or function of the protein product. Thus, in terms of clinical consequences mutations can be neutral, deleterious or even beneficial. Another much used term, polymorphism, is defined as a DNA sequence alteration which has a frequency of at least 1% in the general

population. Given their high frequency, polymorphisms were previously thought to have no clinical consequences. This assumption is clearly incorrect. In the case of CFTR mutations several polymorphisms in CFTR are known to influence disease severity in subjects with CF and CFTR-related disorders. Furthermore, polymorphisms in other genes, termed modifier genes, clearly contribute to the severity of CF disease.

CFTR mutations may be clustered into four groups according to their predicted clinical consequences:

- A. Mutations that cause CF disease
- A. Mutations that result in a CFTR-related disorder
- B. Mutations with no known clinical consequence
- C. Mutations of unproven or uncertain clinical relevance

There is some overlapping of groups A and B, as some mutations may sometimes be detected in association with pancreatic sufficient CF, some other times with CFTR-related, mono-symptomatic disorders. Individuals carrying mutations like D1152H together with a CF causing mutation like F508del may show a clinical spectrum ranging from CBAVD to CF with sufficient pancreatic function but fully expressed lung disease. Factors such as the age related progression of the disease, the environment, and modifier genes, all play a role in the clinical heterogeneity of patients carrying these "borderline" mutations.

From: *J Cyst Fibrosis* 2008, 7: 179-196

FIBROSI CISTICA: dalla ricerca di base alla clinica

IDENTIFICAZIONE DI UN CANALE DEL CLORURO ALTERNATIVO IN CELLULE EPITELIALI

Luis J.V. Galiotta

Laboratorio di Genetica Molecolare, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Nelle cellule epiteliali, i canali del cloruro calcio-attivati (CaCC) costituiscono una via per la secrezione di cloruro alternativa rispetto alla proteina CFTR. La stimolazione farmacologica dei canali CaCC nelle vie aeree può quindi essere una strategia utile per correggere il difetto di base dei pazienti con fibrosi cistica (FC). In effetti il meccanismo di azione del denufosol, un farmaco sperimentale somministrato per aerosol, è basato sull'attivazione dei canali CaCC, anche se attraverso un meccanismo indiretto. Infatti il denufosol lega i recettori purinergici determinando un aumento del calcio citosolico. Una migliore conoscenza dei canali CaCC potrebbe aiutare a sviluppare nuovi agenti farmacologici con un meccanismo d'azione più diretto.

Per identificare i canali CaCC abbiamo seguito una strategia di genomica funzionale. In passato avevamo osservato che il trattamento di cellule bronchiali con IL-4 determina un aumento di attività dei canali CaCC dovuto presumibilmente all'aumento di espressione dei geni corrispondenti. Abbiamo quindi effettuato un'analisi globale dell'espressione genica mediante microarray su cellule trattate con IL-4 e cellule a riposo. Questo tipo di analisi ha evidenziato un piccolo pannello di geni per proteine di membrana con funzione sconosciuta. Per identificare il gene corrispondente ai canali CaCC abbiamo transfettato linee cellulari bronchiali e pancreatiche con siRNA contro ciascuno dei geni candidato. Solo il silenziamento del gene TMEM16A ha determinato l'inibizione dei canali CaCC. L'associazione tra TMEM16A e CaCC è stata confermata mediante transfezione di vari tipi di cellule con opportuni vettori plasmidici. In tutti gli esperimenti, la transfezione stabile o transiente con

TMEM16A ha sempre determinato la comparsa di canali CaCC con proprietà biofisiche e farmacologiche simili a quelle descritte in precedenza in vari tipi di cellule epiteliali. In conclusione, la proteina TMEM16A sembra essere un componente essenziale dei canali CaCC, molto probabilmente il canale stesso. L'identificazione di TMEM16A potrà essere determinan-

te per trovare composti in chimici in grado di attivare direttamente la secrezione di cloruro. L'utilità di TMEM16A come bersaglio farmacologico utile per la FC deve essere comunque supportata da studi ulteriori. In particolare sarà interessante capire se TMEM16A possa costituire un fattore modificatore del fenotipo polmonare nei pazienti FC e in modelli animali.

Sabato
29
Novembre

Workshop Commissione Ricerca RICERCA CLINICA: DALL'IDEA ALLA REALIZZAZIONE

TRAPIANTO POLMONARE E DANNO DA ISCHEMIA-RIPERFUSIONE

RECUPERO

Alessandro Bertani
Palermo

BACKGROUND

Il trapianto di polmone costituisce la terapia elettiva in pazienti selezionati con insufficienza respiratoria terminale secondaria ad una varietà di patologie, fra le quali più frequentemente troviamo la fibrosi cistica, la fibrosi polmonare e l'enfisema polmonare.

I risultati del trapianto polmonare, sebbene avviati negli ultimi dieci anni verso un continuo miglioramento, dimostrano tuttora una significativa mortalità a breve e lungo termine. La sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto, secondo i dati del Registro della Società internazionale per il Trapianto di Cuore e Polmone (ISHLT), si attesta a circa l'80% ad un anno e a circa il 60% a 5 anni. Rimane significativa la mortalità perioperatoria a 30 giorni, stimabile intorno al 10%. Mentre l'andamento della curva di sopravvivenza a lungo termine è imputabile prevalentemente al fenomeno di rigetto cronico, sottoforma della sindrome da bronchiolite obliterante (BOS, e al suo corrispettivo patologico bronchiolite obliterante OB), la mortalità perioperatoria è di gran lunga ascrivibile ai danni da ischemia-riperfusion. Il cosiddetto "IR injury" o edema da riperfusione consiste in un danno di grado variabile del graft caratterizzato da alterazioni dell'interfaccia alveolo-capillare, edema polmonare, alterazione degli scambi respiratori, e comparsa di infiltrati radiologici. Dal punto di vista clinico, questo si traduce in un quadro di insufficienza respiratoria di gravità variabile dallo scarsamente significativo alla necessità di supportare il paziente con dispositivi di respirazione artificiale extracorporei.

Il fenomeno da danno da ischemia-riperfusion dopo trapianto polmonare è stato a lungo oggetto di ricerca clinica e pre-clinica. E' stata implementata una classificazione clinica che suddivide il danno da ischemia e riperfusion in 4 classi di gravità. Sono stati sperimentati numerose strategie per tentare di ridurre l'incidenza di danno da riperfusion, alcune delle quali sono state trasferite con successo alla pratica clinica. Un campo di particolare interesse è stato sempre l'utilizzo di surfattante esogeno sul graft prima e dopo il trapianto. Il surfattante, disponibile in diversi prodotti commerciali di formulazione differente, è utilizzato in clinica con successo per la cura della sindrome da distress respiratorio del neonato (NRDS). Numerosi trial prospettici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia della terapia sostitutiva in questo setting. L'estensione di questo tipo di provvedimento terapeutico alla sindrome da distress respiratorio dell'adulto

(ARDS) è sembrata un campo di applicazione naturale e certo. Tuttavia, i risultati non sono apparsi così evidenti come nella NRDS e la maggior parte degli studi hanno fornito indicazioni quanto meno contraddittorie. La sindrome da ischemia riperfusion dopo trapianto di polmone è per molti versi assimilabile dal punto di vista fisiopatologico alla ARDS ed è stata pertanto oggetto di tentativi di trattamento e di prevenzione mediante la supplementazione di surfattante naturale di origine porcina (poractant alfa, Curosurf).

Numerosi trials hanno analizzato le consistenti alterazioni del surfattante dopo trapianto polmonare, ed hanno perciò testato la supplementazione di surfattante in campo clinico e sperimentale.

Struberl e colleghi hanno dimostrato i vantaggi del trattamento del donatore di polmone con surfattante bovino (miglioramento del valore di FEV1 entro le prime 4 settimane dal trapianto), sottolineando tuttavia i costi elevati di un tale trattamento su ampia scala. Kermeen2 e colleghi hanno presentato l'utilizzo di surfattante bovino per la terapia di 6 pazienti con danno da ischemia-riperfusion di grado elevato, evidenziando una ripresa funzionale completa e proponendo la metodica come possibile alternativa all'utilizzo di ECMO (extra corporeal membrane oxygenation).

OBIETTIVI

Ismett ha pertanto proposto ed avviato uno studio sperimentale per la valutazione dell'uso di surfattante esogeno per la prevenzione del danno da ischemia/riperfusion dopo trapianto polmonare.

METODI

Lo studio valuterà i principali parametri biochimici, funzionale ed istopatologici dopo trapianto polmonare confrontando diverse modalità di somministrazione di surfattante con un gruppo di controllo non trattato.

RISULTATI ATTESI

Eventuali risultati provenienti da questo studio pre-clinico saranno la premessa per ulteriore validazione della metodica in campo clinico.

1 Strüber M, Fischer S, Niedermeyer J, Warnecke G, Gohrbandt B, Görler A, Simon AR, Haverich A, Hohlfeld JM. Effects of exogenous surfactant instillation in clinical lung transplantation: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jun;133(6):1620-5.
2 Kermeen FD, McNeil KD, Fraser JF, McCarthy J, Ziegenfuss MD, Mullaney D, Dunning J, Hopkins PM. Resolution of severe ischemia-reperfusion injury post-lung transplantation after administration of endobronchial surfactant. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Aug;26(8):850-6.

Workshop Commissione Ricerca
RICERCA CLINICA: DALL'IDEA ALLA REALIZZAZIONE

VALIDAZIONE ANALISI SU ESALATO CONDENSATO

REVISIONE

Massimo Conese*Dipartimento di Scienze Biomediche Università degli Studi di Foggia***BACKGROUND**

La diagnosi ed il monitoraggio della malattia polmonare FC vengono attualmente eseguiti mediante segni clinici e i test di funzionalità polmonare. Eppure, le prove di funzionalità polmonare non riflettono l'eziologia e la gravità dell'infiammazione polmonare. Inoltre, poco è conosciuto ciò che riguarda il rimodellamento tessutale in FC.

OBIETTIVI

Lo studio di marker infiammatori e di rimodellamento tessutale in maniera non invasiva mediante l'analisi su esalato condensato (EBC) potrebbe permettere di individuare precocemente l'insorgenza della malattia polmonare nei pazienti FC, soprattutto nei bambini di età 0-4 anni, i quali non producono sputo spontaneamente.

METODI

Workshop Commissione Ricerca
RICERCA CLINICA: DALL'IDEA ALLA REALIZZAZIONE

In uno studio multicentrico, l'EBC verrà raccolto in diverse fasce di età (0-4 anni; 4-15 anni; da 16 anni in poi) sia nella popolazione FC che in controlli non FC (misurati per età e per sesso) mediante strumenti standard in uso presso i diversi Centri FC. L'EBC verrà usato immediatamente per la misura dell'acidità e quindi congelato a -80°C fino alla seguente analisi mediante ELISA o mediante kit immunoenzimatico ultrasensibile con microchip. Verranno studiati: 1) marcatori di flogosi prevalentemente neutrofilica: IL-6, IL-8, LTB-4; 2) marcatori di stress ossidativo: 8-isoprostano, H₂O₂; 3) marcatori di rimodellamento tessutale: TGFβ, VEGF. Al fine di attenuare la variabilità dovuta ad analisi effettuate nei diversi laboratori, si accentrerà l'analisi in uno-due laboratori.

RISULTATI ATTESI

Lo studio permetterà di valutare, in un numero congruo di pazienti, gli intervalli normali dei marker infiammatori in diverse fasce di età rispetto alla popolazione normale, indicare quali marker siano più predittivi della gravità di malattia, nonché suggerire alcune ipotesi patogenetiche sul rimodellamento tessutale in FC.

TEMPISTICA TEST DEL SUDORE

REVISIONE

Teresa Repetto*Centro Fibrosi Cistica Ospedale Meyer, Firenze***BACKGROUND**

Nelle procedure di screening neonatale si tende a richiamare i bambini con test di screening positivo in età sempre più precoce al fine di giungere alla diagnosi quanto prima possibile allo scopo di prevenire l'insorgenza delle manifestazioni cliniche (scarso accrescimento, sindrome da perdita di sali) e di iniziare trattamento tempestivo ed appropriato delle eventuali infezioni respiratorie.

Tuttavia più bassi sono l'età e il peso del bambino più facilmente la quantità di sudore raccolto può essere insufficiente per determinare correttamente la concentrazione di Cloro.

Test non correttamente interpretabili per scarsità di sudore (75 mg secondo le linee guida SIFC) richiedono l'esecuzione di nuovi test in tempi successivi fino a quando non si riesce ad avere una quantità di sudore sufficiente.

Questo genera nelle famiglie un considerevole stato di ansia il cui costo psicologico e sociale

può essere maggiore dell'eventuale vantaggio di una diagnosi molto precoce.

OBIETTIVI

Obiettivo dello studio è quello di determinare l'età e il peso minimi in cui la

possibilità di insuccesso nella quantità raccolta di sudore non superino una soglia considerata "accettabile" (< 5% ??).

Tali valori di peso e di età potrebbero costituire un riferimento per stabilire il tempo di richiamo al test del sudore per i bambini risultati positivi agli esami di screening.

METODI

Studio multicentrico (retrospettivo/prospettico?) in cui si raccolgono i dati della quantità di sudore raccolta nei bambini richiamati per positività ai test di screening. Questi dati vengono poi incrociati con le variabili relative all'età, al sesso, al peso corporeo, e al metodo usato per la raccolta del sudore, stabilendo per ognuna la percentuale di insuccesso del test.

RISULTATI ATTESI

Determinazione del peso e dell'età cui si può sottoporre il bambino a test del sudore con una probabilità di insuccesso relativo alla quantità di sudore raccolto, <5%.

1. Il test del sudore: raccomandazioni per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati
2. Gruppo di lavoro della SIFC
3. Farrel et al Guidelines for diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborn through older Adults.: CF Found Consensus Report. J Pediatr.;> 2008 Aug;153(2):S4-S14

Workshop Commissione Ricerca
RICERCA CLINICA: DALL'IDEA ALLA REALIZZAZIONE

SCREENING NEONATALE IN ITALIA: PIÙ BENEFICI CHE RISCHI?

REVISIONE

Giuseppe Vieni*Policlinico Universitario di Messina***OBIETTIVI**

Nell'impossibilità di replicare un RCT come quello del Wisconsin, che in Italia priverebbe alcuni nuovi nati di un servizio previsto dalla legge nazionale, è concepibile uno studio di coorte con una parte retrospettiva e una prospettica. L'obiettivo della parte retrospettiva è quello di valutare, se la diagnosi precoce di FC tramite screening neonatale (SN) comporti benefici sullo stato nutrizionale e influenzi il rischio di acquisizione dello pseudomonas aeruginosa. Prospettivamente sarà valutato l'effetto dello SN sullo stato della malattia polmonare, definito, per la prima volta in studi di SN, dalla TAC polmonare in comparazione con quello definito

dalla spirometria. **METODI**

Verranno comparati i pazienti diagnosticati per screening, dall'1 gennaio 2000 al 31 dicembre 2007 con quelli diagnosticati per sintomi e/o familiarità nelle stesse Regioni tra il 31 dicembre 1999 e l'1 gennaio 1991. Allo scopo di escludere che gli eventuali benefici dello screening sia dovuto a un trattamento diverso messo in opera negli ultimi 8 anni, è previsto un gruppo controllo arruolato in regioni nelle quali lo screening non sia stato finora avviato per ciascuno dei due periodi di osservazione considerati. Sono arruolabili nello studio i pazienti FC di almeno 1 anno di età diagnosticati per screening neonatale (gruppo S) e i pazienti diagnosticati per sintomi e/o familiarità (gruppo non-S), diagnosticati nella stessa regione e in altre regioni italiane in cui lo screening non è stato ancora introdotto, con l'esclusione dei bambini diagnosticati per ileo da meconio.

L'analisi viene condotta secondo "intention to screen", includendo nel gruppo S tutti i pazienti screenati, anche quelli risultati falsamente negativi allo screening neonatale.

Verranno confrontati i parametri antropometrici e il rischio microbiologico. Per la valutazione dello stato nutrizionale vengono presi in considerazione lo z-score di altezza e peso, la percentuale del peso ideale per altezza (%p/h). Relativamente all'altezza, oltre allo z-score, viene valutata e comparata nei pazienti dei 2 gruppi anche la differenza fra quest'ultimo e il target genetico calcolato a partire dall'altezza dei genitori.

Relativamente al rischio microbiologico viene comparata nei 2 gruppi la prevalenza complessiva e la prevalenza per ciascun anno di prima infezione o infezione intermittente e di colonizzazione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*. Per la parte prospettica, nelle Regioni in cui è eseguito lo screening, tutti i soggetti S e non-S di 8 ± 1 anni saranno sottoposti a TAC polmonare e spirometria e saranno valutati alla cieca gli score della TAC e le FEV1 nelle due popolazioni e confrontati statisticamente.

RISULTATI ATTESI:

- 1) Vantaggi della diagnosi precoce di FC tramite screening neonatale sui parametri nutrizionali, in particolar modo sull'altezza, sia in termini assoluti (z-score) sia in rapporto al target genetico;
- 2) lo screening neonatale non aumenta il rischio di acquisizione dello *Pseudomonas aeruginosa* dovuto alla più precoce esposizione del paziente all'ambiente ospedaliero;
- 3) nessuna differenza, in termini nutrizionali e microbiologici, tra le coorti di due periodi successivi delle regioni in cui la diagnosi è stata posta per sintomi o per familiarità; tale risultato permetterebbe di escludere che gli eventuali vantaggi osservati a favore degli screenati siano dovuti a una nuova prassi assistenziale;
- 4) differenze dello stato della malattia polmonare evidenziato dalla TAC a prescindere dalle differenze mostrate dalla FEV1.

N.B. Se esistono altre Regioni, oltre la Puglia, in cui non si esegue lo screening, la comparazione tra S e non-S per lo stato della malattia polmonare potrebbe essere estesa anche a queste ultime con il vantaggio di avere a confronto due popolazioni di età attuale sovrapponibile.

1. Merelle ME, Dankerte-Roelse JE, Dezateux C, et al. Newborn screening for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 3. Art. No.: CD001402. DOI: 10.1002/14651858.CD001402
2. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. MMWR Recomm Rep 2004 Oct 15;53(RR-13):1-36
3. Buzzetti R, Baronciani D, Mastella G, Cirilli N, Cosimi A, Ferrari M, Lucidi V, Manca A, Raia V, Repetto T. Screening neonatale per la fibro-

si cistica. Una revisione critica della letteratura mondiale. Analisi condotta da un gruppo di lavoro costituitosi nell'ambito del II percorso formativo organizzato a Verona dalla Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica nel 2006

4. Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. N Engl J Med 1997;337:963-9
5. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Pediatrics 2001;107:1-13
6. Farrell PM, Lai HC, Li Z, et al. Evidence of improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! J Pediatr 2005;147:S30-S36
7. McKay K, Waters DL, Gaskin KJ, et al. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in New South Wales. J Pediatr 2005;147:S47-S50
8. Waters DL, Wilcken B, Irwing L, et al. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;80:F1-7
9. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). Ped Pulmonol 2003;35:342-349
10. Mastella G, Zanolla L, Castellani C, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: long-term clinical balance. Pancreatol 2001;1:531-7
11. Sims EJ, McCormick J, Metha G, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. J Pediatr 2005;147:S42-S46
12. Farrel PM, Li Z, Kosorok MR, et al. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1100-1108
13. Brody AS, Tiddens HAWM, Castile RG, et al. Computed Tomography in the Evaluation of Cystic Fibrosis Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1246-1252
14. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, et al. Cystic Fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. Pediatrics 2007;119:19-28
15. Baussano I, Tardivo I, Bellezza-Fontana R, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis does not affect time to first infection with *Pseudomonas aeruginosa*. Pediatrics 2006;118:888-895
16. Assael BM, Castellani C, Ocampo MB, et al. Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. Am J Epidemiol 2002;156:397-401
17. Festini F, Taccetti G, Galici V, et al. Long-term health outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis. Arch Dis Child 2008;93:357-358.

Workshop Commissione Ricerca
RICERCA CLINICA: DALL'IDEA ALLA REALIZZAZIONE

PROPOSTA DI STUDIO SULLA VALIDAZIONE DI MODELLO PREDITTIVO DELLA SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI NEI PAZIENTI FC.

ACQUISIZIONE

Roberto Buzzetti
Rimini

BACKGROUND

Un importante lavoro di Liou I pubblicato 7 anni fa, condotto sui dati del registro CFF USA, ha messo in relazione la prognosi dei pazienti FC (in termini di probabilità di sopravvivenza a 5 anni) con un gruppo di variabili, quali: età, sesso, FEV1, peso per età (Z score), sufficienza pancreatica, diabete mellito, infezione da *S. Aureus*, infezione da *B. Cepacia*, numero annuale di riacutizzazioni polmonari.

OBIETTIVI

Valutare la adattabilità del modello, costruito su pazienti USA, ai pazienti italiani.

METODI

Sono invitati a partecipare tutti i centri italiani FC che si impegnano a fornire i dati completi rispetto alle variabili indipendenti (età, sesso, FEV1, peso per età (Z score), sufficienza pancreatica, diabete mellito, infezione da *S. Aureus*, infezione da *B. Cepacia*, numero annuale di riacutizzazioni polmonari) relativamente ai pazienti viventi alla data del 31/12/2003.

Di tutti tali pazienti verrà considerato lo stato in vita al 31/12/2008.

Il numero di soggetti deceduti verrà messo a confronto con il numero atteso di casi di morte, sulla base del modello di Liou.

La numerosità campionaria dovrebbe essere tale da permettere l'osservazione di almeno 50 decessi.

RISULTATI ATTESI

Il modello dovrebbe essere in grado di fornire una previsione prognostica sostanzialmente corretta anche sulla popolazione FC italiana; in caso contrario potrebbe rendersi necessario lo studio di un modello ad hoc su dati italiani.

Si prevede come unica difficoltà la fornitura di dati completi di follow up. In questo caso si renderà necessario l'impianto di uno studio prospettico.

I Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year Survivorship model of Cystic Fibrosis. Am J Epidemiol. 2001 Feb 15;153(4):345-52.

PROPOSTA DI STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO SULLA PREDITTIVITA' DI MORTALITA' IN PAZIENTI CON FC E MALATTIA POLMONARE AVANZATA

REALIZZAZIONE

Patrizio Vitulo
Palermo

La scelta del momento appropriato per l'inserimento in lista d'attesa per trapianto di polmone è di notevole importanza nei pazienti con fibrosi cistica e malattia polmonare avanzata per minimizzare la mortalità in attesa e ottimizzare i risultati di sopravvivenza dopo trapianto.

Sebbene il valore del FEV1 sia stato dimostrato predittivo di outcome fin dal 1992 (Kerem, NEJM), la mortalità in lista rimane elevata (20-30%). I dati italiani indicano una sopravvivenza attuariale in lista del 50% a meno di 1,5 anni. I modelli predittivi suggeriti più recentemente si riferiscono a popolazioni non italiane, a modelli di allocazione differenti e a setting di pazienti differenti. Così Liou (JAMA 2001) suggerisce un modello con variabili multiple utile per predire la probabilità di sopravvivenza, anche se l'opzione trapiantologica è opzionale e non si considera la lista d'attesa. Lo studio di Mayer (AJRCCM 2002) non supera la capacità predittiva del solo FEV1 % nei 2 anni successivi all'osservazione. Entrambi questi studi sono retrospettivi e basati su registri di pazienti non specificamente costruiti e non omogenei quanto a comple-

tezza ed appropriatezza dei parametri disponibili.

Molto recentemente un ampio studio multicentrico (Philadelphia, Stanford, Toronto) (Belkin AJRCCM 2006) si è proposto di individuare i parametri predittivi di mortalità durante l'attesa per trapianto standardizzando i criteri di validazione dei parametri osservati in un periodo di 10 anni. L'analisi multivariata ha confermato l'importanza del FEV1 30% ma ha anche individuato, per pazienti con FEV1 più elevato, l'ipercapnia come parametro indipendente, assieme alla necessità di intervento dietetico (alimentazione parenterale).

Nel setting di pazienti italiani, si ravvisa una inomogeneità dei criteri di referral e la politica di allocazione degli organi è differente da quella del nord america.

Sembra quindi opportuno confrontare la tipologia dei nostri pazienti con i modelli prognostici suggeriti per tentare una validazione del modello proponibile alla nostra peculiare realtà allo scopo di ridurre la mortalità in lista accoppiando la alta probabilità di decesso in lista alla elevata probabilità di successo del trapianto.

Verrà proposto uno studio pilota per identificare retrospettivamente i parametri maggiormente associati a prognosi severa sulla base della letteratura disponibile nei pazienti con malattia polmonare avanzata, così da offrire strumenti per una appropriato timing di inserimento in lista per trapianto di polmone.

Workshop Commissione Ricerca
RICERCA CLINICA: DALL'IDEA ALLA REALIZZAZIONE

FIBROSI CISTICA E CIRROSI EPATICA COMPLICATA DA IPERTENSIONE PORTALE E DA VARICI ESOFAGOGASTRICHE E/O RETTALI: STUDIO RETROSPETTIVO SUL CONTROLLO DELLE VARICI

REALIZZAZIONE

Carla Colombo

Istituto di Pediatria e Neonatologia, Università degli Studi di Milano

BACKGROUND

I problemi clinici più rilevanti della epatopatia associata a fibrosi cistica sono quelli che derivano dallo sviluppo di ipertensione portale e relative complicanze, in particolare l'emorragia gastrointestinale da rottura di varici esofagee e l'ipersplenismo. Negli adulti con cirrosi ed ipertensione portale senza storia di sanguinamento gastrointestinale, ma con varici di grado II e III, viene in genere raccomandata la profilassi primaria mediante beta-bloccanti, e, in caso questi fossero controindicati o non efficaci, la legatura delle varici. Non vi sono specifiche raccomandazioni in questo senso per i pazienti FC. In particolare, non vi sono studi sull'uso dei beta-bloccanti, che in questi pazienti sono stati finora considerati controindicati per il rischio di broncospasmo. Anche l'efficacia della legatura delle varici a scopo profilattico in pazienti FC a rischio di sanguinamento non è stato ancora valutata.

L'emorragia gastrointestinale da rottura di varici esofagee viene stata trattata con sclerosi e più recentemente con legatura delle varici I.

In pazienti con funzione epatica conservata e malattia polmonare non severa, è stato utilizzato anche lo shunt chirurgico porto sistemico, con una buona sopravvivenza a lungo termine

2,3, ma possibile insorgenza di complicanze severe (encefalopatia, insufficienza epatica acuta).

In alternativa, lo shunt porto sistemico intraepatico per via transgiugulare (TIPS) è stato più di recente proposto (ma ancora poco utilizzato) per la decompressione portale nel paziente con sanguinamento ricorrente, sia come terapia a lungo termine dell'ipertensione portale severa, che come terapia "ponte" in attesa di trapianto.

Infine, sono stati recentemente pubblicati i risultati ottenuti in un unico Centro francese con splenectomia parziale in pazienti con splenomegalia massiva e grave piastrinopenia da ipersplenismo: lo studio ha documentato in alcuni pazienti un deterioramento della funzione respiratoria dopo l'intervento, che per di più ha una efficacia modesta nel prevenire episodi di sanguinamento gastrointestinale 4,5,6. L'ultima opzione è rappresentata dal trapianto di fegato.

Mancano studi clinici su numeri elevati di pazienti per valutare l'efficacia delle diverse modalità di trattamento per questa complicanza della FC, che rappresenta la terza causa di morte, dopo la malattia polmonare e le complicanze del trapianto. Una recente indagine sulle modalità di trattamento dell'ipertensione portale in FC condotta in Francia ha documentato una situazione quanto mai variegata, sottoli-

neando la necessità di linee guida e raccomandazioni in proposito.

OBIETTIVI

Obiettivo dello studio è quello di effettuare un'indagine trasversale sulle diverse modalità di trattamento dell'ipertensione portale in pazienti FC in Italia e sui risultati ottenuti in termini di efficacia, morbilità e sopravvivenza.

METODI

Verrà inviato a tutti i Centri italiani un questionario inerente il trattamento dell'ipertensione portale in pazienti con FC. Un simile questionario è già stato utilizzato per lo studio francese sopraccitato. Prevediamo di arruolare circa 80 schede dai vari Centri italiani.

I dati verranno analizzati centralmente, e verranno confrontati anche con quelli francesi.

RISULTATI ATTESI

Lo studio consentirà di delineare quali opzioni terapeutiche sono stati finora adottati in Italia per le complicanze dell'ipertensione portale in pazienti con Fibrosi Cistica, e con quali risultati.

Servirà anche come base conoscitiva per poter pianificare studi di efficacia, anche in collaborazione con i Centri francesi, e stabilire le indicazioni ai singoli trattamenti.

1. Gooding I, Dondos V, Gyi KM, Hodson M, Westaby D. Variceal hemorrhage and cystic fibrosis: outcomes and implications for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005 Dec;11(12):1522-6.
2. Debray D, Lykavieris P, Gauthier F, Dousset B, Sardet A, Munck A, Laselve H, Bernard O. Outcome of cystic fibrosis-associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. *J Hepatol.* 1999 Jul;31(1):77-83
3. Pozler O, Krajina A, Vanicek H, Hulek P, Zizka J, Michl A, Elias P. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in five children with cystic fibrosis: long-term results. *Hepato-gastroenterology.* 2003 Jul-Aug;50(52):1111-4.
4. Zach MS, Thalhammer GH, Eber E. Partial splenectomy in cystic fibrosis patients with hypersplenism. *Arch Dis Child.* 2003 Feb;88(2):143-6.
5. Robberecht E, Van Biervliet S, Vanrenterghem K, Kerremans I. Robberecht Outcome of total splenectomy with portosystemic shunt for massive splenomegaly and variceal bleeding in cystic fibrosis. *J Pediatr Surg.* 2006 Sep;41(9):1561-5.
6. Linnane B, Oliver MR, Robinson PJ. Does splenectomy in cystic fibrosis related liver disease improve lung function and nutritional status? A case series. *Arch Dis Child.* 2006 Sep;91(9):771-3. Epub 2006 May 31.



Poster del XIV Congresso Italiano della Fibrosi Cistica

IV Congresso Nazionale SIFC

Torino, 27-29 novembre 2008

EPIDEMIOLOGIA MOLECOLARE DI *ACHROMOBACTER SPP.* ISOLATO DA PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA.

POSTER

Varesi P¹., Curci A²., Trancassini²., Quattrucci S¹., Pecoraro C¹., Magni A.²

¹Centro Regionale di Fibrosi Cistica – Dipartimento di Pediatria – Policlinico Umberto I Roma

²Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica – Università “La Sapienza” – Roma

Achromobacter xylosoxidans è un bacillo gram negativo non fermentante, aerobio, ossidasi e catalasi positivo, capace di dare infezioni, come batteriemie, meningiti, polmoniti e peritoniti. E' un patogeno opportunisto trovato in un'ampia varietà di ambienti acquatici e del suolo. Allo stato attuale non è stato ancora chiarito se la sua presenza o la sua persistenza nel paziente affetto da Fibrosi Cistica abbia un significato nella patogenesi e nel deterioramento della

funzionalità respiratoria. E' considerato un colonizzatore che viene più frequentemente ritrovato dopo ripetuti o prolungati trattamenti contro l'infezione sostenuta da *P.aeruginosa*. Considerata l'importanza dell'infezione polmonare in questo gruppo di pazienti, scopo del nostro studio è stato: 1) verificare la presenza di *Achromobacter spp.* nei campioni respiratori di pazienti afferenti al Centro Regionale di Fibrosi Cistica del Policlinico Umberto I; 2) Verificare l'identificazione biochimica dei ceppi con i test molecolari; 3) valutare il genotipo dei ceppi isolati e verificare se durante il periodo di studio ogni paziente mantiene lo stesso genotipo. Sui 106 ceppi isolati sono stati trovati 9 unici tipi e 9 sottotipi. Un genotipo è risultato il più frequente in quanto è stato ritrovato in 8 pazienti su 16.

LA SORVEGLIANZA MICROBIOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA AFFERENTI AL CENTRO DI SUPPORTO PROVINCIALE DI TRENTO PER LA CURA DELLA FIBROSI CISTICA

POSTER

R.Gazzini, P.Gualdi, L.Collini, M.Schinella, G.Dinnella*, C.Guerzoni*, E.Baldo*

Laboratorio Chimica clinica e microbiologia,

* U.O. Pediatria – Servizio di supporto provinciale per la cura della Fibrosi Cistica

Ospedale S.Maria del Carmine, P.le S.Maria 6 38068 Rovereto (TN)

Introduzione

Le infezioni polmonari, in pazienti affetti da fibrosi cistica, rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità. La prevenzione, la diagnosi e la terapia in fibrosi cistica, portano alla necessaria collaborazione tra clinica e laboratorio per poter individuare strategie efficaci e soluzioni appropriate per affrontare le problematiche inerenti l'isolamento dei microrganismi, le strategie antibiotiche, il superamento delle resistenze batteriche e altri problemi legati alla gestione di questi pazienti.

Compito del laboratorio di microbiologia è ricercare, in modo rapido ed accurato, gli agenti responsabili di questi processi infettivi, con lo scopo di isolarli dal materiale, identificarli e determinare la loro sensibilità agli antibiotici.

Materiali e metodi

E' stata effettuata una sorveglianza microbiologica su 34 pazienti (13 maschi e 21 femmine) affetti da FC ed afferenti al “Servizio di supporto provinciale di Trento per la cura della fibrosi cistica” nel periodo luglio 2005-agosto 2008.

Il Laboratorio di Rovereto per l'esame dei materiali provenienti

dalle basse vie respiratorie di pazienti affetti da FC (espettorato, tampone faringeo profondo, aspirato ipofaringeo) utilizza il seguente protocollo: esame microscopico con valutazione di idoneità del campione secondo lo score di Barlett; esame culturale; identificazione dei microrganismi isolati; antibiogramma.

Risultati

È stato eseguito uno studio generale sulla frequenza di ogni singolo microrganismo isolato fra tutti quelli riscontrati nei pazienti FC per un totale di 693 ceppi comprendenti sia batteri che funghi. Sono stati riscontrati 180 ceppi di batteri Gram positivi, 278 ceppi di batteri Gram negativi e 235 ceppi di miceti. E' emerso che *S. aureus* è il microrganismo più volte isolato in pazienti FC con una frequenza del 23% pari a 156 ceppi isolati; *P.aeruginosa* è stato riscontrato nel 19% di tutti i microrganismi isolati pari a 131 ceppi; *C. albicans* è il lievito più volte isolato con una frequenza del 22% pari a 149 ceppi isolati; *A. fumigatus* è stato isolato 54 volte pari ad una frequenza dell'8%.

È stato inoltre condotto uno studio sui microrganismi maggiormente riscontrati a seconda dell'età del paziente, considerando che esiste un preciso pattern batterico età-specifico responsabile della malattia polmonare in FC.

Discussione

Dai dati da noi raccolti e rielaborati si è potuto notare che l'epidemiologia locale dei pazienti FC rispecchia quanto riportato nella letteratura scientifica nazionale e internazionale consultata, sia come tipologia di microrganismi che di frequenza

Microorganismo	n° di isolati per singolo microorganismo		
	Eta Pediatrica 0 - 14 anni	Eta Adolescentiale 15 - 20 anni	Eta Adulta > 20 anni
<i>S. aureus</i>	11	22	31
<i>H. influenzae</i>	11	2	4
<i>P. aeruginosa</i>	29	6	16
<i>S. pneumoniae</i>	19	4	3
<i>A. baumannii</i>	4	0	25
<i>S. typhimurium</i>	6	0	25
<i>A. baumannii</i> sp.	20	4	14
<i>Candida</i> sp.	47	27	100

di isolamenti anche rispetto alle fasce d'età.

Considerando lo score di Bartlett come discriminante di idoneità del materiale respiratorio, si è potuto osservare che solo 32 campioni sui 327 totali (10%) sarebbero materiali poco significativi. Si evince quindi che il momento della raccolta del campione, seguita da personale specializzato (fisioterapista dedicata a pazienti FC), rappresenta un passaggio cruciale a garanzia della qualità della fase preanalitica.

SURVEY ON OF METALLO BETA LACTAMASE PRODUCING PSEUDOMONAS AERUGINOSA DIFFUSION AMONG ITALIAN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

POSTER

Morelli P¹, Palenzona A¹, Favari F², Garlaschi L³, Cariani L.³, Fiscarelli E⁴, and G. Manno¹

¹ Lab. Microbiologia -Istituto G.Gaslini Genova, ² Lab Microbiologia-ospedale di Verona, ³ Lab. Microbiologia Policlinico Milano, ⁴ Lab. Microbiologia Bambin Gesù Roma

Background. Acquired metallo- β lactamases (MBL) have recently emerged as one of the most worrisome resistance mechanisms in gram negative bacteria, owing to their capacity to hydrolyze, with the exception of aztreonam, all β -lactams including carbapenems. Moreover their genes are carried on highly mobile elements, allowing easy dissemination among Enterobacteriaceae and *P.aeruginosa* (PA). In recent years the rate of MBL producing PA is growing among clinical strains. However, there are no published data on the prevalence of MBL producing PA among CF patients to our knowledge. Person-to-person transmission of these isolates is not well understood although the promptly detection of their presence in CF patients is very important to avoid the dissemination of this highly transferable resistance that make the antibiotic therapy of these strains very difficult with common antipseudomonal drugs.

Aim. The aim of the present study was to assess the prevalence of MBL producing PA in 367 strains recovered from 257 PA colonised

patients attending 4 large CF centres.

Methods. All strains were tested by disk diffusion to 12 antipseudomonal drugs according with the CSLI guidelines. 48/367 strains showing simultaneous resistance to piperacillin, ceftazidime, cefepime, imipenem and meropenem were further tested for MBL production ability using the phenotypic Imipenem-EDTA Double Disc Synergy Test (DDST) as described by Lee *et al.* J Clin Microbiol 2003.

Results: 4/48 strains were recognized as MBL producers. These strains were not genetically related as assessed by molecular typing (BOX-PCR), and belonged from 4 different patients attending 3 Italian CF centres.

Antibiotic susceptibility pattern of MBL producers showed also a high resistance to fluoroquinolones, while the strains were susceptible to colistin and tobramycin.

Conclusion. This is the first report on MBL producing PA in CF patients in Italy. Our results using the screening DDST show a low prevalence of PA MBL producers and the data will be confirmed by molecular reference assay. The worldwide increased of MBL diffusion in nosocomial and community gram negative pathogen, suggest the need of careful surveillance of all PA CF isolates showing a suspicious resistance pattern using the DDST method.

IMPACT OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION ON THE BARRIER FUNCTION OF EPITHELIUM AND NON VIRAL-MEDIATED TRANSFECTION

POSTER

Ida De Fino,^{1*} Joanna Rejman,¹ Alessandra Bragonzi,¹ Moira Paroni,¹ Carla Colombo,² Massimo Conese^{1,3}

¹H.S. Raffaele Scientific Institute, Milan; ²CF Center, University of Milan, "Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena"; ³Department of Biomedical Sciences, University of Foggia

*Presenting author: Tel.: 02 26434328; Fax: 02 26434301; E-mail: defino.ida@hsr.it

When considering cystic fibrosis (CF) gene therapy, the presence of bacteria in the airways should be taken into account as these are usually abundantly present in CF patients. We investigated in an *in vitro* model of the airway epithelium the influence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 laboratory strain on the transfection mediated by the cationic polymer polyethylenimine (PEI) complexed with plasmidic DNA carrying a luciferase gene and the barrier function of the epithelial cell layer. We found that the level of luciferase expression was more than 10-fold higher in the cells which, prior to transfection, were incubated with PAO1. The enhanced level of transfection of polarized 16HBE14o- cells resulting after PAO1 infection was the result of a drop in transepithelial resistance and of changes in the organization and function of the tight junctions.

These studies were confirmed by *in vivo* experiments in which we infected C57Bl/6 mice with PAO1 48 hours before transfecting them intra-tracheally with PEI/DNA polyplexes. The bacterial infection led to a 5-fold increase in luciferase expression. Furthermore, we extended our study by applying a chronic pulmonary infection model in order to make it more relevant for the situation in CF patients. For this purpose, we used the RP73 clinical *P. aeruginosa* strain, which establishes chronic infections in 100% of mice, and we investigated transfection efficiency of PEI/DNA polyplexes compared with the lipidic non viral vector Lipofectamine. C57Bl/6 mice were inoculated with *Pseudomonas*-laden agar beads and the infection was established in all treated mice for two weeks before transfecting them intra-tracheally with PEI/DNA or Lipofectamine complexes. Our preliminary results indicate that in presence and absence of chronic infection the difference in PEI/DNA-mediated transfection efficiency is not statistically significant, whereas there was a significative decrease in luciferase levels with Lipofectamine. These results indicate that PEI seems to be one of the best non viral vector useful for CF gene therapy due to its ability in transfecting epithelial cells also in presence of chronic infection.

Supported by Italian Ministero della Sanita' (L.548/93).

FREQUENZA E PERSISTENZA DI PATOGENI EMERGENTI IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA

FOSTER

Varesi P¹., Magni A²., Pecoraro C¹., Quattrucci S¹., Curci A²., Trancassini M².

¹ Dipartimento di Pediatria Policlinico Umberto I Roma

² Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica Università "La Sapienza" di Roma

Negli ultimi anni, a causa delle prolungate e frequenti terapie antibiotiche a cui sono sottoposti i pazienti affetti da Fibrosi Cistica e in seguito all'aumento dell'età media di sopravvivenza sono diventati più frequenti gli isolamenti di microrganismi Gram negativi non fermentanti definiti patogeni emergenti quali *Stenotrophomonas maltophilia* e *Achromobacter xylosoxidans*. *A.xylosoxidans* è un bacillo Gram negativo non fermentante, aerobio, ossidasi e catalasi positivo, capace di dare infezioni come batteriemie, meningiti, polmoniti e peritoniti. È un patogeno opportunisto trovato in un'ampia varietà di ambienti acquatici e del suolo. Il suo ruolo nella patogenesi e nel deterioramento della funzionalità respiratoria nel paziente affetto da F.C. non è stato ancora ben chiarito. *S.maltophilia* è un batterio Gram negativo non fermentante asporigeno, mobile, aerobio obbligato, ossidasi negativo. Per lungo tempo è stato considerato un batterio con scarso potere patogeno; negli ultimi anni tale concetto

è cambiato e il microrganismo è attualmente considerato patogeno e annoverato tra gli agenti nosocomiali.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare in modo retrospettivo la frequenza di isolamento e la frequenza di persistenza dei due germi nei campioni respiratori di pazienti afferenti al Centro Regionale di Fibrosi Cistica del Policlinico Umberto I nel periodo Gennaio 2006-Giugno 2008. Nel 2006 su 442 pazienti il 15% presentava almeno un isolamento di *S.maltophilia* e di questi il 9% la persistenza del microrganismo, mentre l'8% presentava almeno un isolamento di *A.xylosoxidans* e di questi il 39% la persistenza del microrganismo.

Nel 2007 su 473 pazienti il 13,5% presentava almeno un isolamento di *S.maltophilia* e di questi il 17% la persistenza del microrganismo, mentre il 9,5% presentava almeno un isolamento di *A.xylosoxidans* e di questi il 34% la persistenza del microrganismo.

Nei primi sei mesi del 2008 su 444 pazienti il 10,5% presentava almeno un isolamento di *S.maltophilia* e di questi l'11% la persistenza del microrganismo, mentre il 5,5% presentava almeno un isolamento di *A.xylosoxidans* e di questi il 37,5% la persistenza del microrganismo.

FREQUENZA E PERSISTENZA DI ASPERGILLUS SPP. IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA

FOSTER

Pecoraro C¹., Varesi P¹., Trancassini M²., Quattrucci S¹., Curci A²., Magni A².

¹ Dipartimento di Pediatria Policlinico Umberto I Roma

² Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica Università "La Sapienza" di Roma

Nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica vengono isolati con sempre maggiore frequenza numerosi funghi filamentosi che ne colonizzano le vie aeree. La colonizzazione fungina delle vie respiratorie, la cui frequenza aumenta con l'innalzamento dell'età media di sopravvivenza di questi pazienti e con l'aumento della possibilità di trapianto polmonare, è facilitata dalle frequenti e prolungate terapie antibiotiche e corticosteroidi a cui vengono sottoposti i pazienti affetti da F.C. In alcuni casi questa colonizzazione può provocare delle vere e proprie infezioni o essere causa di Aspergillosi Broncopolmonare Allergica. Nonostante ciò non è ancora ben chiaro quali siano i fattori predisponenti all'infezione, quale sia il ruolo patogeno di questi funghi e soprattutto quale sia la reale

frequenza di isolamento nei pazienti affetti da F.C.

Tra i funghi filamentosi quello maggiormente responsabile di colonizzazione è *Aspergillus fumigatus*, fungo ubiquitario che diffonde nell'ambiente mediante la dispersione di spore molto piccole, tuttavia con sempre maggiore frequenza vengono isolati anche *A. flavus*, *A. terreus* e *A. niger*. Nel nostro studio abbiamo valutato in maniera retrospettiva la frequenza di isolamento e la frequenza di persistenza di *Aspergillus spp.* nei campioni respiratori di pazienti afferenti al Centro Regionale di Fibrosi Cistica del Policlinico Umberto I nel periodo Gennaio 2006 - Giugno 2008. Nel 2006 su 442 pazienti il 13% presentava almeno un isolamento di *Aspergillus spp.* e di questi il 18% la persistenza del fungo. Nel 2007 su 473 pazienti il 17% presentava almeno un isolamento di *Aspergillus spp.* e di questi l'11% la persistenza del fungo. Nei primi sei mesi del 2008 su 444 pazienti il 12,5% presentava almeno un isolamento di *Aspergillus spp.* e di questi il 5,5% la persistenza del fungo. Considerando l'intero periodo di studio *Aspergillus fumigatus* è stato isolato nel 65% dei pazienti con coltura positiva all'*Aspergillus*.

BRONCOREATTIVITÀ E TERAPIA INALATORIA IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA

FOSTER

E. Baldo, G. Dinnella, C. Guerzoni, T. Callegari

U.O. Pediatria - Servizio di supporto Provinciale per la cura della Fibrosi Cistica

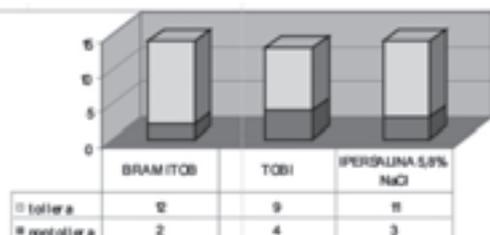
Ospedale S. Maria del Carmine, P.le S. Maria 6 38068 Rovereto (TN)

Introduzione Il broncospasmo indotto da terapia inalatoria in pazienti con fibrosi cistica è un evento non eccezionale, si tratta

infatti, di uno degli effetti collaterali frequentemente segnalati con l'uso per via inalatoria di antibiotici e con la nebulizzazione di soluzioni ipersaline. Non tutti gli episodi sono clinicamente rilevanti così che la valutazione della sua incidenza varia nei diversi lavori presenti in letteratura e sono state riferite percentuali diverse fra gli studi RCT e la sorveglianza post marketing.

Materiali e Metodi Questo aspetto è stato indagato studiando

una coorte di 14 pazienti affetti da FC di età compresa tra 12 e 43 anni con FEVI basale > 30%. I pazienti sono stati sottoposti a test di provocazione mediante inalazione dell'antibiotico da testare o di soluzione salina al 5.8% NaCl per 10 min. Il test è stato eseguito in pazienti in condizioni cliniche stabili dopo una spirometria basale e la valutazione della risposta ad aerosol con soluzione fisiologica. Il test con sol. ipersalina è stato sempre premedicato con 200 mgr. di salbutamol spray. La broncoreattività è stata valutata sui parametri di funzionalità respiratoria registrati a intervalli prestabiliti a 5 -15 - 30 min. considerando il test positivo se il FEVI mostrava una caduta \geq al 15 % e sulla comparsa di sintomi clinici come tosse irritativa e/o senso di ostruzione al torace segnalati dal paziente.



Risultati Dei 14 pazienti testati 4 hanno presentato broncospasmo dopo test di provocazione, 2 per il Bramitob, tutti e 4 per il Tobi e 3 con la soluzione ipersalina nebulizzata. Per questi 4 pazienti si è reso necessario sospendere o sostituire la terapia inalatoria

poiché non veniva tollerata neppure dopo premedicazione con broncodilatatore.

Discussione La casistica limitata non consente di valorizzare la percentuale di bronco reattivi, ma sottolinea come la bronco reattività possa essere un limite per la terapia di questi pazienti. Il dato che ciascun paziente non si è mostrato ugualmente iper reattivo alle diverse sostanze testate suggerisce l'importanza di testare per i singoli pazienti i farmaci da utilizzare per via inalatoria come gli antibiotici e la soluzione ipertonica.

Bibliografia

1. Marinelli, M. Cerruto, N. Cirilli, F. Marchetti - Effetti collaterali da Tobi: analisi e revisione della letteratura Minerva Medica -Atti XII Congresso Italiano della Fibrosi Cistica - 2006 ;97; 5 sup.1:135
2. SM. Cheer, J. Waugh, S. Noble - Inhaled tobramycin (TOBI): a review of its use in the management of Pseudomonas aeruginosa infections in patients with cystic fibrosis. - Drugs, 2003; 63;22 : 2501-2520
3. ME. Hodson, CG. Gallagher, JR. Govan - A randomised clinical trial of nebulized tobramycin or colistin in cystic fibrosis. Eur Respir J , 2002;20 (3): 658-664
4. PA.Wark,V. McDonald Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis - Cochrane Database Syst rev. 2003; 1: CD001506

IDENTIFICATION AND TYPING OF "BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX - LIKE" ISOLATES FROM PATIENTS ATTENDING THE REGIONAL CF CENTRE OF ROME

POSTER

S. Cesarini¹, C. Dalmastrì¹, S. Tabacchioni¹, L. Chiarini¹, M. Trancassini², A. Magni², P. Varesi³, C. Pecoraro³, F. Patriarchi³, C. Scacchi³, A. Costantino³, G. Cimino³, A. Bevivino¹ and S. Quattrucci³ **ENEA C. R. Casaccia** - Dipartimento Biotecnologie, Agroindustria, Protezione della Salute, Sezione Genetica e Genomica Vegetale, Via Anguillarese 301, 00123 S. Maria di Galeria, Roma; ²Laboratorio Microbiologia Policlinico Umberto I, Roma, ³Centro Regionale Fibrosi Cistica Policlinico Umberto I, Roma.

Bacteria belonging to the *Burkholderia cepacia* complex (BCC) are opportunistic human pathogens causing devastating lung infections in cystic fibrosis (CF) patients. Infection control measures, including segregation of CF patients, have reduced the epidemic spread but not eliminated the incidence of new infection. Therefore, a prompt characterization of BCC isolates is basic to manage infections by new acquisitions. Since 1997, the taxonomy of BCC species has changed considerably, with fifteen formally named species defined up to now. Given the complexity of BCC, characterization of BCC isolates remains particularly difficult and analysis based on the polymorphism of *recA* gene are sometimes not sufficient to resolve bacterial strains at the species level. In the present work, we aimed

to characterize eighteen clinical "BCC-like" isolates, recovered from ten patients with CF attending the regional CF Centre of Rome from 2006 to 2008. All isolates were evaluated for species status by *recA* polymorphism-based analyses (RFLP and species-specific PCR) and those that have previously eluded identification were identified and typed by means of Multilocus sequence typing (MLST) analysis. Results obtained revealed that two patients were colonized by two genetically related *B. cenocepacia* IIIA isolates, two patients by genetically unrelated *B. cenocepacia* IIIB, two patients by *B. stabilis*, one patient by *B. cepacia*, another one by *B. gladioli* and two patients by *B. contaminans*, a new proposed BCC species which includes strains isolated from environmental sources such as Sargasso Sea, and sheep mastitis (milk), and from CF and non-CF patients in North and South America, and Europe. Finally, three patients, two colonized by *B. cenocepacia* IIIA and one by *B. stabilis*, became BCC culture negative after two years from infection. In conclusion, patients with CF receiving treatment at the regional CF Centre of Rome were predominantly colonized by distinct BCC strains which now account for the majority of new infections. This work was supported by "Fondi di ricerca, Legge 548/1993".

FOLLOW UP DEL TX BIPOLMONARE IN FIBROSI CISTICA (FC): ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

POSTER

M. Rolla; P. Troiani; G. Cimino; A. Costantino; F. Patriarchi; C. Scacchi; S. Quattrucci
Centro FC Regione Lazio, Policlinico Umberto I, Sapienza Roma.

Da Aprile 1996 a Ottobre 2008, presso il Centro FC della Regione

Lazio del Policlinico Umberto I di Roma, sono stati studiati per l'idoneità al Trapianto (Tx) polmonare 150 pazienti (pz) affetti da FC, provenienti dai Centri FC di tutta Italia. Di questi, 135 pz, rispondenti ai criteri di selezione, sono stati inseriti in lista d'attesa, mentre i rimanenti 15 sono stati esclusi perché non idonei.

Durante l'attesa in lista, 53 pz (F=26; M=28) sono deceduti dopo una media di 6 mesi (range: 10gg-28m).

Sono stati sottoposti a Tx bipolmonare 80 pz (F=40; M=40) e 3 di essi sono stati successivamente reinserti in lista, per rigetto cronico, e sottoposti a reTx.

Il tempo medio di attesa in lista per i pz sottoposti a Tx è stato di 8.7m per le F (range: 0-36m) e di 10m per i M (range: 1-51m).

L'età media dei M al primo intervento era di 24.8 aa (range: 9-51 aa) e quello delle F era 25 aa (range: 10-38 aa).

Degli 80 pz trapiantati, 9 F e 7 M sono deceduti nel periodo perioperatorio, mentre 15 F e 6 M sono deceduti per altre cause. La sopravvivenza media di quest'ultimi è stata di 57.7m per le F e 69.9m per i M.

Le cause principali di morte sono state perioperatorie (45.9%), BOS (29.7%) e altre cause, tra cui infezioni (8.1%) o neoplasie (5.4%). Le complicanze mediche insorte più frequentemente dopo il Tx sono state: ipertensione arteriosa(26.51% pz), insufficienza renale cronica (40.96% pz), problemi cardiologici (7.23% pz), neurologici (7.23%

pz), diabete (34.94% pz) ed osteoporosi (34.94% pz).

Inoltre, a causa della terapia immunosoppressiva, tutti i pz sono andati incontro ad infezioni ripetute sia batteriche, che virali. In percentuale gli agenti patogeni responsabili sono stati: batteri (35%), CMV (42%), Aspergillo (9.6%), B.cepacia (8.4%), P.carinii (4.8%), EBV (3.6%), HZV (1.2%) e Chlamydia (1.2%).

33 pz su 80 sono andati incontro a Sindrome da Bronchiolite Obliterante (BOS), che è stata causa di morte per 11 di loro; 3 sono stati ritrapiantati, 5 sono deceduti per altre cause e 14 sono tuttora viventi. Il tempo medio di insorgenza della BOS è per i M di 50,3 m (range 10-124 m), mentre per le F è di 45.9 m (range 7-110 m).

Per quanto riguarda i 54 pz deceduti in lista d'attesa (F=26; M=28), al momento dell'inserimento in lista l'età media risultava essere 20.14 aa per le F e 20.88 aa per i M. Inoltre, l'età media rilevata al momento del decesso è stata di 21.8 aa per le F e di 21.3 aa per i M, con una sopravvivenza media in lista di 4.7 m per le prime e 6 m per i secondi.

EFFETTO DELL'UTILIZZO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA IN UN PAZIENTE AFFETTO DA FIBROSI CISTICA

ACUSTIC

Andrea Taddio¹, Elena Faleschini², Furio Poli¹

1. Centro Regionale per la Fibrosi Cistica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

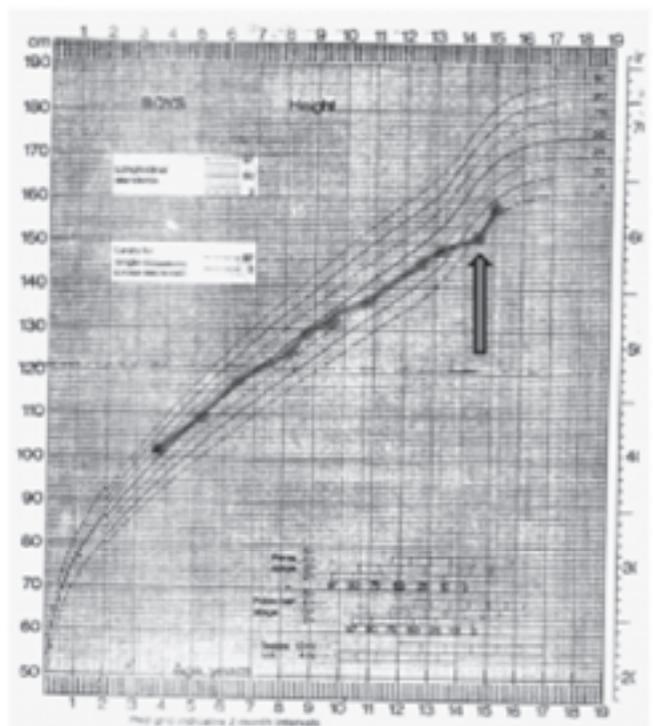
2. Centro Regionale di Diabetologia ed Auxologia, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Il rapporto annuale della Fondazione Nord-Americana della Fibrosi Cistica ha documentato che il 26% di bambini con FC si situa < il 10°pc per peso ed il 29% si trova < 10°pc per altezza. La scarsa crescita ponderale è tradizionalmente considerata un fattore prognostico negativo ed è stata classicamente messa in relazione alle scadenti condizioni nutrizionali. Recenti studi, però, suggeriscono che anche una scarsa crescita staturale può essere considerata fattore di rischio indipendente. Da queste basi nasce l'utilizzo dell'ormone della crescita ricombinante umano (rh-GH) nei bambini affetti da FC; in recenti lavori il GH ha dimostrato di avere effetti positivi non solo sulla crescita staturale, ma anche su quella ponderale se associata ad integrazione calorica adeguata, sulla funzionalità polmonare e sul metabolismo osseo. Riportiamo di seguito il caso di un ragazzo affetto da FC e trattato con rh-GH. Riccardo è un ragazzo affetto da Fibrosi Cistica che attualmente ha 15 anni, i cui problemi clinici possono essere riassunti nel seguente modo: presenta una colonizzazione polmonare *Stafilococcus Aureus* MRSA e da *Pseudomonas Aeruginosa*; negli ultimi 3 anni il FEV1 si è ridotto passando dal 101 all' 86% ed esegue circa 1 ciclo di terapia e.v. all'anno. Presenta, inoltre, un ritardo puberale, un'osteoporosi in trattamento con Alendronato ed un ritardo di crescita staturale-ponderale che si è reso sempre più evidente nel corso degli anni con scivolamento < 3°pc sia per altezza che per peso con partenza dal 50°pc e dal 10°pc rispettivamente.

Per tale ragione, non avendo avuto alcun miglioramento clinico dall'aumento calorico giornaliero, pur in assenza di una diagnosi di deficit secretivo di GH (normali i valori di IGF-I e IGFBP3, il test da stimolo ed il test di secrezione notturna), si decideva di avviare una terapia con rh-GH alla dose di 0,88 U/kg/settimana. Dopo un anno dall'avvio della terapia abbiamo assistito ad un iniziale recupero staturale-ponderale, ad un netto miglioramento del metabolismo osseo (con uno Z-score alla densitometria passato da -3 a -0,8) e ad un miglioramento della funzionalità respiratoria con FEV1 di 93%.

Pertanto l'impiego del GH nei pazienti con FC, oltre al miglioramento auxologico e respiratorio, potrebbe trovar spazio per migliorare la mineralizzazione ossea, che normalmente è anche deficitaria in questa malattia.

Figura 1. Curva di crescita per altezza



USO DEI BETA-BLOCCANTI IN FIBROSI CISTICA

POSTER

F.Poli¹, S.Pastore¹, S.Martelossi²*1.Centro Regionale FC FVG-IRCCS Burlo Garofolo Trieste
2.S.S. Gastroenterologia-IRCCS Burlo Garofolo Trieste*

La disfunzione epatica coinvolge il 30% dei pazienti affetti da FC nei primi 15 anni di vita; ma solo nel 3% la cirrosi diventa sintomatica. La sua complicanza più severa è rappresentata dall'ipertensione portale il cui trattamento, in questi pazienti, è da anni oggetto di dibattito. Studi sugli adulti hanno approvato l'utilizzo dei β -bloccanti nel caso di varici di grado F2, mentre in età pediatrica i dati sono molto scarsi.

Noi presentiamo il caso di N., ragazzo di 21 anni affetto da FC complicata da cirrosi biliare e diabete.

All'età di 19 anni N. presentava una situazione polmonare abbastanza stabile: era colonizzato da *S.Aureus* e *P.Aeruginosa* per i quali richiedeva periodici cicli di antibiotici, e aveva una capacità vitale superiore al 70% dei valori di riferimento. Clinicamente era apprezzabile un'importante epatosplenomegalia e un varicocele sinistro; gli accertamenti ematici mostravano una leuco- e piastrinopenia da ipersplenismo e indici di funzionalità epatica lievemente aumentati.

L'ecografia addominale evidenziava un calibro della vena porta di 20 mm ed ectasia dei vasi testicolari; l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) mostrava varici esofagee e gastriche di grado F2. Nicola

non aveva mai presentato ematemesi da varici né ascite; i suoi indici nutrizionali erano perfetti così come la sua crescita staturo-ponderale. Ciò escludeva la possibilità di un trapianto di fegato (score di Milkiewicz <10).

Pertanto abbiamo optato per la somministrazione di un β -bloccante, il propranololo.

Dopo un trattamento di 8 mesi clinicamente non si riusciva più ad apprezzare il varicocele, inoltre l'ECO addome e l'EGDS evidenziavano una chiara regressione dell'ipertensione portale: la vena porta aveva un calibro di 8mm e le varici esofagee e gastriche si erano ridotte (grado F1).

Nei mesi successivi è stato necessario ridurre la dose di propranololo fino alla sospensione del farmaco per un peggioramento della sintomatologia respiratoria caratterizzato da dispnea e concomitante calo progressivo del FEV1 (da 72% a 39% dei valori di riferimento). Dopo 4 mesi però l'ipertensione portale è nuovamente peggiorata: calibro portale di 21 mm, varici di grado F2 e varicocele palpabile bilateralmente.

Possiamo pertanto concludere che la terapia con β -bloccanti può essere un mezzo efficace per controllare i sintomi dell'ipertensione portale in casi selezionati. I pazienti devono avere dei parametri ventilatori stabilmente buoni e un ottimo controllo delle infezioni respiratorie.

Altre esperienze saranno sicuramente utili per confermare questo dato.

UTILIZZO DI DIFFERENTI INDICATORI AUXOLOGICI NELLA VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE DEI PAZIENTI FC PEDIATRICI: CONFRONTO TRA 10 CENTRI ITALIANI

POSTER

Beatrice Russo*, **Federico Alghisi¹**, **Lauretta Valmarana***, **Rossella Valmarana***, **Anna Coruzzo***, **Stefano Beschi***, **Silvia Dester***, **Daniela Rinaldi***, **Marica Maglieri***, **Maria L. Guidotti***, **Emanuela Ravaioli***, **Marisa Pesola***, **Vincenzina Lucidi¹**, **Valeria Raia²**, **Alessandra De Alessandri³**, **Rita Padoan⁴**, **Luigi Grynzech⁵**, **Luigi Ratclif⁶**, **Teresa Repetto⁷**, **Maura Ambroni⁸**, **Ettore Provenzano⁹**, **Alberto E. Tozzi¹⁰** e **Carla Colombo¹¹**

*: Gruppo delle Dietiste della Società Italiana Fibrosi Cistica

Centri FC Italiani: ¹Roma, Fondazione IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; ²Napoli, Azienda Universitaria Policlinico Federico II; ³Genova, Fondazione IRCCS, Ospedale G. Gaslini; ⁴Brescia, Istituto Spedali Civili; ⁵Parma, Azienda Ospedaliera Universitaria; ⁶Cerignola, Ospedale G. Tatarella; ⁷Firenze, Ospedale Pediatrico Meyer; ⁸Cesena, Ospedale M. Bufalini; ⁹Soverato, Ospedale di Soverato; ¹⁰Unità Operativa di Epidemiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ¹¹Milano, Fondazione IRCCS, Policlinico Mangiagalli, Regina Elena, Università di Milano

Premessa: Gli indicatori auxologici attualmente raccomandati per la valutazione nutrizionale dei pazienti pediatrici affetti da Fibrosi Cistica (FC) sono rappresentati da: percentile dell'altezza/lunghezza (HAP)<5° in tutti i pazienti, percentile del BMI (BMIp)<15° nei pazienti

tra i 2 e i 18 anni, ed il percentile del rapporto peso/lunghezza (WLP)<10° nei bambini sotto i 2 anni di età. Recentemente la CFF ha introdotto come obiettivo nutrizionale il raggiungimento di un BMIp \geq 50° (BMI goal).

Obiettivo: Confrontare lo stato nutrizionale dei pazienti FC Italiani in 10 Centri di Riferimento.

Pazienti e Metodi: Sono stati studiati 892 pazienti FC<18 anni (452 M, 50.7%; età media 9.2 \pm 6.4 anni). Il numero di pazienti per Centro variava da 10 a 309. La presenza di malnutrizione è stata valutata calcolando HAP<5°, WLP<10°, BMIp<15° e la percentuale di pazienti al di sotto del BMI goal (BMIp<50°).

Risultati: una variabilità non statisticamente significativa tra i Centri è stata evidenziata attraverso HAP<5th (valore medio 12.2%, range tra Centri 5.7-18.2%; p=0.45) e WLP<10th (valore medio 12.9%, range 0-33.2%; p=0.51); al contrario, una differenza significativa è stata osservata usando il BMIp<15° (valore medio 20.9%, range 0-30.2%; p=0.04) ed il BMIp<50° (valore medio 54.4%, range 37.4-78.3%; p<0.01).

Conclusioni: E' stata evidenziata un'ampia variabilità degli outcome nutrizionali tra i 10 Centri, in particolare con il BMIp. Ancora più significativo risulta il discostamento rispetto al BMI goal proposto dalla CFF.

TRATTAMENTO INSULINICO BASATO SUL CALCOLO DEI CARBOIDRATI IN PAZIENTI CON DIABETE CORRELATO ALLA FIBROSI CISTICA (CFRD).

FOSTER

M.Ambroni, R.Ciambra, M. Bucci, T.Suprani, M.Ravaioli, F.Gobbi, F.Battistini

Centro Regionale Fibrosi Cistica di Cesena

Il Diabete correlato alla Fibrosi Cistica (CFRD) rappresenta una delle più frequenti complicanze della malattia. La curva da carico orale (OGTT: Oral Glucose Tolerance Test) è l'esame diagnostico principale per porre diagnosi di CFRD. La prevalenza del CFRD è di difficile valutazione. Il CFRD si può verificare a qualsiasi epoca di vita, anche se l'incidenza aumenta con l'età. L'esordio del diabete si associa ad un deterioramento delle condizioni cliniche (peggiore dello stato nutrizionale, della funzione respiratoria, aumento delle riascrazioni infettive) e ad una diminuita sopravvivenza. Per tali motivi soprattutto nell'ultimo decennio l'approccio al CFRD si è fatto più aggressivo. Il trattamento è rappresentato principalmente dalla terapia con Insulina che controllando i livelli glicemici, permette di stabilizzare la funzionalità polmonare e migliorare lo stato nutrizionale nei pazienti affetti da CFRD. Presso il nostro Centro di Cesena abbiamo trattato 7 pazienti (4F e 3M) affetti da CFRD, di età media 29aa (range 17-41aa) con un trattamento insulinico basato sul calcolo dei carboidrati (CHO: carbohydrate counting).

Questo strumento risulta di dimostrata efficacia nell'adattamento terapeutico dell'adulto con diabete, mentre mancano dati in letteratura riguardo il suo utilizzo in pazienti affetti da fibrosi cistica (FC). Il principale vantaggio è la possibilità di adeguare la dose insulinica al pasto consumato e di conseguenza di autonomizzare il paziente nella scelta della dose insulinica. Tale strategia permette di ottimizzare la glicemia post-prandiale, con conseguente riduzione dell'Hb glicosilata, liberalizzando la dieta e migliorando la qualità di vita del paziente. Nei nostri pazienti, dopo un anno dall'inizio del trattamento insulinico con il CHO, si sta evidenziando un miglior controllo dei livelli glicemici con il conseguente miglioramento dei livelli di Hb glicosilata, un miglioramento dello stato nutrizionale ed una stabilizzazione della funzionalità respiratoria. In 2 dei 7 pazienti è diminuito il numero delle infezioni respiratorie. Considerando però il numero esiguo dei pazienti e il breve periodo di osservazione non è possibile trarre conclusioni statisticamente significative. Il trattamento insulinico basato sul calcolo dei carboidrati permette di ottimizzare il controllo glicemico permettendo ai pazienti con FC di assumere una dieta ipercalorica ed iperlipidica secondo le raccomandazioni internazionali.

AMILOIDOSI SECONDARIA IN UN PAZIENTE AFFETTO DA FIBROSI CISTICA

FOSTER

M.Ambroni, R.Ciambra, M. Bucci, F.Battistini

Centro Regionale Fibrosi Cistica di Cesena

B.C. , 37aa, diagnosi di Fibrosi Cistica (FC) con insufficienza pancreatica all'età di 2aa per problemi respiratori e scarso accrescimento. Dall'età di 14aa presenta episodi ricorrenti di artrite agli arti inferiori e superiori responsiva ai FANS. All'età di 18aa viene diagnosticata un'intolleranza glucidica. A 33aa una calcolosi biliare, un'esofagite di II grado ed una gastroduodenite cronica. Nell'agosto di questo anno comparsa di gozzo a rapida insorgenza a cui si associa astenia, inappetenza, dolore epigastrico che gli impedisce di alimentarsi con notevole calo ponderale. Un'ecografia ed una scintigrafia tiroidea dimostrano un quadro compatibile con tiroidite in fase attiva, in assenza di alterazione degli ormoni tiroidei. Gli altri esami eseguiti evidenziano una riacutizzazione respiratoria da *Pseudomonas aeruginosa*, un calo della protidemia (5.6g/dl) e dell'albumina (2.5g/dl) con un'importante proteinuria (6-7gr/urine 24h). L'ecografia renale dimostra una riduzione netta della differenziazione corticomidollare.

Nell'ipotesi di una amiloidosi secondaria viene eseguito un agoaspirato della tiroide che conferma il nostro sospetto, evidenziando una deposizione diffusa di amiloide in tutta la ghiandola. Anche una biopsia gastroduodenale ha rilevato la presenza di depositi di sostanza amiloide nella lamina propria ed in minor misura in corrispondenza della parete dei piccoli vasi. In letteratura sono riportati altri casi di amiloidosi secondaria a FC. Nonostante sia una complicanza rara, sta diventando sempre più frequente per l'aumentata sopravvivenza dei pz affetti da FC. L'unico modo di trattare l'amiloidosi secondaria è attualmente la cura della malattia di base, in modo da ridurre la flogosi cronica, che stimola la deposizione di sostanza amiloide. Il problema principale è rappresentato dalla terapia, in quanto nelle forme secondarie non è ancora conosciuto un farmaco specifico efficace. Attualmente sono in corso di studio terapie "biologiche" anticitochine per il trattamento delle patologie associate all'amiloidosi reattiva e dei farmaci in grado di interferire con i meccanismi di deposito della amiloide come il Fibrillex, che per ora ha dimostrato la sua efficacia solo in modelli sperimentali della malattia.

CYSTIC FIBROSIS :A NEW RISK FACTOR FOR CELIAC DISEASE?

FOSTER

F. De Gregorio, A. Sepe, F. Majo, V. Chiaro, C. Tortora e V. Raia.

Department of Pediatrics, University of Naples Federico II Regional CF Center.

INTRODUCTION

Celiac disease (CD) is an autoimmune disorder induced by intake

of gluten proteins, DQ2-DQ8 HLA antigens related. In general population it's prevalence is 1-2%.

In the last years different studies hypothesized a clinical and pathophysiological linkage between Cystic Fibrosis and CD.

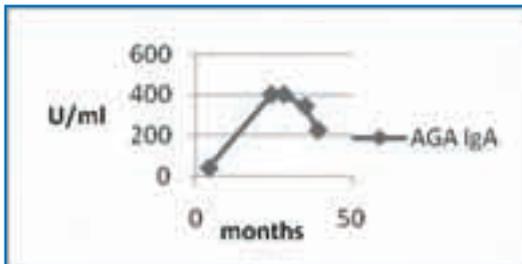
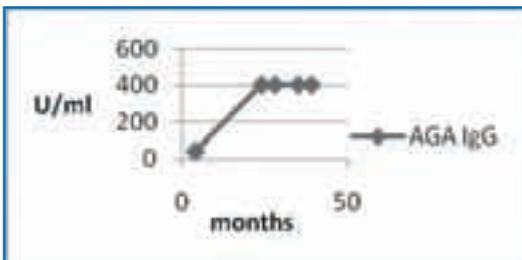
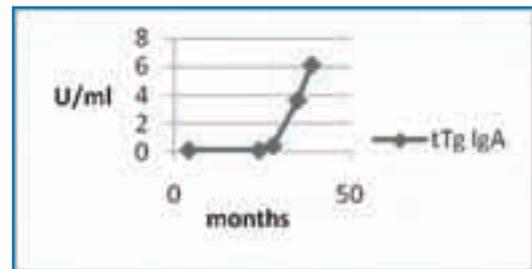
We report a case of CD diagnosis in a patients with CF.

CASE REPORT

F, a term female infant with unremarkable maternal and antenatal periods.

Frequent lung infections, weight growth retardation with steatorrea occurred since 3 months of age. Sweat chloride test ($Cl > 60$ mEq/l) and molecular analysis (N1303K/G1244X) confirmed CF diagnosis. F. presented a good growth rate, no gastrointestinal symptoms until 28 months of age when impaired caloric intake and low weight gain without steatorrea occurred.

For persistence of symptoms despite an adequate caloric intake, a strict monitoring of serological tests for CD was performed. During a period of 2 years we observed a gradually contemporary increasing of AGA IgA and AGA IgG (fig 1,2) while tTg IgA levels increased later (fig 3) with positivity for EMA. Duodenal biopsy confirmed CD diagnosis. A gluten free diet was undertaken, with improvement of weight and gastrointestinal symptoms.

Figura 1**Figura 2****Figura 3****CONCLUSIONS**

Routine testing for CD is strongly recommended after 3 years of age in asymptomatic children with high risk conditions such as type 1 diabetes, autoimmune thyroiditis, Down syndrome, selective IgA deficiency. We suggest that also CF patients could be considered as a risk group for CD according to a higher prevalence of CD in Scandinavian CF population (3%).¹ To date the prevalence of CD in our Centre is 3,5%.

Several hypothesis could be formulated on a possible link between CD and CF. Evidence of chronic inflammation in morphologically normal small intestine of CF can favour the inappropriate antigen encounter with subsequent aberrant immune response in genetically susceptible individuals.²

Systematic screening for CD should be undertaken regularly in CF patients and when indicated for suggestive symptoms.

REFERENCES

1. L. Hjelte, H.V.Olesen, G. Fluge. Growth parameters in Scandinavian CF patients. *Journal of Cystic Fibrosis* 2006; S71:306
2. Raia V, Maiuri L, de Ritis G, De Vizia B, Vacca L, Conte R, et al. Evidence of chronic inflammation in morphologically normal small intestine of cystic fibrosis patients. *Pediatr Res* 2000;47:344-50

SUPPLEMENTAZIONE DI DHA IN BAMBINI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA: STUDIO (TRIAL CLINICO) MULTICENTRICO ITALIANO.

C Colombo¹, A Biffi¹, B Santini², R Gagliardini³, N Cirilli³, L Valmarana¹, S Loi¹, G Alicandro¹ and C Agostoni⁴

¹Department of Pediatrics, CF Centre, Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS University of Milan - ²Department of Pediatric Gastroenterology, University of Turin - ³CF Centre, G Salesi Hospital, Ancona - ⁴Department of Pediatrics, San Paolo Hospital, University of Milan, Italy

Alterazioni del metabolismo degli acidi grassi polinsaturi sono state descritte in pazienti con fibrosi cistica (FC) con riduzione dei livelli di acidi linoleico (LA) e docosaesaenoico (DHA) e aumento di quelli di acido arachidonico (ARA) nel plasma e nei tessuti. Recentemente tali alterazioni sono state documentate anche in cellule CF in coltura (Andersson C et al; *J Lipid Res.* 2008 Aug). Ridotti livelli di LA sono stati attribuiti ad un suo aumentato metabolismo che può essere corretto mediante supplementazione con DHA, dato suffragato anche da osservazioni cliniche. In letteratura non sono disponibili dati ottenuti da studi con adeguato potere statistico. Questo studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato contro placebo, della durata di 1 anno, si propone di valutare gli effetti biochimici e funzionali di una supplementazione di DHA

(DMF, Limbiate, Italy), in pazienti di età compresa tra 6 e 10 anni. Lo schema di somministrazione prevede dosi di 100 mg/kg body wt/day per il primo mese e 1 g/day per i successivi 11 mesi dello studio. Il placebo è rappresentato da olio di germe di grano in dosi paragonabili ed aspetto identico. È previsto l'arruolamento di 80 (40 per gruppo) per poter testare l'ipotesi nulla (con una potenza del test pari all'80% ed un errore $\alpha=0.05$), inerente a: 1) incremento dei livelli plasmatici di DHA dopo supplementazione (pz attesi per gruppo=17), 2) miglioramento dei test di funzionalità respiratoria pari a 0.75 SD (39 soggetti attesi per gruppo). Finora sono stati arruolati 32 pz in 3 centri, dei quali solo 21 hanno completato i 12 mesi di trattamento. In questi 32 pazienti, ai tempi 6 e 12 mesi non sono state documentate differenze significative tra i due gruppi (15 gruppo A, 17 gruppo B) in termini di parametri antropometrici e funzionalità respiratoria. Dopo 6 mesi di trattamento si è riscontrato nel gruppo B un aumento significativo dei livelli plasmatici di DHA ed un concomitante riduzione di quelli di IL8 ($p = 0.038$) rispetto al basale e una diminuzione dei livelli di trigliceridi ($p=0,05$). Si tratta di risultati incoraggianti da valutare comunque con cautela prima del completamento dello studio.

DEFICIT DI SECREZIONE INSULINICA EVIDENZIATI CON MODELLIZZAZIONE DELL'OGTT DETERMINANO LA SUCCESSIVA INSORGENZA DI DIABETE ED UNA PEGGIORE FUNZIONE POLMONARE IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA.

POSTER

Alberto Battezzati^{1, 2}; **Laura Zazzeron**²; **Maria Chiara Russo**²; **Pier Maria Battezzati**³; **Diana Costantini**²; **Andrea Mari**⁴; **Carla Colombo**²

1. ICANS-DiSTAM, Università degli Studi di Milano, Milano, Italy.
2. CF Center, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy.
3. Dept of Medicine, Surgery and Dentistry, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy.
4. Institute of Biomedical Engineering, National Research Council, Padova, Italy.

Il deficit di secrezione insulinica è un importante determinante del diabete in fibrosi cistica (CFRD) e dovrebbe essere valutato per predirne lo sviluppo, in particolare per decidere il trattamento di pazienti che mostrano ripetute variazioni di tolleranza al glucosio nel tempo. CFRD infatti è legato al deterioramento della funzionalità polmonare.

Scopo di questo studio è misurare parametri di secrezione insulinica (funzione betacellulare: la pendenza della curva dose-risposta della secrezione alle concentrazioni di glucosio) e di sensibilità insulinica, derivati dai profili di glicemia, insulinemia e c-peptide durante carichi orali di glucosio (OGTT) eseguiti annualmente, per poterli correlare al successivo sviluppo di CFRD stabile ed al deterioramento della funzione polmonare.

Metodi. In 5 anni, 379 OGTT sono stati eseguiti in 185 pazienti, 19 dei quali hanno poi stabilmente sviluppato CFRD (CF-DM) e sono stati analizzati separatamente dagli altri (CF-noDM) e in un gruppo

di 22 soggetti di controllo con simile distribuzione di sesso ed età (CON). Il tempo di follow-up è stato pari a 4.1±0.1 anni.

Risultati. Al primo studio eseguito in CF-DM, il 33% degli studi mostrava normotolleranza, il 22% intolleranza, il 28% diabete senza ed il 17% diabete con iperglicemia a digiuno rispetto all'84%, 13%, 3% e 0% in CF-noDM, mentre tutti i controlli erano normotolleranti.

La glicemia basale era aumentata solo in CF-DM rispetto a CF-noDM e CON (89±7 vs 75±1 e 76±2 mg/dl, p<0.01), mentre la glicemia a 120 min era maggiore in CF-DM (199±19) rispetto a CF-noDM (109±3) e CON (84±4) ed in CF-noDM rispetto a CON (p<0.05 in tutti i confronti). La funzione betacellulare era significativamente ridotta nei pazienti CF rispetto ai CON, con i valori più ridotti in CF-DM (24.9±1.9 vs 69.6±2.6 vs 117.9±11.6 pmol min⁻¹ m⁻² mM⁻¹ in CF-DM, CF-noDM e CON, p<0.001 fra tutti i gruppi). CF-DM avevano sempre una funzione betacellulare nel terzile più basso della distribuzione in CF.

La sensibilità all'insulina non era invece significativamente differente tra gruppi.

Sia la funzionalità respiratoria (FEV1, p>0.001) che la funzione betacellulare (p<0.01) (ma non la sensibilità insulinica) si riducono con l'età relativa al primo studio, e risultano correlate tra loro (p<0.01). Simili risultati sono stati ottenuti includendo nell'analisi tutti gli studi eseguiti da tutti i soggetti.

Conclusione. La secrezione insulinica è il singolo più importante parametro derivato dall'OGTT ad essere legato sia allo sviluppo di CFRD che al deterioramento della funzionalità polmonare.

VALUTAZIONE DI UN NUOVO SCORE NUTRIZIONALE IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA DI ETA' COMPRESA TRA 2 E 20 ANNI

POSTER

C Colombo¹, **G Alicandro**¹, **S Loi**¹, **L Claut**¹, **N Faelli**¹, **A Battezzati**²

- ¹Dipartimento di Pediatria, Centro FC, Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Università di Milano
- ²Centro Intern. per lo Studio della Composizione Corporea (ICANS), Dipartimento di Scienze e Tecnologie Alimentari (DISTAM), Università di Milano

Introduzione: Esiste un'associazione tra stato di nutrizione e funzionalità polmonare in pazienti con FC. Individuare i pazienti a rischio di malnutrizione è fondamentale per poter agire precocemente sullo stato di nutrizione. Recentemente è stato proposto un nuovo score nutrizionale che potrebbe rivelarsi

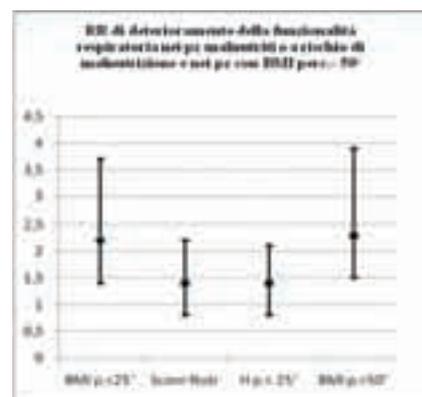
utile per l'identificazione precoce del rischio di malnutrizione (C.M. McDonald JPGN 2008).

Obiettivi: 1) Confrontare lo score nutrizionale proposto con altri indici nutrizionali oggi disponibili (BMI e Altezza percentile). 2) Individuare uno strumento di screening nutrizionale che permetta di identificare i pazienti a maggior rischio di un deterioramento della funzionalità polmonare.

Metodi: Sono stati valutati 302 pazienti con FC di età tra 2 e 20 anni. È stata esaminata la concordanza nella categorizzazione dei pazienti tra BMI e altezza percentile e il nuovo score. Come indice di funzionalità polmonare si è utilizzato il valore di FEV1. Nel gruppo di pazienti a rischio di malnutrizione e in quelli che non raggiungono l'obiettivo nutrizionale raccomandato dalla CFF

Pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione in base allo score nutrizionale, all'altezza, al BMI percentile e pz con BMI perc.<50*

Metodi	Categorie	N (%) tot. 302
Score nutrizionale	Alto o moderato rischio	95 (31,5%)
	Basso rischio	207 (68,5%)
BMI percentile	Malnutrizione o a rischio	46 (15,2%)
	Adeguate SN	256 (84,8%)
Altezza percentile	Malnutrizione o a rischio	80 (26,5%)
	Adeguate SN	222 (73,5%)
Obiettivo nutr.CFF	BMI≥50*	163 (54%)
	BMI<50*	139 (46%)



(BMI<50°), è stato valutato il rischio relativo (RR) di avere una valore di FEV1<80.

Risultati: Lo score nutrizionale rileva un numero maggiore di pazienti a rischio di malnutrizione e concorda moderatamente con la classificazione mediante BMI percentile ($k=0,491$, $p<0,001$); non è stata invece evidenziata alcuna concordanza tra il nuovo score e l'altezza percentile e tra quest'ultima e il BMI percentile. Il rischio relativo di deterioramento della funzionalità respiratoria è risultato più elevato in pazienti con BMI percentile <25° (2,2 CI 1,4-3,7) e <50° (2,3 CI 1,5-3,9). I gruppi di pazienti identificati dallo

score nutrizionale e dall'altezza percentile<25° non hanno invece mostrato un rischio relativo significativo.

Conclusioni: I parametri di screening nutrizionale esaminati, incluso lo score recentemente proposto, mostrano una differente classificazione dei pazienti e non sempre esiste concordanza tra le valutazioni. Nel gruppo di pazienti a rischio di malnutrizione identificato dallo score nutrizionale non è rilevabile un'associazione tra FEV1 e stato di nutrizione. Un rischio di avere una funzionalità respiratoria compromessa si evidenzia a BMI percentile<25°, e permane fino a BMI percentile<50°.

BEHAVIOUR OF ADHESION MOLECULES IN MURINE HEMATOPOIETIC STEM AND PROGENITOR CELLS UPON LPS-INDUCED INFLAMMATION IN THE LUNG

POSTER

Di Gioia S.,* Piro, D., Trotta T., Castellani S., Lepore S., Maffione A.B., Conese M.

Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Foggia.

*Presenting author: Dipartimento di Scienze Biomediche, c/o Ospedali Riuniti, Viale L. Pinto, 1 - 71100 Foggia. Tel.: 0881 749497; Fax: 0881 588037; E-mail: sante.digioia@libero.it

Lung disease is the chief cause of morbidity and mortality in cystic fibrosis (CF) patients and its hallmark is a neutrophil-dominated inflammatory response to respiratory infection, mainly caused by the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. Because both conventional and non-conventional (gene therapy) have failed so far to cure CF lung disease, the full potential of bone marrow-borne stem cells, as a novel therapeutic approach for pulmonary repair at molecular and cellular level, should be investigated. The aim of this study is to gain insight in how the hematopoietic progenitor/stem cells (HSPCs) respond with their adhesion molecules to an inflammatory stimulus in the lung. It has been shown that $\beta 1$ and $\beta 2$ -integrins are involved in the cellular interactions between HSPCs, stromal cells and extracellular matrix, in particular $\alpha 4 \beta 1$ (VLA-4 or CD49d/CD29), a receptor for VCAM-1 (CD106) and

fibronectin, $\alpha L \beta 2$ (LFA-1 or CD11a/CD18), a receptor for ICAM-1, and L-selectin (CD62), a receptor for sialyl Lewis X. We assessed the expression levels of $\alpha 4 \beta 1$, $\alpha L \beta 2$, and L-selectin in murine HSPCs at 24, 48 and 72 hours after *P. aeruginosa* endotoxin (LPS) intratracheal injection. At the same time, both cytological analysis and chemokine/cytokine dosage were performed on bronchoalveolar lavage (BAL) to evaluate the lung inflammation. LPS induced a strong neutrophil-dominated infiltration with a peak at 48 hours, as well as an increase in inflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α , and IL-6, as compared with control (PBS-injected) mice. In parallel, BAL contained higher levels of neutrophil chemokines (KC and MIP-2) and HSPC chemokine SDF1 β . Cytofluorimetric analysis showed a trend toward increased expression of CD49d (24 vs 72 h, $p<0,05$) and CD11a (24 vs 72 h, $p<0,05$) by HSPCs isolated from LPS-treated mice in comparison to control mice. No significant differences in L-selectin expression was observed in LPS-treated mice. These results suggest that upon a local inflammation in the lung, HSPCs are activated in order to be recruited into the injured tissue. Which role they play in the inflammatory process and containment of infection remains to be established.

Supported by the Fondazione Banca del Monte (Foggia).

TRATTAMENTO RIABILITATIVO CON METODO MEZIERES DI UN PAZIENTE ADULTO AFFETTO DA FIBROSI CISTICA E SOTTOPOSTO A TRAPIANTO BIPOLMONARE.

POSTER

M. d'Ippolito, G. Schiano di Cola, V. Carnovale, S. del Vecchio, G. Gerundo, F. Rengo.

Dpt. di Medicina Interna, Geriatria, Scienze Cardiovascolari, Immunologia e Cardiocirurgia. Centro Fibrosi Cistica Regione Campania. Unità Specialistica Fibrosi Cistica dell'Adulto.

Introduzione: il metodo Mezieres valuta la forma corporea allo scopo di recuperare il movimento fisiologico e la funzione delle articolazioni, garantendo la correzione dei dismorfismi muscolo-scheletrici, nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC).

Scopo dello studio: verificare, dopo 12 mesi di trattamento riabilitativo, la differenza di allungamento muscolare, la diminuzione dei dolori muscolo-scheletrici e la migliorata postura in un paziente adulto affetto da FC, già sottoposto a trapianto bipolmonare nell'anno 2006.

Metodi: G.M. di aa 40, ha praticato una seduta riabilitativa settimanale, della durata di 60' per 12 mesi secondo il metodo Mezieres.

Risultati: sono stati osservati miglioramenti della postura nei diversi piani. I controlli sono stati eseguiti, mediante controllo fotografico, alla 1ª seduta e dopo 6 e 12 mesi dall'inizio del trattamento. Il paziente ha riferito, a distanza dalla fine del trattamento, una riduzione dei dolori muscolo-articolari ed una migliore capacità funzionale respiratoria.

Discussione: la riabilitazione secondo Mezieres si basa su 6 leggi:

- 1ª: i muscoli dorsali si comportano come un solo e grande muscolo;
- 2ª: tali muscoli sono *troppo forti* e *troppo corti*;
- 3ª: qualsiasi azione muscolare localizzata, sia in allungamento sia in accorciamento, provoca istantaneamente l'accorciamento dell'insieme della muscolatura;
- 4ª qualsiasi azione che impedisce l'accorciamento dell'insieme della muscolatura, provoca istantaneamente delle latero-flessioni e delle retrazioni del rachide e degli arti;
- 5ª: l'accorciamento dei muscoli degli arti provoca sempre una rotazione interna dei muscoli;
- 6ª: l'allungamento, la derotazione e il dolore, provoca immediatamente una difficoltà della fase inspiratoria per l'aumento della lordosi e per la sporgenza delle ultime coste.

In ciascuna seduta il paziente è stato osservato, prima del trattamento, nella sua globalità. È stata controllata la sua postura nei diversi piani: frontale, laterale, posteriore; di seguito è stato trattato *a tappeto* mediante allungamento attivo delle catene muscolari.

Conclusioni: un paziente FC, sottoposto a trapianto bipolmonare, necessita di un trattamento riabilitativo di rieducazione posturale, per un miglioramento della sintomatologia algica muscolo-scheletrica e per una migliore percezione del proprio corpo nello spazio.

PROGETTO E MESSA IN OPERA DI UN BANCO DI MISURA DEI POTENZIALI NASALI PRESSO IL CENTRO REGIONALE FIBROSI CISTICA DI ANCONA.

ACUSTIC

Cirilli N¹, Gagliardini R¹, Scalise L², Perticaroli F², de Benedictis FM¹.

1 Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica - Ospedali Riuniti di Ancona

2 Dipartimento di Meccanica - Università Politecnica delle Marche

Introduzione. La fibrosi cistica (FC) è causata da un trasporto di sali anomalo, risultato di un difetto di funzionamento o dall'assenza della proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), un canale del cloro che regola il contenuto di sali nel liquido di superficie che bagna l'epitelio nasale e alveolare. Il trasporto di cloro e sodio genera una differenza di potenziale a livello degli epitelii respiratori. Tale differenza di potenziale (ddp), espressione del funzionamento della proteina CFTR, può essere misurata posizionando un elettrodo esplorante a livello della mucosa nasale e un elettrodo di riferimento nel sottocute, area isoelettrica con la mucosa nasale; l'andamento temporale della ddp, in risposta a determinati stimoli farmacologici, permette di evidenziare caratteristiche tipiche dei soggetti affetti da FC [1]. Nel Centro Regionale FC di Ancona è stato installato e messo in opera uno speciale banco per la misura della differenza di potenziale nasale (NPD) progettato dal Dipartimento di Meccanica dell'Università Politecnica delle Marche e alla cui fase di validazione ha preso parte il Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum dell'Università di Giessen. (Prof. D.Schüler) [2] Materiali e metodi. Per misurare l'NPD si utilizzano due elettrodi collegati ad un circuito idraulico che permette di perforare a livello della mucosa nasale, in una sequenza definita, 4 sostanze in grado di modificare il potenziale elettrico: 1) NaCl 0,9% per misurare il potenziale basale; 2) amiloride che blocca i canali del sodio; 3) soluzione a basso contenuto di cloro, che stimola la secrezione di cloro; 4) salbutamolo che stimola la secrezione di cloro attraverso i canali CFTR. Il banco di misura dell'NPD, innovativo in quanto completamente automatizzato (a differenza dei sistemi attualmente impiegati) è dotato di uno specifico software per la gestione del test, la raccolta, il processamento e la refertazione dei dati. Il sistema si compone di: 5 pompe per infusione

pilotabili da PC, un PC, una stampante, un voltmetro, 3 elettrovalvole, un sensore di portata, un trasformatore d'isolamento. Il sistema realizzato soddisfa i requisiti indicati nella SOP (Standard Operating Procedure) stilata dal "CF Foundation Therapeutics Development Network" [3]. **Contenuto.** Da Maggio 2008 è stata avviata la fase di raccolta dati con misure di NPD su soggetti sani (non FC). I dati raccolti sono stati validati dal Centro FC dell'Università di Giessen. Si è inoltre voluta valutare la ripetibilità del sistema rispetto a misure effettuate sullo stesso soggetto ottenendo dei dati di riproducibilità delle tracce di NPD con valori di SD (deviazione standard) del potenziale basale pari a 2,8 e CV (coefficiente di variazione %) del potenziale basale pari a 9,9. **Conclusioni.** Il banco progettato è stato messo in opera ed i risultati ottenuti sono coerenti con i dati disponibili in letteratura [4]. Lo studio su soggetti sani (non FC) ci ha permesso di dimostrare un'ottima ripetibilità delle misure sullo stesso soggetto. Tutte le tracce su soggetto non FC sono state validate dal Centro di riferimento dell'Università di Giessen. Attualmente stiamo continuando con lo studio su soggetti normali ed, in parallelo, intendiamo studiare anche soggetti FC e soggetti affetti da altra patologia (non FC) a carico dell'apparato respiratorio e gastroenterico per verificare la validità delle tracce misurate a scopo diagnostico, la riproducibilità dei dati su singolo soggetto e, in prospettiva, l'impiego di questo test in fasce d'età al di sotto dei 6 anni.

Bibliografia. [1] Knowles MR, Carson JL, Collier AM, Gatzky JT, Boucher RC. Measurements of nasal transepithelial electric potential differences in normal human subjects in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:484-490. [2] Schüler D., Sermet-Gaudelus I., Wilschanski M., Ballmann M., Dechaux M., Edelman A., Hug M., Leal T., Lebacqz J., Lebecque P. Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements. *J Cyst Fibros* 2004;3:151-155. [3] Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther* 1995;6:445-455. [4] Goia M, Castello D, Abfossi L, Bignamini E. Nasal potential difference in cystic fibrosis diagnosis: perfusional method and clinical application. *Pneumologia Pediatrica* 2002;7:25-36

IL TEST DEL CAMMINO COME INDICATORE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA ANTIBIOTICA EV NEI PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA

ACUSTIC

Grzincich GL, Tripodi MC, Faverzani S, Longo F, Spaggiari C, Minari R and Pisi G.

Cystic Fibrosis Unit, Dept of Pediatric, University of Parma, Italy

Il test del cammino (6-minute walking test, 6MWT) è ampiamente usato per valutare la capacità aerobica nei pazienti con Fibrosi Cistica (FC). Scopo dello studio è stato quello di determinare le variazioni del 6MWT indotte da un ciclo di terapia antibiotica ev e le eventuali correlazioni con i cambiamenti della funzionalità respiratoria in un gruppo di pazienti con FC.

Sono stati studiati 43 pazienti FC con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* (25 femmine, 42% omozigosi F508del, età media \pm DS: 25.2 \pm 7.6 anni, Schwachman score : media \pm DS= 71 \pm 13), ricoverati per effettuare un ciclo programmato di terapia antibiotica per via ev di almeno 2 settimane. In ogni paziente all'inizio e alla fine del ciclo di terapia sono stati determinati i seguenti parametri: distanza percorsa (D), sensazione di dispnea dopo il cammino (Borg), capacità vitale forzata (FVC), volume espiratorio forzato al 1° sec. (FEV₁) e FEV₁/SVC; inoltre a riposo e durante

	Ingresso	Dimissione	p
D (metri)	627 \pm 61	649 \pm 63	0.001
SpO ₂ a riposo (%)	96.6 \pm 1.7	97.2 \pm 1.5	0.02
SpO ₂ (%)	93.2 \pm 5.6	93.9 \pm 3.9	ns
FC a riposo (bpm)	103 \pm 17	95 \pm 15	0.001
FC durante 6MWT (bpm)	152 \pm 19	158 \pm 19	0.01
Borg	4.6 \pm 2.1	4.4 \pm 2.3	ns
FVC (% pred)	84 \pm 18	91 \pm 18	0.000
FEV ₁ (% pred)	64 \pm 21	71 \pm 21	0.000
FEV ₁ /SVC (%)	64 \pm 11	66 \pm 12	0.003

il cammino sono stati misurati saturazione di ossigeno (SpO₂) e frequenza cardiaca (FC). Il confronto tra i parametri determinati

all'ingresso e alla dimissione è stato analizzato mediante test del T di Student per dati appaiati. E' stato considerato come significativo un valore di p inferiore a 0.05. I risultati del confronto (media \pm DS) sono riportati in tabella.

I nostri risultati dimostrano che nei pazienti FC la distanza percorsa, la saturazione di ossigeno a riposo e la frequenza cardiaca sia a

riposo che dopo il cammino migliorano significativamente dopo ciclo di terapia antibiotica ev; tuttavia non sono emerse correlazioni significative tra variazioni del 6MWT e quelle corrispondenti della funzionalità respiratoria. Questo studio suggerisce che la distanza percorsa può essere usata come indicatore di risultato dell'intervento terapeutico nei pazienti con FC.

EFFETTI A BREVE TERMINE SULLA FUNZIONE RESPIRATORIA DELLA COMPRESSIONE TORACICA AD ALTA FREQUENZA (HFCC) E DELLA PRESSIONE ESPIRATORIA POSITIVA (PEP) IN PAZIENTI ADULTI CON FIBROSI CISTICA

POSTER

GL Grzincich, MC Tripodi, F Longo, S Faverzani, C Spaggiari, A Chetta¹, G Pisi

UO Struttura Semplice Fibrosi Cistica, Dip. Materno Infantile, ¹ UO Clinica Pneumologica, Dip. Scienze Cliniche, Università di Parma

Introduzione: Poiché l'alterazione delle secrezioni bronchiali è una delle caratteristiche principali alla base del danno polmonare nella Fibrosi Cistica (FC), la fisiokinesiterapia respiratoria rappresenta un trattamento fondamentale nella cura di questa malattia. Scopo dello studio è stato quello di confrontare l'effetto a breve termine indotto dalla compressione toracica ad alta frequenza (High-Frequency Chest Compression, HFCC) e dalla pressione espiratoria positiva (Positive expiratory pressure, PEP) sulla funzione respiratoria in pazienti adulti con FC.

Soggetti e metodi: sono stati studiati 33 pazienti (18 femmine, età mediana 24 anni, range: 1-44 anni) con malattia polmonare di grado lieve-moderato, ospedalizzati per un ciclo programmato di

terapia antibiotica ev. Nei primi 3 giorni di degenza ogni paziente ha eseguito in sequenza casuale una seduta di HFCC (The Vest, Hill Rom[®]) alla frequenza oscillatoria di 12-15 Hz oppure una seduta di PEP, ciascuna della durata di 30 minuti. Prima (pre) e 30 minuti dopo (post) ogni trattamento sono stati determinati i parametri di funzionalità (FVC, FEV₁, espressi in % del predetto), l'indice di dispnea (Scala di Borg, Borg) e la pulsossimetria cutanea (SpO₂). Inoltre dopo ogni trattamento è stata misurata la quantità di escreato. Le variazioni indotte da HFCC e PEP sono state confrontate con il T test per dati appaiati ed è stato considerato come significativo un valore di p inferiore a 0.05. I risultati del confronto HFCC e PEP (media \pm DS) sono riportati nella tabella.

In conclusione, in pazienti adulti con FC e danno polmonare di grado lieve-moderato il trattamento con HFCC e PEP induce a breve termine effetti analoghi sulla funzione respiratoria, sulla dispnea e sulla produzione di muco. Il trattamento con PEP tuttavia sembra indurre un calo significativo anche se di modesta entità della ossigenazione.

	FVC (% pred)		FEV ₁ (% pred)		Borg (Borg)		SpO ₂ %		Escreato (ml)
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	
HFCC	90 \pm 17	89 \pm 16	68 \pm 18	67 \pm 18	0.7 \pm 1.1 *	1.5 \pm 1.9	97 \pm 1.7	97 \pm 1.2	7.8 \pm 9.2
PEP	90 \pm 15	89 \pm 15	67 \pm 17	67 \pm 17	0.9 \pm 1.2 *	1.7 \pm 1.7	98 \pm 1.0 **	97 \pm 1.2	9.4 \pm 8.9

* $p < 0.01$ ** $p < 0.001$

IPERTONICA SALINA IN FIBROSI CISTICA: L'ESPERIENZA DEL CENTRO PEDIATRICO DI SUPPORTO DI BRESCIA

POSTER

Fogazzi A¹, Zorzi A¹, Sottini C¹, Padoan R²

1. UO Riabilitazione Specialistica (Dir. Dr.ssa Sottini), 2) Centro di Supporto per la Fibrosi Cistica, Clinica Pediatrica - AO Spedali Civili-Brescia

La maggiore comprensione delle alterazioni nel trasporto transepiteliale di ioni nella FC (diminuita capacità di secrezione del Cl; aumento del riassorbimento di Na) ha condotto all'uso della soluzione ipertonica salina (IS) come mezzo per migliorare la clearance mucociliare. Diversi studi ne hanno valutato l'efficacia clinica sulla clearance mucociliare, sul miglioramento della funzione polmonare e sulla riduzione delle esacerbazioni polmonari, in pazienti affetti da FC adolescenti e adulti.

SCOPI DELLO STUDIO: a. Valutare l'effetto a breve termine della somministrazione di IS verificando FEV₁ e comparsa di broncospasmo. b. Valutare l'efficacia del trattamento a medio-lungo termine (6 mesi). **METODI:** Il campione è stato selezionato secondo caratteristiche definite dalle LGA 34 pazienti (18 M/16F) sono stati somministrati 5cc di IS al 7% per via aerosolica previa premedicazione con salbutamolo. Il protocollo prevedeva valutazione medica e spirometria pre e post aerosol. Di questi sono stati ritenuti idonei al trattamento 11 pazienti (7 M/4F) che hanno ricevuto IS (5cc x 2) prima delle sedute di fisioterapia.

Outcome valutati: BMI, FEV₁, valutazione soggettiva.

PAZIENTI: Il campione è costituito da 34 pazienti. Range di età 7-22 anni. Di essi 8 presentavano infezioni croniche da *Ps. aer*; FEV₁ medio 95.8% (range 58-125%), FEF₂₅₋₇₅ medio 85.4% (range 30-134%). Dei pazienti reclutati per il trattamento con IS (range di età 9-22 anni) 2 presentavano infezione cronica da *Ps. aer*, FEV₁ medio 84.72% (range 58-124%), BMI medio 18.1 (range 15.2-20.4).

RISULTATI: Si è assistito ad una riduzione non significativa del FEV₁ post IS in 13 casi su 34, e in ulteriori 8 casi > del 10%, in 26 casi su 34 ad un riduzione del FEF₂₅₋₇₅ (per 13 casi > del 15%); in 3 casi si è verificato broncospasmo. Dei pazienti che hanno effettuato il trattamento 5/11 hanno presentato un miglioramento medio del FEV₁ del 4%, 6/11 un peggioramento medio del 7%. In due casi il peggioramento è imputabile alla scarsa compliance. In 7 soggetti il BMI migliorava significativamente.

CONCLUSIONI: E' necessario selezionare accuratamente i pazienti prima della terapia a lungo termine con IS. Nei pazienti con follow-up variabile a 6-12 mesi si assiste, a fronte della sostanziale stabilità degli indici spirometrici, ad un aumento del BMI e ad un miglioramento soggettivo, dovuti probabilmente ad un minor affaticamento durante l'espettorazione.

VALUTAZIONE FUNZIONALE DEL PAZIENTE CON FIBROSI CISTICA E GRAVE COMPROMISSIONE RESPIRATORIA. CONFRONTO TRA DUE METODICHE ESEGUIBILI IN REPARTO: IL SIX-MINUTE WALKING TEST E LO SHUTTLE

FOSTER

R. Bellini, M. Cornacchia, V. Datres, C. Tartali, U. Pradal and B.M. Assael

Centro Regionale Veneto di Ricerca Prevenzione Cura della Fibrosi Cistica – Ospedale Civile Maggiore – Azienda Ospedaliera di Verona

Introduzione: Una delle conseguenze più gravi nei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) è rappresentata dalla riduzione della tolleranza allo sforzo. Per una valutazione metodologica della prestazione fisica risultano fondamentali i test da campo e da laboratorio. I primi si rivelano più facilmente eseguibili nei diversi setting. Il test da campo abitualmente utilizzato per la valutazione della prestazione fisica massimale dei pazienti con FC è il test del cammino dei 6 minuti (6MWT). Più recentemente è stato introdotto lo shuttle walking test (SWT).

Obiettivo: L'obiettivo di questo studio è quello di confrontare i test da campo 6MWT e SWT per stabilire quale tra i due sia maggiormente in grado di riprodurre uno sforzo massimale.

Metodi: Sono stati inclusi nello studio 22 pazienti (9 maschi) affetti da FC con malattia di grado severo (età $31,32 \pm 6,61$ anni; FEV_1 35 ± 10 % pred.). I pazienti hanno eseguito entrambi i test a distanza di un'ora uno dall'altro. Per ogni prova, all'inizio, durante e al termine dello sforzo sono stati registrati i parametri seguenti: frequenza cardiaca (FC), frequenza

respiratoria (FR), saturazione di ossigeno (SpO_2), percezione di dispnea (BD) e di fatica muscolare (BFM) (entrambe attraverso la Scala di Borg modificata), i metri percorsi, ed il livello raggiunto (solo per lo SWT).

Risultati: Con lo SWT, rispetto al 6MWT, si è verificato un aumento statisticamente maggiore dei seguenti parametri: FR, SpO_2 , BD, distanza percorsa totale espressa in metri. Anche FC e BFM sono aumentate maggiormente con lo SWT ma con una differenza non statisticamente significativa.

Si possono osservare i dati nella tabella seguente:

Conclusioni: I risultati di questo studio ci consentono di concludere che lo SWT confrontato con lo 6MWT rappresenta il test da campo che meglio valuta la prestazione fisica massimale dei pazienti con FC e malattia polmonare avanzata.

È importante ricordare che mentre lo SWT è una prova incrementale in cui la velocità del passo è oggettiva, il 6MWT prevede che sia il soggetto a decidere la velocità del passo e facilmente raggiunge una condizione di "steady-state".

Infine, entrambi i test sono di facile esecuzione. Nella nostra esperienza, lo SWT richiede solo inizialmente una modesta maggior preparazione da parte dell'operatore e del paziente.

Tabella. Risultati ottenuti con i test 6MWT e SWT (dati medi \pm Deviazione Standard)

	FC	FR	S_pO_2	BD	BFM	metri
6MWT	159,50 \pm 13,79	42,18 \pm 8,46	85,32 \pm 7,03	8,18 \pm 2,04	8,27 \pm 2,05	637,45 \pm 103,65
SWT	164,32 \pm 14,48	48 \pm 7,98	83,45 \pm 6,67	9 \pm 1,75	8,64 \pm 2,15	734,09 \pm 215,22
t-student	p = 0,04	p = 0,0002	p = 0,005	p = 0,002	p = 0,28	p = 0,004

VALUTAZIONE DELLA DISTANZA PERCORSA AL TEST DEL CAMMINO (6MWT) IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA (FC) SOTTOPOSTI A TRAPIANTO POLMONARE.

FOSTER

C. Tartali, R. Bellini, B. Longhini, M. Sanguanini, E. Salonini, S. Tomezzoli, M. Ocampo, U. Pradal e B.M. Assael.

Centro Regionale Veneto di Ricerca Prevenzione Cura della Fibrosi Cistica – Ospedale Civile Maggiore – Azienda Ospedaliera di Verona

Introduzione: Il trapianto polmonare (TP) rappresenta attualmente una importante opzione terapeutica per i pazienti con FC e malattia polmonare avanzata.

È stato dimostrato che il TP migliora la sopravvivenza e la qualità di vita. È meno noto, invece, se e quando i pazienti recuperano normali livelli di tolleranza allo sforzo.

Obiettivo: Lo scopo di questo studio è di confrontare la tolleranza allo sforzo dei pazienti FC prima e dopo TP, utilizzando il test del cammino dei sei minuti (6MWT).

Metodi: Ventidue pazienti (M=9 ; F=13) con FC hanno eseguito il 6MWT al momento dell'inclusione in lista d'attesa per trapianto polmonare ed un anno dopo il TP. La distanza percorsa (6MWD) è stata confrontata con i valori di normalità predetti per sesso, età, peso ed altezza.

Risultati: Le caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio sono riportate nella Tabella 1. Un anno dopo il TP si osserva un recupero statisticamente significativo di peso, BMI e FEV_1 .

I valori di 6MWD registrati sono riportati nel grafico 1. Dopo TP i pazienti percorrono una distanza statisticamente superiore rispetto al

test eseguito al momento dell'inclusione. Tuttavia, ad un anno dal TP, la distanza percorsa rimaneva statisticamente inferiore rispetto a quella predetta. Inoltre, 6MWD non correla con il BMI né con il FEV_1 .

Conclusioni: Il nostro studio dimostra che dopo TP i valori di peso, BMI e FEV_1 migliorano significativamente. Anche 6MWD migliora e risulta statisticamente superiore a quella ottenuta prima del TP. Tuttavia essa rimane inferiore rispetto ai valori di normalità predetti. Le cause di ciò potrebbero essere correlate alla disfunzione della muscolatura scheletrica che differenti autori hanno documentato dopo TP. A nostro avviso il presente studio si presta alle seguenti riflessioni:

- il recupero della tolleranza allo sforzo, dopo TP, può richiedere un periodo più lungo di anno e quindi il follow-up deve essere protratto oltre tale periodo
- il significativo aumento del FEV_1 dopo TP non è accompagnato da un analogo recupero in termini di 6MWD e ciò suggerisce che l'ostruzione bronchiale non è l'unico fattore ad incidere sulla prestazione fisica
- dopo TP potrebbe essere utile impostare un programma di allenamento allo sforzo con caratteristiche diverse rispetto a quello abitualmente proposto ai pazienti con FC; ad potrebbe dimostrarsi indicato prestare maggiore attenzione agli esercizi finalizzati a migliorare forza e resistenza muscolare. Certamente per confermare tale ipotesi si rendono necessarie ulteriori studi.

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti (valori medi +/- SD)

	Età (anni)		Peso (kg)		BMI (kg/m ²)		FEV ₁ (% pred.)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
	27,37 (7,2)	29,53 (7,5)	49,92 (10)	53,22 (9,4)	18,25 (2,6)	19,5 (2,4)	22,38 (6,5)	79,5 (21,7)
P<	-		0.05		0.05		0.001	

Grafico I. Valori di 6MWD prima e dopo TP nei maschi (sx) e nelle femmine (dx)



FIBROSI CISTICA ATIPICA: CARATTERISTICHE CLINICHE E FOLLOW-UP

POSTER

L. Claut, N. Faelli, D. Costantini, L. Porcaro, C. Colombo

Centro Regionale di Riferimento FC Lombardia – IRCCS Fondazione Policlinico, Mangiagalli e R.E., Milano

Premessa: Il termine Fibrosi Cistica (FC) Atipica descrive un gruppo di individui con:

1) caratteristiche cliniche tipiche della FC in almeno un organo o familiarità per la malattia o positività allo screening neonatale (SN) 2) test del sudore (TS) non patologico (Cl<60mEq/l), 3) riscontro di 2 mutazioni del gene CFTR.

Scopo di questo studio è di descrivere le caratteristiche e l'andamento clinico di 63 pazienti (pz) affetti da FC atipica afferenti al nostro Centro.

Pazienti: Abbiamo studiato un gruppo di 63 pz con TS borderline o negativo, portatori di 2 mutazioni o varianti del gene CFTR (39 femmine, età mediana 6 a e 7 m, range 6 m-25 a). Tutti i pz sono stati seguiti dalla diagnosi per una durata mediana di 5 anni e 8 mesi. E' stata raccolta un'accurata storia clinica ed effettuata l'analisi genetica con sequenziamento completo del gene.

Risultati: Tutti i nostri pz sono eterozigoti composti e presentano sufficienza pancreatica (SP); 37 pz (59%) sono stati diagnosticati mediante SN, 26 (41%) per sintomi o familiarità. Il 70% dei pz

diagnosticati per SN era asintomatico alla diagnosi e durante il follow-up sintomi alle alte vie respiratorie sono stati osservati nel 50% dei casi e alle basse vie nel 20%. La maggioranza (80%) dei pz diagnosticati per sintomi presentava sintomi respiratori e durante il follow-up si evidenziava interessamento delle alte vie nel 25% dei casi e delle basse vie aeree nel 40%. Ventiquattro pz presentano TS negativo e di questi il 40% presentava sintomi respiratori alla diagnosi mentre il 70% li ha sviluppati durante il periodo di osservazione. Dei 39 pz con TS borderline il 33% presentava sintomi respiratori alla diagnosi ma più del 90% li ha sviluppati durante il follow-up. Abbiamo osservato un precoce coinvolgimento delle alte vie respiratorie (80% dei bambini di età < 5 a), con progressivo coinvolgimento delle basse vie con l'età, associato a colonizzazione da germi Gram negativi (50%) nei soggetti di età > 10 anni. Sei pz hanno presentato pancreatite, di cui 2 diagnosticati per SN.

Conclusioni: La metà circa dei pz con FC atipica della nostra casistica presenta TS negativo. Tutti hanno un quadro di SP il 10% circa sviluppano pancreatite. Sono frequentemente asintomatici nelle prime epoche della vita e sviluppano un coinvolgimento respiratorio modesto dopo i 10 anni. Tale dato è particolarmente evidente in coloro che presentano TS borderline.

Lo SN permette un'identificazione precoce di questi pz la cui numerosità pertanto è destinata ad aumentare.

UTILIZZO DELLA RIEDUCAZIONE POSTURALE INDIVIDUALE IN PAZIENTI FC

POSTER

M.A. Ciciretti – U.O.S. Fibrosi Cistica Cerignola

L. Ratclif – U.O.S. Fibrosi Cistica Cerignola

Nuovi studi hanno dimostrato interazioni tra respiro e postura. Durante tutte le attività motorie (camminare, mangiare, ecc..) l'uomo produce nel tempo un progressivo e costante accorciamento della muscolatura, che a sua volta determinerà modificazioni della normale simmetria corporea e della sua capacità funzionale.

Nei pazienti FC l'ostruzione delle vie aeree e l'iperinflazione possono sconvolgere la normale lunghezza dei muscoli respiratori con accorciamento degli stessi e diminuzione della loro capacità di produrre pressioni e più in là deformità scheletriche. L'obiettivo terapeutico è che ogni muscolo faccia il suo compito o funzione e non venga vicariato da altri mettendo in atto accorciamenti di compenso. Si attuerà una tecnica di rieducazione attiva costituita da trattamenti individuali che, attraverso contrazioni isometriche in

espirazione profonda delle catene cinetiche retratte, determinerà un loro allungamento e quindi un recupero, in proporzione al numero di trattamenti eseguiti, della simmetria corporea e della capacità funzionale. **Obiettivo** : investigare gli effetti di una rieducazione posturale individuale sulla funzione polmonare, sulla percezione di qualità della vita, (sulla attitudine alla fisioterapia) e necessità di cicli antibiotici in paziente FC.

Metodo : paziente maschio di I Iaa e 5 mesi, peso 38 kg altezza 143, colonizzato cronico da PA, che eseguirà sedute individuali una volta alla settimana per un totale di 30-35 sedute con una durata media

di 45' ovvero circa 1 anno di trattamento.

Durante lo studio il paziente effettuerà comunque e regolarmente le due sedute quotidiane di fisioterapia drenante (PEP mask e CPAP). Tutte le valutazioni (spirometria (FVC, FEV1, FEF25-75%), MIP, MEP, percezione qualità di vita (scala di Borg), compliance alla fisioterapia (VAS) e valutazione posturale (esame obiettivo e riscontro fotografico) verranno monitorate dopo ogni 5 sedute (1 mese). Inoltre verranno confrontati i gg di terapia antibiotica e.v. prima, durante e dopo il ciclo di rieducazione posturale (-1/0/+1) Il paziente farà la funzione di controllo di se stesso.

VALUTAZIONE DELL'ADESIONE AL TRATTAMENTO FISIOTERAPICO NEGLI ADOLESCENTI CON FIBROSI CISTICA

FOSTER

S. Sporchia¹, A. Fogazzi², F. Timelli², A. Zorzi², R. Randazzo¹, R. Padoan¹

1. Centro Regionale di Supporto per la Fibrosi Cistica, 2. UO Riabilitazione Funzionale Specialistica, AO Spedali Civili - Brescia

INTRODUZIONE: Studio condotto nel tentativo di identificare le problematiche e i fattori che possano ostacolare la corretta esecuzione di aerosol-, fisio-terapia, ed esercizio fisico negli adolescenti con FC. **METODI:** Un questionario, composto da domande chiuse e aperte sul programma di fisioterapia, sul benessere soggettivo e sulla percezione della malattia, redatto dall'equipe multidisciplinare, è stato inviato ai 31 pazienti adolescenti in cura presso il CS di Brescia, per essere compilato anonimamente.

RISULTATI: Hanno risposto 20/31 (65%) pazienti, 10 maschi/10 femmine, età media pari a 17 anni, 16/20 studenti.

L'80% dichiara di eseguire l'aerosolterapia 2 volte/die, ma solo nella metà dei casi il paziente è autonomo nel preparare l'apparecchio. Quasi tutti dichiarano di averne beneficio.

L'80% afferma di praticare le tecniche di disostruzione 2 volte/die, il 70% utilizza la pep mask, il 90% è autonomo nell'esecuzione. Solo 4/20 (20%) giudicano la propria adesione al programma fisioterapico "buona". Il 65% ne dichiara difficile l'inserimento fra le attività

quotidiane, nonostante tutti ne riconoscano il giovamento. Il principale fattore limitante è la cd. "mancanza di voglia".

Il 60% pratica regolarmente attività sportiva. La mancanza di voglia, il fatto che non piaccia lo sport, la mancanza di tempo o l'impossibilità a farlo conciliare con altri impegni sono le motivazioni addotte da chi non fa esercizio fisico.

Il 70% dei pazienti discute con i familiari prima di prendere decisioni relative alle scelte terapeutiche e nel 40% di queste famiglie la malattia è spesso argomento di discussione.

Alla domanda: "Quando pensi alla tua malattia come ti senti?" le risposte sono state molto diverse, e le più significative sono: "Mi sento inferiore, non accettato"; "Sono fortunata a stare ancora bene"; "Mi domando perché è capitato proprio a me?"; "Mi sento vincolata al mio stato di salute" "La malattia c'è ma non deve fare parte della mia vita".

CONCLUSIONI: La difficile accettazione della propria patologia, il non voler sentirsi "diversi", rendono difficile l'adesione al completo programma di fisioterapia da parte dell'adolescente con FC. La consapevolezza delle diverse difficoltà dell'adolescente FC deve stimolare l'equipe terapeutica alla ricerca degli strumenti più appropriati (colloqui personali, opuscoli informativi, ecc) per aiutare ciascuno di loro ad aderire nel modo migliore al proprio programma.

ANTI-INFLAMMATORY EFFECT IN VITRO AND IN VIVO OF MIGLUSTAT, AN INHIBITOR OF THE SYNTHESIS OF GLYCOSPHINGOLIPIDS

FOSTER

Dehecchi MCI, Mazzi P2, Nicolis EI, Norez C3, Tamanini AI, Bezzerri VI, Mazzon MI, Nicoli MI, Quiri FI, Borgatti M4, Mancini I4, Rizzotti PI, Gambari R4, Becq F3, Berton G2 and Cabrini GI

1. Laboratory of Molecular Pathology, Laboratory of Clinical Chemistry and Haematology, University Hospital of Verona, Italy. 2. Department of Pathology, University of Verona, Italy. 3. Institut de Physiologie et Biologie Cellulaires CNRS, Université de Poitiers, France. 4. Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Ferrara, Italy

The large amount of IL-8 in airway fluids from CF patients continuously recruits neutrophils unable to kill bacteria, resulting in a vicious circle that amplifies inflammation and perpetuates infection. Recently, the accumulation of the sphingolipid ceramide has been identified as one of the key regulators of inflammation and infection in CF airways, suggesting inhibition of glycosphingolipids (GSLs) metabolism a new treatment strategy for CF [Teichgraber 2008]. Miglustat, an inhibitor of the synthesis of GSLs, already used for treating type I Gaucher disease, is a corrector of F508del CFTR in human epithelial cells [Norez 2006] and it is being tested in a phase IIa clinical trial in CF patients. We previously observed that miglustat restores F508del-CFTR function in IB3-I and CuFi-I cells and produces an anti-

inflammatory effect, independent of the correction of F508del-CFTR function [Dehecchi, 2008]. Miglustat does not interfere with the adherence of PAOI to the cells and reduces the expression of IL-8 not only stimulated by PAOI but also by TNF α or IL-1 β . Miglustat has no major effects on overall binding activity of transcription factors NF- κ B and AP-1. In this study we extended the analysis to human monocyte-derived THP1 macrophages *in vitro* and to murine models of lung inflammation *in vivo*. Both the PAOI and LPS-stimulated transcription of IL-8 are reduced in THP1 cells treated with miglustat. *In vivo* studies were carried out by administering miglustat in C57BL/6J mice. Miglustat significantly reduces the amount of neutrophils recruited in BALF by 60% whereas lymphocytes or alveolar macrophages are unchanged. The results show that miglustat reduces neutrophil chemotaxis both *in vitro* and *in vivo*. Since miglustat is an orally bioavailable drug, it may represent a promising candidate for the pharmacotherapy of CF and an interesting research tool to investigate the immune response of airway cells.

Supported by: Italian Cystic Fibrosis Research Foundation (#16/2006) with the contribution of "Associazione Veneta per la lotta alla Fibrosi Cistica", Fondazione Cariverona - Bando 2005 - Malattie rare e della povertà (to GC) and by Vaincre la Mucoviscidose (to CN and FB)

LA VALUTAZIONE ORL IN FIBROSI CISTICA

POSTER

Tomaiuolo M.* - Fania S.* - Russo V.* - L. Ratclif[§]

*S.C. di Otorinolaringoiatria P.O. "G. Tatarella" – Cerignola – Dir. Dott. Vito Russo

§ U.O. Fibrosi Cistica P.O. "G. Tatarella" – Cerignola – Dir. Dott. Luigi Ratclif

La Fibrosi cistica è la malattia congenita, cronica, evolutiva, più frequente nella popolazione caucasica. Nella diagnosi differenziale rientrano le **discinesie ciliari primitive**, che si associano quasi sempre a sinusopatia, come la Sindrome delle cilia immobili o la Sindrome di Kartagener.

La **valutazione ORL** dei pazienti affetti da FC, Sindrome di Kartagener e Adenomatosi cistica supporta la diagnostica ed il trattamento di tali patologie.

Lo studio è stato effettuato su un totale di 38 pazienti, 15 femmine e 23 maschi di età compresa tra 2 e 40 anni, età media = 14 anni, giunti alla nostra osservazione nell'anno 2007-2008.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ai seguenti test nasali: citologia a fresco e dopo colorazione, rinomanometria anteriore attiva, rinofibrosopia, test del TMC e della CMC, tampone nasale

È stata osservata una prevalenza di disturbi dell'apparato ciliare (discinesia, ipomotilità, immobilità) in 20 pazienti; neutrofilia, linfocitosi nasale e colonizzazione batterica mista in quasi tutti i casi; miceti in 13 pz; polinucleazioni cellulari in 1 paziente. I test del TMC e della CMC sono risultati nella norma in 22 casi, con

blocco ciliare in tutti i casi di S. Kartagener, e in 5 casi di FC; nei restanti pazienti (9) si sono osservati solo lievi rallentamenti nel veicolare le tracciate verso il faringe. Le prove di funzionalità nasale sono molto spesso caratterizzate da disturbi funzionali e la presenza di poliposi nasale, ipertrofia adenoidea o sinusite mascellare è stata accertata in 28 pazienti (73%). La nostra ricerca conferma clinicamente molti degli studi effettuati al riguardo nell'ultimo ventennio. In particolar modo la funzione nasale risulta quasi sempre alterata in tali patologie, caratterizzate da flogosi recidivanti che determinano una sofferenza cronica dell'epitelio.

La citologia nasale, in particolare, occupa un ruolo di primo piano nell'iter diagnostico di tali patologie rappresentando una tappa importante nello screening precoce.

La semplicità e non invasività dei mezzi diagnostici a nostra disposizione rendono accessibili le pratiche utilizzate in ORL anche nella prima infanzia, pertanto risulterà utile al pediatra nell'accertamento dei casi trattati e nella decisione terapeutica (gravità e tipo di colonizzazione, entità della flogosi nasale, rinopatia allergica, sinusite, etc.) come pure nei casi non ancora diagnosticati con certezza (valido soprattutto nelle forme incomplete).

Il futuro impiego dell'identificazione della frequenza del battito ciliare si rivelerà un'ulteriore e più accurata fonte di informazione per le numerose applicazioni possibili.

MONITORAGGIO AUDIOLOGICO DEL RISCHIO OTOTOSSICO IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA

POSTER

Scaringi A.-D'Onofrio A.-D'Errico M.- Ratclif L.-Cialdella P.- Russo V.

*S.C. Otorinolaringoiatria-Dir. Dott. Vito Russo

U.O. Fibrosi Cistica-Cerignola-"G. Tatarella" Dir. Dott. Luigi Ratclif

Le riacutizzazioni respiratorie tipiche della FC necessitano di terapia parentale ad alto dosaggio e per lunghi periodi, che determinano spesso effetti quali ototossicità e nefrotossicità. Questo studio retrospettivo è finalizzato a stabilire l'incidenza e la severità del deficit uditivo in pz affetti da FC e sottoposti a terapia prolungata con alte dosi di aminoglicosidi ed altri farmaci ototossici, spesso somministrati in associazione. Si vuole definire una metodologia per la rapida e precoce individuazione della ototossicità e per il suo monitoraggio. Nello studio analizziamo il comportamento dell'audiometria ad alta frequenza e delle Emissioni Otoacustiche (TEOAE e 2F₁- F₂ DPOAE) in una popolazione di 30 soggetti, 15 M. e 15 F., di età tra 6-40 aa (età media 19.8 aa) giunti alla nostra osservazione dall'ottobre 2007 con diagnosi certa di FC ed una storia di cicli ripetuti di trattamento con aminoglicosidi, ceftazidima pentaidrato, chinolonici e teicoplanina. La popolazione di controllo è costituita da due gruppi: il primo di 15 sog., 8 M. e 7 F., età media 19.1 aa, affetti da FC e mai sottoposti a trattamento con farmaci

ototossici; il secondo di 15 soggetti, 7 M. e 8 F., età media 20.2 aa, non affetti da FC e normoacusici. Tutti i soggetti sono risultati normoudenti e con timpanogramma di tipo A. I dati evidenziano all'audiometria ad alta frequenza un incremento della soglia, statisticamente significativa rispetto ai due gruppi di controllo, solo per le frequenze ≥ 14 kHz. Le TEOAE mostrano una riduzione di ampiezza non statisticamente significativa. Le 2F₁- F₂ DPOAE mostrano, in rapporto ai due gruppi di controllo, un incremento statisticamente significativo della soglia di comparsa per F₂=2-4 e 6 kHz, mentre l'ampiezza max di saturazione ha presentato una riduzione statisticamente significativa solo per F₂=6 kHz. Questi risultati, in accordo con i dati della Letteratura, indicano che l'audiometria ad alta frequenza e la registrazione delle DPOAE rappresentano tecniche di indagine molto sensibili nella valutazione del danno cocleare da farmaci ototossici, più della audiometria tonale, rispetto alla quale consentono di individuare il danno già dal suo esordio. Il loro utilizzo va quindi raccomandato, nello screening dei soggetti affetti da FC e sottoposti a trattamenti ripetuti con farmaci ototossici, per il monitoraggio della funzione cocleare al fine di prevenire un danno permanente e di porre in atto, eventualmente, una neuroprotezione biologica.

LA TERAPIA RELAZIONALE IN FIBROSI CISTICA

FOSTER

Randazzo R, Grazzani L, Dester S, Padoan R*Centro di Supporto per la Fibrosi Cistica, Clinica Pediatrica, AO Spedali Civili Brescia*

La FC è una malattia genetica che per le sue complesse problematiche organiche impegna il paziente per tutta la vita; accanto a ciò sono spesso presenti numerosi problemi psicologici a carico del paziente e della famiglia. Attualmente l'approccio psicologico utilizzato con maggior successo è quello cognitivo-comportamentale, diretto alla gestione e risoluzione del sintomo attraverso tecniche specifiche. Tuttavia altre modalità terapeutiche possono essere utilizzate nella gestione del disagio psicologico connesso alla FC.

Qui presentiamo il caso di un adolescente maschio (FM, 16°) con disturbo alimentare, trattato fin dai primi anni di vita con nutrizione enterale (NE) tramite SNG, integratori calorici e dal 08/06 con NE notturna tramite PEG e sottoposto a terapia relazionale.

Il paziente viene preso in carico dopo 7 mesi di trattamento con NE e un buon risultato clinico (BMIp da 1.5° a 10°), per supportare un progressivo svezzamento dalla NE. Infatti la sensazione di appetito ed il comportamento alimentare erano rimasti patologici: meal time di oltre un'ora, apporto calorico orale insufficiente con uso degli integratori come sostituti dei pasti; compliance al trattamento

farmacologico e fisioterapico bassa, stimata al 50%.

Il paziente presentava comportamenti infantili, scarsa autonomizzazione, scarso coinvolgimento nelle attività e nelle relazioni con i pari, con rapporto simbiotico con la madre e basso rendimento scolastico.

Il trattamento, durato 18 mesi, ha previsto incontri familiari, con il solo paziente, con il paziente ed un genitore, con la coppia genitoriale, volti a fare emergere, oltre che i comportamenti disfunzionali che la famiglia metteva in atto intorno alla gestione del comportamento alimentare, anche le dinamiche relazionali patologiche che sostenevano l'intero assetto sintomatologico del paziente. Tali dinamiche erano soprattutto legate ad eventi traumatici occorsi alla madre in occasione del parto. Dopo un anno di trattamento il paziente ha aumentato l'apporto calorico per os, ha migliorato la compliance al trattamento farmacologico ed ha intrapreso una serie di attività di tipo sportivo e di relazione con il gruppo dei pari. Ha inoltre acquisito maggiore consapevolezza del gioco familiare che sostiene il suo sintomo e sta mettendo in atto condotte di svincolo.

Questo caso rappresenta la positiva applicazione di una strategia terapeutica differente da quella d'elezione. Sono necessari ulteriori studi per verificare l'efficacia della terapia relazionale nei disturbi psicologici collegati alla FC.

ASSISTENZA NELLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA: LA NOSTRA ESPERIENZA

FOSTER

Battaglini Anna, Vernice Antonella, Di Biase Vincenza, Fasano Lucia, Piazzola Giuseppina, Cannone Giuseppe, Specchio Giuseppe*(equipe infermieristica U.O.S. Fibrosi Cistica P.O. "Tatarella" Cerignola).***Premessa**

Quando l'equipe e la famiglia del paziente prendono consapevolezza di essere di fronte ad una fase terminale, l'approccio al paziente deve necessariamente modificare le modalità di attuazione degli interventi, consapevoli che l'obiettivo non è più quello di cura ma di "accompagnamento graduato alla morte"

L'esperienza vissuta, nella nostra U.O., ci ha fatto rilevare che nonostante la situazione critica, il paziente manifesta un forte attaccamento alla "vita", manifestato dalla volontà (inespressa) e dalla richiesta continua delle cure anche quando queste non sono indispensabili al miglioramento clinico.

Intervento

Nel nostro caso abbiamo pensato di erogare prestazioni personalizzate e modulate sui tempi e sulle esigenze individuali del pz e della famiglia, dedicando un infermiere per turno, finalizzando il tutto alla soddisfazione della maggior parte dei bisogni (non essere soli, ansia, dolore fisico, sofferenza psicologica). La

disponibilità all'ascolto in questa fase ha, comunque, eccessivamente investito gli operatori di un carico emotivo considerevole e quindi difficile da elaborare in seguito.

Abbiamo percepito che il pz in questa fase continua ad esprimersi attraverso la progettualità (prendere decisioni sulle terapie o rifiutarle, disporre l'ambiente di cura, continuare a mantenere il proprio ruolo nella famiglia e nel gruppo sociale).

Risultati

Tale approccio di accompagnamento alla morte ha prodotto sul pz e sulla famiglia maggiore serenità nell'affrontare questo momento. La famiglia ha continuato a incontrare l'equipe in reparto anche dopo la morte del proprio figlio. Si è venuto a creare un rapporto di mutuo sostegno tra la famiglia e l'equipe che ha permesso di promuovere una adeguata elaborazione del lutto e a noi ad affrontare e a gestire il carico emotivo accumulatosi in tutto il percorso.

Considerazioni

Ci auguriamo che tale esperienza possa aiutarci in futuro ad affrontare situazioni simili con la stessa capacità empatica ma con maggiore distanza emotiva. Va sottolineato che tale intervento si è reso possibile grazie alla scelta di utilizzare parte dei fondi vincolati per la FC, con cui si è potuto far fronte alle spese straordinarie per il personale infermieristico.

SOSTEGNO PSICOLOGICO A PAZIENTI FC IN FASE PRE-TRAPIANTO: UN CASO CLINICO

FOSTER

M.R. Attini, psicologa clinica**L. Ratclif medico responsabile***U.O.S. Fibrosi Cistica – "G. Tatarella" – Cerignola*

INTRODUZIONE La necessità di un trapianto fa emergere in un

paziente adulto FC interrogativi forti e contraddittori che riguardano la speranza, le aspettative di una vita migliore, ma anche l'ansia, la paura di morire, la sofferenza, il rigetto. Il carico emotivo di tali interrogativi, e l'incertezza delle loro risposte, è molto oneroso e il paziente spesso non riesce ad elaborarle. È questo il caso di una nostra paziente adulta,

inserita in lista d'attesa, che non riusciva a prendere contatto con la problematicità della sua situazione tanto da crearsi un sintomo.

Diagnosi: attacchi di panico.

Anamnesi: 33 anni, sposata, una figlia; peggioramento del quadro clinico (FC e diabete); necessità di trapianto polmonare; avvio dell'iter per l'inserimento in lista d'attesa.

Sintomatologia: la paziente, che effettua terapia insulinica, ha avuto un episodio di ipoglicemia. Da tale situazione si sono susseguiti attacchi di panico, frequenti e invalidanti rispetto l'autonomia nella quotidianità. La paziente non esce, se non in compagnia, perché terrorizzata dall'insorgere di episodi di ipoglicemia, che si rivelano poi infondati. Questo produce un legame di dipendenza da importanti figure parentali e un legame ossessivo con l'apparecchio per misurare la glicemia, da cui la paziente non si separa mai. Con un processo di spostamento, la paziente temeva l'episodio ipoglicemico "dimenticando" la paura e le resistenze rispetto al trapianto.

Obiettivi: sostenere psicologicamente la paziente nella fase di

inserimento in lista trapianto con colloqui individuali e familiari, dove poter trovare uno spazio contenitivo per le paure e le angosce.

Metodo: colloqui settimanali durante i quali la paziente ha intrapreso un percorso attraverso cui "rifocalizzare" la sua situazione attuale e futura, prendendone consapevolezza. L'intento era che il soggetto potesse imparare a prendere "contatto" con il contenuto emotivo che connota il trapianto, senza allontanarlo da sé, imparando a tollerare ed elaborare i sentimenti dolorosi che ne conseguono. La paziente ha potuto razionalizzare che ciò che pensava fosse l'accettazione della sua malattia, era in realtà una negazione di essa, tenuta nascosta a tutti e quindi a se stessa. La notizia del trapianto ha fatto crollare queste "false verità".

Risultati e conclusioni: la paziente ha intrapreso un nuovo processo di accettazione di sé e della malattia, ora esplicitata a sé e agli altri. Scomparsa degli attacchi di panico, con conseguente riappropriazione di buoni livelli di autonomia. Buono il processo di preparazione al trapianto. Risvolti molto positivi sul livello di compliance.

LA CARATTERIZZAZIONE DI TRE NUOVI POLIMORFISMI NEL GENE CFTR PERMETTE IL POTENZIAMENTO DELL'ANALISI DI LINKAGE NELLA FIBROSI CISTICA.

POSTER

Ausilia Elce^{1,2}, Angelo Boccia^{1,2}, Giuseppe Cardillo^{1,2}, Sonia Giordano^{1,2}, Rossella Tomaiuolo^{1,2,4}, Giovanni Paoletta^{1,2,4}, Giuseppe Castaldo^{1,2,3,4}

¹Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II, Naples, Italy; ²CEINGE-Biotecnologie Avanzate scrl, Naples, Italy; ³SEMM, Naples, Italy; ⁴Facoltà di Scienze Biotecnologiche, Università di Napoli Federico II, Naples, Italy.

Abbiamo identificato tre nuovi polimorfismi intragenici di CFTR (2 poly A ed una ripetizione dinucleotidica) e abbiamo messo a punto una metodica basata su PCR seguita da elettroforesi capillare, che permette l'analisi contemporanea dei 3 nuovi marcatori insieme ai tre marcatori polimorfici già noti e correntemente impiegati nell'analisi di linkage di CFTR (IVS8CA, IVS17bTA e IVS17bCA). La nuova procedura è stata validata su una popolazione di 145 soggetti non imparentati, originari del Sud Italia (tra cui 20 pazienti CF omozigoti per la F508del; 60 pazienti CF con differente genotipo; 16 pazienti CF con una o due mutazioni non note e 49 soggetti sani). Sono stati valutati gli indici

di eterozigotità, "discriminant power" e "polymorphic information content", che suggeriscono che i tre polimorfismi possono fornire un utile contributo alla diagnosi "indiretta".

Successivamente, sono stati analizzati campioni di DNA estratto da single cell (10 campioni di 2 cellule ottenute attraverso microdissezione laser), per un eventuale utilizzo nella diagnostica preimpianto (PGD); per quest'ultima applicazione, la nuova procedura risulta particolarmente vantaggiosa, poiché l'intera fase analitica può essere completata in 5 ore. Inoltre, l'analisi di 6 polimorfismi permette di effettuare la diagnosi indipendentemente dalle mutazioni presenti nella famiglia e di valutare le eventuali contaminazioni del campione e confermare anche il pedigree.

Ringraziamenti

Il lavoro è stato svolto grazie al contributo di: Fondazione Italiana Fibrosi Cistica; Ministero della Salute e Regione Campania (L.229/99, 2002-03 e L.502/94, 2004, 2005; MiUR (Ministero dell'Università e della Ricerca), PS 126.

EZRIN PHOSPHORYLATION AND ACTIVATION OF RHOA PLAY A ROLE IN THE NHERF1 OVEREXPRESSION-DEPENDENT RESCUE OF F508DEL-CFTR IN HUMAN AIRWAY CFBE410- CELLS

POSTER

Favia, M°, Guerra, L°, Fanelli, T°, Cardone, R.A°, Monterisi, S°, Castellani, S§, Reshkin, SJ°, Conese, M§, Casavola, V°

From the °Department of General and Environmental Physiology, University of Bari, Italy; §Department of Biomedical Sciences, University of Foggia, Italy

We have previously demonstrated that NHERF1 overexpression induces the rescue of apical functional expression of Δ F508 CFTR in CFBE410- (CFBE). This effect could involve cytoskeleton organization since NHERF1 has been proposed to mediate associations between CFTR and the cytoskeleton via the actin binding protein, ezrin. Indeed, CFBE monolayers display substantial disassembly of actin filaments and, importantly, the overexpression of NHERF1 in CF cells resulted in both an increased association with F-actin and a reorganization of the actin cytoskeleton suggesting that an organized cytoskeleton is critical for apical membrane CFTR functional expression.

As only active ezrin that is phosphorylated on T567 is able to bind to NHERF1, we analyzed the distribution of P-T567-ezrin. Confocal images

demonstrated that while there is very little phosphorylated ezrin in control, non-transfected CF cells, it becomes highly phosphorylated at the apical membrane in monolayers of CFBE cells overexpressing NHERF1. This apical increase in phospho-ezrin was dependent on the capability of NHERF1 to interact with the N-terminus of ezrin because transfection of CFBE cells with the NHERF1- Δ ERM construct no longer re-distributed phospho-ezrin to the apical membrane. These confocal results were confirmed by biochemical experiments of cell fractionation. Further, NHERF1 overexpression increased the association of ezrin with F-actin. Altogether, these data suggest that NHERF1 overexpression in CFBE cells regulates ezrin activation and its recruitment to the apical region.

As the small GTPase, RhoA, has been shown to activate ezrin, we then investigated if RhoA is involved in the NHERF1-ezrin mediated cytoskeletal re-organization and rescue of CFTR apical activity. Transfection of CFBE cells with constitutively active RhoA was sufficient to induce the re-distribution of phospho-ezrin to the membrane fraction and increased both the F-actin content and CFTR-dependent chloride efflux. That this RhoA-dependent

rescue of CFTR dependent chloride efflux and the F-actin content in CFBE cells is through a common pathway with NHERF1 overexpression was confirmed by the finding that simultaneous transfection with RhoA-V14

and wtNHERF1 did not cause further increases of either F-actin level or CFTR-dependent chloride secretion.

PAZIENTI ETEROZIGOTI COMPOSTI PER LA VARIANTE L997F INDIVIDUATI DALLO SCREENING NEONATALE.

FOSTER

Gagliardini R1, Cirilli N1, De Cristofaro L1, Seia M2, de Benedictis F M1.

1 Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica - Ospedali Riuniti di Ancona

2 Laboratorio di Genetica Medica – Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico

Mangiagalli-Regina Elena di Milano

Introduzione. Oggi la fibrosi cistica (FC) sappiamo manifestarsi in forme cliniche molteplici che spaziano dalla forma monosintomatica alla forma classica o completa con sintomatologia respiratoria e pancreatica. Molte di queste forme lievi o atipiche di malattia possono essere selezionate dallo screening neonatale [4,5] o da indagine genetica in soggetti adulti affetti da agenesia dei vasi deferenti. La recente consensus sui criteri diagnostici in FC [1] definisce questi quadri, al limite tra FC con sufficienza pancreatica e condizione di portatore sano, come disordini correlati a CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Un ulteriore recente consensus sull'interpretazione clinica del dato genetico in FC [2] suddivide le mutazioni FC (conosciute attualmente oltre 1600 [3]) in 4 categorie: 1) mutazioni che causano FC; 2) mutazioni associate a disordini correlati a CFTR; 3) mutazioni senza conseguenze cliniche; 4) mutazioni con rilevanza clinica incerta o sconosciuta. Vogliamo segnalare 3 casi clinici in cui è stata identificata la presenza della variante L997F attualmente classificata come mutazione appartenente alla 2° categoria.

Casi clinici.

1: soggetto di 4 anni positivo allo screening neonatale con 1° IRT=128 ng/ml, risultato eterozigote per la mutazione 1717-IG>A all'indagine di primo livello (PCR/OLA per 33 mutazioni), test del sudore inizialmente negativo passa a valori ripetutamente borderline (42-57mEq/L di cloro) a 2 anni di età, stato di sufficienza pancreatica, crescita nella norma, familiarità negativa per FC; l'indagine genetica eseguita mediante sequenziamento di tutto il gene rileva la presenza in trans della variante L997F. Nessuna manifestazione clinica di rilievo.

2: soggetto di 2 anni positivo allo screening neonatale con 1° IRT=124ng/ml, 2° IRT=62ng/ml (v.n.<40ng/ml), assenza di mutazioni all'indagine di primo livello (PCR/OLA per 33 mutazioni), test del sudore ripetutamente borderline (47-50mEq/L di cloro), stato di sufficienza pancreatica, crescita <10° centile, familiarità negativa per FC; l'indagine genetica eseguita mediante sequenziamento di tutto il gene rileva la presenza in eterozigosi composta delle varianti G126D/L997F. Nessuna manifestazione clinica di rilievo.

3: soggetto di 3 anni positivo allo screening neonatale con 1° IRT=81 ng/ml, risultato eterozigote per la mutazione R334W all'indagine di primo livello (PCR/OLA per 33 mutazioni), sempre scarsa sudorazione, 1 solo test del sudore negativo, stato di sufficienza pancreatica, crescita nella norma, familiarità negativa per FC; l'indagine genetica eseguita mediante sequenziamento di tutto il gene rileva la presenza in trans della variante L997F. Manifestazioni cliniche di rilievo: 2 episodi di polmonite e wheezing ricorrente.

Conclusioni. Nei 3 casi riportati si evidenzia come il fenotipo clinico di questi pazienti sia piuttosto sfumato. La variante missense L997F ha una frequenza pari a 0,6% degli alleli indagati [3] e le informazioni sulle manifestazioni cliniche associate ad essa derivano perlopiù da segnalazioni di singoli casi [6,7]. Dal momento che queste forme lievi di malattia sono ancora poco conosciute e, seppure in un numero molto limitato di casi, possono evolvere verso forme classiche di FC, riteniamo opportuno attenersi alle linee guida internazionali [1], che prevedono un follow-up clinico prolungato presso Centri specializzati in FC, così da acquisire dati sempre più numerosi e specifici sull'eziologia, sulla correlazione genotipo/fenotipo e sulla prognosi.

Bibliografia:

- 1) Farrel PM, et al., Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008;153:S4-S14
- 2) Castellani C. et al., Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008;(7):179-196
- 3) www.genet.sickkids.on.ca
- 4) Padoan R, et al., Negative sweat test in hypertrypsinemic infants with cystic fibrosis carrying rare CFTR mutations. *Eur J Pediatr* 2002; 161(4):212-5
- 5) Gomez Lira M, et al., High frequency of cystic fibrosis transmembrane regulator mutation L997F in patients with recurrent idiopathic pancreatitis and newborns with hypertrypsinemia. *Am J Hum Genet* 2000; 66(6):2013-4
- 6) Derichs N, Homozygosity for L997F in a child with normal clinical and chloride secretory phenotype provides evidence that this cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation does not cause cystic fibrosis. *Clin Genet* 2005; 67(6):529-31
- 7) Conklin L, et al., Cystic fibrosis presenting as recurrent pancreatitis in a young child with a normal sweat test and pancreas divisum: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2007;2:176-179

875+IG->A/875+IG->A CFTR GENOTYPE: CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES IN A PATIENT OF ARAB ORIGIN

FOSTER

E. Spinelli¹, M. Seia², P. Melotti³, E. Marchina¹, R. Padoan⁴

¹Biology and Genetics Unit, Department of Biomedical Sciences and Biotechnologies University of Brescia

²Molecular Genetics Laboratory, IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena, Milano

³Cystic Fibrosis Centre, AO Ospedale Maggiore, Verona

⁴Cystic Fibrosis Support Centre, Department of Pediatrics, AO Spedali Civili, Brescia

Cystic Fibrosis (CF; MIM# 219700) is the most frequent recessive disease in Caucasian patients. However, immigration from the Middle East and Africa to the European Community is revealing specific CFTR mutations of different ethnic origins.

We describe the 875+IG>A mutation, found for the first time in a homozygous state in a 9 yrs old boy, born in Italy from a couple of Egyptian first level cousins. Newborn screening was positive, (IRT: 127 ng/ml; 80

RICERCA DELLE DELEZIONI DEL CFTR

POSTER

F. Narzi, A. Amato, A. Stamato, M. Lucarelli, R. Strom, S. Quattrucci, L. Narzi¹Centro Fibrosi Cistica Regione Lazio – Dip. Pediatria - ²Dip. Biotecnologie Cellulari ed Ematologia – “Sapienza” Università di Roma

A oggi 432 soggetti affetti da forma tipica di Fibrosi Cistica (FC) sono stati valutati dal punto di vista mutazionale secondo la nostra procedura, che prevede come ultimo step il sequenziamento completo di tutti gli esoni e zone introniche adiacenti. Di tali 432 pazienti al momento 402 risultano completamente caratterizzati dal punto di vista genetico; 26 pazienti risultano con una mutazione non trovata e 4 con entrambe le mutazioni non individuate. Quindi 34 alleli FC risultano non caratterizzati e allo scopo di identificare tutti gli alleli FC presenti nella Regione Lazio si è proceduto alla ottimizzazione della nostra procedura mediante l'aggiunta di un ulteriore step atto alla ricerca delle delezioni più comuni della popolazione caucasica mediante un nuovo metodo diagnostico (FC-DEL, NLM diagnostici). Tale analisi genetica, attraverso l'amplificazione di alcune sequenze del gene CFTR e la successiva rivelazione mediante ibridazione inversa su striscia, consente di identificare 6 delle principali

delezioni coinvolte nella FC: 22,23del; ex2del; 2,3del; ex1indel; 22,23,24del; 17a,17b,18del. Finora sono stati esaminati 18 dei 30 soggetti FC non completamente caratterizzati e più esattamente 15 che risultavano eterozigoti e 3 con entrambe le mutazioni non individuate dopo sequenziamento del gene CFTR. Dei 21 alleli unknown ne sono stati caratterizzati 10 (48%) con una delezione; ciò ha consentito di definire il genotipo mut/del in 6 soggetti e del/del in 2 soggetti tra quelli in esame. In due affetti la segregazione allelica è stata confermata nei genitori, mentre sono in corso gli esami sulle altre coppie di genitori. Infine la ricerca delle delezioni più comuni è stata realizzata anche in due soggetti con sospetto di FC, risultati eterozigoti dopo sequenziamento completo del gene CFTR e con valori di test del sudore borderline; tuttavia l'indagine è risultata negativa. Da questi risultati preliminari la ricerca delle delezioni consente la genotipizzazione completa del 44.4% degli affetti che presentavano almeno un allele unknown dopo sequenziamento totale (con circa il 96% di detection rate). L'aggiunta di tale metodica alla nostra procedura di ricerca mutazionale innalza sensibilmente la detection rate totale a circa il 98%, sebbene per una migliore definizione sia necessario completare la ricerca delle delezioni.

TRACCIABILITA' DELLA MUTAZIONE A1006E ATTRAVERSO L'ANALISI DEL POLIMORFISMO (TG)MTN E DEL FENOTIPO CLINICO

POSTER

Tomaiuolo AC[°], Petrocchi S[°], Alghisi F^{*}, Bella S^{*}, Lucidi V^{*}, Angioni A[°][°]Struttura Semplice di Citogenetica e Genetica Molecolare, ^{*}UOC di Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù- Roma

La diagnosi genetica di Fibrosi Cistica richiede sempre maggiori competenze e mezzi, in quanto le diverse espressioni di malattia spesso sono condizionate dalla elevata variabilità delle mutazioni coinvolte.

L'estensione dello studio del gene CFTR tramite sequenziamento, permette di eseguire una diagnosi genetica, oltre che nelle FC classiche, anche nelle forme atipiche o correlate, nelle quali sono più frequentemente interessate mutazioni che non rientrano nei comuni pannelli di screening usati. Risulta pertanto importante, ai fini economici e gestionali, individuare degli indicatori molecolari che permettano di rilevare più facilmente specifiche mutazioni.

Partendo dall'osservazione di un paziente con una diagnosi di CBAVD, nel quale abbiamo riscontrato la presenza del polimorfismo 5T-TG11 e la mutazione A1006E sull'esone 17a, abbiamo condotto un'analisi familiare che ha indicato chiaramente l'associazione delle due variazioni di sequenza sullo stesso allele. A tale proposito abbiamo iniziato uno

studio finalizzato a valutare l'associazione del polimorfismo 5T-TG11 con la mutazione A1006E per verificare la possibilità di utilizzare il polimorfismo come indicatore della presenza della mutazione A1006E. Abbiamo esaminato 47 individui che avevano in comune l'allele 5T-TG11 suddivisi in tre gruppi: 16 per sospetta Fibrosi Cistica (gruppo A), 27 per screening del portatore (gruppo B) (entrambi i gruppi negativi per analisi di I livello) e 4 con Fibrosi Cistica, una sola mutazione identificata e test del sudore positivo (gruppo C).

I risultati ottenuti sono stati i seguenti: la sola analisi dell'esone 17a per la mutazione A1006E è risultata negativa nei gruppi A e B, mentre nel gruppo C ha permesso di identificare direttamente la mutazione in tre casi su quattro. Questi tre pazienti presentavano sul primo allele in due casi la mutazione F508del e nel terzo la mutazione Q220X ed avevano le caratteristiche fenotipiche di una forma mild, mentre il quarto caso, nel quale non si è rivelata la mutazione, presentava una espressione classica.

Questi risultati indicano la possibilità di identificare con un'elevata probabilità e rapidità la presenza della mutazione A1006E nei casi di FC mild con allele 5T-TG11 e ribadiscono l'importanza dello studio dei poli-T per una efficace caratterizzazione delle forme di Fibrosi Cistica.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRAMITOB 300 mg/4 ml soluzione da nebulizzare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un contenitore monodose da 4 ml contiene Tobramicina 300 mg. Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione da nebulizzare. Soluzione limpida di colore da lievemente giallo a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche Terapia prolungata dell'infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica, di età non inferiore ai 6 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione BRAMITOB è solo per uso inalatorio e non va utilizzato per via parenterale. La dose consigliata per adulti e bambini è pari ad un contenitore monodose (300 mg) due volte al giorno (mattino e sera) per un periodo di 28 giorni. L'intervallo tra le due dosi deve essere il più vicino possibile alle 12 ore e comunque non inferiore alle 6 ore. Dopo 28 giorni di terapia i pazienti devono interrompere il trattamento con BRAMITOB per i 28 giorni successivi. Si deve rispettare il regime a cicli alterni (un ciclo di 28 giorni di terapia seguiti da 28 giorni di interruzione del trattamento). Il dosaggio non è stabilito in base al peso corporeo. È previsto che tutti i pazienti ricevano una fiala di BRAMITOB (300 mg di tobramicina) due volte al giorno. In studi clinici controllati, il trattamento con BRAMITOB a cicli alterni sopradescritto ha determinato miglioramento della funzionalità polmonare, con risultati che si mantengono al di sopra dei valori iniziali anche nel periodo di interruzione della terapia. Negli studi clinici con BRAMITOB non ci sono dati in pazienti di età inferiore ai 6 anni ed in pazienti infettati da colonie di *B. cepacia*. L'efficacia e la sicurezza di BRAMITOB non è stata studiata in pazienti con FEV₁ <40% o >80% del previsto. La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica. Il trattamento con BRAMITOB deve essere continuato su base ciclica fino a che il medico curante ritenga che il paziente tragga benefici dall'inclusione di BRAMITOB nel regime di trattamento. Nel caso in cui si presentasse un deterioramento clinico dello stato polmonare, si deve considerare l'opportunità di intervenire con una terapia anti-pseudomonale aggiuntiva. Studi clinici hanno dimostrato che risultati microbiologici indicanti resistenza al farmaco in vitro non precludono necessariamente un beneficio clinico per il paziente in termini di miglioramento della funzionalità polmonare.

Istruzioni per l'uso BRAMITOB è una soluzione acquosa sterile, priva di conservanti, non pirogena, contenente 75 mg/ml di tobramicina. Il contenitore monodose deve essere aperto immediatamente prima dell'uso; l'eventuale soluzione non utilizzata immediatamente non deve essere conservata per un riutilizzo, ma deve essere eliminata. La somministrazione di BRAMITOB va effettuata rispettando rigorosamente le norme igieniche generali. L'apparecchiatura usata deve essere pulita e funzionante; il nebulizzatore, di uso strettamente personale, va tenuto accuratamente pulito e deve essere regolarmente disinfettato.

Istruzioni per l'apertura del contenitore: 1) Flettere il contenitore monodose nelle due direzioni 2) Staccare il contenitore monodose dalla striscia prima sopra e poi al centro 3) Aprire il contenitore monodose ruotando l'aletta nel senso indicato dalla freccia 4) Esercitando una moderata pressione sulle pareti del contenitore monodose far uscire il medicinale e versarlo nell'ampolla del nebulizzatore. L'intero contenuto del contenitore monodose (300 mg) versato nel nebulizzatore va somministrato tramite un'inalazione della durata di circa 10-15 minuti, utilizzando un nebulizzatore riutilizzabile PARI LC PLUS con un compressore adeguato. Si considerano adeguati i compressori che, una volta attaccati ad un nebulizzatore PARI LC PLUS, emettono un flusso di 4-6 l/min e/o una contropressione di 110-217 kPa. BRAMITOB viene inalato mentre il paziente è seduto o in piedi e respira normalmente attraverso il boccaglio del nebulizzatore. Una molletta per il naso può aiutare il paziente a respirare attraverso la bocca. Il paziente deve continuare il proprio regime standard di fisioterapia respiratoria. L'uso di

broncodilatatori appropriati va continuato a seconda della necessità clinica. Nel caso in cui i pazienti ricevano diverse terapie respiratorie, se ne raccomanda l'assunzione nel seguente ordine: broncodilatatore, fisioterapia respiratoria, altri farmaci per via inalatoria ed infine BRAMITOB. BRAMITOB non deve essere miscelato con altri medicinali per uso inalatorio.

Istruzioni per la pulizia e la disinfezione del nebulizzatore

Terminata la nebulizzazione il nebulizzatore va smontato, i singoli pezzi (eccetto il tubo) vanno puliti accuratamente con acqua calda e detersivo liquido, risciacquati ed asciugati con un telo pulito, asciutto e privo di pelucchi. Per la disinfezione del nebulizzatore, da effettuarsi regolarmente, si consiglia di immergere le singole parti (eccetto il tubo), pulite come descritto sopra, in una soluzione di una parte di aceto e tre parti di acqua molto calda, per un'ora; poi risciacquare con acqua calda ed asciugare accuratamente con un telo pulito. Terminata la disinfezione, la soluzione di aceto va immediatamente eliminata. In alternativa la disinfezione può essere effettuata mediante bollitura in acqua per 10 minuti.

4.3 Controindicazioni La somministrazione di BRAMITOB è controindicata in tutti i pazienti con ipersensibilità accertata nei confronti di qualsiasi aminoglicoside.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze generali Per informazioni relative alla somministrazione nel corso della gravidanza e dell'allattamento vedi il paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento". BRAMITOB deve essere usato con cautela nei pazienti con disfunzione renale accertata o sospetta, uditiva, vestibolare o neuromuscolare o con emottisi grave in atto.

Broncospasmo Il broncospasmo può insorgere in seguito a somministrazione di medicinali per via inalatoria ed è stato segnalato anche con tobramicina nebulizzata. La prima dose di BRAMITOB deve essere somministrata sotto controllo medico, usando un broncodilatatore pre-nebulizzazione, se questo fa già parte del trattamento in atto per il paziente. Il FEV₁ (volume espiratorio forzato) deve essere misurato prima e dopo la nebulizzazione. Se vi è evidenza di broncospasmo indotto dalla terapia in un paziente che non riceve un broncodilatatore, il trattamento deve essere ripetuto in un'altra occasione usando un broncodilatatore. L'insorgenza di broncospasmo in presenza di una terapia con broncodilatatore può indicare una reazione allergica. Se si sospetta una reazione allergica BRAMITOB deve essere sospeso. Il broncospasmo va trattato nel modo clinicamente appropriato.

Disturbi neuromuscolari BRAMITOB deve essere usato con grande cautela nei pazienti affetti da disturbi neuromuscolari quali Parkinsonismo o altre condizioni caratterizzate da miastenia, inclusa la miastenia grave, poichè gli aminoglicosidi possono aggravare la debolezza muscolare a causa di un potenziale effetto curariforme sulla funzione neuromuscolare.

Nefrotossicità Nonostante la nefrotossicità sia stata associata alla terapia con aminoglicosidi per via parenterale, non c'è stata evidenza di nefrotossicità negli studi clinici con BRAMITOB, considerata la ridotta esposizione sistemica. Il medicinale va comunque usato con cautela nei pazienti con accertata o sospetta disfunzione renale e devono essere controllate le concentrazioni sieriche di tobramicina. I pazienti con grave insufficienza renale non sono stati inclusi negli studi clinici. L'attuale prassi clinica prevede che sia valutata la funzionalità renale di base. La funzionalità renale deve inoltre essere rivalutata periodicamente controllando i livelli di urea e creatinina almeno ogni 6 cicli completi di terapia con BRAMITOB (180 giorni di trattamento con tobramicina per nebulizzazione). In caso di evidenza di nefrotossicità, la terapia con tobramicina deve essere interrotta fino a quando le concentrazioni sieriche minime di farmaco scendano al di sotto di 2 µg/ml. La terapia con BRAMITOB può essere poi ripresa a discrezione del medico. I pazienti che ricevono contemporaneamente una terapia con un aminoglicoside per via parenterale devono essere tenuti sotto stretto controllo, tenendo conto del rischio di tossicità cumulativa.

Ototossicità In seguito all'uso di aminoglicosidi per via parenterale è stata riportata ototossicità che si è manifestata sia come tossicità uditiva (ipoacusia) che come tossicità vestibolare (vertigini, atassia o capogiri). Nel corso della terapia con BRAMITOB, nell'ambito di studi clinici controllati, sono stati osservati ipoacusia (0,5% dei casi) e vertigini (0,5% dei casi), di entità modesta e reversibili. Il medico deve considerare la possibilità che gli aminoglicosidi causino tossicità

vestibolare e cocleare ed eseguire controlli appropriati della funzione uditiva nel corso della terapia con BRAMITOB. Nei pazienti con un rischio predisponente, dovuto ad una precedente terapia con aminoglicosidi per via sistemica prolungata, può essere necessario considerare l'opportunità di accertamenti audiologici prima dell'inizio della terapia con BRAMITOB. La comparsa di tinnito impone cautela, poiché si tratta di un sintomo di ototossicità. Se il paziente riferisce tinnito o perdita dell'udito nel corso della terapia con aminoglicosidi, il medico deve considerare l'opportunità di predisporre accertamenti audiologici. I pazienti che ricevono contemporaneamente una terapia con aminoglicosidi per via parenterale devono essere sottoposti a controlli clinici, tenendo conto del rischio di tossicità cumulativa.

Emottisi L'inalazione di soluzioni nebulizzate può indurre il riflesso della tosse. L'uso di tobramicina inalatoria nei pazienti affetti da emottisi grave in atto è consentito solamente se i benefici connessi al trattamento sono considerati superiori ai rischi di indurre ulteriore emorragia.

Resistenza microbica Negli studi clinici, in alcuni pazienti trattati per via inalatoria con BRAMITOB è stato osservato un aumento delle Concentrazioni Minime Inibitorie (MICs) di aminoglicosidi per isolati di *P. aeruginosa* testati. Esiste un rischio teorico che i pazienti in trattamento con tobramicina nebulizzata possano sviluppare isolati di *P. aeruginosa* resistenti alla tobramicina per via endovenosa.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione Nell'ambito degli studi clinici, i pazienti che hanno assunto tobramicina per via inalatoria contemporaneamente a mucolitici, β agonisti, corticosteroidi per via inalatoria ed altri antibiotici antipseudomonas orali o parenterali, hanno mostrato eventi avversi simili a quelli del gruppo di controllo non trattato con tobramicina. L'uso concomitante e/o sequenziale di tobramicina per via inalatoria con altri medicinali potenzialmente nefrotossici o ototossici deve essere evitato. Alcuni diuretici possono aumentare la tossicità degli aminoglicosidi alterando le concentrazioni dell'antibiotico nel siero e nei tessuti. Tobramicina per via inalatoria non deve essere somministrata contemporaneamente ad acido etacrinico, furosemide, urea o mannitolo. Altri medicinali che hanno dimostrato di aumentare la potenziale tossicità degli aminoglicosidi somministrati per via parenterale sono: amfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixina (rischio di aumentata nefrotossicità); composti del platino (rischio di aumentata nefrotossicità e ototossicità); anticolinesterasici, tossina botulinica (effetti neuromuscolari).

4.6 Gravidanza ed allattamento BRAMITOB non deve essere utilizzato in corso di gravidanza e allattamento, a meno che i benefici per la madre non siano superiori ai rischi per il feto o il neonato.

Gravidanza Non esistono adeguati dati sull'uso di tobramicina somministrata tramite inalazione a donne gravide. Studi su animali non indicano un effetto teratogeno della tobramicina (vedi paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). Tuttavia gli aminoglicosidi possono causare danni al feto (per esempio sordità congenita) quando alte concentrazioni sistemiche vengono raggiunte in una donna gravida. Se BRAMITOB viene usato nel corso della gravidanza, o se la paziente rimane incinta nel corso della terapia con BRAMITOB, è necessario informarla del rischio potenziale per il feto.

Allattamento La tobramicina somministrata per via sistemica viene escreta nel latte materno. Non si è a conoscenza se la somministrazione di tobramicina per via inalatoria determini concentrazioni nel siero sufficientemente elevate da consentire la rilevazione della tobramicina nel latte materno. A causa del pericolo potenziale di ototossicità e nefrotossicità connesso all'assunzione della tobramicina da parte dei bambini, è necessario decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con BRAMITOB.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari Sulla base delle reazioni avverse note, è da considerarsi improbabile la possibilità che BRAMITOB influenzi la capacità di guidare e usare macchine. Ciononostante, sia pure in casi molto rari, è possibile l'insorgenza di capogiri e/o vertigine. Di ciò dovrà tenere conto chi si accinge alla guida.

4.8 Effetti indesiderati Negli studi clinici controllati sono stati segnalati eventi avversi, non necessariamente correlati al trattamento, in una percentuale di casi trattati con BRAMITOB non superiore a quella osservata nei casi trattati con placebo. Gli eventi più frequenti sono stati quelli relativi al sistema respiratorio (tosse, rantoli, dispnea,

aumentata espettorazione, riduzione del FEV₁). Sulla totalità degli eventi è stato dato un giudizio di correlazione positiva con il trattamento (reazioni avverse) nel 14,7% dei casi con BRAMITOB e nel 17,3% dei casi con placebo. Le reazioni avverse segnalate con BRAMITOB e con placebo nella sperimentazione clinica sono riportate di seguito. Le reazioni avverse sono classificate in: comuni (>1/100, <1/10); non comuni (>1/1.000, <1/100); rare (>1/10.000, <1/1.000); molto rare (<1/10.000).

Con BRAMITOB: Infezioni e infestazioni Non comune: candidosi orale. **Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare** Non comune: vertigini, ipoacusia. **Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino** Comune: dispnea, tosse, rantoli, aumentata espettorazione, raucedine, alterazioni della voce. Non comune: riduzione del FEV₁. **Alterazioni dell'apparato gastrointestinale** Comune: nausea. Non comune: ipersecrezione salivare, glossite. **Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo** Non comune: rash. **Indagini diagnostiche** Non comune: aumento delle transaminasi.

Con Placebo: Infezioni e infestazioni Comune: candidosi orale. Non comune: bronchite. **Alterazioni del sistema nervoso** Comune: cefalea. **Alterazioni cardiache** Non comune: tachicardia. **Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino** Comune: dispnea, tosse, rantoli, aumentata espettorazione. Non comune: riduzione del FEV₁, raucedine. **Alterazioni dell'apparato gastrointestinale** Comune: nausea, ipersecrezione salivare, vomito. Non comune: diarrea. **Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione** Non comune: dolore al torace. **Indagini diagnostiche** Non comune: aumento delle transaminasi. Gli esami di laboratorio ed i test audiometrici, effettuati al fine di valutare possibili segni e sintomi di nefrotossicità o ototossicità, non hanno evidenziato differenze clinicamente significative tra BRAMITOB e placebo. È noto che l'utilizzo in terapia di tobramicina per via inalatoria può determinare la comparsa delle seguenti reazioni avverse: **Infezioni e infestazioni** Molto rara: infezione micotica, candidosi orale. **Alterazioni del sangue e sistema linfatico** Molto rara: linfadenopatia. **Alterazioni del metabolismo e della nutrizione** Rara: anoressia. **Alterazioni del sistema nervoso** Rara: capogiri, emicrania. Molto rara: sonnolenza. **Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare** Rara: tinnito, perdita dell'udito. Molto rara: disturbi dell'orecchio, dolore all'orecchio. **Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino** Non comune: alterazione della voce, dispnea, aumento della tosse, faringite. Rara: broncospasmo, disturbi polmonari, aumento dell'escreato, emottisi, ridotta funzionalità polmonare, laringite, epistassi, rinite, asma. Molto rara: iperventilazione, ipossia, sinusite. **Alterazioni dell'apparato gastrointestinale** Rara: nausea, ulcerazioni alla bocca, vomito, perversione del gusto. Molto rara: diarrea. **Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo** Rara: eruzioni cutanee. **Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo** Molto rara: dolore alla schiena. **Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione** Rara: dolore toracico, astenia, febbre, dolore. Molto rara: dolore addominale, malessere. Gli aminoglicosidi per via parenterale sono stati associati ad ipersensibilità, ototossicità e nefrotossicità (vedi paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego").

4.9 Sovradosaggio Per somministrazione inalatoria la tobramicina ha una ridotta biodisponibilità sistemica. I sintomi da sovradosaggio di aerosol possono comprendere grave raucedine. In caso di ingestione accidentale di BRAMITOB, la tossicità è improbabile, poiché la tobramicina viene scarsamente assorbita dal tratto gastrointestinale integro. In caso di somministrazione per errore di BRAMITOB per via endovenosa è possibile che si presentino segni e sintomi di un sovradosaggio di tobramicina parenterale che comprendono capogiri, tinnito, vertigini, perdita di capacità uditiva, difficoltà respiratoria e/o blocco neuromuscolare e danno renale. La tossicità acuta va trattata interrompendo immediatamente la somministrazione di BRAMITOB ed eseguendo esami di funzionalità renale. Le concentrazioni di tobramicina nel siero possono essere utili per controllare il sovradosaggio. In qualsiasi caso di sovradosaggio va considerata la possibilità di interazioni tra farmaci, con alterazioni della eliminazione di BRAMITOB o di altri medicinali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Codice ATC: J01GB01
Proprietà generali La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico prodotto dallo *Streptomyces tenebrarius*. La sostanza agisce

principalmente interferendo con la sintesi delle proteine, causando così l'alterazione della permeabilità della membrana cellulare, la progressiva disgregazione dell'involucro cellulare ed infine la morte della cellula. La tobramicina svolge un'azione battericida a concentrazioni pari o leggermente superiori rispetto a quelle che svolgono un'azione inibitoria. La tobramicina è attiva principalmente nei confronti dei bacilli aerobi gram-negativi, mentre ha scarsa attività sui microrganismi anaerobi e sulla maggior parte dei batteri gram-positivi. La tobramicina è più attiva della gentamicina sullo *Pseudomonas aeruginosa* e su alcuni ceppi di *Proteus*; circa il 50% dei ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* che sono resistenti alla gentamicina rimangono sensibili alla tobramicina. La tobramicina è risultata efficace nell'eradicare lo *Pseudomonas aeruginosa* anche per somministrazione locale per aerosol e per instillazione intratracheale, in modelli sperimentali di polmonite nella cavia e di infezione polmonare cronica nel ratto. Per somministrazione aerosolica all'uomo, i valori di MIC della tobramicina sono notevolmente superiori a quelli noti per somministrazione parenterale, a causa dell'effetto inibitorio locale esercitato dall'escreato di pazienti affetti da fibrosi cistica nei confronti dell'attività biologica dell'antibiotico aminoglicosidico somministrato per nebulizzazione. Tuttavia, negli studi controllati effettuati con BRAMITOB, le concentrazioni di tobramicina raggiunte nell'escreato sono risultate adeguate per determinare l'eradicazione dello *Pseudomonas aeruginosa* nel 30% e oltre dei pazienti trattati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche Per via parenterale è necessario somministrare dosi elevate di tobramicina affinché si raggiungano nell'escreato concentrazioni inibitorie sullo *Pseudomonas aeruginosa*, con il rischio di reazioni avverse sistemiche. Per via inalatoria è possibile invece somministrare concentrazioni adeguate di tobramicina direttamente a livello endobronchiale, riducendo l'esposizione sistemica e di conseguenza il rischio di ototossicità e nefrotossicità. Per somministrazione inalatoria di 300 mg di BRAMITOB a pazienti con fibrosi cistica, si raggiunge nell'escreato una concentrazione massima di 1289 mcg/g dopo circa 30 minuti, mentre nel plasma si raggiunge una concentrazione massima pari a 758 ng/ml dopo circa 1,5 ore; i livelli plasmatici si riducono con andamento monoesponenziale, con una emivita di eliminazione terminale di 4,5 ore. L'eliminazione della quota assorbita in circolo avviene per filtrazione glomerulare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza Gli studi preclinici hanno dimostrato che la somministrazione di tobramicina per via sistemica è correlata a segni e sintomi di nefrotossicità ed ototossicità. Negli studi di tossicità per dose ripetuta, gli organi bersaglio sono i reni e le funzioni vestibolari/cocleari. In generale, la tossicità si vede a livelli sistemici di tobramicina più elevati rispetto a quelli raggiungibili alle dosi utilizzate in terapia per via inalatoria. In studi preclinici, la somministrazione prolungata di tobramicina per via inalatoria ha determinato modesti segni di irritazione a livello del tratto respiratorio, non specifici e completamente reversibili, e segni di tossicità renale, reversibili alla sospensione del trattamento, evidenti alle dosi più alte. Non sono stati effettuati studi di tossicologia riproduttiva con tobramicina somministrata per via inalatoria, ma la somministrazione sottocute durante l'organogenesi e nella prima fase dello sviluppo fetale di dosi fino a 100 mg/Kg/die, nel ratto, non si è rivelata teratogena. Nel coniglio dosi di 20-40 mg/Kg s.c. hanno provocato tossicità materna e aborti, ma senza evidenza di effetti teratogeni. Tenendo conto dei dati disponibili sugli animali non si può escludere un rischio di tossicità (ototossicità) a livelli di esposizione prenatale. In diversi test in vitro e in vivo la tobramicina non è risultata mutagena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido solforico e idrossido di sodio per aggiustare il pH.

6.2 Incompatibilità BRAMITOB non deve essere diluito o miscelato nel nebulizzatore con nessun altro medicinale.

6.3 Periodo di validità 2 anni. Il contenuto dell'intero contenitore monodose va utilizzato immediatamente dopo la sua apertura (vedi paragrafo 4.2 "Istruzioni per l'uso"). Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione Conservare tra +2 e +8° C (in frigorifero). Conservare nel contenitore originale. Una volta tolte dal frigorifero, le buste contenenti BRAMITOB possono essere

conservate (intatte o aperte) fino a 25°C per un periodo massimo di 3 mesi. La soluzione del contenitore monodose di BRAMITOB è normalmente di colore da lievemente giallo a giallo; si potrebbero osservare alcune variazioni di colore che non indicano una perdita di attività del medicinale se lo stesso è conservato in modo corretto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore BRAMITOB viene fornito in contenitori monodose da 4 ml di polietilene, in buste sigillate contenenti ciascuna 4 contenitori monodose. Astucci da 16, 28 e 56 contenitori monodose. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso Vedi par. 4.2 "Posologia e modo di somministrazione".

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Via Palermo 26/A - PARMA

8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

16 contenitori monodose: 036646014 - 28 contenitori monodose: 036646026 - 56 contenitori monodose: 036646038

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE:

23 Marzo 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Determinazione AIFA del

TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90

Non soggetto.

REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile in ambito ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile o in ambito extra-ospedaliero, secondo le disposizioni delle regioni e delle province autonome.

CHI
SOFFRE
DI FIBROSI
CISTICA
HA BISOGNO
DI UN
SOSTEGNO
CONTINUO.

CHIESI
SARÀ SEMPRE
AL VOSTRO FIANCO.