

A cura di
Carlo Castellani

MILESTONES IN FIBROSI CISTICA

*Una raccolta personale
sulla ricerca che ha fatto
la storia di questa malattia*





OXYS™ Publishing

Copyright © 2016-2017

All rights reserved

www.oxyspace.eu

ISBN 978-88-98334-08-7

A cura di Carlo Castellani

MILESTONES IN FIBROSI CISTICA

Una raccolta personale sulla ricerca che ha fatto la storia di questa malattia

Indice

Autori	4
Introduzione	5
Ricerca pre-clinica	6
Genetica	12
Epidemiologia	19
Standard di cura	26
Malattia polmonare	32
Fisioterapia	50
Trapianto	60
Microbiologia	69
Malattia gastrointestinale	74
Epatopatia	82
Diabete	91
Scienze infermieristiche	96
Aspetti psicologici	100



Coordinatore editoriale

Carlo Castellani
Centro Fibrosi Cistica, Verona

Autori

Dott. Baroukh Maurice Assael

*Già direttore del centro di Fibrosi Cistica, Verona
Consulente Scientifico Centro Fibrosi Cistica Adulti,
Milano*

Dott. Cesare Braggion

*Centro Regionale Toscano di Riferimento
per la Fibrosi Cistica Azienda Ospedaliero
Universitaria A. Meyer, Firenze*

Dott. Anna Brivio

*Coordinatore Fisioterapia Pediatrica, Fondazione
IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore
Policlinico, Milano*

Prof. Giuseppe Castaldo

*Università Federico II Dipartimento di Medicina
Molecolare e Biotecnologie Mediche
CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli*

Dott. Marco Cipolli

*Centro di Riferimento Fibrosi Cistica Regione Marche
AOU Ospedali Riuniti, Ancona*

Prof. Carla Colombo

*Università degli Studi di Milano, Fondazione
IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore
Policlinico, Milano*

Prof. Massimo Conese

*Professore Associato in Patologia Generale
Responsabile Scientifico del Laboratorio
di Medicina Sperimentale e Rigenerativa,
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Centro di Ricerche Biomediche "E. Altomare"
Università degli Studi di Foggia*

Dott. Maria Vittoria Di Toppa

*Infermiera, Centro per la Diagnosi e Cura della
Fibrosi Cistica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù,
Roma - Coordinatore Gruppo Infermieri SIFC*

Dott. Vincenzina Lucidi

*UOC di Fibrosi Cistica, Dipartimento Pediatrie
Specialistiche Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS,
Roma*

Dott. Barbara Messorè

*SCDU Malattie Apparato Respiratorio Fibrosi
Cistica per l'adulto AOU San Luigi Orbassano,
Torino*

Prof. Laura Minicucci

*Responsabile Centro Regionale di Riferimento per
la Fibrosi Cistica della Regione Liguria, Istituto G.
Gaslini, Genova*

Dott. Sandra Perobelli

*Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica
Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona*

Dott. Nicoleta Popa

*Infermiera, Centro per la Diagnosi e Cura della
Fibrosi Cistica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Roma*

Prof. Federico Rea

*Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche
e Vascolari, Divisione di Chirurgia Toracica,
Università degli studi di Padova*

Dott. Marco Schiavon

*Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche
e Vascolari, Divisione di Chirurgia Toracica,
Università degli studi di Padova*

Dott. Giovanni Taccetti

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

Introduzione

... *experto credite* ...
“credete a chi ha provato”

Virgilio, Eneide lib XI v. 283

Viviamo oggi un periodo molto dinamico ed interessante nella cura e nella ricerca dedicata alla fibrosi cistica. La diagnosi precoce, spesso in fase ancora asintomatica, è ormai una realtà diffusa grazie allo screening neonatale; abbiamo imparato a conoscere forme di malattia a bassa espressione clinica; le pratiche di eradicazione di *Pseudomonas aeruginosa* hanno spostato la temuta colonizzazione ad età più avanzate; la sopravvivenza è nettamente aumentata e il numero di malati adulti continua a crescere. A tutto ciò va aggiunto l'emergere di nuovi farmaci, che consentono un approccio terapeutico personalizzato e che sembrano promettere un ulteriore salto di qualità.

La fibrosi cistica quindi è cambiata, e chi oggi sfoglia trattati medici, atti di congressi e articoli scientifici di trenta o anche solo venti anni fa stenta a riconoscerne alcuni aspetti che oggi ci sono diventati familiari ed alcune conoscenze che consideriamo scontate. Eppure una parte di quelle pubblicazioni ha posto le basi per gli standard di cura e per le pratiche di ricerca attuali, talvolta segnando delle svolte radicali e di grande impatto nei nostri comportamenti di studio e di assistenza, altre volte fornendo piccoli contributi che però, come spesso nella storia di questa malattia, si sono venuti sommando con un risultato finale per nulla trascurabile. Alcuni tra i professionisti che oggi si occupano di fibrosi cistica ancora ricordano e forse consultano periodicamente queste fonti, altri forse le hanno dimenticate, altri ancora, più giovani, le vedono come parte di un passato superato o non ne hanno mai sentito parlare.

Questo snello volume costituisce un tentativo di aiutare a ricordare quelle che, forse con troppa enfasi, abbiamo chiamato “milestones in fibrosi cistica”. Ad un piccolo gruppo di professionisti che si occupa di questa malattia, ognuno con una competenza particolarmente affinata in un particolare settore, abbiamo chiesto di scegliere pubblicazioni scientifiche che ritengono abbiano avuto un impatto particolarmente rilevante nel modificare la pratica clinica o di ricerca nel loro specifico ambito di interesse. Di questi articoli avremmo voluto pubblicare l'intero testo, ma motivi di copyright lo hanno reso impossibile, per cui abbiamo dovuto limitarci agli abstract dell'opera. A questi, ognuno degli esperti coinvolti ha associato un proprio commento, evidenziando le ragioni della propria scelta. Troverete un panorama eterogeneo di citazioni, dai “grandi classici” alle “sleeping beauties”, articoli trascurati al momento della pubblicazione e poi riscoperti in tempi più maturi per apprezzarne il contenuto innovativo.

Mi auguro che questo piccolo viaggio nelle nostre radici sia per chi legge un'esperienza utile e piacevole, e forse anche lo stimolo ad approfondire andando a consultare le fonti originali.

Carlo Castellani
Centro Fibrosi Cistica, Verona

RICERCA PRE-CLINICA

Prof. Massimo Conese

*Professore Associato in Patologia Generale
Responsabile Scientifico del Laboratorio
di Medicina Sperimentale e Rigenerativa,
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Centro di Ricerche Biomediche "E. Altomare"
Università degli Studi di Foggia*



“Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease”

Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH et al.

Cell. 1998; 95: 1005-15

Abstract

The pathogenesis of cystic fibrosis (CF) airways infection is unknown. Two hypotheses, “hypotonic [low salt]/defensin” and “isotonic volume transport/mucus clearance,” attempt to link defects in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-mediated ion transport to CF airways disease. We tested these hypotheses with planar and cylindrical culture models and found no evidence that the liquids lining airway surfaces were hypotonic or that salt concentrations differed between CF and normal cultures. In contrast, CF airway epithelia exhibited abnormally high rates of airway surface liquid absorption, which depleted the periciliary liquid layer and abolished mucus transport. The failure to clear thickened mucus from airway surfaces likely initiates CF airways infection. These data indicate that therapy for CF lung disease should not be directed at modulation of ionic composition, but rather at restoring volume (salt and water) on airway surfaces.

Parole chiave

airway surface; mucus clearance; periciliary liquid

“Disruption of the CFTR gene produces a model of cystic fibrosis in newborn pigs”

Rogers CS, Stoltz DA, Meyerholz DK, Ostedgaard LS et al.

Science. 2008; 321(5897): 1837-1841

Abstract

Almost two decades after CFTR was identified as the gene responsible for cystic fibrosis (CF), we still lack answers to many questions about the pathogenesis of the disease, and it remains incurable. Mice with a disrupted CFTR gene have greatly facilitated CF studies, but the mutant mice do not develop the characteristic manifestations of human CF, including abnormalities of the pancreas, lung, intestine, liver, and other organs. Because pigs share many anatomical and physiological features with humans, we generated pigs with a targeted disruption of both CFTR alleles. Newborn pigs lacking CFTR exhibited defective chloride transport and developed meconium ileus, exocrine pancreatic destruction, and focal biliary cirrhosis, replicating abnormalities seen in newborn humans with CF. The pig model may provide opportunities to address persistent questions about CF pathogenesis and accelerate discovery of strategies for prevention and treatment.

Parole chiave

cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; gene-targeted pig models

“Directed differentiation of human pluripotent stem cells into mature airway epithelia expressing functional CFTR protein”

Wong AP, Bear CE, Chin S, Pasceri P et al.

Nat Biotechnol. 2012; 30(9): 876-82

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a fatal genetic disease caused by mutations in the CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) gene, which regulates chloride and water transport across all epithelia and affects multiple organs, including the lungs. Here we report an in vitro directed differentiation protocol for generating functional CFTR-expressing airway epithelia from human embryonic stem cells. Carefully timed treatment by exogenous growth factors that mimic endoderm developmental pathways in vivo followed by air-liquid interface culture results in maturation of patches of tight junction-coupled differentiated airway epithelial cells that demonstrate active CFTR transport function. As a proof of concept, treatment of CF patient induced pluripotent stem cell-derived epithelial cells with a small-molecule compound to correct for the common CF processing mutation resulted in enhanced plasma membrane localization of mature CFTR protein. Our study provides a method for generating patient-specific airway epithelial cells for disease modeling and in vitro drug testing.

Parole chiave

cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; airway epithelia; human embryonic stem cells

Commento dell'autore

Prof. Massimo Conese

Professore Associato in Patologia Generale

*Responsabile Scientifico del Laboratorio di Medicina Sperimentale e Rigenerativa,
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Centro di Ricerche Biomediche "E. Altomare"
Università degli Studi di Foggia*

"Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease"

La storia della ricerca pre-clinica in fibrosi cistica è stata caratterizzata fortemente dall'implementazione di modelli in vitro, ex vivo ed in vivo che fossero quanto più vicini alla situazione "reale" del paziente. Per ragioni legate alla morbidità e mortalità in cui le manifestazioni polmonari sono le più importanti, la maggior parte di queste sperimentazioni è stata effettuata nel campo respiratorio al fine di evidenziare gli aspetti più salienti della fisiopatologia, nonché per lo sviluppo di terapie sempre più mirate al difetto di base.

Dopo la scoperta del gene *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) nel 1989, i primi tentativi di trovare un modello in vitro hanno prodotto una serie di pubblicazioni da parte del gruppo di Richard Boucher e colleghi di Chapel Hill, North Carolina in USA, nelle quali questi ricercatori hanno sviluppato il modello dell'"iperassorbimento di fluido" come momento essenziale della patogenesi della FC. Il lavoro selezionato è il primo che evidenzia, in un sistema di cellule epiteliali respiratorie in coltura in maniera polarizzata, il ruolo che la deplezione del liquido periciliare ha nelle prime fasi della malattia polmonare. I risultati presentati antagonizzano l'altra ipotesi che era stata proposta, ovvero che le prime fasi della malattia polmonare fossero caratterizzate da un'anomala composizione ionica del fluido periciliare e quindi da una difettosa azione delle sostanze antimicrobiche secrete dalle cellule epiteliali. L'ipotesi dell'iperassorbimento di fluido è stata sostanziata in seguito a due linee di ricerca parallele: da una parte è stato evidenziato in vari modelli in vitro e in vivo e nell'uomo che la composizione ionica del fluido periciliare non è alterata in fibrosi cistica; dall'altra, studi ulteriori hanno portato a comprendere il meccanismo molecolare della deplezione del fluido periciliare. Ovvero, si è evidenziato il ruolo del canale epiteliale del sodio ENaC, il quale in condizioni fisiologiche è sotto il controllo negativo della proteina CFTR mentre, mancando o essendo questa poco funzionale nella fibrosi cistica, si attiva in maniera esagerata contribuendo all'aumentato assorbimento di ioni sodio dal fluido e quindi, per ragioni osmotiche, anche di acqua. Questo ha portato a considerare l'ENaC come interessante target per eventuali nuove terapie geniche e farmacologiche che mirino all'abbassamento della sua funzionalità.

“Disruption of the CFTR gene produces a model of cystic fibrosis in newborn pigs”

I modelli in vitro non possono spiegare la fisiopatologia delle diverse manifestazioni cliniche, pertanto, fin dai primi anni che seguirono alla scoperta del gene *CFTR*, si pensò a produrre dei modelli animali che furono sviluppati nel topo, specie animale facile da mantenere e prolifico, mediante le tecniche di clonaggio nelle cellule staminali embrionali sviluppate da M. Capecchi e S. N. Smith. Eppure, tali modelli, anche se hanno permesso di ottenere altre informazioni sulla patogenesi delle varie manifestazioni cliniche, e sono stati utilizzati come prima palestra per la terapia genica, si sono scontrati con una difficoltà insormontabile: l'anatomia e la fisiologia delle vie respiratorie murine è diversa da quella umana. Per questo sono stati sviluppati altri modelli animali, nel furetto e nel maiale. Quest'ultimo, in particolare, ha permesso di confermare che la patogenesi della malattia polmonare FC, nei primi stadi di sviluppo, passa attraverso un alterato trasporto epiteliale del cloro e del bicarbonato con conseguente inibizione dell'escalator muco-ciliare ed acidificazione del liquido di superficie periciliare. In questo primo studio si mise in evidenza che i porcellini con FC presentavano alterato trasporto del cloro come evidenziato dai potenziali transnasali ed erano affetti da ileo da meconio, distruzione del pancreas esocrino e cirrosi biliare focale, replicando le patologie presenti nel neonato umano con FC. Il modello porcino dovrà essere saggiato per il coinvolgimento del sistema immune (innato ed adattativo) nell'instaurarsi ed evolversi del processo infiammatorio polmonare, nonché per la verifica di efficacia di terapie geniche o farmacologiche.

“Directed differentiation of human pluripotent stem cells into mature airway epithelia expressing functional CFTR protein”

Il modello pre-clinico, che dovrebbe essere il più simile a ciò che avviene nel paziente, e quindi più fedelmente predittivo della fisiopatologia e della risposta al trattamento farmacologico o genico, dovrebbe essere costituito da cellule e tessuti umani, in modo poi da implementare i risultati ottenuti in campo clinico. La scoperta delle cellule staminali embrionali (ESC) e delle cellule staminali indotte pluripotenti (iPSC) ha generato quindi opportunità non sperimentate precedentemente al fine di produrre tipi cellulari tessuto-specifiche che possono essere usate per modellare le malattie umane, effettuare screening di farmaci e testare terapie specifiche per un gruppo di pazienti o per il singolo individuo. In questo lavoro, cellule epiteliali respiratorie sono state ottenute sia da ESC sia da iPSC mediante un protocollo che ne ha permesso la loro differenziazione secondo dei passaggi che avvengono nell'embrione. Delle linee epiteliali sono state poi derivate da iPSC generate da fibroblasti ottenuti da pazienti FC con la mutazione del gene *CFTR* più frequente, ovvero la F508del. Queste linee epiteliali così derivate non presentavano l'espressione corretta della proteina *CFTR* – come atteso – che veniva in parte ripristinata da una molecola chiamata “correttore”. Le linee cellulari iPSC, così come altre linee di cellule staminali, permetteranno in un prossimo futuro di saggiare l'efficacia di farmaci di nuova generazione che mirano a correggere il difetto di base e pertanto sono alla base della cosiddetta “medicina personalizzata”, e lo potranno fare in sistemi sempre più complessi che mimano tridimensionalmente il tessuto polmonare, come nel caso degli “organoidi”.



GENETICA

Prof. Giuseppe Castaldo

*Università Federico II Dipartimento di Medicina Molecolare e
Biotecnologie Mediche - CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli*

“MicroRNA regulation of expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene”

Gillen AE, Gosalia N, Leir SH, Harris A
Biochem J. 2011; 438:25-32

Abstract

The CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) gene shows a complex temporal and spatial pattern of expression that is controlled by multiple cis-acting elements interacting with the basal promoter. Although significant progress has been made towards understanding these genomic elements, there have been no reports of post-transcriptional regulation of CFTR by miRNAs (microRNAs). In the present study, we identify two miRNAs, hsa-miR-145 and hsa-miR-494, which regulate CFTR expression by directly targeting discrete sites in the CFTR 3' UTR (untranslated region). We show that at least 12 miRNAs are capable of repressing endogenous CFTR mRNA expression in the Caco-2 cell line. Ten of these also inhibit expression of a reporter construct containing the CFTR 3' UTR in one or more cell lines, and five repress endogenous CFTR protein expression in Caco-2 cells. Moreover, at least three are expressed in primary human airway epithelial cells, where CFTR expression is maintained at low levels in comparison with intestinal cell lines. Three of the miRNAs that target CFTR, hsa-miR-384, hsa-miR-494 and hsa-miR-1246, also inhibit expression of a reporter carrying the Na(+)-K(+)-Cl(-) co-transporter SLC12A2 [solute carrier family 12 (Na(+)-K(+)-Cl(-) transporters), member 2] 3' UTR, suggesting that these miRNAs may play a more general role in regulating chloride transport in epithelial cells.

Parole chiave

cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; microRNA; epithelial cells

“Gene mutation in microRNA target sites of CFTR gene: a novel pathogenetic mechanism in cystic fibrosis?”

Amato F, Seia M, Giordano S, Elce A et al.

PLoSOne. 2013; 8:e60448

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is the most frequent lethal genetic disorder among Caucasians. It depends on alterations of a chloride channel expressed by most epithelial cells and encoded by CFTR gene. Also using scanning techniques to analyze the whole coding regions of CFTR gene, mutations are not identified in up to 10% of CF alleles, and such figure increases in CFTR-related disorders (CFTR-RD). Other gene regions may be the site of causing-disease mutations. We searched for genetic variants in the 1500 bp of CFTR 3' untranslated region, typical target of microRNA (miRNA) posttranscriptional gene regulation, in either CF patients with the F508del homozygous genotype and different clinical expression (n = 20), CF (n = 32) and CFTR-RD (n = 43) patients with one or none mutation after CFTR scanning and in controls (n = 50). We identified three SNPs, one of which, the c.*1043A>C, was located in a region predicted to bind miR-433 and miR-509-3p. Such mutation was peculiar of a CFTR-RD patient that had Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens (CBAVD), diffuse bronchiectasis, a borderline sweat chloride test and the heterozygous severe F508del mutation on the other allele. The expression analysis demonstrated that the c.*1043A>C increases the affinity for miR-509-3p and slightly decreases that for the miR-433. Both miRNAs cause in vitro a reduced expression of CFTR protein. Thus, the c.*1043A>C may act as a mild CFTR mutation enhancing the affinity for inhibitory miRNAs as a novel pathogenetic mechanism in CF.

Parole chiave

cystic fibrosis; microRNA; cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

“Regulation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by microRNA-145, -223, and -494 is altered in DeltaF508 cystic fibrosis airway epithelium”

Oglesby IK, Chotirmall SH, McElvaney NG, Greene CM et al.

J Immunol. 2013; 190: 3354-3362

Abstract

Expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is altered in individuals with the $\Delta F508$ CFTR mutation. We previously reported differential expression of microRNA (miRNA) in CF airway epithelium; however, the role of miRNA in regulation of CFTR expression here remains unexplored. In this study, we investigated the role of upregulated miRNAs in CFTR regulation in vivo in bronchial brushings from individuals homozygous or heterozygous for $\Delta F508$ CFTR, validated our observations in vitro, and assessed the impact of defective chloride ion conductance, genotype, and colonization status on miRNA expression. miRNA target prediction was performed in silico, and expression of miRNA and target genes were measured by quantitative real-time PCR and/or Western blotting. Overexpression and inhibition studies were performed with pre-miRs or anti-miRs, respectively, and a luciferase reporter gene was used to elucidate direct miRNA-target interactions. miR-145, miR-223, and miR-494 were upregulated in CF versus non-CF bronchial brushings and cell lines; in $\Delta F508$ CFTR homozygotes versus heterozygotes; in subjects positive for *P. aeruginosa*; and in cells treated with a CFTR inhibitor or IL-1 β . Reciprocal downregulation or upregulation of CFTR gene and/or protein expression was observed after miRNA manipulation and direct miRNA-target relationships demonstrated via a reporter system containing a wild type or mutated full-length CFTR 3' untranslated region. Increased expression of miR-145, miR-223, and miR-494 in vivo in bronchial epithelium of individuals carrying the $\Delta F508$ CFTR mutation correlates with decreased CFTR expression. Defective CFTR function, *Pseudomonas* colonization, and inflammation may affect miRNA expression and contribute to the regulation of $\Delta F508$ CFTR.

Parole chiave

cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; microRNA; *Pseudomonas aeruginosa*

“Exploitation of a very small peptide nucleic acid as a new inhibitor of miR-509-3p involved in the regulation of cystic fibrosis disease-gene expression”

Amato F, Tomaiuolo R, Nici F, Borbone N et al.

Biomed Res Int. 2014; 610718

Abstract

Computational techniques, and in particular molecular dynamics (MD) simulations, have been successfully used as a complementary technique to predict and analyse the structural behaviour of nucleic acids, including peptide nucleic acid- (PNA-) RNA hybrids. This study shows that a 7-base long PNA complementary to the seed region of miR-509-3p, one of the miRNAs involved in the posttranscriptional regulation of the CFTR disease-gene of Cystic Fibrosis, and bearing suitable functionalization at its N- and C-ends aimed at improving its resistance to nucleases and cellular uptake, is able to revert the expression of the luciferase gene containing the 3'UTR of the gene in A549 human lung cancer cells, in agreement with the MD results that pointed at the formation of a stable RNA/PNA heteroduplex notwithstanding the short sequence of the latter. The here reported results widen the interest towards the use of small PNAs as effective anti-miRNA agents.

Parole chiave

cystic fibrosis; microRNA; cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

Commento dell'autore

Prof. Giuseppe Castaldo

*Università Federico II Dipartimento di Medicina Molecolare e
Biotecnologie Mediche - CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli*

La Fibrosi Cistica è una malattia sistemica; pancreas, fegato, intestino, polmone e apparato riproduttore maschile sono i principali organi interessati. Una delle particolarità della malattia è l'alta variabilità clinica, che si manifesta in soggetti con lo stesso genotipo, anche se fratelli o addirittura gemelli. Inoltre, una percentuale di pazienti, intorno al 4-6%, rimane senza identificazione di una o entrambe le mutazioni. Dal 1989, anno in cui fu individuato il gene *CFTR* come causa della malattia, sono stati fatti molti sforzi, non solo per mettere a punto delle terapie molecolari efficaci, ma anche per cercare di individuare le cause dell'enorme eterogeneità clinica che caratterizza la malattia. Ed è a riguardo di quest'ultimo punto, che negli ultimi anni si sono fatti notevoli passi in avanti facendo emergere il coinvolgimento dei microRNA nella modulazione dell'espressione del gene *CFTR* (in altri termini nel determinare la quantità di proteina prodotta). I microRNA sono piccole molecole di RNA non codificante, lunghe circa 22 basi, che agiscono legandosi ad una porzione non tradotta del messaggero di un gene determinando una diminuzione dell'espressione del gene stesso. I microRNA hanno un ruolo fondamentale nello sviluppo di un organismo e nel suo mantenimento, partecipando alla fine regolazione di ogni gene a seconda del tipo di tessuto o cellula. Di conseguenza, data la loro importanza nella regolazione dell'espressione genica, la stessa produzione dei microRNA è sotto uno stretto controllo sia tessuto specifico che temporale, e la perdita di questa fine regolazione è causa di molte patologie, principalmente tumorali. Oltre al campo oncologico, dove la deregolazione dei microRNA può essere causa principale della patologia, i microRNA possono causare o essere concausa di diverse altre patologie genetiche. Solo recentemente è stato dimostrato il loro coinvolgimento nella Fibrosi Cistica e, in questo contesto, si possono citare quattro lavori scientifici da considerare le basi di queste nuove conoscenze sulla Fibrosi Cistica.

Il primo, pubblicato nel 2011 nella rivista *The Biochemical Journal* da Gillen *et al.*, è uno studio condotto dal gruppo della Prof.ssa Ann Harris al Children's Memorial Research Center di Chicago (e-mail: ann-harris@northwestern.edu) che dimostra per la prima volta, in sistemi cellulari in vitro, l'esistenza di alcuni microRNA capaci di regolare negativamente l'espressione del gene *CFTR* e che, quindi, possono potenzialmente essere concausa di Fibrosi Cistica.

Il secondo, pubblicato da Amato *et al.* (felice.amato@unina.it) sulla rivista *PlosOne* nel 2013, è uno studio condotto nei laboratori del Prof. Giuseppe Castaldo (giuseppe.castaldo@unina.it) al CEINGE di Napoli, che, oltre ad identificare altri due microRNA coinvolti nella regolazione negativa di *CFTR*, dimostra per la prima volta il ruolo di varianti genetiche nella regione non tradotta del messaggero di *CFTR* nell'insorgenza e/o nella modulazione della

severità della malattia stessa. Lo studio mette, quindi, in evidenza l'importanza di analizzare queste regioni del gene in diagnostica molecolare, non soltanto per la Fibrosi Cistica, ma in generale per qualsiasi malattia monogenica.

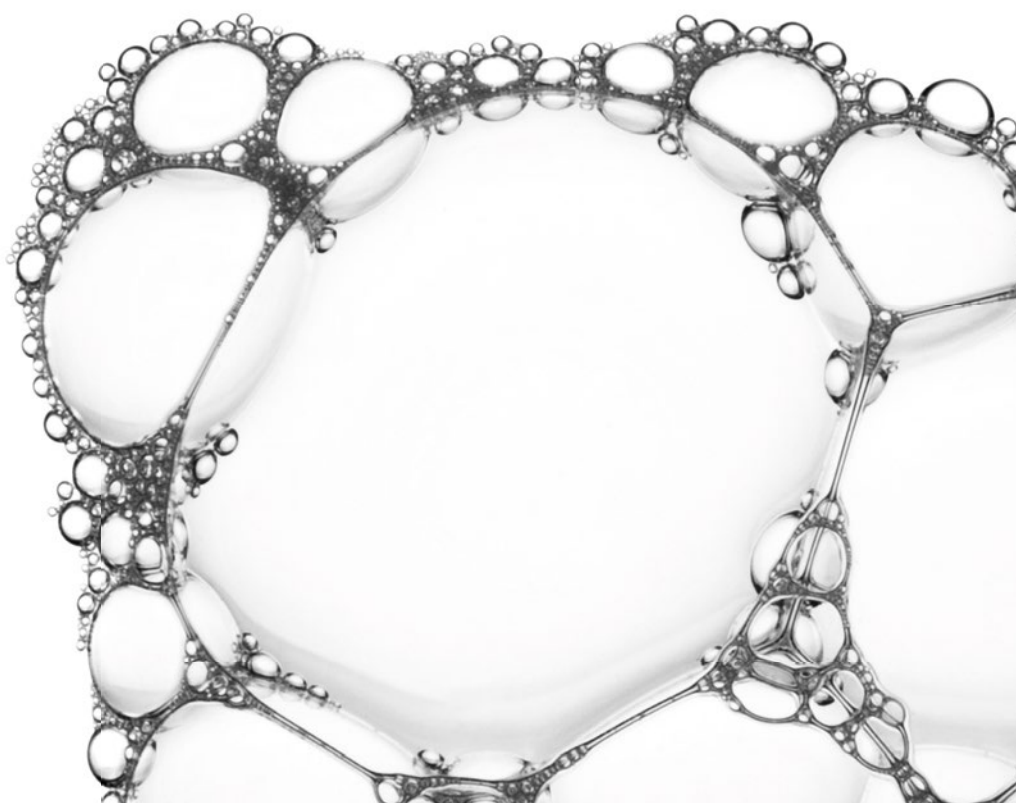
Il terzo lavoro, pubblicato da Oglebsy et al. sulla rivista *Journal of Immunology* sempre nel 2013, e condotto nel laboratorio della Prof.ssa Catherine Greene (cmgreene@rcsi.ie) all'Education and Research Centre in Beaumont Hospital, Irlanda, mette in evidenza come alcune conseguenze della malattia, come le infezioni e i processi infiammatori, possano stimolare l'espressione di particolari microRNA, che a loro volta regolano negativamente l'espressione della proteina *CFTR* contribuendo così, con un circolo vizioso, alla severità della malattia.

Questi lavori, insieme a tutti gli altri che, dal 2011, stanno contribuendo a far luce sui meccanismi regolatori del gene *CFTR*, oltre ad avere un valore scientifico enorme per aver svelato nuovi meccanismi regolatori del gene *CFTR*, rappresentano importanti informazioni da tenere conto non soltanto in diagnostica molecolare, ma anche nello sviluppo di nuovi attuali approcci terapeutici. Per esempio, il nostro gruppo di ricerca ha iniziato a sperimentare una terapia molecolare mirata a bloccare l'effetto inibitorio dei microRNA verso il gene *CFTR*, permettendo di aumentare la produzione della proteina, e i primi risultati sono descritti nel quarto lavoro pubblicato da Amato et al. (felice.amato@unina.it) sulla rivista *BioMed Research International*.

EPIDEMIOLOGIA

Dott. Baroukh Maurice Assael

*Già direttore del centro di Fibrosi Cistica, Verona
Consulente Scientifico Centro Fibrosi Cistica Adulti, Milano*



“Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis”

Castellani C, Picci L, Tamanini A, Girardi P et al.

JAMA. 2009; 302(23):2573-9

Abstract

Context: A downward trend in cystic fibrosis (CF) birth incidence has been reported in some areas.

Objective: To evaluate the association between carrier screening and CF birth incidence.

Design, setting and participants: In northeastern Italy, CF birth incidence is monitored by means of a long-standing neonatal screening program. In the same area, 2 sections using different carrier detection approaches were identified--the western region, in which CF carrier tests are offered only to relatives of patients or to couples planning in vitro fertilization; and the eastern region, in which carrier testing is offered to relatives and carrier screening to infertile couples and to couples of reproductive age. A total of 779,631 newborns underwent CF neonatal screening between January 1993 and December 2007, of whom 195 had CF detected.

Main outcome measure: Cystic fibrosis birth incidence in the 2 regions.

Results: A time-related decrease in birth incidence was found, with a mean annual percentage decrease of 0.16 per 10,000 neonates ($P < .001$). In the western region, 2559 carrier tests were performed, 314 carriers were identified, and 9 carrier couples were detected. In the eastern region, 87,025 carrier tests were performed, 3650 carriers were identified, and 82 carrier couples were detected. The birth rate decrease was greater in the eastern region (decrease rate, 0.24; 95% confidence interval [CI], 0.12-0.36) than in the western region (decrease rate, 0.04; 95% CI, -0.16 to 0.08; $P = .01$). The increase in the number of screened carriers over time was significantly correlated with the decrease in CF birth incidence (correlation coefficient = -0.53; 95% CI, -0.20 to -0.74; $P = .003$).

Conclusions: In northeastern Italy, carrier screening was associated with a decrease in the incidence of CF.

Parole chiave

cystic fibrosis; carrier screening

“Cystic fibrosis carrier screening effects on birth prevalence and newborn screening”

Castellani C, Picci L, Tridello G, Casati E et al.

Genet Med. 2015; doi: 10.1038/gim.2015.68

Abstract

Purpose: We evaluated the effects of cystic fibrosis (CF) carrier screening on birth prevalence trends and newborn screening (NBS) efficiency by comparing two Italian regions; carrier screening was performed in one region (eastern region (ER)) and not in the other (western region (WR)).

Methods: Annual births of infants with CF, NBS false-positive results, NBS uncertain diagnoses (borderline sweat chloride (BSC)), carrier tests performed, and carriers detected were monitored during the 1993-2013 period.

Measurements and main results: A total of 259 newborns with CF were detected. In the ER, 150 carrier couples were found. Mean annual percentage of birth prevalence decrease was 9% per 10,000 ($P = 0.002$) and was greater in the ER (15%, $P = 0.0008$; WR 1%, $P = \text{ns}$). The WR estimated birth prevalence was 1/3,589 in 1993 and 1/3,870 in 2013; in the ER it was 1/2,730 in 1993 and 1/14,200 in 2013. The ER birth prevalence correlated inversely with the number of carrier couples ($P = 0.0032$). The ratio between CF cases and NBS-positive results significantly decreased in the ER (1.6%, $P = 0.0001$) but not in the WR. The ratio between prevalence of BSC and of CF cases increased in the ER ($P = 0.008$) but not in the WR ($P = 0.1$).

Conclusions: Carrier screening was connected with a decrease in birth prevalence of CF. Poorer NBS performance was observed in the carrier screening area.

Parole chiave

cystic fibrosis; newborn screening; birth prevalence

“The impact of a national population carrier screening program on cystic fibrosis birth rate and age at diagnosis: Implications for newborn screening”

Stafler P, Mei-Zahav M, Wilschanski M, Mussaffi H
J Cyst Fibros. 2015; pii: S1569-1993(15)00203-9

Abstract

Background: Population carrier screening (PCS) has been available in Israel since 1999 and universally subsidized since 2008. We sought to evaluate its impact.

Methods: A retrospective review of governmental databanks, the national CF registry and CF centers.

Results: CF rate per 100,000 live births has decreased from 14.5 in 1990 to 6 in 2011. From 2004-2011 there were 95 CF births: 22 utilized PCS; 68 (72%) had 2 known CFTR mutations; 37% were pancreatic sufficient. At diagnosis, age was 6 (0-98) months; 53/95 had respiratory symptoms, 41/95 failure to thrive and 19/95 *pseudomonas*. Thirty-four (36%) were Arabs and 19 (20%) orthodox Jews, compared to 20% and 8% respectively, in the general population.

Conclusions: PCS markedly reduced CF birth rates with a shift towards milder mutations, but was often avoided for cultural reasons. As children regularly have significant disease at diagnosis, we suggest a balanced approach, utilizing both PCS and newborn screening.

Parole chiave

cystic fibrosis; newborn screening; population carrier screening

“Task Force on Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries”

Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L et al.

Eur Respir J. 2015; 46(1):133-41

Abstract

Median survival has increased in people with cystic fibrosis (CF) during the past six decades, which has led to an increased number of adults with CF. The future impact of changes in CF demographics has not been evaluated. The aim of this study was to estimate the number of children and adults with CF in 34 European countries by 2025. Data were obtained from the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Population forecasts were performed for countries that have extensive CF population coverage and at least 4 years of longitudinal data by modelling future entering and exiting flows in registry cohorts. For the other countries, population projections were performed based on assumptions from knowledge of current CF epidemiology. Western European countries' forecasts indicate that an increase in the overall number of CF patients by 2025, by approximately 50%, corresponds to an increase by 20% and by 75% in children and adults, respectively. In Eastern European countries the projections suggest a predominant increase in the CF child population, although the CF adult population would also increase. It was concluded that a large increase in the adult CF population is expected in the next decade. A significant increase in adult CF services throughout Europe is urgently required.

Parole chiave

cystic fibrosis; population projections

Commento dell'autore

Dott. Baroukh Maurice Assael

Già direttore del centro di Fibrosi Cistica, Verona

Consulente Scientifico Centro Fibrosi Cistica Adulti, Milano

L'epidemiologia della fibrosi cistica è particolarmente complessa. Fino ad anni recenti è stata prevalentemente descrittiva, mirando soprattutto a stabilire l'incidenza della malattia e la sua prevalenza locale. Diversi fattori hanno contribuito a rendere il quadro più complesso e interessante. Con gli anni 1990 si è dapprima aperta l'era dell'epidemiologia genetica, che ha permesso di associare caratteristiche molecolari della malattia con l'andamento clinico. Si sono così implementati alcuni *database* internazionali, giunti ad avere copertura mondiale, per raccogliere sistematicamente i dati riguardanti tutte le mutazioni della fibrosi cistica, individuando le distribuzioni a livello di popolazione e ottenendo informazioni anche su mutazioni molto rare. Il secondo aspetto interessante che periodicamente stimola i ricercatori è quello dello studio della longevità, che mostra dati in costante aumento con mediane di sopravvivenza che superano oramai i 50 anni. È importante sottolineare come i dati più solidi non riguardino più solo segnalazioni episodiche e locali, ma si basino su grandi registri come quello della CF Foundation negli Stati Uniti o quello recentemente risorto della ECFS (European Cystic Fibrosis Society) che, insieme, raccolgono dati su oltre 50 mila pazienti, permettendo di raggiungere una prospettiva quasi globale dell'andamento della fibrosi cistica e, certamente, permettendoci di capire cosa rappresenti oggi questa malattia.

Nella grande mole di dati e di pubblicazioni disponibili, due mi paiono le ricerche più interessanti perché non solo descrittive, ma aperte a interpretazioni e gravide di conseguenze sul piano della futura attività.

Mi focalizzo, quindi, su due articoli che meritano particolare attenzione per le loro implicazioni. Il primo, pubblicato da Castellani e coll su JAMA nel 2009, rappresenta la prima segnalazione che la diffusione del test del portatore può favorire una significativa riduzione dell'incidenza della malattia. Frutto di un attento e meticoloso lavoro di rilevazione epidemiologica condotto nel Veneto raccogliendo sistematicamente i dati su un arco di oltre 15 anni, questa ricerca ha dimostrato in maniera molto chiara il rapporto fra diffusione del test del portatore e caduta delle nascite di nuovi malati. L'osservazione è sostanziale perché conferma quanto in anni passati era stato ottenuto con campagne per la prevenzione della talassemia, in Italia e a Cipro, e per la malattia di Tay-Sachs fra gli ebrei ashkenaziti. Per la fibrosi cistica potrebbe aprirsi una nuova prospettiva secondo il dato pubblicato su JAMA, ulteriormente confermato e ampliato nel 2015 da Castellani et al. e da una ricerca collaborativa condotta in Israele (Stafler et al, 2015). Le implicazioni sono notevoli e riguardano la sanità pubblica, aspetti bioetici già molto dibattuti per la talassemia, sviluppo di strategie combinate per diverse malattie genetiche. Si va, quindi, ben al di là della semplice epidemiologia descrittiva, ma si utilizza un dato descrittivo per aprire una complessa discussione scientifica e sociale.

Il secondo articolo su cui è importante riflettere è quello di Burgel et al. (2015), perché, oltre a dimostrare, fatto già noto, che gli adulti in molte realtà rappresentano oramai la maggioranza dei pazienti con fibrosi cistica, propone proiezioni che aprono nuovi scenari. Le implicazioni ne oltrepassano l'aspetto descrittivo. Lo spostamento della prevalenza della malattia verso l'età adulta deve innanzitutto essere interpretato. Esso non può essere attribuito solo al miglioramento delle cure, innegabile, e all'effetto di una diagnosi sempre più precoce resa possibile dall'espansione dei programmi di screening neonatale, i cui effetti sulla prognosi sono universalmente riconosciuti. Sarebbe da chiarire, infatti, quanto abbia influito la possibilità di ampliare i criteri di diagnosi con la ricerca di mutazioni rare e la diffusione di esami di terzo livello come, per esempio, i potenziali nasali. Sarebbe interessante capire come questo abbia portato a classificare come fibrosi cistica forme che clinicamente e in passato non sarebbero mai state riconosciute come tali. Si può ipotizzare che, almeno in parte, rientrino nella classificazione di fibrosi cistica sempre più casi di malattia clinicamente lieve con un evidente effetto sulle curve di sopravvivenza e sulla ridistribuzione della prevalenza per età. La seconda riflessione a cui porta questo lavoro è che l'invecchiamento della popolazione di malati rende necessario creare e attrezzare nuovi centri per la cura dell'adulto. Come per altre malattie croniche genetiche a espressione precoce, si pone la necessità, urgente in alcuni paesi, di trasferire a centri per adulti non solo i pazienti, ma anche la cultura della loro cura. In realtà l'esigenza si fa cogente in molti paesi che non si sono attrezzati per affrontare la nuova situazione. E non si tratta solo di curare lo stesso paziente diventato più vecchio. Molti studi iniziano a chiarire la complessità della cura del paziente adulto. Pensiamo solo alla mediana di età al trapianto polmonare spostata oramai nella terza decade di vita, ma pensiamo anche all'aumentare della prevalenza di condizioni come il diabete (e le sue complicanze), di tumori (per esempio quelli intestinali), di condizioni di vita e di lavoro, alle gravidanze. La cura di un paziente adulto, avviato alla quinta decade di vita, comporta un mutamento delle esigenze assistenziali ancora per molti versi da scoprire. Siamo oramai alla fase, preconizzata anni fa da WJ Warwick, storico direttore del centro di Minneapolis, dell'assistenza al paziente di oltre 60 anni. Il lavoro di Burgel, oltre ad aprire a queste riflessioni, permette anche di quantificare il dato mostrando quale sia la popolazione di malati da attendersi nei prossimi anni. Il quadro colpisce se pensiamo che, in Italia, la maggior parte dell'assistenza è ancora condotta in centri pediatrici e come la pneumologia dell'adulto nel nostro paese abbia dimostrato finora scarso interesse per il problema. Le implicazioni hanno ricadute sulla politica sanitaria, sulla programmazione delle risorse, sulle proiezioni sul costo della malattia, sulla formazione, perché si tratta di un settore della medicina in molti paesi ancora da implementare con interazioni nuove fra specialisti.

Gli studi di epidemiologia della fibrosi cistica hanno, dunque, cambiato carattere. Meno descrittivi, basati su rilevazioni ampie e solide e non più solo locali, permettono proiezioni nel futuro, aprono nuovi scenari e rendono necessarie nuove strategie.



STANDARD DI CURA

Dott. Marco Cipolli

*Centro di Riferimento Fibrosi Cistica
Regione Marche AOU Ospedali Riuniti, Ancona*

“Standards of Care for Cystic Fibrosis ten years later”

Castellani C, Conway S, Smyth AR., Stern M, J. Elborn JS

J Cyst Fibros. 2014; 13: S1 – S2

Abstract

In 2004 the European Cystic Fibrosis Society (ECFS) convened a Consensus Conference on standards of care for cystic fibrosis (CF). CF professionals from many European countries, and some from outside Europe, produced a document that was later published in the *Journal of Cystic Fibrosis*. This consensus on standards of care proved to be very useful for CF centres negotiating with the funding agencies in their countries and set the scene for better CF care in Europe.

Parole chiave

cystic fibrosis; standards of care

“Cystic Fibrosis: a new outlook 70 patients above 25 years of age”

Shwachman H, Kowalski M, Khaw K-T

Medicine. 1977; 56(2):129-149

Abstract

We have presented a group of 70 patients over 25 years of age as of January 1, 1975, who were diagnosed as having cystic fibrosis (CF) at various ages from birth to 28 years. Some patients were diagnosed late in life in spite of classical symptoms and a characteristic history of the disease. Patients with CF present with a broad spectrum of symptoms which vary considerably in severity. This older age group represents approximately 10% of our current roster of patients with CF. This disease is no longer confined to early life and will continue to be seen with increasing frequency in older patients. Our experience with this disease indicates that a number of affected individuals can attain adulthood and find a useful place in society. The quality of life provided to these adults is illustrated in their intellectual, socioeconomic achievements and marital life. Our aim has been to recognize the disease as early in life as possible and to provide a comprehensive medical program which includes all aspects of health care.

Parole chiave

cystic fibrosis above 25 yo; quality of life

“European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre”

Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P et al.

J Cyst Fibros. 2014; 13: S3 – S22

Abstract

A significant increase in life expectancy in successive birth cohorts of people with cystic fibrosis (CF) is a result of more effective treatment for the disease. It is also now widely recognized that outcomes for patients cared for in specialist CF Centres are better than for those who are not. Key to the effectiveness of the specialist CF Centre is the multidisciplinary team (MDT), which should include consultants, clinical nurse specialist, microbiologist, physiotherapist, dietitian, pharmacist, clinical psychologist, social worker, clinical geneticist and allied healthcare professionals, all of whom should be experienced in CF care. Members of the MDT are also expected to keep up to date with developments in CF through continued professional development, attendance at conferences, auditing and involvement in research. Specialist CF Centres should also network with other Centres both nationally and internationally, and feed Centre data to registries in order to further the understanding of the disease. This paper provides a framework for the specialist CF Centre, including the organisation of the Centre and the individual roles of MDT members, as well as highlighting the value of CF organisations and disease registries.

Parole chiave

CF centre; multidisciplinary team; continuing professional development

Commento dell'autore

Dott. Marco Cipolli

Centro di Riferimento Fibrosi Cistica

Regione Marche AOU Ospedali Riuniti, Ancona

Il concetto di “Standards of care” in Fibrosi Cistica ha conosciuto nel corso degli ultimi anni un’evoluzione continua e incessante grazie alla possibilità di sempre nuovi e migliori processi diagnostici e di terapie di trattamento a disposizione per ogni singola circostanza clinica.

Parlare di standard di cure significa quindi poter attingere da un pannello di interventi terapeutici diversificati e che nello sceglierli è possibile costruire uno standard di cure maggiormente adeguato per ogni paziente. Già questa affermazione può essere considerata un successo nella storia di una malattia relativamente giovane come la FC, che per molti anni ha dovuto invece disporre di strategie di cura limitate.

Vorrei soffermarmi non tanto sul significato reale/legale del termine “standard di cure” - nonostante abbia la sua evidente rilevanza, in particolare quando è necessario valutare l’operato medico - bensì vorrei dirigere la mia attenzione, e di conseguenza la vostra, sulla capacità attuale di garantire ad un paziente con FC, nel presente panorama completo e disponibile sia di conoscenza che di terapia, la strategia di cura più idonea al suo caso.

La selezione di articoli da proporre è quindi abbastanza immediata e rappresenta il risultato del lavoro integrato e compiuto durante questi ultimi anni sia dalla società europea FC (ECFS) che dalla fondazione statunitense per la FC (CFF).

La mia prima scelta ricade su un Editoriale pubblicato su JCF nel 2014 che ben mette in risalto i molti e sostanziali cambiamenti avvenuti in “soli” dieci anni di storia – l’Editoriale fa il punto sugli Standards of Care del momento della pubblicazione raffrontandoli con i precedenti pubblicati nel 2004 sulla base di una consensus europea. La lettura di questo articolo informa su quanto la comunità FC internazionale ha lavorato per poter giungere a questi risultati e regala la sensazione che il futuro del trattamento della malattia, nonché della sua prognosi, si prospettano senza dubbio confortanti.

Ma, da dove arriva il futuro?

Naturalmente il passato nella storia dell’evoluzione della cura di una malattia come la FC non può essere tralasciato e invito a spostarsi nel tempo e a ri-prendere la lettura di quello che è considerato un classico tra gli articoli scritti sulla FC: l’articolo pubblicato da Harry Shwachman nel 1977 su *MEDICINE*. Sono certo possa essere il giusto allenamento per i medici che si sono recentemente avvicinati alla FC, e per quelli che si avvicineranno, in quanto permette il confronto necessario tra un passato non troppo lontano e le conoscenze attuali.

Per i più “anziani” della materia è ugualmente importante richiamare alla memoria i giorni nei quali affrontare la FC significava una lotta di frontiera con non troppe armi a disposizione, dove si intravedeva un orizzonte tutto da scoprire, che invitava a scendere in campo forti delle

proprie conoscenze e delle proprie motivazioni di speculare nel possibile e nell'impossibile. Personalmente ho riconosciuto nella lettura di questo articolo una sintesi di valore, e per molti versi ancora attuale, della FC. In particolare il paragrafo sulla terapia e la compliance è una splendida esortazione di come ancor oggi dovremmo essere sì in grado di organizzare i nostri protocolli di cura, ma, ancor prima, di possedere la capacità di gestire l'organizzazione del nostro pensiero e di dirigerlo correttamente nell'investigazione e soluzione di una malattia.

Infine, come ultimo articolo proporrei quello pubblicato da Steven Conway et coll nel 2014 su JCF, articolo al quale è da riconoscere la facoltà di aver costretto coloro che sono impegnati a lavorare quotidianamente sulla FC a confrontarsi con la struttura e le modalità operative nelle quali si muovono. Da questa lettura emerge chiaramente la necessità della presenza, al fine di garantire l'efficacia dei nostri interventi, di un lavoro organizzato, di un team multidisciplinare in grado di affrontare i vari problemi intercorrenti, di un aggiornamento continuo, di un coinvolgimento nella ricerca e non ultima la necessità dell'esistenza di un luogo veramente adeguato ove operare. In sintesi la lettura consapevolizza sull'importanza che i centri specialistici per la FC siano adeguati al numero di pazienti che intendono seguire e provvisti delle strutture necessarie per permettere le indagini e le cure indispensabili.

Si dice che il vero è sempre nuovo, e per essere vero bisogna che sia nuovo. Ripubblicare e rileggere questi articoli permette allora di renderli ancora nuovi, e quindi sempre veri e presenti nell'evoluzione della cura della malattia.

MALATTIA POLMONARE

Dott. Barbara Messori

*SCDU Malattie Apparato Respiratorio Fibrosi Cistica
per l'adulto AOU San Luigi Orbassano, Torino*

Dott. Cesare Braggion

*Centro Regionale Toscano
di Riferimento per la Fibrosi Cistica
Azienda Ospedaliero-Universitaria
A. Meyer, Firenze*



“Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis”

Kerem E, Reisman J, Corey M., Canny GI et al.

N Engl J Med. 1992; 326 (18): 1187-1191

Abstract

Background: The majority of patients with cystic fibrosis die in early adulthood of lung disease. Lung transplantation is a treatment option for patients with advanced pulmonary disease, although the waiting period for organs may be as long as two years. Our purpose was to determine whether the risk of death due to respiratory failure could be predicted one or two years in advance on the basis of pulmonary function, blood gas levels, and nutritional status.

Methods: The study cohort consisted of 673 patients followed between 1977 and 1989. In each patient, pulmonary function, blood gas levels, nutritional status, and vital status were assessed between 1977 and 1987. Cox proportional-hazards regression analysis was used to compute the relative risk of death within one or two years after particular measurements. The effects of age and sex on mortality were also included in the analysis.

Results: One hundred ninety patients (28 percent) died during the study period. Overall, patients with a forced expiratory volume in one second (FEV1) less than 30 percent of the predicted value, a partial pressure of arterial oxygen below 55 mm Hg, or a partial pressure of arterial carbon dioxide above 50 mm Hg had two-year mortality rates above 50 percent. Among the laboratory measurements, the FEV1 was the most significant predictor of mortality, but age and sex were also significant in predicting risk. After adjustment for age and sex, the relative risk of death within two years was 2.0 (95 percent confidence interval, 1.9 to 2.2) for each decrement in the FEV1 of 10 percent below the predicted value. Among patients with the same FEV1, the relative risk of death was 2.0 (95 percent confidence interval, 1.5 to 2.6) in patients 10 years younger than other patients, and 2.2 (1.6 to 3.1) in female patients as compared with male patients.

Conclusions: Patients with cystic fibrosis should be considered candidates for lung transplantation when the FEV1 falls below 30 percent of the predicted value. Female patients and younger patients may need to be considered for transplantation at an earlier stage.

Parole chiave

lung transplantation; pulmonary function; forced expiratory volume

“Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis”

Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KI et al.

N Engl J Med. 1999; 340:23-30

Abstract

Background and Methods: We conducted two multicenter, double-blind, placebo-controlled trials of intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. A total of 520 patients (mean age, 21 years) were randomly assigned to receive either 300 mg of inhaled tobramycin or placebo twice daily for four weeks, followed by four weeks with no study drug. Patients received treatment or placebo in three on-off cycles for a total of 24 weeks. The end points included pulmonary function, the density of *P. aeruginosa* in sputum, and hospitalization.

Results: The patients treated with inhaled tobramycin had an average increase in forced expiratory volume in one second (FEV1) of 10 percent at week 20 as compared with week 0, whereas the patients receiving placebo had a 2 percent decline in FEV1 ($P < 0.001$). In the tobramycin group, the density of *P. aeruginosa* decreased by an average of 0.8 log₁₀ colony-forming units (CFU) per gram of expectorated sputum from week 0 to week 20, as compared with an increase of 0.3 log₁₀ CFU per gram in the placebo group ($P < 0.001$). The patients in the tobramycin group were 26 percent (95 percent confidence interval, 2 to 43 percent) less likely to be hospitalized than those in the placebo group. Inhaled tobramycin was not associated with detectable ototoxic or nephrotoxic effects or with accumulation of the drug in serum. The proportion of patients with *P. aeruginosa* isolates for which the minimal inhibitory concentration of tobramycin was 8 microg per milliliter or higher increased from 25 percent at week 0 to 32 percent at week 24 in the tobramycin group, as compared with a decrease from 20 percent at week 0 to 17 percent at week 24 in the placebo group.

Conclusions: In a 24-week study of patients with cystic fibrosis, intermittent administration of inhaled tobramycin was well tolerated and improved pulmonary function, decreased the density of *P. aeruginosa* in sputum, and decreased the risk of hospitalization.

Parole chiave

pseudomonas aeruginosa; forced expiratory volume; tobramycin; pulmonary function

Commento dell'autore

Dott. Barbara Messori

*SCDU Malattie Apparato Respiratorio Fibrosi Cistica
per l'adulto AOU San Luigi Orbassano, Torino*

“Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis”

Il disporre di parametri oggettivi di valutazione prognostica nel paziente affetto da FC, specie se nella fase avanzata della malattia respiratoria, è un argomento rilevante nella pratica clinica quotidiana, sempre attuale e sovente di difficile valutazione.

In questo articolo canadese, Eitan Kerem e colleghi all'inizio degli anni '90 proponevano, come importante fattore di rischio per mortalità del 50% a due anni, la compromissione del FEV_1 a valori inferiori al 30% del predetto, *indicatore* che è tutt'oggi inserito tra i criteri per l'indicazione alla valutazione per il trapianto polmonare in FC.

Si tratta di un lavoro retrospettivo relativo ad una casistica anche pediatrica del centro di Toronto sulla coorte dei 673 pazienti in follow up nel periodo 1977-1983.

L'analisi era condotta su 145 pazienti deceduti nel periodo di osservazione; di questi il 20% decedeva entro gli 11 anni di età, il 71% tra i 12 – 23 anni, il 17% tra i 24 e 44 anni, con prevalenza (2/3 dei casi) di soggetti di sesso femminile nei pazienti deceduti entro i 24 anni. Gli Autori sottolineavano come, a parità di compromissione del FEV_1 ($< 30\%$) la prognosi fosse peggiore nei pazienti più giovani (all'epoca considerati in età inferiore a 10 anni!) e nel sesso femminile, e che anche la compromissione dello stato nutrizionale determinasse riduzione dell'attesa di vita. Lo studio riportava l'importanza del poter disporre di parametri oggettivi di valutazione della compromissione funzionale respiratoria quali indicatori prognostici; era sottolineato come determinante per la prognosi fosse anche la condizione di insufficienza respiratoria ($PaO_2 < 55$ mmHg, $PaCO_2 > 50$ mmHg) associata a FEV_1 inferiore al 30%.

La conclusione del lavoro era la considerazione che un valore di $FEV_1 < 30\%$, alla luce anche dei tempi di attesa “*in lista*”, fosse da considerare come *cut off* per valutare la possibilità di trapianto polmonare, soprattutto nelle femmine e nei pazienti più giovani. All'epoca dello studio l'attesa mediana di sopravvivenza era 27.6 anni negli Stati Uniti (1990) e 30.9 anni per i pazienti seguiti nei centri canadesi (1989).

Sulla base delle conclusioni dello studio ne è derivato il messaggio ancora valido nelle linee guida attuali, che un valore di FEV_1 stabilmente inferiore al 30%, in pazienti affetti da FC, costituisca uno dei criteri di indicazione alla valutazione per il trapianto polmonare.

L'obiettivo di saper individuare quali siano i pazienti FC a più elevato rischio di morte è costantemente attuale nella pratica clinica e oggetto di ricerca. Studi successivi sull'argomento, coinvolgenti anche casistiche con pazienti in età adulta, rispecchiano come negli anni la mediana di sopravvivenza in FC sia progressivamente aumentata.

A pochi anni dal lavoro canadese, nel 1998 Milla e Warwick¹ concludevano su una casistica del Minnesota relativa a 57 pazienti giunti a decesso su 635 FC in follow up dal 1975, che anche nei casi gravemente compromessi dal punto di vista respiratorio, più che il valore assoluto di $FEV_1 < 30\%$, fosse importante considerare ai fini prognostici la velocità di progressione del danno polmonare, valutata come percentuale di declino annuo con cui era raggiunto il valore *soglia* $< 30\%$ (mortalità superiore nel gruppo di pazienti con declino annuo superiore (-1.8% rispetto -0.73%). Gli autori americani riportavano un miglioramento della sopravvivenza a compromissione funzionale respiratoria severa pari a 3.8 anni dopo il raggiungimento di $FEV_1 < 30\%$, con decorso molto variabile nel singolo caso e possibilità di sopravvivenza anche superiore in circa il 50% dei casi; restava confermato che, a parità di compromissione funzionale, la prognosi è peggiore nei pazienti più giovani.

Quasi come logica conseguenza, l'anno successivo (1999) il lavoro, sempre americano, di Stern² sottolineava il rischio, insito nell'utilizzare il limite di $FEV_1 < 30\%$ come criterio "automatico" di indicazione al trapianto polmonare, del poter peggiorare l'aspettativa di vita del paziente FC, stante la mortalità post trapianto a due anni intorno al 50%.

Da queste considerazioni emergeva il concetto di "finestra trapiantologica", che si traduce in un approccio a *step* che prevede una prima fase di valutazione dell'indicazione e possibilità di trapianto polmonare - indicazione basata sull'analisi contestualizzata di molteplici parametri (rapidità del declino funzionale respiratorio, quadro di insufficienza respiratoria, instabilità clinica, necessità di terapia antibiotica, resistenza dell'infezione batterica, compromissione della qualità di vita) - rispetto al momento dell'inserimento in *lista attiva* per il trapianto, in un'ottica ideale di collaborazione dinamica tra il centro FC e il centro trapianti.

Sempre in linea con la tematica, nel 2001 Liou³ pubblicava in merito ad un modello prognostico più complesso, che per la prima volta prendeva in considerazione la valutazione complessiva di più caratteristiche clinico-funzionali derivati dall'analisi dei dati di registro di patologia statunitense per il periodo 1993-1997: l'età, il sesso, il $FEV_1\%$, lo stato nutrizionale, la condizione di insufficienza pancreatica, l'infezione da *S. Aureus* e da *B. Cepacia*, il numero di riacutizzazioni/anno erano individuate come variabili rilevanti per la prognosi a 5 anni.

Importante infine sottolineare come a 20 anni circa dalla pubblicazione di Kerem, grazie ad una migliorata gestione della FC con applicazione *moderna* della terapia convenzionale (presa in carico nei centri, migliorato stato nutrizionale, migliore controllo dell'infezione respiratoria cronica per disponibilità della terapia antibiotica aerosolica, azitromicina, disponibilità di Dnase e soluzione salina ipertonica, supporto ventilatorio non invasivo nell'insufficienza respiratoria), nel 2011 il gruppo londinese del Brompton Hospital⁴, su una casistica FC di soli adulti (età media di 25.9 ± 7.9 anni, di cui 53% maschi, 92% con insufficienza pancreatica), sottolinea come la prognosi di casi con severa compromissione funzionale respiratoria ($FEV_1\%$ medio 23.9 ± 4.6) sia migliorata progressivamente nel periodo di osservazione 1990-2007, con sopravvivenza mediana per $FEV_1 < 30\%$ di 1.2 anni nella corte dei pazienti che hanno raggiunto tale valore funzionale nel periodo 1990-1, rispetto a 5.3 anni per il periodo 2000-2003. Gli autori individuano nella disponibilità del DNase e nel migliorato stato nutrizionale fattori determinanti per la migliorata prognosi.

Proprio per l'evolvere delle possibilità terapeutiche e della prognosi in FC nel tempo⁵, a di-

stanza di circa 10 anni dalla pubblicazione, anche il valore prognostico del modello di Liou non è più confermato.

Il messaggio finale è che, al di là degli indubbi successi in termini di prognosi globale della malattia, in FC resta quanto mai difficile formulare nel singolo un giudizio di malattia polmonare “end stage”. Alla luce dell’aumentata sopravvivenza anche nei casi di severa compromissione del FEV₁, sempre più spesso si è chiamati a gestire una lunga fase di cronica criticità, che sovente la persona con FC *riesce a vivere anche attivamente*.

L’indicazione all’iscrizione in lista attiva per il trapianto polmonare resta una challenge difficile, sospeso tra il timore di ridurre la possibilità di sopravvivenza per i casi destinati a complicanze nei primi anni post trapianto ed i casi a “quasi repentino” peggioramento, in cui l’atteggiamento attendista può compromettere questa opzione terapeutica.

Anche in questo scenario dovranno essere valutati i possibili benefici derivanti dalle nuove prospettive di trattamento volte alla correzione del difetto di base.

“Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis”

articolo commentato anche da Giovanni Taccetti

L’infezione respiratoria cronica da patogeni gram negativi, in particolare da *P. aeruginosa*, caratterizza il quadro clinico della fibrosi cistica (FC) ed è causa del progressivo danno strutturale e perdita di funzione dell’apparato respiratorio.

Trattare l’infezione respiratoria cronica anche in fase di stabilità di malattia – terapia cosiddetta “soppressiva” – è stata una challenge di non facile soluzione, che ha subito diverse tappe evolutive nel corso degli ultimi decenni.

Nell’intento di “sopprimere” cronicamente l’infezione respiratoria, la scuola danese aveva proposto sin dagli anni ‘70 cicli di terapia endovenosa con associazione di più antibiotici, ad elevato dosaggio per la difficoltà di raggiungere concentrazioni adeguate nel sito di infezione endobronchiale; tale atteggiamento terapeutico era messo in discussione anche perché gravato da rilevanti ripercussioni sulla qualità di vita e rischio di tossicità sistemica. Restavano inoltre problemi aperti quello dei costi e quelli legati alla somministrazione stessa: accesso venoso, regime di ricovero – possibilità di terapia domiciliare.

Pertanto, in FC, è stata indagata a lungo la possibilità di somministrare antibiotici per via aerosolica, il cui razionale è raggiungere alte concentrazioni del farmaco nel sito di malattia con limitata esposizione sistemica. A tal proposito, le prime segnalazioni risalgono agli anni ‘40 e sono seguiti report di esperienze in cui erano utilizzate formulazioni di antibiotici concepiti per l’uso parenterale (per lo più aminoglicosidi ma anche beta lattamici e colimicina), utilizzati a dosi molto differenti e variabilmente diluiti in soluzione fisiologica. Le esperienze riportate, seppur giudicate clinicamente *positive* erano limitate per casistica, legate all’esperienza di singoli centri, e gravate da problemi di tollerabilità per l’inadeguata concentrazione e osmolarità della soluzione da inalare.

Solo agli inizi degli anni ‘90 un’esperienza multicentrica nordamericana aveva valutato in maniera prospettica, in un trial in doppio cieco verso placebo di cross over, l’efficacia e la sicurezza a breve termine della tobramicina somministrata in aerosol; erano utilizzate dosi

elevate (600 mg x 3/die) con valutazione a soli 28 giorni, per cui l'esperienza non trovava poi applicabilità clinica⁶.

Nell'ambito di questo filone di ricerca il lavoro pubblicato nel 1998 dal gruppo di lavoro della Cystic Fibrosis Foundation sulla tobramicina per via inalatoria è rilevante nella storia moderna della terapia convenzionale della FC, perché ha portato alla applicabilità nella pratica quotidiana della terapia di "soppressione cronica" o di "mantenimento" per il controllo della infezione respiratoria batterica cronica in FC.

Si tratta di uno studio multicentrico di fase III, in cieco verso placebo, su larga casistica (circa 500 pazienti con FC in età uguale o superiore a 6 anni con infezione respiratoria cronica da *P. aeruginosa*, in fase di stabilità di malattia); era valutata la somministrazione di una formulazione di tobramicina appositamente preparata per utilizzo aerosolico (TIS tobramycin inhalation solution), con valutazione specifica anche del dispositivo da utilizzare tanto come ampolla quanto come compressore. La dose era stabilita in 300 mg somministrata due volte al giorno con schema di trattamento che prevedeva 28 giorni di terapia, seguiti da 28 di sospensione (schema in seguito indicato in breve *28 on / 28 off*).

Sono stati condotti tre cicli di terapia per un totale di 6 mesi di osservazione; al termine dello studio è stato osservato un incremento del FEV₁ pari a +11.9%, una riduzione della carica batterica nell'espettorato, ridotta ospedalizzazione e minor ricorso a terapia antibiotica sistemica, in assenza di tossicità. Nel 95% dei casi le concentrazioni della tobramicina nell'escreato erano 25 volte superiori alla MIC e l'efficacia clinica era indipendente dalla resistenza in vitro. All'estensione in aperto il gruppo precedentemente in trattamento, manteneva un beneficio funzionale respiratorio pari a + 4.7 % rispetto al basale.

Lo schema mensile *on / off* è stato scelto perché a quattro settimane si era osservato il picco di beneficio funzionale e una successiva tendenza al decremento nel mese senza terapia, e perché il mese di sospensione permetteva di ridurre un'eventuale pressione selettiva e il rischio di insorgenza di resistenza batterica.

Questo studio ha condotto all'approvazione nel 1998 da parte di FDA della tobramicina formulata per la somministrazione aerosolica: si è trattato del primo antibiotico e della prima patologia con questa indicazione.

L'utilizzo della tobramicina come terapia di mantenimento dell'infezione cronica da *P. aeruginosa* è inserito nelle linee guida internazionali, con differente forza di raccomandazione in funzione dell'età e della funzione respiratoria per quelle americane⁷ (2009), mentre in quelle europee⁸ (2012) la raccomandazione è per tutti i pazienti con infezione cronica da *P. aeruginosa*, indipendentemente dalla funzione respiratoria. Il farmaco è approvato anche in ambito pediatrico.

Negli anni l'utilizzo della terapia antibiotica aerosolica di mantenimento è progressivamente aumentato e, in base ai dati del registro di patologia della CFF del 2012, circa il 70% dei pazienti americani con infezione da *P. aeruginosa* è in trattamento antibiotico aerosolico cronico (la maggior parte con TIS).

Lo studio di Ramsey del 1998 resta un riferimento con il quale ci si deve confrontare per i nuovi antibiotici per aerosol.

Grazie alla disponibilità anche della colimicina e dell'aztreonam per inalazione è ora possibile

uno schema di trattamento aerosolico continuo - 28 on /28 on - con rotazione del farmaco somministrato.

Ad ora la FC è l'unica patologia per la quale sia approvato il trattamento antibiotico aerosolico, anche se sono in aumento dati di efficacia anche per bronchiectasie non FC, malattia respiratoria da micobatteri non tubercolari, BPCO e polmoniti associate alla ventilazione, infezioni micotiche soprattutto nel post trapianto. Grazie alla disponibilità di aerosol a erogazione "pulsata" viene inoltre proposto anche il trattamento aerosolico per l'infezione batterica a carico dei seni paranasali.

Se da un lato sono assodati i benefici in termini di efficacia e di sicurezza, sono riconosciuti come limite di questo approccio terapeutico il carico quotidiano, sia in termini di tempo sia di impegno di preparazione-disinfezione del sistema di erogazione, e la scarsa *maneggevolezza della terapia* (disponibilità dell'ampolla e del compressore, necessità di erogazione di corrente-dispositivo a pile), con ripercussioni inevitabili sulla qualità di vita e sulla compliance al trattamento.

La ricerca ha così portato alle formulazioni in polvere di tobramicina e di colimicina che riducono la terapia ad un impegno di pochi minuti e la rendono realmente maneggevole, erogabile con device "pronti all'uso" e "tascabili".

Il campo della terapia antibiotica aerosolica in FC è in divenire con numerose molecole in valutazione nell'ambito di trial clinici (amikacina liposomiale e levofloxacina in soluzione, ciprofloxacina in polvere) ed è ampiamente utilizzato anche nell'ambito del trattamento eradicante la prima infezione da *P. aeruginosa*; nuovo capitolo di indagine è inoltre il trattamento aerosolico dell'infezione respiratoria cronica da *S. aureus* meticillino resistente (vancomicina in polvere).

Bibliografia

1. Milla CE and Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest* 1998; 11: 1230-1234.
2. Doershuk CF and Stern RC. Timing of referral for lung transplantation for cystic fibrosis. *Chest* 1999; 115: 782-787.
3. Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC et al. Predictive 5-years survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 345-352.
4. Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L. et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibr* 2012; 11: 24-29.
5. George PM, Banya W, Pareek N et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ* 2011;342:d1008. Doi10.1136/bmj.d1008
6. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. Ramsey et al. *N Engl J Med.* 1993;32:1740-1746.
7. Cystic Fibrosis Pulmonary Guideline. Chronic Medications for Maintenance of Lung Health Flume P, O Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176: 957–969.
8. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis; current and future strategies. Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn S for the Consensus Study Group. *J Cyst Fibr* 2012;11: 461-479.

“Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening”

Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, et al., on behalf of the Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF)

Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180:146-152

Abstract

Rationale: The promise of newborn screening (NBS) for cystic fibrosis (CF) has not been fully realized, and the extent of improvement in respiratory outcomes is unclear. We hypothesized that significant lung disease was present at diagnosis.

Objectives: To determine the extent of lung disease in a geographically defined population of infants with CF diagnosed after detection by NBS.

Methods: Fifty-seven infants (median age, 3.6 mo) with CF underwent bronchoalveolar lavage and chest computed tomography (CT) using a three-slice inspiratory and expiratory protocol.

Measurements and Main Results: Despite the absence of respiratory symptoms in 48 (84.2%) of infants, a substantial proportion had lung disease with bacterial infection detected in 12 (21.1%), including *Staphylococcus aureus* (n 5 4) and *Pseudomonas aeruginosa* (n 5 3); neutrophilic inflammation (41.4 ± 3.103 cells/ml representing 18.7% of total cell count); proinflammatory cytokines, with 44 (77.2%) having detectable IL-8; and 17 (29.8%) having detectable free neutrophil elastase activity. Inflammation was increased in those with infection and respiratory symptoms; however, the majority of those infected were asymptomatic. Radiologic evidence of structural lung disease was common, with 46 (80.7%) having an abnormal CT; 11 (18.6%) had bronchial dilatation, 27 (45.0%) had bronchial wall thickening, and 40 (66.7%) had gas trapping. On multivariate analysis, free neutrophil elastase activity was associated with structural lung disease. Most children with structural lung disease had no clinically apparent lung disease.

Conclusions: These data support the need for full evaluation in infancy and argue for new treatment strategies, especially those targeting neutrophilic inflammation, if the promise of NBS for CF is to be realized.

Parole chiave

pulmonary infection; chest computed tomography scans; bronchoalveolar lavage; neutrophil elastase; pulmonary inflammation

“The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis”

Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SE, Doershuk CF et al.

N Engl J Med. 1992; 327:1785-8

Abstract

Background: Previous studies have shown female sex, impaired pulmonary function, older age, malnutrition, and colonization of the respiratory tract with *Pseudomonas cepacia* to be associated with a poor prognosis in patients with cystic fibrosis. We sought to determine the prognostic value of exercise testing in addition to the other prognostic factors.

Methods: A total of 109 patients with cystic fibrosis, 7 to 35 years old, underwent pulmonary-function and exercise testing in the late 1970s. They were followed for eight years to determine the factors associated with subsequent mortality. Survival rates were calculated with standard life-table methods. Cox proportional-hazards regression models were used to determine crude relative risks of mortality and relative risks adjusted for age, sex, body-mass index, forced expiratory volume in one second (FEV₁) end-tidal partial pressure of carbon dioxide (PCO₂) at peak exercise, and oxygen consumption at peak exercise (VO₂ peak).

Results: Patients with the highest levels of aerobic fitness (VO₂ peak, > or = 82 percent of predicted) had a survival rate of 83 percent at eight years, as compared with rates of 51 percent and 28 percent for patients with middle (VO₂ peak, 59 to 81 percent of predicted) and lowest (VO₂ peak, < or = 58 percent of predicted) levels of fitness, respectively. After adjustment for other risk factors, patients with higher levels of aerobic fitness were more than three times as likely to survive than patients with lower levels of fitness. Colonization with *P. cepacia* was associated with a risk of dying that was increased fivefold. Age, sex, body-mass index, FEV₁, and end-tidal PCO₂ at peak exercise were not independently correlated with mortality.

Conclusions: Higher levels of aerobic fitness in patients with cystic fibrosis are associated with a significantly lower risk of dying. Although better aerobic fitness may simply be a marker for less severe illness, measurement of VO₂ peak appears to be valuable for predicting prognosis. Further research is warranted to determine whether improving aerobic fitness through exercise programs will result in a better prognosis.

Parole chiave

pulmonary function; exercise testing; cardiovascular efficiency; ventilatory-muscle endurance; *pseudomonas cepacia*

Commento dell'autore

Dott. Cesare Braggion

Centro Regionale Toscano di Riferimento per la Fibrosi Cistica

Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze

“Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening”

Questo studio fa parte di un progetto australiano di monitoraggio precoce dell'evoluzione della malattia polmonare nella fibrosi cistica (FC), il cosiddetto progetto AREST-CF (*Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis*). Si tratta di una raccolta prospettica di dati in una coorte di soggetti diagnosticati attraverso lo screening neonatale. Sono stati valutati diversi aspetti dell'evoluzione della pneumopatia in FC: l'infezione e l'infiammazione attraverso l'analisi del liquido di broncolavaggio (BAL), ottenuto con broncoscopia, la funzione polmonare, applicando la tecnica di compressione rapida toraco-addominale dopo insufflazione, e l'evoluzione anatomica attraverso la tomografia assiale computerizzata (TAC). Questo è uno degli studi pubblicati del progetto AREST-CF, che ha il pregio di fornire una serie di dati longitudinali di grande interesse.

Lo studio riguarda 57 neonati, diagnosticati attraverso lo screening neonatale ad un'età media di 4 settimane e valutati con BAL e TAC ad un'età media di 3.6 mesi. Solo 9/57 soggetti (16%) avevano sintomi respiratori; nel 21% dei soggetti la coltura del BAL consentiva di identificare batteri, tra cui *Pseudomonas aeruginosa* in soli 3 soggetti (5%). I rilievi patologici più frequentemente riscontrati riguardavano la presenza di infiammazione ed il danno anatomico: 2/3 ed 1/3 dei soggetti avevano rispettivamente livelli misurabili di interleuchina 8 e di elastasi dei neutrofili; l'81% dei soggetti aveva anomalie alla TAC del torace, di cui bronchiectasie nel 19%, ispessimento della parete bronchiale nel 45% ed air trapping nel 67% dei soggetti indagati. Queste evidenze di danno anatomico non si associavano a sintomi respiratori ma alla presenza di elastasi dei neutrofili.

Il rilievo della precocità dell'infiammazione polmonare era già noto. La **Figura 1** riporta le caratteristiche principali di 6 studi, pubblicati tra il 1995 ed il 2002, che avevano lo scopo di stimare, entro i primi due anni di vita, la presenza di infezione ed infiammazione, utilizzando il BAL. Si può osservare che l'infezione da batteri era presente in almeno un terzo e fino alla metà dei soggetti indagati (30-65% dei soggetti). Come atteso, le colture del BAL erano positive per *Pseudomonas aeruginosa* solo in un 15-30% dei soggetti, specie quando i bambini avevano un'età di circa 2 anni e non prima. Il dato più costante e rilevante era la presenza di infiammazione, caratterizzata da un aumento del numero dei neutrofili, dell'interleuchina 8 e di elastasi del neutrofilo. Solo nello studio di Khan l'infiammazione era presente anche in assenza d'infezione; nella maggior parte degli studi riportati in **Figura 1** l'aumento degli indici infiammatori nel BAL

si associava ad infezione con isolamento di batteri dalle colture del BAL. Questi rilievi erano stati ottenuti in bambini asintomatici, quindi in condizioni cliniche stabili. L'infezione e soprattutto l'infiammazione polmonare, caratterizzata dalla presenza di neutrofili e dei prodotti di questi, sono perciò presenti molto precocemente nell'evoluzione della pneumopatia, fin dal terzo mese di vita. L'associazione tra colture positive per batteri e i segni di infiammazione rende quindi inappropriato il termine, spesso abusato, di "colonizzazione" batterica: è più corretto parlare di infezione precoce con l'innesto del circolo vizioso infezione-infiammazione.

Figura 1

	Pts (N°)	Età media (anni)	Pts C+ (%)	Pts Pa+ (%)	N, IL-8 (IL-1β), AEN
Armstrong, 1997	46	0.21	39	0 (2 aa: 16)	↑ solo in C+
Khan, 1995	16	0.48	44	0	↑ anche in C-
Thomson, 1996	10	0.75	50	10	↑
Rosenfeld, 2001	40	1.08	65	18 (2 aa: 34)	↑ proporz. carica batt.
Hull, 1997	32	1.78	31	6	↑ nel 50% (specie C+)
Dakin, 2002	22	1.93	64	32	↑ solo in C+

C+: coltura BAL positiva per batteri patogeni; Pa+: coltura BAL positiva per *Pseudomonas aeruginosa*; N: neutrofili; IL-8: interleuchina 8; IL-1β: interleuchina 1β; AEN: attività della elastasi prodotta dai neutrofili; ↑: aumento significativo. Figura elaborata dall'autore.

Il progetto prospettico australiano ha avuto il vantaggio di analizzare una coorte di soggetti diagnosticati attraverso lo screening neonatale: la diagnosi è molto precoce e successivamente nei Centri specialistici viene avviato un processo di sorveglianza clinica e di applicazione di misure di prevenzione (vaccinazione per influenza, somministrazione di anticorpi anti virus respiratorio sinciziale) e terapeutiche, che seppur variabili da Centro a Centro, hanno lo scopo di normalizzare la crescita ed evitare la progressione del danno polmonare. I dati di questo studio australiano ci dicono che effettivamente la malattia polmonare è presente fin dal 3° mese in una buona parte dei soggetti indagati, sia per la componente infiammatoria che di danno anatomico iniziale. Per quanto riguarda quest'ultimo, il rilievo più costante è quello di air trapping, a distribuzione disomogenea, evidenziabile soprattutto analizzando le immagini della TAC polmonare a fine espirazione. L'air trapping è conseguenza dell'interessamento disomogeneo delle vie aeree più periferiche. Il corrispettivo funzionale di questo interessamento è una disomogenea distribuzione della ventilazione, attualmente valutabile e quantificabile con le misure di diffusione dei gas, come l'indice di clearance polmonare. Lo stesso gruppo australiano lo ha evidenziato, anche se con misure diverse della diffusione dei gas¹. Questa associazione tra rilievi funzionali e anatomici è stata poi confermata dai ricercatori londinesi in bambini in età scolare².

Lo stesso gruppo australiano ha anche evidenziato, utilizzando come misura di funzione pol-

monare la compressione rapida toraco-addominale, che la riduzione del $FEV_{0.5}$ era presente in una quota di soggetti con FC dopo il 6 mese di vita, più tardivamente perciò dei rilievi anomali, ottenuti con BAL e TAC, riscontrati a circa 3 mesi di età³. Non vi era associazione tra riduzione del $FEV_{0.5}$ e l'infezione o l'infiammazione rilevate con il BAL.

Il ruolo del BAL nella diagnosi di infezione polmonare è stato recentemente ridimensionato da uno studio randomizzato. Soggetti trattati nei primi 5 anni di vita con antibiotico-terapia per la presenza di *Pseudomonas aeruginosa* secondo le modalità usuali e utilizzando i rilievi colturali del tampone faringeo presentavano, all'età di 5 anni, una prevalenza di *Pseudomonas aeruginosa* e di danno anatomico, rilevato con TAC toracica, non diverse da quelle riscontrate nei soggetti in cui la terapia anti-*Pseudomonas*, sia eradicante che per le esacerbazioni polmonari, era guidata dal BAL⁴. Il progetto AREST CF e gli studi riportati in Figura hanno invece evidenziato in modo concorde che il rilievo più costante nei soggetti, studiati nei primi 2-3 anni di vita con BAL, è la presenza di infiammazione da neutrofili con aumento delle interleuchine chemiotattiche e delle proteasi dei neutrofili, responsabili del danno polmonare. Il progetto AREST CF ha avuto il merito di sottolineare che il danno anatomico è presente fin dal 3° mese di vita, con air trapping riscontrato in circa 2/3 dei soggetti⁵. Le bronchiectasie, evidenziabili nel 30% dei soggetti nel 3° mese di vita, erano presenti nel 60% dei soggetti ad un'età di 3 anni. La presenza di elastasi dei neutrofili nel primo BAL, eseguito a 3 mesi di vita, rappresentava l'unico ed importante fattore di rischio per la presenza di bronchiectasie ad 1 anno e 3 anni di vita⁵.

I dati del progetto AREST CF concorrono perciò nell'evidenziare in modo convincente la precocità della presenza d'infiammazione polmonare e del danno sia anatomico sia funzionale: già a breve distanza dalla diagnosi attraverso screening neonatale la malattia polmonare è presente in diversi soggetti. Ciò rinforza la convinzione che una terapia antiinfiammatoria o mirata al difetto di base deve essere avviata il più precocemente possibile e già al momento della diagnosi, almeno in quei soggetti in cui uno dei rilievi, tra BAL, TAC toracica o funzione polmonare, contribuisce a circostanziare un danno iniziale. Il limite principale di questo progetto è che il monitoraggio della situazione polmonare ha utilizzato misure invasive, che richiedono la sedazione, materiale costoso e personale ben addestrato, e perciò non proponibili in tutte le realtà assistenziali.

“The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis”

articolo commentato anche da Anna Brivio

Questo studio di Patricia Nixon ha due meriti. Nel solco di un filone di ricerca sulla fisiopatologia respiratoria, mette l'accento sul ruolo del test da sforzo cardiopolmonare nell'identificare le componenti della limitazione all'esercizio ed in particolare nel misurare il consumo di ossigeno massimale, come parametro sintetico della tolleranza allo sforzo. Il secondo merito consiste nella ricerca di fattori prognostici, portando l'attenzione sul fatto che il consumo di ossigeno massimale rappresenta una variabile indipendente associata alla mortalità in fibrosi cistica (FC). La ricerca sulle variabili cliniche associate alla prognosi rappresenta un elemento cruciale nell'assistenza alle malattie croniche. Nello stesso anno e sulla stessa rivista, pochi mesi prima, Eitan Kerem aveva analizzato la casistica di Toronto riportando che un valore di FEV1 inferiore al

30% predetto era un predittore di mortalità nei due anni successivi⁶.

Il consumo di ossigeno massimale (VO_2max) è un termine usato impropriamente nell'ambito clinico: ciò che viene rilevato infatti nei test cardiopolmonari incrementali al cicloergometro è il valore di picco dell'assunzione di ossigeno ($\text{VO}_{2\text{peak}}$), misurata alla bocca nell'aria espirata con un analizzatore di ossigeno. La misura del VO_2max richiederebbe test incrementali a gradini prolungati e di almeno 3 minuti, in modo che l'assunzione di ossigeno raggiunga un plateau, ad indicare che l'ossigeno assunto alla bocca equivale all'ossigeno consumato a livello mitocondriale. Questi ultimi test sono riservati a misurare la prestazione fisica massima negli atleti, mentre nella pratica clinica il test cardiopolmonare incrementale prevede di aumentare il carico di lavoro ogni minuto fino ad un massimo, determinato dai sintomi avvertiti dal soggetto stesso, e la misura effettuata è quella del valore picco di assunzione di ossigeno ($\text{VO}_{2\text{peak}}$). Nella terminologia corrente è utilizzato il termine di consumo di ossigeno e a questo si farà riferimento anche in queste note. Il cicloergometro consente di standardizzare il carico di lavoro impiegato ogni minuto, che può variare da 5-10 a 20-25 Watt, in dipendenza dell'età del soggetto e della sua funzione polmonare: il test dura circa 10 minuti e durante l'esercizio vengono misurati diversi parametri.

La **Figura 2** mostra che il consumo di ossigeno massimo (VO_2max), realizzato durante un test cardiopolmonare incrementale, dipende dall'attività integrata del sistema respiratorio, che ha la funzione di "estrarre" l'ossigeno dall'aria ambiente ventilata del sistema cardio-circolatorio, che invia il sangue ossigenato alla periferia, e dei muscoli scheletrici, che rappresentano l'organo effettore dell'attività fisica e a livello dei quali l'ossigeno è utilizzato per "bruciare" zuccheri e grassi per produrre energia (ATP)⁷.

Figura 2

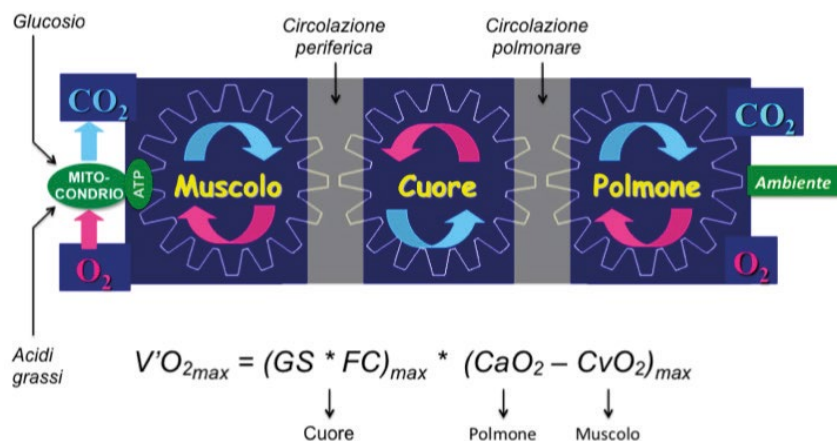


Figura tratta da: "Principles of exercise testing and interpretation. Including pathophysiology and clinical applications. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Lippincott Williams and Wilkins. 3rd ed. 1999", modificata dall'autore.

La legge di Fick, rappresentata nella **Figura 2**, indica che il VO_2max dipende dalla gettata cardiaca, che a sua volta è uguale al prodotto della gettata sistolica massima (GS) e della frequen-

za cardiaca massima (FC), e dalla differenza tra il massimo contenuto in ossigeno del sangue arterioso (CaO_2) ed il massimo contenuto in ossigeno del sangue venoso reflu dal muscolo (CvO_2), che rispettivamente dipendono dall'attività del sistema respiratorio e dei muscoli scheletrici. L'equazione di Fick identifica perciò i fattori determinanti la prestazione fisica, che possono essere anche i fattori limitanti la stessa in presenza di patologia. Per quanto riguarda la FC, una limitazione del sistema cardio-circolatorio sussiste solo in presenza di ipertensione polmonare. La limitazione ventilatoria e la riduzione di forza dei muscoli scheletrici, sono presenti invece costantemente, seppur con variabilità nei singoli soggetti affetti⁸. La limitazione ventilatoria si estrinseca nella riduzione delle riserve ventilatorie in rapporto al difetto funzionale ostruttivo e in un relativo eccesso di ventilazione in rapporto all'aumento dello spazio morto ed eventualmente all'ipossiemia durante esercizio. Quest'ultima e l'iperinflazione dinamica sono i due più evidenti fenomeni misurabili durante l'esercizio. La riduzione di forza dei muscoli scheletrici ha una componente legata al difetto della proteina CFTR (è presente anche negli atleti con FC); inoltre, può dipendere dal grado di malnutrizione o di detraining⁸. La malattia polmonare e la riduzione di prestazione dei muscoli scheletrici riducono VO_2max , che è il parametro che sintetizza il "funzionamento" di un soggetto, cioè la sua capacità di prestazione fisica, un aspetto molto rilevante della qualità di vita. Tanto maggiore è la gravità della malattia, tanto maggiore è la riduzione di VO_2max e della capacità di prestazione fisica. È pertanto intuitivo che il massimo consumo di ossigeno rappresenti una variabile associata alla prognosi.

Lo studio di Patricia Nixon ha evidenziato in un campione di 109 soggetti con fibrosi cistica, di età media di 17 anni (7-35 anni) e caratterizzati da un valore medio di FEV_1 del 59% predetto (24-95 % predetto), una sopravvivenza, in un periodo di 8 anni, dell'83, 51 e 28% in associazione ad un valore di VO_2max rispettivamente $\geq 82\%$ predetto, tra 59 e 81% predetto e $\leq 58\%$ predetto. L'analisi multivariata ha dimostrato che in quella casistica il VO_2max e la presenza di *Burkholderia cepacia* complex si associavano ad un rischio relativo di morte rispettivamente di 3.2 e 5.0. Anche considerando i soggetti che non avevano positività delle colture dell'espettorato per quel batterio, un valore di $\text{VO}_2\text{max} < \text{al } 68\%$ predetto si associava ad un rischio relativo di morte 5.8 volte maggiore rispetto ai soggetti con una prestazione fisica migliore ($> 68\%$ predetto). I parametri di funzione polmonare e l'età, inseriti nel modello multivariato, non rappresentavano invece fattori prognostici negativi indipendenti.

I risultati dello studio della Nixon sono stati confermati da uno studio canadese: un valore di $\text{VO}_2\text{max} < 32 \text{ mL/min/kg}$ è associato ad una mortalità del 60% in 7-8 anni in uno studio longitudinale⁹. Anche altri parametri del test cardio-polmonare possono avere significato prognostico: in soggetti in lista d'attesa per il trapianto un valore patologico dell'indice di riserva respiratoria misurato alla soglia anaerobica è predittivo di mortalità¹⁰. Questi dati raccolti nei pazienti con FC sono in linea con quanto già noto nell'insufficienza cardiaca e nella broncopneumopatia cronica ostruttiva: il test cardiopolmonare è utilizzato in tutti questi casi per studiare la gravità della malattia e perciò poter inserire in lista d'attesa per un trapianto d'organo i soggetti con limitate aspettative di vita¹¹.

La conoscenza della fisiopatologia durante esercizio ha anche consentito di dimostrare con il test cardiopolmonare che un allenamento all'esercizio può aumentare fisiologicamente la prestazione fisica e perciò il VO_2max : è soprattutto lo stimolo dell'allenamento sui muscoli scheletrici, che,

aumentandone la forza e la resistenza, consente di svolgere più lavoro prima del raggiungimento della soglia anaerobica e dei valori massimali. Ciò avviene senza modificare la limitazione ventilatoria e cardiocircolatoria, imposte dalle malattie, rispettivamente polmonari e cardio-circolatorie¹¹. L'allenamento allo sforzo è diventato perciò un caposaldo della riabilitazione respiratoria per il suo potenziale di incidere positivamente sulla prestazione fisica, tanto importante per la qualità di vita, ed anche sulla prognosi. Nell'ottica dell'allenamento allo sforzo, una valutazione della prestazione fisica massimale può essere realizzata anche con test più semplici come i test "da campo", come il test del cammino per 6 minuti o lo shuttle-test. Questi ultimi sono semplici ma hanno il limite di non poter monitorare i meccanismi fisiopatologici alla base della limitazione all'esercizio¹¹.

Dopo il 1992 e lo studio di Eitan Kerem una serie di studi clinici hanno esaminato la relazione tra diverse variabili cliniche e la prognosi: nessun parametro ha dimostrato di essere superiore in sensibilità e specificità agli altri considerati. Per una definizione prognostica è preferibile utilizzare una costellazione di parametri, che peraltro ha dimostrato di avere, come i singoli parametri, un valore predittivo positivo ancora piuttosto basso^{12,13}. Ancora molta ricerca è necessaria in questo ambito, non solo utilizzando l'analisi multivariata, ma anche identificando dei profili fenotipici da associare ad una diversa prognosi, come già avviene per altre patologie¹⁴. L'identificazione di un profilo prognostico individuale rappresenta la strada obbligata per personalizzare la terapia e per identificare il timing per il trapianto polmonare.

Bibliografia

1. Hall GL, Logie KM, Parson F, Schulzke SM, Nolan G, Murray C, Ranganathan S, Robinson P, Sly PD, Stick SM, on behalf of AREST CF. Air trapping on chest CT is associated with worse ventilation distribution in infants with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. PLoS ONE 2011; 6(8):e23932
2. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, Calder A, Price J, Carr SB, Shankar A, Stocks J, on behalf of the London Cystic Fibrosis Collaboration. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. Thorax 2011; 66:481-488
3. Linnane BM, Hall GL, Nolan G et al., on behalf of the Australian Respiratory Early Surveillance team for Cystic Fibrosis (AREST-CF). Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178:1238-44
4. Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, Byrnes CA, Carlin JB, Cheney J, Cooper PJ, Grimwood K, Moodie M, Robertson CF, Tiddens HA, for the ACFBAL Study Investigators. Effects of bronchoalveolar lavage-directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis. A randomized trial. JAMA 2011; 306:163-71
5. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, Murray CP, Stick SM, for the AREST CF Investigators. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. N Engl J Med 2013; 368:1963-70
6. Kerem E, Resiman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1992; 326:1187-91
7. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ, editors. Principles of exercise testing and interpretation. Including pathophysiology and clinical applications. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 1999
8. Orenstein DM, Higgins LW. Update on the role of exercise in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2005; 11:519-23
9. Pianosi A, LeBlanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. Thorax 2005; 60:50-54
10. Tantisira KG, Systrom DM, Ginns LL. An elevated breathing reserve index at the lactate threshold is a predictor of mortality in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:1629-33
11. Palange P, Ward SA, Carlsen K-H et al. ERS Task Force. Recommendation on the use of exercise testing in clinical practice. Eur Respir J 2007; 29:185-209
12. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol 2001; 153:345-52
13. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictor of 2-year mortality. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1550-55
14. Han MK, Augusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182:598-604

FISIOTERAPIA

Dott. Anna Brivio

*Coordinatore Fisioterapia Pediatrica
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*



“Mucus clearance with three chest physiotherapy regimes in cystic fibrosis: a comparison between postural drainage, PEP and physical exercise”

Lannefors L, Wollmer P.

Eur Respir J. 1992; 5(6):748-53

Abstract

The effects of three different regimes of chest physiotherapy were compared in this cross-over study. Mucus clearance was monitored in nine clinically stable cystic fibrosis (CF) patients. The patients performed: 1) postural drainage with thoracic expansion exercises + forced expiration technique (FET) in the left decubitus position; 2) positive expiratory pressure (PEP)-mask breathing + FET; and 3) physical exercise on a bicycle ergometer + FET. All treatments had the same duration and FET was standardized. Mucus clearance was assessed using a technique based on measurement of the elimination of inhaled radiolabelled particles. Mean clearance of tracer from the right lung by postural drainage, PEP and physical exercise was 18% (range 10-29%), 20% (12-43%), 16% (8-25%), respectively, and from the left lung 20% (8-42%), 15% (5-23%) and 13% (5-17%), respectively. The differences were not statistically significant. Surprisingly, postural drainage (PD) was the most effective technique in the left, dependent lung in 7 of the 9 patients.

Parole chiave

forced expiration technique; positive expiratory pressure; postural drainage; chest physiotherapy

“Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments”

Lannefors L, Button BM, McIlkvaime M.
J R Soc Med. 2004;97 Suppl 44: 8-25

Open access

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1308795/pdf/15239290.pdf>

Parole chiave

physiotherapy in infants; young children with cystic fibrosis

“Improving the ketchup bottle method with positive expiratory pressure, PEP, in cystic fibrosis”

Falk M, Kelstrup M, Andersen JB, Kinoshita T et al.

Eur J Respir Dis. 1984; 65(6): 423–432

Abstract

We studied the acute effects of 4 different chest physical therapy regimens using a randomised cross-over design in 14 patients with cystic fibrosis. Treatment A consisted of postural drainage, percussion and vibration; treatment B of postural drainage and periodic application of a face mask with positive expiratory pressure (PEP); treatment C of PEP in the sitting position; treatment D of the forced expiration technique in the sitting position. In terms of sputum expectorated, treatments B and C were superior to treatment D and especially to treatment A (p less than 0.05). Skin oxygen tension, PSO₂ was monitored continuously during and for 35 min after treatment. A substantial and prolonged decay in PSO₂ was observed during treatment A, quite different from other patterns seen. During and even following treatment C, an increase in PSO₂ was noted. PEP was well accepted by the patients, who preferred treatment C, and we suggest it is incorporated in chest physical therapy regimens if the therapeutic objective is to increase expectoration.

Parole chiave

chest physical therapy; positive expiratory pressure; postural drainage; skin oxygen tension

“Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis”

McIlwaine M, Button B, Dwan K

Cochrane Database Syst Rev. 2015; 6:CD003147

Abstract

Background: Chest physiotherapy is widely prescribed to assist the clearance of airway secretions in people with cystic fibrosis. Positive expiratory pressure (PEP) devices provide back pressure to the airways during expiration. This may improve clearance by building up gas behind mucus via collateral ventilation and by temporarily increasing functional residual capacity. Given the widespread use of PEP devices, there is a need to determine the evidence for their effect. This is an update of a previously published review.

Objectives: To determine the effectiveness and acceptability of PEP devices compared to other forms of physiotherapy as a means of improving mucus clearance and other outcomes in people with cystic fibrosis.

Search methods: We searched the Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Trials Register comprising of references identified from comprehensive electronic database searches and handsearches of relevant journals and abstract books of conference proceedings. The electronic database CINAHL was also searched from 1982 to 2013. Most recent search of the Group's Cystic Fibrosis Trial Register: 02 December 2014.

Selection criteria: Randomised controlled studies in which PEP was compared with any other form of physiotherapy in people with cystic fibrosis. This included, postural drainage and percussion, active cycle of breathing techniques, oscillating PEP devices, thoracic oscillating devices, bilevel positive airway pressure (BiPaP) and exercise. Studies also had to include one or more of the following outcomes: change in forced expiratory volume in one second; number of respiratory exacerbations; a direct measure of mucus clearance; weight of expectorated secretions; other pulmonary function parameters; a measure of exercise tolerance; ventilation scans; cost of intervention; and adherence to treatment.

Data collection and analysis: Three authors independently applied the inclusion and exclusion criteria to publications and assessed the risk of bias of the included studies.

Main results: A total of 26 studies (involving 733 participants) were included in the review. Eighteen studies involving 296 participants were cross-over in design. Data were not published in sufficient detail in most of these studies to perform any meta-analysis. These studies compared PEP to active cycle of breathing techniques (ACBT), autogenic drainage (AD), oral oscillating PEP devices, high frequency chest wall oscillation (HFCWO) and Bi level PEP devices (BiPaP) and exercise. Forced expiratory volume in one second was the review's primary outcome and the most frequently reported outcome in the studies. Single interven-

tions or series of treatments that continued for up to three months demonstrated no significant difference in effect between PEP and other methods of airway clearance on this outcome. However, long-term studies had equivocal or conflicting results regarding the effect on this outcome. A second primary outcome was the number of respiratory exacerbations. There was a lower exacerbation rate in participants using PEP compared to other techniques when used with a mask for at least one year. Participant preference was reported in 10 studies; and in all studies with an intervention period of at least one month, this was in favour of PEP. The results for the remaining outcome measures were not examined or reported in sufficient detail to provide any high-level evidence. The only reported adverse event was in a study where infants performing either PEP or postural drainage with percussion experienced some gastro-oesophageal reflux. This was more severe in the postural drainage with percussion group. Many studies had a risk of bias as they did not report how the randomisation sequence was either generated or concealed. Most studies reported the number of dropouts and also reported on all planned outcome measures.

Authors' conclusion: Following meta-analyses of the effects of PEP versus other airway clearance techniques on lung function and patient preference, this Cochrane review demonstrated that there was a significant reduction in pulmonary exacerbations in people using PEP compared to those using HFCWO in the study where exacerbation rate was a primary outcome measure. It is important to note, however, that there may be individual preferences with respect to airway clearance techniques and that each patient needs to be considered individually for the selection of their optimal treatment regimen in the short and long term, throughout life, as circumstances including developmental stages, pulmonary symptoms and lung function change over time. This also applies as conditions vary between baseline function and pulmonary exacerbations. However, meta-analysis in this Cochrane review has shown a significant reduction in pulmonary exacerbations in people using PEP in the few studies where exacerbation rate was a primary outcome measure.

Parole chiave

chest physiotherapy; positive expiratory pressure; autogenic drainage; postural drainage; bilevel positive airway pressure

“The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis”

Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SE, Doershuk CF

N Engl J Med. 1992; 327:1785-8

Abstract

Background: Previous studies have shown female sex, impaired pulmonary function, older age, malnutrition, and colonization of the respiratory tract with *Pseudomonas cepacia* to be associated with a poor prognosis in patients with cystic fibrosis. We sought to determine the prognostic value of exercise testing in addition to the other prognostic factors.

Methods: A total of 109 patients with cystic fibrosis, 7 to 35 years old, underwent pulmonary-function and exercise testing in the late 1970s. They were followed for eight years to determine the factors associated with subsequent mortality. Survival rates were calculated with standard life-table methods. Cox proportional-hazards regression models were used to determine crude relative risks of mortality and relative risks adjusted for age, sex, body-mass index, forced expiratory volume in one second (FEV1) end-tidal partial pressure of carbon dioxide (PCO2) at peak exercise, and oxygen consumption at peak exercise (VO2 peak).

Results: Patients with the highest levels of aerobic fitness (VO2 peak, ≥ 82 percent of predicted) had a survival rate of 83 percent at eight years, as compared with rates of 51 percent and 28 percent for patients with middle (VO2 peak, 59 to 81 percent of predicted) and lowest (VO2 peak, ≤ 58 percent of predicted) levels of fitness, respectively. After adjustment for other risk factors, patients with higher levels of aerobic fitness were more than three times as likely to survive than patients with lower levels of fitness. Colonization with *P. cepacia* was associated with a risk of dying that was increased fivefold. Age, sex, body-mass index, FEV1, and end-tidal PCO2 at peak exercise were not independently correlated with mortality.

Conclusions: Higher levels of aerobic fitness in patients with cystic fibrosis are associated with a significantly lower risk of dying. Although better aerobic fitness may simply be a marker for less severe illness, measurement of VO2 peak appears to be valuable for predicting prognosis. Further research is warranted to determine whether improving aerobic fitness through exercise programs will result in a better prognosis.

Parole chiave

pulmonary function; exercise testing; cardiovascular efficiency; ventilatory-muscle endurance; *pseudomonas cepacia*

Commento dell'autore

Dott. Anna Brivio

Coordinatore Fisioterapia Pediatrica

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Negli ultimi 20 anni si è verificato un notevole miglioramento dell'approccio terapeutico al paziente con Fibrosi Cistica (FC), e ciò ha portato a una significativa riduzione della mortalità. La malattia è caratterizzata da una notevole eterogeneità clinica, ma la compromissione polmonare è presente in più del 90% dei pazienti e rappresenta tutt'oggi la principale causa di morbidità e mortalità. Negli anni la FC ha assunto un aspetto diverso da quello che si era abituati a conoscere. Le nuove strategie assistenziali e l'evoluzione delle terapie, inclusa la possibilità del trapianto polmonare, hanno dimostrato la loro efficacia. Infatti, anche la popolazione con FC è mutata, oggi ci sono molti più adulti, ma ciò comporta la necessità di affrontare nuove complicanze tipiche di questa fascia di età.

Anche l'approccio fisioterapico ha cercato di stare al passo con questi cambiamenti e negli ultimi due decenni sono state sviluppate una serie di nuove tecniche.

In passato, l'obiettivo primario della fisioterapia per le persone affette da FC è stato quello di eliminare le secrezioni in eccesso e quindi ridurre i sintomi, ma con l'ottimizzazione delle cure, passando da una patologia prevalentemente pediatrica a una patologia anche dell'adulto, è emersa la necessità di modificare e ampliare l'intervento riabilitativo.

La sfida affrontata nell'individuare un nuovo approccio è stata quella di trovare un equilibrio tra il trattamento fisioterapico, necessario per mantenere lo stato di salute ottimale, e l'onere che il trattamento impone per garantire la possibilità di raggiungere una vita personale e professionale il più normale possibile.

Il termine "fisioterapia" oggi è utilizzato in un senso più ampio e comprende una combinazione di terapia inalatoria, tecniche di disostruzione delle vie aeree, esercizio fisico, ventilazione non invasiva, trattamento del dolore muscolo-scheletrico e di alcune complicanze emergenti come diabete, dolore muscolo-scheletrico, emottisi, epatopatia, pneumotorace, incontinenza urinaria, osteoporosi, neuropatie periferiche, artropatie, insufficienza renale, pancreatite e gravidanza.

Fino alla fine degli anni ottanta il drenaggio posturale è stato l'unico trattamento disponibile per favorire la clearance tracheobronchiale: la tecnica si basava sull'utilizzo della gravità come forza motrice per favorire la clearance mucociliare.

Sebbene il drenaggio posturale sia stato per anni il gold standard delle tecniche di disostruzione, è stato messo in discussione ipotizzando che l'incremento della clearance, che si osservava con la "chest physiotherapy", fosse determinato dalle variazioni dei flussi e dei volumi polmonari come conseguenza delle modificazioni regionali indotte dalla postura, piuttosto che dall'influenza diretta della forza di gravità sul muco. Nel 1992 il lavoro di Luise Lannefors¹, fisioterapista svedese, ha messo in discussione il ruolo della gravità ai fini della disostruzione, osservando le

conseguenze del mantenimento di una sola posizione di drenaggio in decubito laterale sinistro (postura per lobo medio), concludendo che il drenaggio è maggiore nel polmone antideclive in sette su nove pazienti. Questo è l'unico lavoro che distingue la clearance del polmone antideclive da quello declive, affermando che l'effetto della gravità sulla ventilazione polmonare regionale e sui volumi è maggiore rispetto all'effetto diretto della gravità sul muco. L'aumentare della fascia di età ha obbligato i fisioterapisti a valutare una diversità di approccio in base alle caratteristiche non solo cliniche ma anche anatomofisiologiche delle diverse fasce di età. Nel 2004 Lannefors e Button² evidenziavano come le tecniche disostruenti dell'adulto non siano applicabili in maniera speculare al bambino, ponendo l'accento sulla necessità di adeguare il trattamento in funzione dell'età e della condizione clinica, tenendo conto delle differenze anatomiche e dell'imaturità del sistema respiratorio.

Un'ulteriore svolta nella disostruzione del paziente con FC è stata data dall'introduzione delle tecniche a pressione positiva con l'utilizzo della PEP Mask³, che ha permesso di proporre tecniche efficaci e garanti di autonomia che non richiedessero l'ausilio di un care giver, per l'esecuzione del programma. Una recente Cochrane del 2015⁴ conferma che il trattamento con PEP Mask risulta più efficace nel ridurre il numero di riacutizzazioni, risultando inoltre più gradita dai pazienti quindi più facilmente inseribile in una routine di vita quotidiana.

L'esercizio fisico è un altro aspetto dell'intervento riabilitativo che ha visto negli ultimi anni un crescente interesse. L'esercizio è ora un elemento essenziale della gestione dei pazienti con FC. I programmi di esercizi aerobici si sono dimostrati efficaci per aumentare la forma fisica e la resistenza muscolare. È quindi importante fornire programmi di riallenamento allo sforzo e incremento dell'attività fisica in aggiunta al trattamento standard, per aumentare la qualità della vita e prolungare la sopravvivenza nei pazienti con fibrosi cistica.

Diversi studi hanno dimostrato gli effetti positivi dei programmi di esercizio in bambini e adulti affetti da fibrosi cistica. In particolare, l'aumento dell'attività fisica è stata associata a un miglioramento della capacità di esercizio, con una stabilizzazione e un miglioramento della funzione polmonare e della qualità della vita.

Già Nixon, in un articolo del 1992⁵ ("The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis" - *articolo commentato anche da Cesare Braggion*), pose l'enfasi sull'effetto dell'esercizio per rallentare il tasso di declino della funzione polmonare. L'attività fisica è stata inoltre associata a una diminuzione della mortalità. Gli attuali orientamenti per l'attività fisica per bambini e adulti sani sono applicabili anche ai pazienti con FC e sono spesso il punto di partenza per introdurre programmi personalizzati adeguati all'età e alla situazione clinica. L'attività fisica è oggi una parte integrante del trattamento standard dei pazienti con FC visti i molti benefici riscontrati, tra cui anche effetti positivi sulla densità minerale ossea e lo stato psicologico del soggetto. Questa evoluzione ha reso necessario un adeguamento delle competenze del fisioterapista che opera presso i centri FC; attualmente, sono presenti Linee Guida prodotte in Inghilterra ed una Consensus Australiana che descrivono gli ambiti di attività dei fisioterapisti, ma non descrivono le competenze specifiche che i fisioterapisti devono possedere in quest'ambito.

Il gruppo Professionale Fisioterapisti della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC) ha realizzato un documento che descrive le competenze che i fisioterapisti FC devono avere. I miglioramenti avvenuti negli ultimi anni grazie ai progressi della ricerca, che recente-

mente ha messo a disposizione farmaci in grado di intervenire su alcuni tipi di mutazione del gene CFTR, pongono l'obiettivo ai fisioterapisti di rendere sempre più efficaci le tecniche disponibili, utilizzandole al meglio, razionalizzandole al massimo, in un equilibrio tra il curare e il rendere le cure accettabili e realizzabili.

Bibliografia

1. Lannefors L, Wollmer P. Mucus clearance with three chest physiotherapy regimes in cystic fibrosis: a comparison between postural drainage, PEP and physical exercise. *Eur Respir J.* 1992 Jun;5(6):748-53.
2. Lannefors L, Button BM, McIlwaine M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments. *J R Soc Med.* 2004;97 Suppl 44:8-25.
3. Falk M, Kelstrup M, Andersen JB, Kinoshita T, Falk P, Stovring S, Gothgen I. Improving the ketchup bottle method with positive expiratory pressure, PEP, in cystic fibrosis. *Eur J Respir Dis* 1984; 65(6):423-432.
4. McIlwaine M, Button B, Dwan K. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 17;6:CD003147.
5. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992 Dec 17;327(25):1785-8.

TRAPIANTO

Prof. Federico Rea

*Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari
Divisione di Chirurgia Toracica, Università degli studi di Padova*

Dott. Marco Schiavon

*Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari
Divisione di Chirurgia Toracica, Università degli studi di Padova*



“Living-related donor lobectomy for bilateral lobar transplantation in patients with cystic fibrosis”

Cohen RG, Barr ML, Schenkel FA, DeMeester TR et al.

Ann Thorac Surg. 1994 Jun; 57(6):1423-7

Abstract

Donor lobectomy has been performed in 14 patients enabling 7 recipients with cystic fibrosis to undergo bilateral living-related lobar pulmonary transplantation. Donors included 11 patients, 2 brothers, and 1 uncle. Donor mean age was 43 years (range 24 to 55 years). Their mean height and weight was 170 cm (range, 169 to 180 cm) and 72.4 kg (range, 55 to 90 kg), respectively, compared with 161 cm (range, 140 to 175 cm) and 42.4 kg (range, 27 to 55 kg), respectively, in the recipient group. Donor pulmonary evaluation consisted of a history and physical examination, chest roentgenogram and computed tomographic scan, spirometry with arterial blood gas measurement, echocardiography, and perfusion scanning. From each pair of donors, one was selected for right lower lobectomy and the other for left lower lobectomy. Standard lobectomy techniques were modified to facilitate implantation and optimize preservation of the donor lobes. On the right side, the middle lobe was removed and discarded in the first three donors to provide an adequate cuff of pulmonary artery and bronchus for implantation. With increased experience, this has proved not to be necessary. There have been no deaths and no long-term complications in the donor group. Prolonged postoperative air leaks occurred in the 3 patients who underwent right lower and middle lobectomies. All donors have been able to resume their previous lifestyles. Living-related donor lobectomy provides an alternative to cadaveric organs in select patients in need of pulmonary transplantation.

Parole chiave

living lobar lung transplantation; pediatric pediants; donor complications

“Long term results of lung transplantation for cystic fibrosis”

Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, Bleiweis MS et al.

Eur J Cardiothorac Surg. 2002 Oct; 22(4):602-9

Abstract

Objectives: We reviewed our experience with lung transplant for cystic fibrosis (CF) over a 10-year period to identify factors influencing long-term survival.

Methods: One hundred and twenty-three patients with CF have undergone 131 lung transplant procedures at our institution; 114 have had bilateral sequential lung transplants (DLTX) and nine have had bilateral lower lobe transplants from living donors.

Three patients had retransplant for acute graft failure, and five had late retransplant for bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). Kaplan–Meier survival was calculated for the entire cohort and for subsets at higher risk of death to determine factors predicting a better outcome.

Results: Actuarial survival for the entire group of DLTX CF patients was 81% at 1 year, 59% at 5 years, and 38% at 10 years. Lobar transplant was associated with a poorer survival (37.5% at 1 and 5 years). Among DLTX patients, colonization with *Burkholderia cepacia* was present in 22 patients and was associated with poorer outcome (1- and 5-year survival 60 and 36% in *B. cepacia* patients vs. 86 and 64% in non-*cepacia* patients). DLTX patients younger than age 20 (n = 22) had a similar survival to patients age 20 or older (n=90). Being on a ventilator at the time of transplant was not associated with poorer survival (n=8). BOS affects increasing numbers of survivors with time.

Five CF patients have been retransplanted due to BOS with one operative death and 1-year survival of 60%.

Conclusions: DLTX has acceptable long term survival in CF adults and children with end stage disease. CF patients colonized with *B. cepacia* have a worse outcome but transplantation is still warranted.

Parole chiave

lung transplantation; infections; *burkholderia cepacia*

“Special considerations for patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation”

Hadjiliadis D

Chest. 2007 Apr; 131(4):1224-31

Abstract

This article reviews lung transplantation in patients with cystic fibrosis (CF). Lung transplantation is commonly utilized for patients with end-stage CF. There are several characteristics of CF that present unique challenges before and after lung transplantation. There is new information available that can be utilized to predict outcomes in patients with end-stage CF, and therefore can help in decisions of referral and listing for lung transplantation. The new lung allocation score, which allocates organs to patients who are on the lung transplant waiting list in the United States, presents new challenges and opportunities for patients with end-stage CF. In addition, the effect of the presence of microbiological flora prior to lung transplantation has been better linked to outcomes after lung transplantation. It is now known that, other than those patients harboring *Burkholderia cepacia* in their lungs before transplantation, most CF patients can undergo transplantation successfully. Nutrition remains an important issue among CF patients, and diabetes is a common problem after lung transplantation. In contrast, liver disease does not usually present major problems but, if it is severe, can necessitate liver and lung transplantation. Mechanical ventilation prior to transplantation might not be an absolute contraindication for CF patients. CF lung transplant recipients have good outcomes after lung transplantation compared with those of other lung transplant recipients. Quality of life is dramatically improved. However, they are still prone to common complications that all lung transplant recipients are prone to, including primary graft dysfunction, acute and chronic rejection, a variety of infections and malignancies, and renal failure.

Parole chiave

lung allocation score; bacterial colonization; recipient preparation

“Lung transplantation in cystic fibrosis-*primum non nocere?*”

Allen J, Visner G.

N Engl J Med. 2007 Nov 22; 357(21):2186-8

Open access

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe078179>

Parole chiave

pediatric patients; lung transplantation; waiting list

Commento degli autori

Prof. Federico Rea, Dott. Marco Schiavon

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari

Divisione di Chirurgia Toracica, Università degli studi di Padova

“Living-related donor lobectomy for bilateral lobar transplantation in patients with cystic fibrosis”

La scarsità di organi disponibili per trapianto polmonare, in particolare per riceventi pediatrici, ha portato i vari centri trapianti ad adottare tecniche differenti per poter aumentare il pool di donatori al fine di ridurre le liste di attesa per questa procedura e la conseguente mortalità pre-operatoria.

Tra queste strategie, oltre all'utilizzo di donatori cadaverici marginali, ritroviamo il ricorso alla donazione da vivente di lobi polmonari, introdotta per la prima volta nel 1993 dal gruppo di Starnes. In questa procedura, i lobi inferiori di due donatori compatibili vengono utilizzati bilateralmente in un ricevente di ridotte dimensioni.

Punti fondamentali del trapianto da donatore vivente risultano la sicurezza del donatore e la corretta procedura di lobectomia per permettere le anastomosi bronco-vascolari.

L'articolo di Cohen del 1994 si propone come pietra miliare in questo ambito in quanto primo report di sicurezza ed efficacia di questa tecnica trapiantologica, utilizzata in 7 pazienti riceventi affetti da fibrosi cistica. Gli autori riportano un ottimo outcome dei donatori in assenza di mortalità e morbidità a lungo termine con soli 3 casi di perdite aeree prolungate nei primi 3 casi. L'aumento dell'esperienza ha comportato un miglioramento della tecnica di lobectomia, evitando il ricorso alla lobectomia del medio a destra per incrementare la cuffia bronchiale e arteriosa e riducendo in tal modo le complicanze peri-operatorie prima riportate.

Sulla scorta di tali risultati il trapianto da donatore vivente si è confermata essere una plausibile e potenziale alternativa agli organi da cadavere in pazienti selezionati che necessitano di trapianto polmonare.

“Long term results of lung transplantation for cystic fibrosis”

Nel lavoro presentato nel 2002, Egan e colleghi analizzano la propria esperienza (1990-2001) di trapianto bipolmonare nel paziente affetto da fibrosi cistica (FC).

Il lavoro si presenta particolarmente importante in quanto è uno dei primi a valutare i risultati di una lunga attività trapiantologica. Oggetto particolare di attenzione nella revisione dell'attività di trapianto è stata l'influenza dell'età e della colonizzazione/infezione da parte di batteri multi o pan-resistenti al momento del trapianto sull'outcome. Nella casistica presentata 123 pazienti

sono stati sottoposti a 131 trapianti di polmone; 114 pazienti hanno ricevuto un trapianto bipolmonare sequenziale, 9 un trapianto lobare doppio da donatore vivente, 8 pazienti sono andati incontro a re-trapianto. Gli autori non hanno repertato alcuna differenza nella sopravvivenza in correlazione all'età al momento del trapianto, mentre le infezioni risultano al primo posto come causa di morte post-trapianto sia nell'immediato post-operatorio (dove di 6 decessi per infezione, due sono dovute a *B. Cepacia*, una a *Pseudomonas* e una è funginea) che a 1 anno dal trapianto (di 5 decessi per infezioni, tre sono virali, una da *B. Cepacia* e una funginea). Dopo più di 1 anno dal trapianto è invece la sindrome da bronchiolite obliterante a dar conto di quasi la metà dei decessi nei pazienti con FC.

Particolare menzione riguarda l'outcome dei pazienti affetti da *Burkholderia Cepacia* che risultano avere una sopravvivenza ad un anno minore (58%) rispetto a quella dei pazienti non affetti da tale patogeno (86%); tale dato di sopravvivenza, tuttavia, risulta sovrapponibile a quella di pazienti sottoposti a trapianto polmonare per altre patologie, quali l'ipertensione polmonare primitiva e la fibrosi polmonare idiopatica. I decessi post-trapianto nei pazienti affetti da *Burkholderia Cepacia*, inoltre, non sono sempre correlati alla presenza del patogeno ed è divenuto evidente come ad incidere sulle complicanze post-operatorie sia soprattutto la tipologia di ceppo batterico.

“Special considerations for patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation”

In questo articolo, presentato nel 2007, Hadjiliadis espone una revisione delle condizioni cliniche che possono influire sulla decisione di immettere in lista d'attesa e di sottoporre a trapianto polmonare il paziente affetto da fibrosi cistica (FC), dei fattori che determinano prognosi favorevole, e delle nuove prospettive per questa categoria di pazienti. Nel proporre al singolo paziente la migliore opzione terapeutica vanno tenuti in considerazione tutti i fattori prognostici, descritti in letteratura, in grado di influenzare l'outcome post-chirurgico; un altro strumento in grado di aiutare il clinico nella decisione e nel timing del trapianto di polmone è rappresentato dal Lung Allocation Score (LAS), che sarebbe in grado di assicurare ai pazienti, con il maggiore rischio di morte in lista d'attesa ed il maggiore margine di beneficio nel sottoporsi a trapianto, la precedenza nell'allocazione dell'organo. L'autore pone attenzione su un'importante questione: il LAS non tiene conto di alcuni fattori clinico-prognostici che sono specifici della patologia in esame (la FC) e li elenca corredandoli dei risultati disponibili nella letteratura. L'infezione/colonizzazione da parte di batteri è un fattore presente nella maggioranza dei paziente affetti da FC al momento dell'immissione in lista d'attesa e, mentre la presenza di batteri diversi dalla *Cepacia Burkholderia* non è da considerarsi controindicazione al trapianto, i pazienti infetti o colonizzati da tale microorganismo necessitano di essere valutati in centri di alta specializzazione. Anche le infezioni/colonizzazioni da parte di funghi o micobatteri possono influire sull'outcome, in particolare è mandatorio ogni sforzo per eradicare il *Mycobacterium Abscessus* prima del trapianto. Poiché i pazienti affetti da FC hanno speranza di vita sempre maggiore, il diabete mellito sta raggiungendo una prevalenza molto alta nei pazienti in attesa di trapianto polmonare; tale condizione non

deve essere considerata controindicazione al trapianto. Molti pazienti affetti da FC presentano, inoltre, problematiche del tratto gastrointestinale, che si possono presentare prima e dopo il trapianto (insufficienza pancreatica, sindrome dell'ostruzione intestinale distale, insufficienza epatica, cirrosi epatica); la sopravvivenza a lungo termine di questi pazienti non è dissimile rispetto a quella degli altri riceventi di trapianto polmonare. Analogamente la sinusite, patologia molto comune nei pazienti con FC, non modifica l'outcome post-trapianto. La malnutrizione è un fattore prognostico negativo per il paziente affetto da F e, anche se non esiste un cut-off che precluda il trapianto, un peso < 80% di quello ideale o un BMI < 17 possono essere considerati controindicazioni all'intervento. La presenza di osteoporosi sintomatica e di grado severo è controindicazione al trapianto. L'eventualità di trapianto polmonare nel paziente ventilato deve essere valutata per ogni singolo caso, poiché la ventilazione meccanica non è necessariamente controindicazione assoluta. Allo scopo di diminuire il numero dei pazienti che muoiono in lista d'attesa, per scarsità di polmoni disponibili al trapianto, può essere preso in considerazione il trapianto da vivente, che permette di impiantare su un ricevente di piccole dimensioni due lobi polmonari ottenuti da altrettanti donatori.

“Lung transplantation in cystic fibrosis-primum non nocere?”

Un ambito molto importante della trapiantologia per i pazienti affetti da fibrosi cistica riguarda il campo pediatrico, in particolare il vantaggio in termini di sopravvivenza per questa categoria di pazienti.

L'articolo di Allen e Visner si pone come commento editoriale allo studio di efficacia del trapianto di polmone focalizzato su pazienti pediatriche con fibrosi cistica di Liou e colleghi del Novembre 2007: “Lung Transplantation and survival in children with cystic fibrosis”.

Tale lavoro aveva suscitato notevoli polemiche seguite alla sua pubblicazione in quanto, sulla base di una analisi retrospettiva, gli autori concludevano che la procedura trapiantologica garantiva un prolungamento della sopravvivenza in una ristretta percentuale di pazienti (<1%), se confrontata con i soggetti in lista di attesa mediante la creazione di un modello di sopravvivenza multivariata.

Il commento di Allen focalizza alcuni punti di tale lavoro evidenziandone le criticità, al fine di conciliare tali dati con la percezione di efficacia della procedura da parte della comunità trapiantologica.

Tra le problematiche rilevate, due in particolare si presentano come di primaria importanza: le caratteristiche funzionali dei pazienti che giungono al trapianto e la valutazione della qualità di vita.

Per quanto riguarda il primo punto, Allen e Visner pongono la questione se i pazienti che arrivano alla necessità del trapianto possano presentarsi in condizioni respiratorie e generali peggiori dei soggetti in lista di attesa.

Infatti, come sottolineato anche nell'editoriale, la presa in carico presso i centri trapianto di questi bambini porta, tramite regimi dietetici e riabilitazione respiratoria, ad un miglioramento delle condizioni funzionali del paziente, spesso con differimento temporale del trapianto, che viene a

considerarsi allorquando le condizioni si aggravano. Se si aggiunge poi che lo studio di Liou fa riferimento temporalmente al precedente sistema di gestione della lista di attesa negli Stati Uniti, si intuisce come tali soggetti potessero ritardare ulteriormente il trapianto a favore di pazienti da maggior tempo in lista, con conseguente peggioramento dell'outcome post-operatorio. Pertanto, gli autori suggeriscono che le conclusioni basate sul vecchio sistema di assegnazione UNOS potrebbero non essere applicabili nel sistema attuale.

Inoltre, il lavoro di Liou presenta dati limitati inerenti alla valutazione della qualità, utilizzando le complicanze mediche e il numero di giorni di ospedalizzazione prima e dopo il trapianto come informazioni surrogate. Tra queste, solo il numero di giorni di ospedalizzazione tende a diminuire dopo il trapianto, anche se gli autori evidenziano come le complicazioni mediche possano non rispecchiare la qualità della vita, in quanto non vengono ovviamente considerati altri importanti parametri come sintomi, limitazioni dell'attività fisica e aspetti emotivi e relazionali.

Pertanto, gli stessi suggeriscono come studi futuri in quest'ambito dovrebbero necessariamente incorporare valutazioni e strumenti di misura della qualità della vita più completi, così come documentare l'adesione del paziente alle prescrizioni mediche, soprattutto post-trapianto, in quanto in grado di influenzare profondamente la sopravvivenza.



MICROBIOLOGIA

Dott. Giovanni Taccetti

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

“Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment”

Valerius NH, Koch C, Hoiby N

Lancet. 1991; 338 (8769):725-726

Abstract

To assess whether chronic pulmonary colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis is preventable, 26 patients who had never received anti-*pseudomonas* chemotherapy were randomly allocated to groups receiving either no anti-*pseudomonas* chemotherapy or oral ciprofloxacin and aerosol inhalations of colistin twice daily for 3 weeks, whenever *Ps aeruginosa* was isolated from routine sputum cultures. During the 27 months of the trial, infection with *Ps aeruginosa* became chronic in significantly fewer treated than untreated subjects (2 [14%] vs 7 [58%]; p less than 0.05) and there were significantly fewer *Ps aeruginosa* isolates in routine sputum cultures in the treated group (49/214 [23%] vs 64/158 [41%]; $p = 0.0006$). Thus, chronic colonisation with *Ps aeruginosa* can be prevented in cystic fibrosis by early institution of anti-*pseudomonas* chemotherapy.

Parole chiave

chronic pulmonary colonisation; *pseudomonas aeruginosa*; ciprofloxacin

“Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis”

Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL

N Engl J Med. 1999; 340: 23-30

Abstract

Background and Methods: We conducted two multicenter, double-blind, placebo-controlled trials of intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. A total of 520 patients (mean age, 21 years) were randomly assigned to receive either 300 mg of inhaled tobramycin or placebo twice daily for four weeks, followed by four weeks with no study drug. Patients received treatment or placebo in three on-off cycles for a total of 24 weeks. The end points included pulmonary function, the density of *P. aeruginosa* in sputum, and hospitalization.

Results: The patients treated with inhaled tobramycin had an average increase in forced expiratory volume in one second (FEV1) of 10 percent at week 20 as compared with week 0, whereas the patients receiving placebo had a 2 percent decline in FEV1 ($P < 0.001$). In the tobramycin group, the density of *P. aeruginosa* decreased by an average of 0.8 log₁₀ colony-forming units (CFU) per gram of expectorated sputum from week 0 to week 20, as compared with an increase of 0.3 log₁₀ CFU per gram in the placebo group ($P < 0.001$). The patients in the tobramycin group were 26 percent (95 percent confidence interval, 2 to 43 percent) less likely to be hospitalized than those in the placebo group. Inhaled tobramycin was not associated with detectable ototoxic or nephrotoxic effects or with accumulation of the drug in serum. The proportion of patients with *P. aeruginosa* isolates for which the minimal inhibitory concentration of tobramycin was 8 microg per milliliter or higher increased from 25 percent at week 0 to 32 percent at week 24 in the tobramycin group, as compared with a decrease from 20 percent at week 0 to 17 percent at week 24 in the placebo group.

Conclusions: In a 24-week study of patients with cystic fibrosis, intermittent administration of inhaled tobramycin was well tolerated and improved pulmonary function, decreased the density of *P. aeruginosa* in sputum, and decreased the risk of hospitalization.

Parole chiave

tobramycin; *pseudomonas aeruginosa*; forced expiratory volume; chronic suppressive therapy

Commento dell'autore

Dott. Giovanni Taccetti

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

L'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) è una delle principali cause di morbidità e mortalità in pazienti con FC.

Lo studio randomizzato di Valerius et al. (Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. Lancet 1991; 338: 725-726) è una delle più convincenti esperienze pubblicate in letteratura per evitare l'infezione cronica trattando il germe patogeno nelle fasi iniziali dell'infezione. Il trial ha confrontato il trattamento con ciprofloxacina orale/colistina per via inalatoria per 3 settimane versus placebo in pazienti con infezione iniziale da Pa. Alla fine dello studio il numero di pazienti che aveva sviluppato infezione cronica nel gruppo di pazienti randomizzati a braccio attivo era nettamente ridotto rispetto al braccio osservazionale. Veniva così dimostrato in modo convincente che l'intervento precoce era in grado di ritardare la cronicizzazione dell'infezione.

Questo studio ha concentrato l'attenzione non solo sull'intervento precoce, che è in grado di determinare la clearance del patogeno in un'elevata percentuale di casi, ma anche sulla necessità di attuare un regolare monitoraggio microbiologico per poter intercettare quanto prima Pa nelle vie aeree dei pazienti.

I risultati raggiunti dallo studio di Valerius e colleghi hanno contribuito a includere l'eradicazione nello standard di cura dei pazienti con FC, stimolando la ricerca medica su studi comparativi per individuare i protocolli più efficaci. Dopo più di 20 anni dallo studio, l'intervento nelle fasi iniziali dell'infezione è una delle strategie migliori nell'approccio al paziente con FC. Vari schemi di trattamento sono oggi a disposizione, tutti egualmente efficaci purché iniziati tempestivamente. Anche se non è stato ancora individuato un gold standard per il trattamento eradicante, la prevalenza dell'infezione cronica da Pa è oggi diminuita in maniera consistente nell'età pediatrica e negli adulti, con evidenti benefici per un gran numero di pazienti.

Sempre nell'ottica di ridurre gli effetti negativi di Pa, questa volta in pazienti già cronicamente infettati dal germe, uno studio che ha portato ad un deciso cambiamento delle strategie di cura della FC è quello relativo alla somministrazione di tobramicina per via inalatoria in modo intermittente ai pazienti fibrocistici (Ramsey B et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1999; 340: 23-30 - *articolo commentato anche da Barbara Messori*).

Fino al momento dello studio veniva infatti dibattuto se fosse più efficace eseguire un trattamento cronico soppressivo con antibiotici per via parenterale con cadenza trimestrale, oppure trattare i pazienti per via parenterale solamente in caso di esacerbazioni. Su queste posizioni, per le molte problematiche legate all'efficacia del trattamento, al suo costo e alla possibilità di effetti

indesiderati, si era sviluppato un acceso dibattito fra la scuola danese (a favore della prima strategia di intervento) e la scuola nord-americana (in favore della seconda modalità di trattamento). La disponibilità di una formulazione di antibiotico specifica per la somministrazione per via inalatoria e i risultati di questo trial policentrico hanno aperto la strada a una nuova modalità di intervento, ben tollerata dal paziente, con effetti rilevanti sulla riduzione del declino del FEV1 nel tempo e in grado di determinare una diminuzione del rischio di ospedalizzazione.

La terapia cronica soppressiva nei confronti di Pa è diventata così più semplice da eseguire e molto meglio accettata dal paziente. Da allora è iniziata la produzione di altri prodotti specifici a base di antibiotici somministrabili per via inalatoria. Oggi sono a disposizione un numero consistente di molecole e varie specialità, tutte in grado di contrastare efficacemente la fase di cronicità dell'infezione da Pa. Come conseguenza di questo studio, le aspettative e la qualità di vita dei pazienti con FC infettati cronicamente da Pa appaiono decisamente migliorate.

MALATTIA GASTROINTESTINALE

Dott. Vincenzina Lucidi

*UOC di Fibrosi Cistica
Dipartimento Pediatrie Specialistiche
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma*



“A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto”

Corey M, Mc Laughlin FJ, Williams M, Levison H et al.

J Clin Epidemiol. 1988; 41(6): 583-591

Abstract

Two cystic fibrosis (CF) clinic populations of similar size and age distribution were compared with respect to growth, pulmonary function, and survival. Height and weight measurements were made on 499 patients in Boston (mean $\pm$ SD age 15.9 $\pm$ 9.6, range 1 month to 45 years) and on 534 patients in Toronto (mean $\pm$ SD age 15.2 $\pm$ 8.3, range 1 month to 43 years). Males constituted 57% in the Boston group, 58% in Toronto. Pulmonary function test results were recorded for 64% of the Boston patients and 77% of the Toronto patients. Survival curves for the period 1972-1981 generated by the CF Patient Registry were compared. Patients in Boston tended to be shorter than patients in Toronto. This pattern was seen in both sexes in the 10-20 year age groups. Toronto males also weighed more than Boston males. Mean forced expiratory volume in one second (FEV1) was not different in Boston and Toronto CF patients whether expressed as a percent of predicted or in litres by age groups. Median age of survival in Boston was 21 years, in Toronto 30, the two curves showing a marked separation from age 10. Although progressive pulmonary disease is the major cause of mortality in cystic fibrosis, the differences in growth and survival in these two patient groups, with very similar age-specific pulmonary function, suggest further examination of nutritional guidance and intervention in CF, especially regarding the traditional restriction of dietary fat.

Parole chiave

pulmonary function; expiratory volume; progressive pulmonary disease

“Decline of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis patients with pancreatic sufficiency”

Couper RT, Corey M, Moore DJ, Fisher LJ et al.

Pediatr Res. 1992; 32(2): 179-182

Abstract

Patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency were investigated for evidence of progressive pancreatic disease. From a cohort of 630 patients, 20 pancreatic-sufficient patients became pancreatic insufficient after an average duration of 5.6 y (range 0.6-20.6 y) from diagnosis. Among 54 patients documented to be pancreatic sufficient by direct pancreatic stimulation test, 47 remained pancreatic sufficient and seven developed pancreatic insufficiency. The patients who ultimately developed pancreatic insufficiency were younger and had greatly reduced outputs of enzyme, fluid, and electrolytes. Those who remained pancreatic sufficient showed enzyme secretion close to or within the non-cystic fibrosis control range. Twenty of these patients underwent a second pancreatic stimulation test after an average interval of 4 y (range 1.3-6.2 y). No significant alteration in enzyme, fluid, or electrolyte output was seen in the patients who remained pancreatic sufficient, but there was further reduction in enzyme and fluid output in the patients who developed pancreatic failure. In conclusion, the majority of pancreatic-sufficient patients with pancreatic enzyme secretion within the control range showed no deterioration of function over an extended time period. However, a small number of pancreatic-sufficient patients with reduced enzyme and fluid secretion are at risk of pancreatic failure.

Parole chiave

pancreatic function; epithelial electrolyte permeability

“Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas”

Ahmed N, Corey M, Forstner G, Zielinski J et al.

Gut. 2003; 52(8): 1159-1164

Abstract

Background and aims: We tested the hypothesis that the actual or predicted consequences of mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene correlate with the pancreatic phenotype and with measures of quantitative exocrine pancreatic function.

Methods: We assessed 742 patients with cystic fibrosis for whom genotype and clinical data were available. At diagnosis, 610 were pancreatic insufficient, 110 were pancreatic sufficient, and 22 pancreatic sufficient patients progressed to pancreatic insufficiency after diagnosis.

Results: We identified mutations on both alleles in 633 patients (85.3%), on one allele in 95 (12.8%), and on neither allele in 14 (1.9%). Seventy six different mutations were identified. The most common mutation was DeltaF508 (71.3%) followed by G551D (2.9%), G542X (2.3%), 621+1G-->T (1.2%), and W1282X (1.2%). Patients were categorized into five classes according to the predicted functional consequences of each mutation. Over 95% of patients with severe class I, II and III mutations were pancreatic insufficient or progressed to pancreatic insufficiency. In contrast, patients with mild class IV and V mutations were consistently pancreatic sufficient. In all but four cases each genotype correlated exclusively with the pancreatic phenotype. Quantitative data of acinar and ductular secretion were available in 93 patients. Patients with mutations belonging to classes I, II, and III had greatly reduced acinar and ductular function compared with those with class IV or V mutations.

Conclusion: The predicted or known functional consequences of specific mutant alleles correlate with the severity of pancreatic disease in cystic fibrosis.

Parole chiave

cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations; pancreatic disease; acinar and ductular function

Commento dell'autore

Dott. Vincenzina Lucidi

*UOC di Fibrosi Cistica, Dipartimento Pediatrie Specialistiche
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma*

“A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto”

Erano gli anni 1980 e, nonostante l'incremento significativo della sopravvivenza dei pazienti con FC rispetto a 40 anni prima in cui la Anderson (1938-40) riconosceva questa nuova entità clinica, almeno il 15-20% dei pazienti con FC moriva prima del compimento del decimo anno di vita a causa di complicanze respiratorie e gastrointestinali. Già allora il clinico poteva identificare attraverso il test del sudore pazienti FC con espressione più lieve di malattia che raggiungevano l'età adulta, a conferma della enorme variabilità clinica della malattia FC. America del nord e Canada condividevano da tempo lo stesso Registro di malattia coordinato dalla CF Foundation: da almeno 10 anni la comparazione epidemiologica della sopravvivenza dei pazienti dimostrava una maggiore sopravvivenza dei pazienti canadesi rispetto ai centri nordamericani. Nella pubblicazione dell'88, studio di prevalenza tra due casistiche di centri di cura importanti, Toronto e Boston, con l'obiettivo di definire i parametri clinici della popolazione con FC, dal 1972 al 1981 (altezza, peso, età, sesso, PFR, età alla diagnosi, origini etniche, età alla morte, stato socio-economico in base all'area di residenza della famiglia), emergeva una differenza statisticamente significativa della sopravvivenza. I due centri da tempo avevano condiviso lo stesso modello di trattamento farmacologico e di follow-up preventivo, compresa l'educazione del paziente e della famiglia alle cure domiciliari. I pazienti persi al follow-up da un anno venivano esclusi dai dati di sopravvivenza. I due gruppi di pazienti seguiti a Boston (Children Hospital) e a Toronto (Hospital for Sick Children-HSC) mostravano un numero di casi sovrapponibili nella percentuale maschi/femmine, in età media ($15.9 \pm 9.6 / 15.2 \pm 8.3$) e per l'età alla diagnosi (3.1 ± 4.9 vs 3.1 ± 5.1). L'età mediana di sopravvivenza a Toronto risultava di 30 anni, a Boston di 21 anni. La differenza più significativa si riscontrava in età adolescenziale (8-15 anni) e il secondo parametro significativo era la statura (pazienti di Boston più bassi di quelli di Toronto) ed il peso (differenza di 10 percentili nella casistica di Toronto rispetto a Boston, 43th vs 35th). Dato interessante le prove di funzionalità respiratoria tra i due gruppi. La ricerca di una motivazione epidemiologicamente valida e significativa a questa sostanziale differenza nella sopravvivenza, pur in assenza di una migliore funzionalità respiratoria tra i pazienti dei due centri, dimostrò che esisteva una differenza importante nell'approccio nutrizionale e nella supplementazione enzimatica tra i due centri di cura: una dieta ricca di lipidi con maggiore numero di enzimi somministrati a ogni pasto a Toronto, mentre a Boston una dieta molto restrittiva in grassi per limitare i sintomi gastrointestinali. Quindi, il miglioramento della statura e della nutrizione aveva contribuito alla maggiore

sopravvivenza dei pazienti di Toronto.

Successivamente negli anni, gli studi epidemiologici della CFF rafforzavano con forti evidenze scientifiche che lo stato nutrizionale (e l'altezza) del paziente correlava con la sopravvivenza e che il gold standard del peso per raggiungere questo obiettivo è il 50° percentile del BMI tra i 2 e 18 anni ed un BMI assoluto superiore a 24 per gli adulti.

“Decline of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis patients with pancreatic sufficiency”

Quando nel 1938 la FC fu riconosciuta per la prima volta come nuova entità clinica, i pazienti morivano tutti per una grave malnutrizione causata dall'insufficienza pancreatica. Nel 1950 alcuni clinici segnalavano per la prima volta in una pubblicazione la presenza di pazienti affetti da FC con un incompleto deficit di enzimi pancreatici (*Gibbs GE et al. 1950 “Incomplete pancreatic deficiency in CF. Pediatrics 37:380-385*) sufficienti per digerire il cibo introdotto senza segni clinici di malnutrizione e malassorbimento. Coniarono il termine di “FC con sufficienza pancreatica”. Nel 1975 Shwachman insieme a Lebenthal già descrivevano come complicanza dei pazienti affetti da FC con normale presenza di enzimi pancreatici lo sviluppo di pancreatiti acute ricorrenti. Attraverso studi clinici epidemiologici, molti anni dopo, si definì la percentuale (molto bassa, circa 15%) dei pazienti affetti da FC con sufficienza pancreatica (Gaskin et al J Pediatr 1982, 100:857-862), ipotizzando che la sufficienza e l'insufficienza fossero quadri clinici di malattia FC differenti, ben definiti e non mutabili nella storia naturale dei pazienti. Già allora era nota l'importanza sulla prognosi della presenza di sufficienza pancreatica.

Con l'introduzione dello screening neonatale e la diagnosi precoce di malattia FC aumentava la percentuale di pazienti con sufficienza pancreatica (38%), e si ipotizzò (Waters DL et al. NEJM 1990, 322:303-308) che la sufficienza e l'insufficienza potessero essere tappe di uno stadio differente nell'evoluzione del danno d'organo, che oggi possiamo dire geneticamente determinato. Fino ad allora, però, nessuno era stato in grado di dimostrare l'evoluzione o meglio l'involutione longitudinale della funzione esocrina pancreatica nella storia naturale della FC.

Infatti, la pubblicazione del 1992 di Peter Durie dimostrava per la prima volta con uno studio prospettico di 5.6 aa, su una coorte di 630 pazienti in follow-up presso il Sick Children di Toronto, che 20 pazienti con FC sufficienti pancreatici (range di età 0.6-20.6), avevano sviluppato progressivamente insufficienza pancreatica con comparsa di sintomi da malassorbimento. Lo studio usava una combinazione di test validati per monitorizzare la progressione di malattia pancreatica come il coefficiente di assorbimento dei grassi sulla raccolta feci di 72 ore, ma soprattutto introduceva il test di stimolo con secretina-colecistochinina a cui seguiva la raccolta a livello duodenale dei secreti pancreatici per il dosaggio di bicarbonati, colipasi, lipasi ed attività triptica. I test ripetuti longitudinalmente dimostravano, in alcuni pazienti con sufficienza pancreatica, la riduzione nel tempo della secrezione pancreatica esocrina. I pazienti più a rischio di insufficienza erano quelli con ridotto output al primo test di stimolo esocrino pancreatico, con evidenza di riduzione sia della componente fluida che della quantità enzimatica secreta. Si dimostrava l'ampia variabilità funzionale pancreatica negli FC e la variabile velocità di involuzione secretiva acinare

del pancreas esocrino nei 20 pazienti che da sufficienti erano diventati insufficienti pancreatici. Gli autori sottolineavano in assenza di screening neonatale, il rischio di diagnosi tardiva di FC in pazienti senza insufficienza pancreatica e le possibili complicanze cliniche soprattutto respiratorie sul bambino. Si dimostrava la notevole riserva funzionale esocrina del pancreas rispetto ai fabbisogni digestivi per l'assenza di sintomi riferibili a quadri di malassorbimento anche in corso di riduzione significativa della secrezione enzimatica. Oggi sappiamo che è necessaria una riduzione pari a meno del 2% del normale output di enzimi per esprimere un bilancio patologico dei grassi. Si sottolineava il possibile ruolo delle mutazioni del gene, anche se allora ne erano state identificate meno di 10.

Peccato che in questo studio i dati dei 20 pazienti che avevano sviluppato insufficienza pancreatica non furono correlati con l'evoluzione del danno polmonare nello stesso periodo di tempo. Questo dato avrebbe potuto anticipare la teoria della Prof.ssa Borowitz, che dimostra come l'apparato gastrointestinale e l'apparato respiratorio subiscano a causa del CFTR lo stesso processo involutivo con infiammazione, ispessimento mucoso e colonizzazione batterica (Keely et al., *Mucosal Immunol* 2002).

“Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas”

Gli autori dimostrano per la prima volta che nei pazienti con FC il differente fenotipo pancreatico è strettamente correlato al genotipo CFTR di cui sono portatori e che le mutazioni di questo gene hanno una stretta correlazione con le misurazioni quantitative e qualitative del succo pancreatico prodotto. Il 99% dei pazienti omozigoti o eterozigoti composti per le mutazioni di classe I, II e III (completa perdita della funzionalità del CFTR dovuta da due mutazioni importanti su entrambi gli alleli) risultano essere insufficienti pancreatici alla diagnosi (528/557) o subito dopo la diagnosi. Solo 5 pazienti con mutazioni di classe I, II e III avevano una sufficienza pancreatica alla diagnosi. I pazienti con mutazioni appartenenti alla classe IV e V (riserva acinare e duttale in parte conservata) risultavano essere tutti sufficienti pancreatici. Solo un paziente con mutazione di classe IV, la I1234V, aveva sviluppato a 25 anni una insufficienza pancreatica post pancreatiti ricorrenti. Questi dati venivano confermati con lo studio funzionale quantitativo e qualitativo del succo pancreatico post infusione di secretina-colecistochinina e con il dosaggio della steatorrea su feci e del tripsinogeno cationico su siero. I pazienti omozigoti o eterozigoti composti con mutazioni di classe I, II e III mostravano un severo danno acinare pancreatico con lipasi e colipasi marcatamente deficitarie e riduzione significativa della funzione duttale, espressa dalla riduzione di liquidi, elettroliti e bicarbonati. Viceversa nei pazienti con mutazioni di classe IV e V i risultati della funzione acinare erano molto variabili ma mostravano dosaggi enzimatici aumentati rispetto agli insufficienti pancreatici (sempre nel range di normalità). Un'osservazione molto interessante riguardava i sufficienti pancreatici (SP) diventati insufficienti (IP) durante il follow-up: negli IP l'output acinare variava dallo 0% al 18% rispetto al range di riferimento, quindi comunque patologico fin dall'inizio. Già allora gli AA ipotizzavano che la variabile compromissione funzionale pancreatica dei pazienti con mutazioni di classe IV e V poteva essere de-

terminata da processi flogistici tipo pancreatiti acute ricorrenti. Oggi sappiamo che è il processo infiammatorio cronico pancreatico a determinare l'evoluzione del danno fibrotico dell'organo e quindi la sua insufficienza funzionale. È già dimostrato inoltre che in alcuni pazienti con FC possono coesistere altri geni causa di pancreatite, come il PRSS1, lo SPINK1, etc. che concorrono ed aggravano l'evoluzione infiammatoria/fibrotica del parenchima pancreatico.

Bibliografia

- Gibbs GE, Bostick WL, Smith PM 1950 Incomplete pancreatic deficiency in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* 37:380-385
- Shwachman H, Lebenthal E, Khaw K-T 1975 Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics* 55:86-95
- Gaskin K, Durie P, Corey M, Wei P, Forstner G 1982 Evidence for a primary defect of pancreatic bicarbonate secretion in cystic fibrosis. *Pediatr Res* 16:554-557
- Waters DL, Dorney SFA, Gaskin KJ, Grauca MA, O'Halloran M, Wilcken B 1990 Pancreatic function in infants identified as cystic fibrosis in a neonatal screening program. *N Engl J Med* 322:303-308

EPATOPATIA

Prof. Carla Colombo

*Università degli Studi di Milano
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*



“Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome”

Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A et al.

Hepatology. 2002 Dec; 36(6):1374-82

Abstract

Incidence of liver disease (LD) associated with cystic fibrosis (CF) and its clinical characterization still is unsettled. We have assessed prospectively the incidence and risk factors of this complication, and its impact on the clinical course of CF. Between 1980 and 1990, we enrolled 177 CF patients without LD in a systematic clinical, laboratory, ultrasonography screening program of at least a 10-year duration. During a 14-year median follow-up (2,432 patient-years), 48 patients developed LD, with cirrhosis already present in 5. Incidence rate (number of cases per 100 patient-years) was 1.8% (95% confidence interval: 1.3-2.4), with sharp decline after the age of 10 years and higher risk in patients with a history of meconium ileus (incidence rate ratio, 5.5; 2.7-11), male sex (2.5; 1.3-4.9), or severe mutations (2.4; 1.2-4.8) at multivariate analysis. Incidence of cirrhosis was 4.5% (2.3-7.8) during a median period of 5 years from diagnosis of liver disease. Among the 17 cirrhotic patients, 13 developed portal hypertension, 4 developed esophageal varices, 1 developed liver decompensation requiring liver transplantation. Development of LD did not condition different mortality (death rate ratio, 0.4; 0.1-1.5) or higher incidence of other clinically relevant outcomes. In conclusion, LD is a relatively frequent and early complication of CF, whose detection should be focused at the first life decade in patients with history of meconium ileus, male sex, or severe genotype. Although LD does not condition a different clinical course of CF, in some patients it may progress rapidly and require liver transplantation.

Parole chiave

incidence of liver disease associated with CF; liver disease in cystic fibrosis

“Effects of ursodeoxycholic acid therapy for liver disease associated with cystic fibrosis”

Colombo C, Setchell KD, Podda M, Crosignani A et al.

J Pediatr. 1990 Sep; 117(3):482-9

Abstract

The hydrophilic bile acid ursodeoxycholic acid (UDCA) has recently been shown to improve indexes of liver function in adult patients with various liver diseases. The clinical and biochemical responses to UDCA administration (10 to 15 mg/kg body weight per day) were therefore investigated in nine patients with cystic fibrosis and evidence of liver disease. All patients were receiving pancreatic enzymes and taurine supplementation. Liver function tests were done and serum bile acid concentrations and biliary bile acid composition were determined before and during UDCA therapy; fat balance studies and fecal bile acid excretion were carried out before and 6 months after UDCA treatment. After 2 months of bile acid therapy, biliary bile acid composition was enriched in UDCA from approximately 5% before treatment to 25%, at the expense of cholic and chenodeoxycholic acids, thus making the pool more hydrophilic. This enrichment is lower than that reported for adults with chronic liver diseases. Serum concentrations of UDCA increased significantly but variably. UDCA became the predominant fecal bile acid excreted (12% to 67%), indicating a variable absorption of the administered bile acid. Liver function improved in all patients after 2 to 6 months of therapy, although the degree of improvement (aspartate aminotransferase, -34%; alanine aminotransferase, -41%; gamma-glutamyltranspeptidase, -41% alkaline phosphatase, -19%) was lower than that observed in adults with chronic liver diseases. Mean coefficient of fat absorption and growth rate were, on average, unaffected by UDCA therapy, although an improvement was noted for three patients with greater severity of steatorrhea. The study indicates that UDCA can be used safely in this patient population but that higher doses of UDCA may be of greater benefit in the treatment of the liver disease associated with cystic fibrosis.

Parole chiave

ursodeoxycholic acid therapy; liver disease associated with cystic fibrosis

“A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease”

Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B

Hepatology. 1998 Jan; 27(1):166-74

Abstract

The efficacy of 2 years of treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) in cystic fibrosis (CF)-associated liver disease was evaluated by liver biopsies and liver function tests in 10 patients aged 8 to 28 years. The metabolism of UDCA was investigated by analysis of urinary bile acids with fast atom bombardment mass spectrometry (FABMS) and gas-liquid chromatography-mass spectrometry. Eight patients responded with normalization of liver function tests (LFT) and all with decreased serum levels of immunoglobulin G (IgG). Blind evaluation of liver biopsies indicated improved liver morphology with less inflammation and/or bile duct proliferation than before treatment with UDCA in 7 patients. Only 1 patient had signs of progression of clinical liver disease. The proportion of UDCA and isoUDCA in urine varied, but increased during treatment from a mean (median) of approximately 4% (3%) to 40% (40%) of total bile acids. The increase was not related to LFT. The secondary bile acids, such as lithocholic acid (LCA) and deoxycholic acid (DCA), did not increase significantly. The excretion pattern of glycosidic conjugates of UDCA and its metabolites was similar to that found in healthy individuals, UDCA and isoUDCA being mainly excreted in conjugation with N-acetylglucosamine. This study shows that UDCA modulates inflammation in CF-associated liver disease and indicates improvement of liver morphology during 2 years of treatment.

Parole chiave

liver morphology in CF associated liver disease; effect of ursodeoxycholic

“Cystic fibrosis liver disease: to transplant or not to transplant?”

Nash KL, Collier JD, French J, McKeon D et al.

Am J Transplant. 2008 Jan; 8(1):162-9

Abstract

Biliary cirrhosis complicates some adults with cystic fibrosis (CF) and may require transplantation. Cardio-respiratory disease severity varies such that patients may require liver transplantation, heart/lung/liver (triple) grafts or may be too ill for any procedure. A 15-year experience of adults with CF-related liver disease referred for liver transplantation is presented with patient survival as outcome. Twelve patients were listed for triple grafting. Four died of respiratory disease after prolonged waits (4-171 weeks). Eight underwent transplantation (median wait 62 weeks); 5-year actuarial survival was 37.5%. Four died perioperatively; only one is alive at 8-years. Eighteen patients underwent liver transplant alone (median wait 7 weeks); 1- and 5-year actuarial survival rates were 100% and 69%. Three long-term survivors required further organ replacement (two heart/lung and one renal). Two others were turned down for heart/lung transplantation and four have significant renal impairment. Results for triple grafting were poor with unacceptable waiting times. Results for liver transplant alone were satisfactory, with acceptable waiting times and survival. However, further grafts were required and renal impairment was frequent. The policy of early liver transplantation for adults with CF with a view to subsequent heart/lung or renal transplantation needs assessment in the context of long-term outcome.

Parole chiave

transplantation; cystic fibrosis liver disease

“Natural history of liver disease in cystic fibrosis”

Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B

Hepatology. 1999 Nov; 30(5):1151-8

Abstract

The median age of the population with cystic fibrosis (CF) has increased worldwide, which has led to the suggestion that the prevalence of liver disease would increase. The aim of this study was to evaluate the natural history of CF-associated liver disease over a 15-year period in a well-controlled population of patients with CF. During the years 1976 through 1993, 124 patients were followed up by yearly liver function tests (LFTs). Fifteen patients were followed up with liver biopsies throughout the whole study period. More than 50% of the patients had pathological LFTs in infancy, later being normalized. Approximately 25% of children 4 years of age or older had biochemical markers of liver disease during the study period. In about 10% of the patients, cirrhosis or advanced fibrosis was confirmed at biopsy and 4% of patients had cirrhosis with clinical liver disease. Severe liver disease developed mainly during prepuberty and puberty. Of the 15 patients prospectively followed up with liver biopsies, only 3 had progressive fibrosis. No specific risk factor was identified, but deficiency of essential fatty acids was found more often in patients with marked steatosis ($P < .05$). No patient developed clinical liver disease in adulthood and the histological changes in the liver biopsies were usually not progressive. Liver disease was no more frequent at the end of the study period although the median age of the patient population had increased. Modern treatment might positively influence liver disease because it seemed less common, less progressive, and less serious than previously reported.

Parole chiave

cystic fibrosis; liver disease; ursodeoxycholic acid

Commento dell'autore

Prof. Carla Colombo

Università degli Studi di Milano

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Nonostante le principali manifestazioni della Fibrosi Cistica (FC) riguardino l'apparato respiratorio e il pancreas, il follow-up prolungato di questi pazienti ha consentito di caratterizzare l'ampio spettro di manifestazioni che coinvolgono il fegato e le vie biliari, che possono essere secondarie al difetto di base della malattia (cirrosi biliare focale e multilobulare, colestasi neonatale), di tipo iatrogeno (steatosi da malnutrizione) o dovute agli effetti di alterazioni a livello di altri organi (compressione estrinseca del dotto biliare comune da parte del pancreas fibrotico, congestione epatica da cuore polmonare).

L'epatopatia associata a FC è il problema clinicamente più rilevante e rappresenta ancora una causa importante di morte, dopo le cause polmonari e le complicanze dei trapianti.

Nei pazienti con cirrosi biliare focale (25-30% dei casi), l'estensione delle alterazioni, che inizialmente hanno distribuzione focale, può portare allo sviluppo di cirrosi biliare multilobulare. Le complicanze dell'epatopatia avanzata sono molteplici e includono l'ipertensione portale, il sanguinamento gastrointestinale da rottura di varici esofagee o gastriche, la splenomegalia massiva con ipersplenismo e la sindrome epato-polmonare, che può peggiorare la funzione respiratoria. È anche frequente un peggioramento dello stato di nutrizione a causa dell'anoressia e della colestasi, che può compromettere ulteriormente il malassorbimento dei grassi e delle vitamine liposolubili e causare osteoporosi. La funzione epatica tende a essere invece a lungo conservata. Nonostante la rilevanza clinica di questa complicanza della FC, l'epatopatia è rimasta a lungo poco studiata, per lo più con studi trasversali che presentano limiti dovuti ai diversi criteri utilizzati per la selezione dei pazienti e per la diagnosi di epatopatia (Feigelson J 1985, Goodchild M 1975).

Solo alla fine degli anni '90 sono stati condotti due studi prospettici simili, condotti uno in Svezia dal gruppo di Birgitta Strandvik (Lindblad 1999), l'altro in Italia presso il centro di Milano (Colombo 2002). Questi studi hanno monitorato per un periodo di 14-15 anni lo stato del fegato in coorti sufficientemente ampie di pazienti, utilizzando criteri clinici, biochimici ed ecografici ben definiti, e hanno potuto descrivere le caratteristiche dell'epatopatia FC in termini di incidenza, storia naturale e fattori di rischio, giungendo alle stesse conclusioni. È emerso che l'incidenza cumulativa di epatopatia è pari a circa il 30% e che essa tende a svilupparsi più frequentemente nel corso della prima decade di vita o intorno all'adolescenza e comunque prima dell'età adulta. I primi segni sono spesso rappresentati da epatomegalia isolata o associata a lievi alterazioni degli enzimi epatici o all'ecografia. Entrambi gli studi hanno anche indicato che in circa il 10% dei pazienti la malattia progredisce a cirrosi biliare multilobulare, e lo studio svedese ha anche fornito evidenza della natura lentamente progressiva della malattia epatica, mediante biopsie epatiche seriate in pazienti con epatopatia (Lindblad 1999).

Fino agli anni '90 non vi era alcun trattamento per l'epatopatia FC. Nel corso degli anni '80 sono stati documentati gli effetti benefici dell'acido ursodesossicolico (UDCA) in varie epatopatie colestatiche (Cirrosi Biliare Primitiva, Colangite Sclerosante primitiva, epatopatia da nutrizione parenterale totale, colestasi familiari intraepatiche progressive). Si tratta di un acido biliare idrofilico, non tossico, fornito di proprietà coleretiche, la cui somministrazione ha lo scopo di promuovere la secrezione della bile migliorandone le caratteristiche in termini di composizione e viscosità.

I primi studi sull'uso dell'UDCA nell'epatopatia associata a FC sono italiani (Colombo 1990) e includono anche uno studio multicentrico italiano randomizzato, controllato con placebo.

Gli effetti benefici dell'UDCA in pazienti FC con epatopatia sono stati documentati sulla biochimica epatica, sull'istologia (con riduzione dell'infiammazione e della proliferazione duttulare) (Linblad 1998), sul drenaggio biliare alla scintigrafia epatobiliare, e un recente studio retrospettivo caso-controllo ha documentato un effetto benefico sulla progressione dell'epatopatia in pazienti sottoposti al trattamento (Kappler 2012). La dose di UDCA (20 mg/kg) è superiore a quella utilizzata in altre patologie, perché l'assorbimento intestinale è ridotto in pazienti FC.

Il trattamento con UDCA è a tutt'oggi l'unica opzione terapeutica disponibile per l'epatopatia associata a FC e le linee guida europee raccomandano di iniziare la terapia non appena la diagnosi sia stata adeguatamente documentata. Comunque, a causa delle caratteristiche dell'epatopatia FC (distribuzione inizialmente focale delle lesioni, che sono lentamente progressive), non è stato possibile valutare, in studi prospettici, randomizzati controllati, gli effetti della terapia su parametri clinici rilevanti, quali la necessità di trapianto di fegato e la sopravvivenza.

Inoltre, nonostante dopo oltre 20 anni di uso di UDCA in pazienti FC non siano stati mai segnalati eventi avversi importanti, recentemente sono state espresse perplessità sul suo uso a lungo termine, a causa di eventi avversi osservati in un trial condotto in pazienti con Colangite Sclerosante Primitiva trattati con dosi elevate di UDCA (Lindor 2009), nell'ipotesi che potessero essere correlati a biotrasformazione dell'UDCA somministrato in composti epatotossici (acido litocolico). Non è stato comunque dimostrato alcun incremento nelle concentrazioni di acido litocolico nelle urine (Lindblad 1998) e nel siero (Colombo C et al, J Pediatr 2016 Oct; 177:59-65) in pazienti FC in trattamento a lungo termine con UDCA.

Un altro punto molto dibattuto riguarda il trapianto di fegato, che, in effetti, non è una necessità frequente dato che in questi pazienti la funzione epatica viene a lungo conservata. La sopravvivenza a 5 anni dal trapianto è pari all'85%, ed effetti benefici sono stati documentati sulla qualità di vita, sulla funzione respiratoria e sui parametri nutrizionali.

I criteri di selezione e il timing del trapianto sono ancora oggetto di discussione, perché, a differenza di quanto si verifica in altre epatopatie nelle quali la principale indicazione per il trapianto è rappresentata dall'insufficienza epatica, quest'ultima compare tardivamente nella FC. In questi pazienti, quindi, altri parametri clinici devono essere considerati, tra cui il deterioramento progressivo della funzione respiratoria e dello stato nutrizionale e il numero delle infezioni respiratorie, spesso da germi multiresistenti, con frequenti ospedalizzazioni. Alcuni autori sostengono quindi che nella FC il trapianto di fegato dovrebbe essere programmato più precocemente, con indicazioni più allargate rispetto ad altre patologie, proprio per evitare di dover affrontare il trapianto in una fase avanzata di malattia polmonare.

Questa tendenza a trapiantare prima che sia presente insufficienza epatica è stata tra l'altro confermata da un'indagine sulle indicazioni al trapianto di fegato nei Centri europei. L'argomento è ancora oggetto di controversie: lo studio di Nash (2007) si inserisce in questo dibattito, riportando un'elevata incidenza di insufficienza renale e un deterioramento della funzione respiratoria nel follow-up a lungo termine di pazienti FC adulti con epatopatia sottoposti a trapianto epatico. D'altra parte, il progressivo peggioramento delle condizioni respiratorie può portare alla necessità di un trapianto combinato fegato/polmone, che ha dato risultati di sopravvivenza peggiori rispetto a quelli ottenuti dopo trapianto di organo singolo (sopravvivenza a 5 anni pari al 64%).

DIABETE

Prof. Laura Minicucci

*Responsabile Centro Regionale di Riferimento
per la Fibrosi Cistica della Regione Liguria
Istituto G. Gaslini, Genova*



“Diabetes mellitus and cystic fibrosis”

Hodson ME

Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1992; 6(4):797-805

Abstract

There is a high prevalence of diabetes mellitus in patients with CF and this is likely to increase in the future as more patients are surviving into adult life. In view of this all CF clinics should routinely screen for diabetes mellitus. The prevalence of diabetes mellitus in adult CF patients is higher than in children, and the onset is commonly insidious. The diabetes seen in CF is not classical Type 1 diabetes or Type 2 diabetes and could more helpfully be called cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). Treatment is by oral hypoglycaemic agents or insulin. It is not appropriate to control patients by diet alone. Dietary advice to CF diabetic patients is not the same as that given to non-CF diabetic patients. Microvascular complications have now been reported and careful monitoring of all CF patients with diabetes should be undertaken.

Parole chiave

diabetes mellitus; cystic fibrosis-related diabetes; microvascular complications

“Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung functions and infections”

Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C

Acta Paediatr. 1994; 83(8): 849-853

Abstract

The effect of insulin therapy on lung function and lung infections was studied in a retrospective case-control design in 18 diabetic cystic fibrosis (CF) patients; 18 non-diabetic CF patients, matched for sex, age and presence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection, served as controls. Parameters of CF clinical status were collected for six years before and two years after the onset of insulin therapy in the diabetic patients. Before onset of insulin therapy, body mass index (BMI) and forced vital capacity (FVC) in (pre)diabetic patients deviated increasingly from those in control patients. Decreases in BMI and lung function during the past three months before onset of insulin therapy were reverted within three months of insulin therapy. From three months to two years after onset of insulin therapy, differences in BMI and lung function diminished between diabetic and control patients. After two years of insulin therapy, BMI was similar in diabetic and non-diabetic patients and the percentage differences in forced expiratory volume in 1s (FEV1) and FVC between the two groups were similar to those found six years before the onset of insulin therapy. The finding that insulin therapy improves lung function in diabetic CF patients suggests strongly that the insidious decline in lung function seen during the years before the diagnosis of diabetes mellitus results from the pre-diabetic condition. After onset of insulin therapy, the percentages of sputum examinations positive for *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* decreased in the diabetic patients, whereas parameters of lung infections with *P. aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* remained unchanged. In conclusion, since insulin therapy improves lung function and reduces the number of infections with *H. influenzae* and *S. pneumoniae* in diabetic CF patients, we suggest that insulin therapy should be started when diabetes mellitus is diagnosed.

Parole chiave

diabetes mellitus; *streptococcus pneumoniae*; *haemophilus influenzae*; insulin therapy; lung function tests; *pseudomonas aeruginosa*; *staphylococcus aureus*

“Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial”

Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M et al.

Diabetes Care. 2009; 32(10):1783-8

Abstract

Objective: Cystic fibrosis-related diabetes (CFRD) without fasting hyperglycemia (CFRD FH-) is not associated with microvascular or macrovascular complications, leading to controversy about the need for treatment. The Cystic Fibrosis Related Diabetes Therapy (CFRDT) Trial sought to determine whether diabetes therapy improves BMI in these patients.

Research Design and Methods: A three-arm multicenter randomized trial compared 1 year of therapy with premeal insulin aspart, repaglinide, or oral placebo in subjects with cystic fibrosis who had abnormal glucose tolerance.

Results: One hundred adult patients were enrolled. Eighty-one completed the study, including 61 with CFRD FH- and 20 with severely impaired glucose tolerance (IGT). During the year before therapy, BMI declined in all groups. Among the group with CFRD FH-, insulin-treated patients lost 0.30 +/- 0.21 BMI units the year before therapy. After 1 year of insulin therapy, this pattern reversed, and they gained 0.39 +/- 0.21 BMI units ($P = 0.02$). No significant change in the rate of BMI decline was seen in placebo-treated patients ($P = 0.45$). Repaglinide-treated patients had an initial significant BMI gain (0.53 +/- 0.19 BMI units, $P = 0.01$), but this effect was not sustained. After 6 months of therapy they lost weight so that by 12 months there was no difference in the rate of BMI change during the study year compared with the year before ($P = 0.33$). Among patients with IGT, neither insulin nor repaglinide affected the rate of BMI decline. No significant differences were seen in the rate of lung function decline or the number of hospitalizations in any group.

Conclusions: Insulin therapy safely reversed chronic weight loss in patients with CFRD FH-.

Parole chiave

cystic fibrosis-related diabetes; BMI; insulin therapy; glucose tolerance; repaglinide

Commento dell'autore

Prof. Laura Minicucci

*Responsabile Centro Regionale di Riferimento per
la Fibrosi Cistica della Regione Liguria Istituto G. Gaslini, Genova*

Nel 1958 apparve sulla rivista *California Medicine* la descrizione di un caso di Fibrosi Cistica (FC) in cui la paziente, giunta alla diagnosi all'età di 17 anni, presentava un quadro di diabete mellito conclamato. Sulla base delle conoscenze dell'epoca, la presenza di una alterazione del metabolismo glucidico in FC poteva essere interpretata unicamente come il risultato di una associazione sfortunata tra le due patologie. Infatti, poiché la prognosi *quod vitam* era molto severa, i dati biotipici pancreatici disponibili erano riferiti solo a pazienti molto giovani, in cui non era mai stato osservato, nell'ambito della lesione pancreatica tipica della patologia, un coinvolgimento delle Beta-cellule secernitrici di insulina.

Solo nel 1992 viene pubblicata una esauriente review sul diabete in FC. In quell'anno, Margaret Hodson del Centro FC di Londra, sulla base delle conoscenze fisiopatologiche sensibilmente migliorate nel corso degli anni, è in grado di inquadrare il problema in modo corretto, fornendo un quadro clinico ed epidemiologico di questa complicanza valido ancora oggi. Si afferma, infatti, che il diabete in FC compare più frequentemente all'aumentare dell'età dei pazienti, che presenta una sintomatologia peculiare rispetto agli altri quadri più frequenti di diabete, che risponde alla terapia con insulina e ipoglicemizzanti orali, che una dieta ipocalorica non è indicata e che le complicanze micro-vascolari sono molto rare.

Pochi anni dopo, nel 1994, Susan Lanng del Centro FC di Copenhagen, suggerì il ruolo di primo piano dell'insulina sull'evoluzione della malattia di base. Infatti i dati raccolti retrospettivamente, in un gruppo di pazienti FC diabetici, dimostravano che lo stato nutrizionale e la funzionalità respiratoria, gravemente decaduti nel periodo precedente all'esordio della complicanza metabolica, miglioravano significativamente dopo l'avvio della terapia ormonale.

Se era stata documentata l'importanza di un'adeguata terapia per la condizione di scompenso glucidico, solo anni dopo, Antoinnette Moran del Centro FC di Minneapolis (U.S.A.) dimostrò, con uno studio prospettico controllato, che l'insulina somministrata nei primi stadi della complicanza glucidica, cioè prima della comparsa di diabete conclamato, era efficace nel prevenire l'insorgenza del deficit nutrizionale associato alla carenza dell'effetto anabolizzante dell'ormone.

SCIENZE INFERMIERISTICHE

Dott. Maria Vittoria Di Toppa

*Infermiera, Centro per la Diagnosi e Cura della Fibrosi Cistica
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma - Coordinatore Gruppo Infermieri SIFC*

Dott. Nicoleta Popa

*Infermiera, Centro per la Diagnosi e Cura della Fibrosi Cistica
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*



“Infection Control recommendation for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens and infections control practices to prevent patients to patients transmission”

Saiman L, Siegel J

Am J Infect Control. 2003; 31(3 Suppl):S1-62

Abstract

This consensus document presents background data and evidence-based recommendations for practices that are intended to decrease the risk of transmission of respiratory pathogens among CF patients from contaminated respiratory therapy equipment or the contaminated environment and thereby reduce the burden of respiratory illness. Included are recommendations applicable in the acute care hospital, ambulatory, home care, and selected non-health-care settings. The target audience includes all healthcare workers who provide care to CF patients. Antimicrobial management is beyond the scope of this document.

Parole chiave

adherence; barriers; infection control

Commento degli autori

Dott. Maria Vittoria Di Toppa

*Infermiera, Centro per la Diagnosi e Cura della Fibrosi Cistica
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma - Coordinatore Gruppo Infermieri SIFC*

Dott. Nicoleta Popa

*Infermiera, Centro per la Diagnosi e Cura della Fibrosi Cistica
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

La scelta è caduta su questo articolo in quanto rappresenta il primo tentativo di stilare delle linee guida con l'intento di uniformare i protocolli per il controllo delle infezioni in tutti centri FC.

Il controllo delle infezioni in fibrosi cistica ha acquisito maggiore interesse, da quando è dimostrata la trasmissione dei patogeni da paziente a paziente.

I rapporti iniziali erano incentrati sulla trasmissione della *Burkholderia Cepacia*; recentemente ci sono state segnalazioni della trasmissione delle *B. Dolosa*, *Pseudomonas Aeruginosa*, meticilino resistente *Staphylococcus aureus* e *Alcaligenes Xylosoxidans*.

L'importanza di un'accurata lavorazione in un laboratorio di microbiologia e la frequente esecuzione delle colture servono a promuovere un accurato rilevamento dei patogeni FC. I fattori di rischio per l'acquisizione dei patogeni sono la socializzazione e l'inappropriata manutenzione dei nebulizzatori. Questi rapporti hanno aiutato a migliorare i protocolli per il controllo delle infezioni sia negli ambienti ospedalieri sia domiciliari.

Lo sviluppo e la diffusione delle linee guida per la pratica basata sulle evidenze nel controllo delle infezioni è stato il primo passo nel migliorare il loro controllo.

Questo documento presenta delle raccomandazioni che hanno l'intento di diminuire il rischio di trasmissione dei patogeni tra i pazienti con FC dai dispositivi usati e dagli ambienti contaminati. Le raccomandazioni sono applicabili nell'ambito ospedaliero, ambulatoriale e domiciliare.

Una commissione multidisciplinare formata da professionisti provenienti dagli Stati Uniti, Canada ed Europa, con esperienza nell'assistenza sanitaria della FC, epidemiologia e controllo delle infezioni, ha revisionato la letteratura rilevante e sviluppato delle linee guida.

Il documento integra conoscenze dei metodi dei laboratori di microbiologia, i principi del controllo delle infezioni e l'epidemiologia dei patogeni respiratori in pazienti con FC. La standardizzazione delle pratiche del controllo delle infezioni nei centri FC ha il fine di creare ambienti più sicuri per i pazienti riducendo il rischio di trasmissione dei patogeni FC. Oltre alle pratiche di controllo delle infezioni applicabili in ogni momento a tutti i pazienti con FC, sono presenti specifiche pratiche di controllo delle infezioni per pazienti in regime di ricovero, in regime ambulatoriale o in strutture non sanitarie, in base ai tipi di attività e dei rischi connessi con le varie impostazioni. L'equipe di assistenza FC così come i pazienti e le loro famiglie devono essere ben educati riguardo ai rischi e alle misure preventive. L'articolo sottolinea la necessità che ogni centro FC valuti l'efficacia del programma di controllo delle infezioni per ridurre la trasmissione

di patogeni e migliorare i risultati clinici.

Il documento è stato revisionato dai membri della HICPAC e le raccomandazioni sono coerenti con i principi del controllo delle infezioni che servono come linee guida HICPAC/CDC per la prevenzione delle infezioni associate all'assistenza sanitaria.



ASPETTI PSICOLOGICI

Dott. Sandra Perobelli

*Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica
Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona*

“A matched comparison of adjustment in children with cystic fibrosis and psychiatrically referred and non referred children”

Thompson RJ Jr, Hodges K, Hamlett KW

J Pediatr Psychol. 1990; 15(6):745-59

Abstract

Utilized the Child Assessment Schedule, a standardized clinical interview, to assess psychosocial adjustment in terms of DSM-III diagnoses. The criteria for a major DSM-III diagnosis were met by 58% of the children with cystic fibrosis compared to 23% for the nonreferred children and 77% for the psychiatrically referred children. Children with cystic fibrosis generally did not demonstrate more symptoms of psychological disturbance than nonreferred children. It was in terms of worries, poor self-image, and anxiety, that the children with cystic fibrosis demonstrated symptom levels comparable to that of psychiatrically referred children. Findings are discussed in terms of the specific risk of internalizing behavior problems for children with chronic illness.

Parole chiave

anxiety; diagnosis; behavior problems

“Measurement of quality of life in cystic fibrosis”

Quittner AL

Curr Opin Pulm Med. 1998; 4(6):326-31

Abstract

Considerable progress has been made over the past 2 decades in defining and measuring health-related quality of life (QOL), and there is a growing recognition that these measures provide unique information about the impact of a chronic illness and its treatment. For patients with cystic fibrosis (CF), health-related QOL measures enable researchers and clinicians to determine the effects of clinical interventions on several aspects of daily living (psychological, emotional, social) that are not reflected in typical health indicators, eg, pulmonary functioning scores. Three types of health-related QOL measures have been developed: 1) utility measures, 2) health profiles, and 3) disease-specific measures. The purpose of each type of health-related QOL measure is described, and its application to patients with CF is reviewed. Although important descriptive information has been obtained from utility measures, eg, the Quality of Well-Being Scale, and health profiles, eg, the Nottingham Health Profile, both of these instruments have serious limitations. Disease-specific measures, similar to those developed for children and adults with asthma, seem to hold the greatest promise for advancing our understanding of the impact of CF on daily life and for evaluating the effectiveness of new clinical interventions. The Cystic Fibrosis Questionnaire is the only published disease-specific measure of health-related QOL for children, adolescents, and adults with CF. Its psychometric properties are briefly reviewed, and directions for future research are suggested.

Parole chiave

health-related quality measures; utility measures; pulmonary functioning scores

“Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of the International Depression Epidemiological Study across nine countries”

Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A et al.

Thorax. 2014; 69(12):1090-7

Abstract

Background: Individuals with chronic diseases and parent caregivers are at increased risk for symptoms of depression and anxiety. Prevalence of psychological symptoms was evaluated in adolescents and adults with cystic fibrosis (CF) and parent caregivers across nine countries.

Methods: Patients with CF, ages 12 years and older, and caregivers of children with CF, birth to 18 years of age, completed measures of depression and anxiety across 154 CF centres in Europe and the USA. Psychological symptoms were compared across countries using $\chi^2(2)$. Logistic regression examined extent of comorbid symptoms, predictors of depression and anxiety, and concordance between parent and adolescent symptomatology.

Results: Psychological symptoms were reported by 6088 patients with CF and 4102 parents. Elevated symptoms of depression were found in 10% of adolescents, 19% of adults, 37% of mothers and 31% of fathers. Elevations in anxiety were found in 22% of adolescents, 32% of adults, 48% of mothers and 36% of fathers. Overall, elevations were 2-3 times those of community samples. Participants reporting elevated anxiety were more likely to report depression (ORs: adolescents=14.97, adults=13.64, mothers=15.52, fathers=9.20). Significant differences in reports of depression and anxiety were found by patient age and parent respondent. Concordance between 1122 parent-teen dyads indicated that adolescents whose parents reported depression were more likely to be elevated on depression (OR=2.32). Similarly, adolescents whose parents reported anxiety were more likely to score in the elevated range on the anxiety measure (OR=2.22).

Conclusions: Symptoms of depression and anxiety were elevated in both patients with CF and parents across several European countries and the USA. Annual screening of psychological symptoms is recommended for both patients and parents.

Published by the BMJ Publishing Group Limited. For permission to use (where not already granted under a license) please go to <http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>.

Parole chiave

cystic fibrosis; paediatric lung disease; psychology

“Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society Survey of cystic fibrosis mental health care delivery”

Abbott J, Elborn JS, Georgiopoulos AM, Goldbeck L

J Cyst Fibros. 2015; 14(4):533-9

Abstract

Background: Psychological morbidity in individuals with cystic fibrosis (CF) and their caregivers is common. The Cystic Fibrosis Foundation (CFF) and European Cystic Fibrosis Society (ECFS) Guidelines Committee on Mental Health sought the views of CF health care professionals concerning mental health care delivery.

Methods: An online survey which focused on the current provision and barriers to mental health care was distributed to CF health care professionals.

Results: Of the 1454 respondents, many did not have a colleague trained in mental health issues and 20% had no one on their team whose primary role was focused on assessing or treating these issues. Insufficient resources and a lack of competency were reported in relation to mental health referrals. Seventy-three percent of respondents had no experience with mental health screening. Of those who did, they utilized 48 different, validated scales.

Conclusions: These data have informed the decision-making, dissemination and implementation strategies of the Mental Health Guidelines Committee sponsored by the CFF and ECFS.

Parole chiave

anxiety; depression; screening

Commento degli autori

Dott. Sandra Perobelli

*Centro Regionale Veneto Fibrosi Cistica
Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona*

Gli articoli scelti in questa sezione rappresentano delle tappe storiche che hanno portato alla definizione delle problematiche psicologiche presentate dai pazienti con FC e alle modalità di erogazione dei servizi di supporto specifici nei Centri di cura.

L'influsso negativo di una malattia fisica sullo sviluppo psicologico e sociale dei soggetti affetti è stato oggetto di osservazioni e riflessioni fin dall'antichità. Questa diffusa convinzione è stata supportata nel tempo anche da studi clinici, spesso però condotti con metodologie non del tutto adeguate su piccoli gruppi di pazienti.

Solo nelle ultime decadi del '900 queste limitate evidenze sono state analizzate in ricerche epidemiologiche condotte su ampie popolazioni. I risultati di questi studi hanno definito in maniera chiara l'entità del rischio psicosociale (aumento di 1.5-3 volte rispetto alla popolazione sana), il tipo di problematiche che si possono manifestare secondo le caratteristiche delle diverse patologie e delle limitazioni a esse connesse.

Anche per quanto riguarda la Fibrosi Cistica, le prime osservazioni cliniche comparse nella letteratura scientifica segnalavano la presenza di disturbi emotivi e comportamentali ma mostravano molte limitazioni metodologiche che non consentivano generalizzazioni dei dati.

Nel 1990 lo studio di Thompson si pone sia l'obiettivo di contribuire alla definizione della frequenza e del tipo di disadattamento presente in FC, che quello di identificare i meccanismi utili nella gestione dello stress legato alla malattia. Lo studio è rilevante in quanto si avvale di metodologia multipla standardizzata, che consente di discriminare fra i diversi gruppi coinvolti (bambini con FC, bambini con disturbi emotivi/comportamentali in cura presso i servizi specializzati e bambini della popolazione generale) e di riportare i disturbi identificati alla classificazione internazionale, secondo il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III). I risultati mostrano come i bambini con FC presentano disturbi della sfera emotiva di tipo ansioso e ridotta autostima in misura doppia rispetto ai bambini sani, ma minore rispetto ai bambini con disturbi (*abstract: Thompson RJ Jr – JPPsyc 1990*).

Questi dati saranno confermati da numerosi studi che si susseguono nella letteratura scientifica, coinvolgendo via via gruppi di pazienti di diverse età, dall'infanzia all'età adulta.

In sintesi, si conferma che la presenza della FC comporta un aumento del rischio psicopatologico rispetto ai soggetti sani, anche se la maggior parte dei pazienti riesce a trovare un buon adattamento alla malattia e al complesso programma terapeutico.

Ne deriva la necessità di un approccio olistico nella cura della FC e gli studi che seguono ampliano gli obiettivi alla definizione della "qualità di vita" del paziente. Per questo scopo, A. Quittner sviluppa uno strumento specifico per la FC, con possibilità di applicazione in diverse fasce di età del paziente (*abstract: Quittner AL – COPulm 1998*).

In seguito, vengono anche sviluppati strumenti atti alla rilevazione dell'impatto della malattia e dei suoi trattamenti sui genitori, attori principali nella cura quotidiana. Questi strumenti si sono dimostrati molto utili e sono ora usati abitualmente anche nella sperimentazione di nuove terapie per la misurazione degli effetti globali sul paziente.

La disponibilità di metodologia standardizzata, la presenza di forti pressioni da parte della comunità scientifica e laica verso il riconoscimento e la necessità di supporto psicologico integrato nei centri di cura per FC, riporta l'attenzione sulle problematiche ansioso-depressive già segnalate in passato.

Lo studio internazionale TIDES, che ha coinvolto 154 centri in Europa e Stati Uniti, rileva sintomi d'ansia e di depressione in misura maggiore rispetto alla popolazione generale sia nei pazienti che nelle madri. Viene tratta la conclusione della necessità di mantenere una sorveglianza con screening annuali sui pazienti e genitori per fornire il necessario supporto (*abstract: Quittner AL – Thorax 2014*).

La rilevanza di questi dati relativi alla morbidità psicologica nei pazienti e nei loro familiari ha portato la CF Foundation e il Comitato per le Linee Guida sulla salute mentale della Società Europea per la FC a sviluppare un'indagine sull'attuale modalità di erogazione dei servizi di supporto psicologico, gli ostacoli incontrati e i bisogni identificati per raggiungere gli standard stabiliti. I risultati hanno messo in evidenza la grande carenza di risorse e di competenze specifiche (molti servizi non dispongono di figure professionali specializzate come gli psicologi) (*abstract: Abbott J – JCFibr 2015*).

La sfida per il futuro dovrà essere quella di investire sul miglioramento della cura rispetto all'impatto psicologico della malattia e del complesso piano terapeutico della FC, attraverso lo sviluppo di linee guida per lo screening, la prevenzione e il trattamento e attraverso programmi di formazione specifici per le diverse figure professionali del team di cura, come pure per i professionisti (psicologi, psichiatri) responsabili del trattamento, psicologico e/o farmacologico.

