



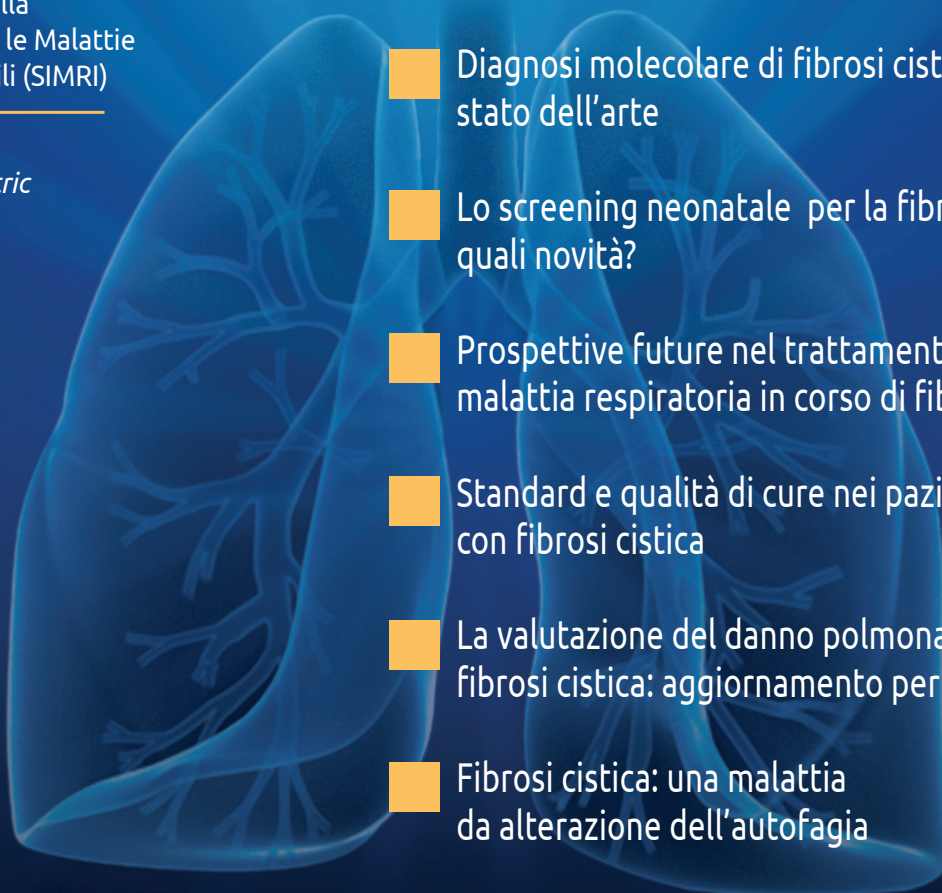
PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

LA FIBROSI CISTICA

Organo ufficiale della
Società Italiana per le Malattie
Respiratorie Infantili (SIMRI)

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

Volume 15 / n. 57
Rivista trimestrale
Spedizione in A.P.
art.2 comma 20/b
legge 662/96 Pisa
Reg. Trib. PI n.12
del 3 giugno 2002



- Diagnosi molecolare di fibrosi cistica: stato dell'arte
- Lo screening neonatale per la fibrosi cistica: quali novità?
- Prospettive future nel trattamento medico della malattia respiratoria in corso di fibrosi cistica
- Standard e qualità di cure nei pazienti con fibrosi cistica
- La valutazione del danno polmonare nella fibrosi cistica: aggiornamento per tutte le età
- Fibrosi cistica: una malattia da alterazione dell'autofagia

INDICE

Editoriale

View point

Francesca Santamaria

5

Diagnosi molecolare di fibrosi cistica: stato dell'arte

Molecular diagnosis of cystic fibrosis: state of the art

Paola Nardiello, Giuseppe Castaldo

6

Lo screening neonatale per la fibrosi cistica: quali novità?

Newborn screening for cystic fibrosis: what news?

Valeria Raia, Angela Sepe, Fabiola De Gregorio e Antonella Tosco

12

Prospettive future nel trattamento medico della malattia respiratoria in fibrosi cistica

Therapy for cystic fibrosis lung disease: current status and future perspectives

Valeria Galici, Cesare Braggion

17

Standard e qualità di cure nei pazienti con fibrosi cistica

Standards and quality of care in cystic fibrosis

Elisabetta Bignamini

24

Valutazione del danno polmonare nella fibrosi cistica: aggiornamento per tutte le età

Assessment of pulmonary impairment in cystic fibrosis from childhood to young adults

Giovanna Pisi, Valentina Fainardi

29

Fibrosi cistica: una malattia da alterazione dell'autofagia

Cystic fibrosis: a disease with defective autophagy

Luigi Maiuri, Daniela De Stefano

35

"Aria buona a scuola": un'indagine pilota in Campania

"Good air at school": a pilot study in Campania

Silvia Montella, Angela Orabona, Laida Lisa di Micco e Francesca Santamaria

41

Pneumologia Pediatria

Volume 15, n. 57 - Marzo 2015

Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninisp.it

www.giannineditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di marzo 2015

Giovanna Pisi¹;
Valentina Fainardi²
¹Struttura Semplice Fibrosi
Cistica, Clinica Pediatrica, Azienda
Ospedaliera Universitaria di Parma
²Dipartimento Medicina Clinica e
Sperimentale, Università di Parma

Corrispondenza: Giovanna Pisi
email: gpisi@ao.pr.it

Valutazione del danno polmonare nella fibrosi cistica: aggiornamento per tutte le età

Assessment of pulmonary impairment in cystic fibrosis

From childhood to young adults

Riassunto Date l'eterogeneità e la complessità del danno polmonare nella Fibrosi Cistica, la valutazione della funzione respiratoria prevede l'impiego di numerosi e diversi parametri funzionali a seconda della gravità e dell'età del paziente. Il parametro più diffuso e più noto è il volume espiratorio forzato nel 1° sec. (FEV₁), anche se non sembra in grado di evidenziare alterazioni della funzione respiratoria in fase precoce.

Scopo di questa revisione è la valutazione di indici più sensibili come il *Lung Clearance Index* (LCI), ottenibile anche nel bambino non collaborante. Inoltre è stato esaminato il significato del test di cammino di 6 minuti (6MWT), una metodica molto semplice e riproducibile per indagare la tolleranza allo sforzo del paziente con Fibrosi Cistica durante le normali attività quotidiane.

Parole chiave: Fibrosi Cistica, danno polmonare, funzione respiratoria, volume espiratorio forzato nel 1° secondo, capacità di esercizio, test del cammino di 6 minuti.

Key words: Cystic Fibrosis, pulmonary disease, lung function, forced expiratory volume in 1 second, exercise tolerance, six minute walking test.

INTRODUZIONE

Negli ultimi 20-30 anni la storia naturale della Fibrosi Cistica (FC) ha subito un drastico cambiamento, passando da malattia acuta dell'età pediatrica a malattia cronica dell'adulto, tanto che oggi oltre la metà dei pazienti affetti da FC ha più di 18 anni ed è in grado di vivere per molti anni, nonostante una grave compromissione polmonare e una riduzione della funzione respiratoria (1). Uno degli aspetti che caratterizzano il coinvolgimento polmonare della FC è la marcata eterogeneità in termini sia di effetti sul polmone sia di progressione della malattia.

Tale eterogeneità si manifesta in soggetti con lo stesso genotipo e addirittura nello stesso paziente con lesioni differenti a seconda della zona polmonare considerata.

Il difetto primario nella FC consiste in una alterata funzione del canale ionico transepiteliale noto come *CF transmembrane conductance regulator* (CFTR), che si esprime in alterato trasporto di elettroliti e acqua attraverso l'epitelio delle vie aeree e in disidratazione del muco che le riveste. A causa di questa scarsa idratazione delle secrezioni, la *clearance* muco-ciliare è ridotta con conseguente ristagno di muco, che precocemente porta all'ostruzione delle vie aeree e ad una infezione polmonare cronica. Nelle vie aeree ostruite da secrezioni purulente si stabilisce così un

circolo vizioso di infezione e infiammazione che porta ad una progressiva distruzione delle pareti bronchiali con formazione di bronchiectasie diffuse (2).

Nella FC i polmoni sono istologicamente normali alla nascita. Tuttavia le piccole vie aeree, che sono di per sé particolarmente suscettibili a *noxae* infettive ed infiammatorie e anche il sito dove CFTR trova la massima espressione, vanno incontro ad una ostruzione in fasi molto precoci della malattia (3).

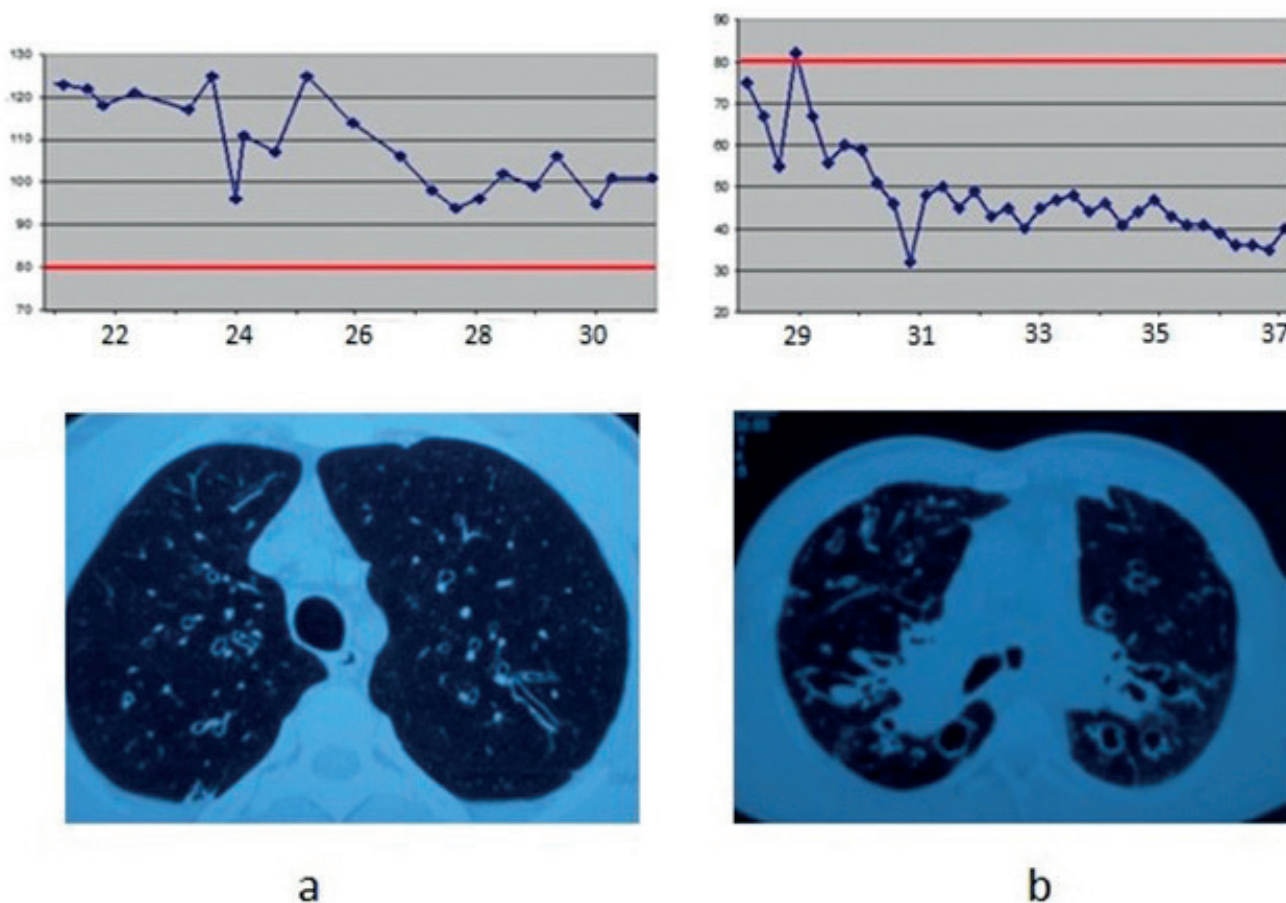
Gli alveoli sono invece relativamente conservati. Nelle fasi terminali della malattia, le bronchiectasie sono un reperto costante e sono localizzate soprattutto ai lobi superiori.

Sebbene la compromissione polmonare sia molto variegata, il quadro funzionale prevalente nella FC è un danno disventilatorio di tipo ostruttivo. Volumi polmonari e compliance tendono ad essere ridotti con aumento delle resistenze delle vie aeree.

Una eterogeneità della ventilazione è una caratteristica del bambino con FC in fase precoce.

Già nel 1969 Phelan e coll (4) avevano dimostrato che lattanti con FC con ileo da meconio apparentemente asintomatici dal punto di vista respiratorio ad 1 mese di vita avevano un intrappolamento di aria. In seguito nel 1978 Godfrey e coll evidenziarono che ostruzione bronchiale e iperinflazione polmonare erano presenti fin dai

Fig. 1: Pannello superiore: in asse y FEV₁ (% pred.), in asse x età (anni) in due pazienti FC, FG, 30 anni con malattia lieve (a) e PG, 37 anni con malattia grave (b). La linea rossa indica il limite di normalità. Pannello inferiore: sezione trasversa di tomografia computerizzata ad alta risoluzione polmonare negli stessi pazienti (Dati personali).



primi 5 anni di vita anche senza segni evidenti di malattia polmonare (5). Gli scambi gassosi invece nel paziente FC sono generalmente conservati fino a fasi avanzate di malattia.

Scopo della presente revisione è quello di esaminare il ruolo dei principali test di funzionalità respiratoria nella valutazione del danno polmonare della FC.

Nel paziente FC adulto e nel bambino collaborante la spirometria è ancora il metodo più diffuso per valutare la gravità della malattia polmonare e per monitorarne la progressione (6).

Poiché i lattanti ed i bambini non collaboranti non sono in grado di svolgere manovre di espirazione forzata, la curva espiratoria flusso volume forzata può essere ottenuta sostituendo lo sforzo volontario con l'applicazione di una pressione esterna sul torace e sull'addome mediante una giacchetta gonfiabile (7). Recentemente la determinazione del *lung clearance index* (LCI) mediante *washout* dell'azoto a respiro multiplo sembra essere un indice sensibile di danno polmonare precoce (8) e può essere applicata anche nel bambino piccolo non collaborante, così come la valutazione delle resistenze respiratorie mediante tecnica dell'oscillazione forzata (FOT). Entrambi le metodiche tuttavia non sono ancora largamente impiegate nella pratica clinica, ma soprattutto in ambito di ricerca data la complessità di interpretazione.

La valutazione della tolleranza all'esercizio fisico mediante test del cammino di 6 minuti (*6 Minute Walking Test*, 6MWT) fornisce importanti informazioni prognostiche e viene ampiamente usata soprattutto nei pazienti adulti (9).

LA SPIROMETRIA

Il volume espiratorio forzato nel 1° sec. (*forced expiratory volume*, FEV₁), espresso come percentuale del valore predetto, è la principale misura di esito indicata per valutare e monitorare il danno polmonare nel bambino collaborante e nell'adulto con FC. Dal punto di vista clinico infatti il FEV₁ è correlato con la frequenza delle esacerbazioni polmonari e sembra essere il miglior parametro per predire la sopravvivenza (10).

Inoltre la classificazione di gravità della malattia polmonare nella FC si basa sul FEV₁: lieve, tra 80 e 60%, moderata, tra 40 e 60% e severa, inferiore a 40% (11).

Nella pratica clinica quotidiana un calo del FEV₁ superiore al 10% definisce, in associazione ai sintomi clinici, una riacutizzazione respiratoria.

Nel paziente adulto con danno parenchimale lieve alla Tomografia computerizzata (TC), il FEV₁ può essere normale (fig. 1a), mentre nella fase avanzata di malattia polmonare il FEV₁ riflette l'entità del processo distruttivo polmo-

nare (fig.1b). Nel paziente con malattia polmonare di grado severo la riduzione del FEV₁ si è dimostrata correlata ad una riduzione della PaO₂, ad un aumento della PaCO₂ e ad una riduzione della compliance polmonare.

Inoltre il FEV₁ è un parametro cardine per la decisione di inviare un paziente al trapianto polmonare (12). I flussi espiratori forzati a basso volume polmonare misurati in riferimento alla capacità vitale forzata (FVC) come il flusso espiratorio forzato al 75% della FVC (FEF₇₅), il flusso espiratorio forzato al 50% della FVC (FEF₅₀), o il flusso espiratorio forzato tra il 25% ed il 75% della FVC (FEF₂₅₋₇₅) sono considerati più sensibili ma più variabili del FEV₁ nell'individuare una ostruzione delle piccole vie aeree.

La spirometria è stata impiegata, anche se in studi limitati, in bambini in età prescolare, considerati tradizionalmente "silenti" in termini di misura della funzione polmonare. Marostica *et al.* hanno dimostrato una riduzione significativa dei parametri espiratori forzati in bambini con FC tra i 3 e i 6 anni (13). Analogamente Viložni *et al.* hanno riportato in 93 bambini con FC tra i 2.5 e i 9 anni una riduzione di FVC, FEV₁, volume espiratorio forzato a 0,5s (FEV_{0.5}) e FEF₂₅₋₇₅ rispetto ai controlli sani (14). Un vantaggio della spirometria nei bambini in età prescolare in grado di compiere una manovra riproducibile di espirazione forzata è quello di avere una traccia longitudinale della funzione polmonare per tutto l'arco della vita.

Tuttavia, come dimostrato da Aurora *et al.* (15), la spirometria potrebbe non essere il test funzionale più sensibile in questa fascia di giovane età. Nonostante il FEV₁ rappresenti un parametro centrale per la valutazione della funzionalità respiratoria nella FC, è necessario infatti considerare alcuni limiti. Innanzitutto il FEV₁ è espressione della pervietà delle vie aeree prossimali, mentre la malattia polmonare della FC comincia dalle piccole vie aeree (al di sotto dei 2 mm di diametro) che contribuiscono solo a circa il 10% delle resistenze totali.

Vari studi hanno dimostrato che la spirometria non è in grado di individuare alterazioni strutturali precoci. Al contrario, studi basati sulla TC hanno dimostrato che alterazioni strutturali possono essere già presenti in lattanti completamente asintomatici e progredire in bambini con spirometria normale.

Pur tenendo conto di questi limiti, il FEV₁ al momento attuale è il solo parametro di funzionalità respiratoria ad essere riconosciuto come misura di esito primario dall'*European Medicines Agency* nei trials clinici in pazienti con FC.

RVRTC

Sono state sviluppate due metodiche basate sulla compressione rapida toraco-addominale (*Rapid Thoracoabdominal Compression*, RTC); la prima tecnica, si esegue durante il respiro tranquillo a volume corrente (*tidal RTC*), la seconda viene eseguita partendo da un volume polmonare superiore al volume corrente ottenuto mediante una manovra di insufflazione

polmonare applicata prima della manovra di compressione (*Raised Volume RTC*, RVRTC) mentre il lattante è addormentato. Flussi e volumi forzati ottenuti con la tecnica della RVRTC sembrano essere più sensibili nell'evidenziare una riduzione della funzionalità respiratoria in lattanti con FC rispetto alla tecnica eseguita a volume corrente (7).

Dalla migliore curva si possono ottenere i seguenti parametri: FEV_{0.5}, FVC, FEF₇₅ e FEF₂₅₋₇₅. L'*Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis* inizialmente aveva descritto normali valori di FEV_{0.5} in lattanti con FC diagnosticati per screening neonatale nei primi 6 mesi di vita (16).

In uno studio più recente invece lo stesso gruppo ha trovato una significativa riduzione della funzione respiratoria (FVC e FEV_{0.5}), correlata alla presenza di una infiammazione neutrofila e all'infezione da *Staphylococcus aureus* o da *Pseudomonas aeruginosa* (17).

Più recentemente, dati del gruppo *London Cystic Fibrosis Collaboration*, hanno dimostrato che, sebbene il 35% dei lattanti con FC a 3 mesi abbia un'alterazione della funzione polmonare (18), durante il 1° anno di vita non si verifica un ulteriore peggioramento, ma addirittura vi è un miglioramento del FEV_{0.5} (19).

WASHOUT A RESPIRO MULTIPLO (MULTIPLE BREATH WASHOUT, MBW)

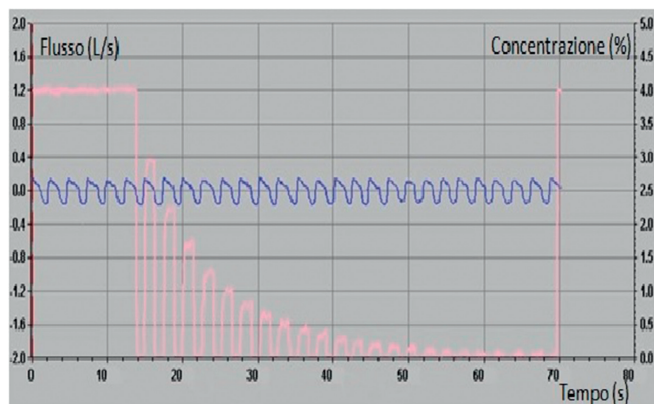
Il test del *washout* polmonare di un gas inerte con tecnica del respiro multiplo (*Multiple Breath Washout*, MBW), descritto per la prima volta oltre 50 anni fa, e riscoperto recentemente, valuta l'efficienza del processo di distribuzione dei gas seguendo l'espirazione dal polmone di un tracciante inerte. MBW è un test che si esegue a respiro corrente, richiede una minima collaborazione e quindi è potenzialmente eseguibile ad ogni età, a partire dalla prima infanzia fino all'età adulta. La determinazione del MBW nel lattante viene eseguita in posizione supina durante il sonno, mentre nel bambino più grande e nell'adulto in posizione seduta mentre il soggetto guarda un video per favorire un pattern respiratorio regolare.

Il MBW fornisce una misura della inomogeneità della ventilazione, espressa da un aumento del tempo necessario per "lavare" dal polmone un gas tracciante inerte come l'esaffluoruro di zolfo, l'elio o l'Argon oppure l'azoto durante il respiro a volume corrente (fig. 2). Il metodo standard per il MBW test prevede l'uso di uno spettrometro di massa in combinazione con un flussimetro oppure, di recente in commercio, di un trasduttore ad ultrasuoni.

Nel soggetto con FC l'inomogeneità della ventilazione è un fenomeno precoce, evidenziabile già nel bambino molto piccolo e asintomatico, per poi diventare molto marcato nell'adulto.

LCI è il parametro più frequentemente usato per esprimere una inomogeneità della ventilazione e misura il numero di volte che il volume polmonare deve essere ricambiato per "lavare" il gas tracciante dal polmone. In presenza di una

Fig. 2: Grafico di una manovra di washout in un soggetto sano. La traccia superiore (in blu) rappresenta il flusso (L/sec), con la scala di misura sull'asse y a sin. La traccia inferiore (in rosa) rappresenta la concentrazione del gas tracciante (%), con la scala sull'asse y a dx. Ad ogni respiro vi è in calo nel picco di concentrazione del gas. Sull'asse x è riportato il tempo in sec.



inomogeneità della ventilazione LCI aumenta. Poiché LCI sembra essere un indice sensibile ad alterazioni a livello di vie aeree periferiche, questa caratteristica lo rende particolarmente utile per lo studio della funzione polmonare nella FC in fase precoce di malattia, quando la spirometria è ancora normale.

Nel lattante con FC, LCI sembra avere una sensibilità sovrapponibile a quella dei flussi espiratori massimali nell'evidenziare un danno polmonare iniziale (20).

Inoltre dati recenti suggeriscono che, nel lattante con FC, LCI può essere un marker di inomogeneità della ventilazione indotta dall'infezione da *P. aeruginosa*.

In età prescolare LCI sembra essere ancora più sensibile rispetto ad altri indici funzionali nell'evidenziare alterazioni strutturali precoci visibili alla TC (21).

Nello studio di Aurora *et al* (15) LCI è risultato alterato nel 73% dei bambini FC in età prescolare rispetto al 13% con riduzione della spirometria. Inoltre dati recenti longitudinali suggeriscono che l'alterazione di LCI evidenziata in epoca prescolare può essere predittiva di una alterazione della spirometria in età scolare (22). Nel bambino con FC in età scolare confrontando LCI e HRCT (*High resolution computerized tomography*) è stato dimostrato che se LCI è alterato anche HRCT sarà sempre patologica, mentre un risultato normale nell'una o nell'altra indagine non è predittiva di una normalità nell'altra.

Per ridurre il rischio di esposizione a radiazioni, gli autori suggeriscono che nella pratica clinica LCI dovrebbe essere eseguito come prima indagine e solo se normale il bambino dovrebbe essere sottoposto ad HRCT (23). Nell'adulto con FC con malattia polmonare avanzata esiste una marcata eterogeneità della ventilazione secondaria all'estensione delle bronchiectasie e dei tappi di muco alle vie aeree di grosso calibro, che rende la distribuzione dei gas eccessivamente prolungata.

Pertanto, da un punto di vista pratico, la valutazione di LCI nel paziente adulto non offre sostanziali vantaggi in presenza di malattia polmonare severa e andrebbe riservata ai pazienti in fase lieve-moderata ($FEV_1 > 60\%$).

Poiché LCI si è dimostrato una buona misura di risultato nei trials clinici in cui sono stati valutati interventi terapeutici (salina ipertonica, *dornase alfa*) sulla *clearance* muco-ciliare, è stato recentemente proposto come misura di esito anche per futuri studi sulla terapia genetica in pazienti FC.

TECNICA DELL'OSCILLAZIONE FORZATA (FORCED OSCILLATION TECHNIQUE, FOT)

La FOT misura le variazioni di flusso e pressione in risposta ad una onda pressoria oscillatoria con frequenze comprese tra 5 e 35 Hz applicata alla bocca durante il respiro corrente.

Una variante di questa metodica è l'oscillometria ad impulsi (IOS) commercializzata nel 1995.

Il riflesso di queste oscillazioni pressorie misurato alla bocca esprime l'impedenza (Z) del sistema respiratorio, in cui si possono distinguere due componenti: la resistenza (Rrs) e la reattanza (Xrs). La misura di Rrs è dominata principalmente dalla resistenza delle vie aeree di conduzione, mentre la componente Xrs misura le proprietà elastiche ed inerziali del sistema respiratorio.

Le basse frequenze (<5 Hz) valutano le proprietà meccaniche del polmone e la pervietà delle piccole vie aeree.

Poiché la FOT può essere eseguita a respiro tranquillo nel bambino in età prescolare, anche nel paziente FC la maggior parte degli studi riguarda popolazioni pediatriche.

Dopo primi studi abbastanza deludenti, successivamente con l'uso delle basse frequenze (0,5-20 Hz) Gangell *et al.* hanno dimostrato che in un gruppo di bambini con FC di età compresa tra 2 e 7 anni che vi è una correlazione tra alterazioni della resistenza e della reattanza e sintomi respiratori (24). Lo stesso gruppo ha evidenziato in bambini FC in età prescolare una correlazione tra resistenza, infezione da *Pseudomonas* e indici di infiammazione neutrofila nel lavaggio broncoalveolare.

Inoltre in una coorte di bambini in età scolare, Ren *et al.* (25) hanno dimostrato una correlazione tra R_5 e X_5 e miglioramento della spirometria dopo trattamento di una esacerbazione respiratoria.

Al momento mancano studi di valutazione della FOT nell'adulto con FC.

6MWT

La riduzione della capacità di esercizio è frequente nella FC e dipende da fattori molteplici. Nei pazienti FC con malattia polmonare severa il più importante è il deficit ventilatorio. Il riscontro di una soglia anaerobica precoce e di aumentati livelli di lattato nei pazienti FC con malattia lieve fa ipotizzare che un aumento del metabolismo anaerobio possa essere

una causa principale di limitazione dell'esercizio (26). Fattori aggiuntivi sono la malnutrizione e la ridotta attività.

Negli ultimi 20 anni il 6MWT è stato ampiamente utilizzato per valutare la capacità di esercizio nei pazienti con FC. In particolare, la distanza percorsa è considerata un parametro importante per candidare un paziente al trapianto polmonare e per valutare gli effetti positivi del trapianto sulla tolleranza all'esercizio. Inoltre la distanza percorsa è altamente riproducibile e appare correlata al massimo consumo di ossigeno misurato mediante il test da sforzo massimale con cicloergometro. Quindi il 6MWT è stato proposto come un test semplice, poco costoso e affidabile per la periodica valutazione dei programmi di riabilitazione del paziente con FC (27). Inoltre il tipo di esercizio eseguito durante il 6MWT sembra meglio rispecchiare le normali attività fisiche della vita quotidiana rispetto ad altri tipi di test da sforzo come il cicloergometro o il tappeto scorrevole. In particolare è stato dimostrato che in pazienti adulti con FC con malattia polmonare di grado lieve-moderato la distanza percorsa e la risposta cardiaca sono normali nonostante si verifichi un significativo calo della saturazione arteriosa di ossigeno e un aumento della dispnea durante l'esercizio (9). Il 6MWT potrebbe quindi essere utile per identificare i pazienti che andranno incontro a desaturazione e dispnea durante le normali attività quotidiane.

CONCLUSIONI

Le diverse metodiche descritte per valutare il danno polmonare nella FC hanno ciascuna i propri vantaggi e limiti; non esiste quindi un test che sia superiore agli altri applicabile in ogni età e fase della malattia.

La spirometria con il FEV₁ rimane un parametro fondamentale nella valutazione respiratoria dell'adolescente e dell'adulto con malattia polmonare avanzata.

Nel lattante la tecnica del RVRTC permette di evidenziare una riduzione della funzione respiratoria in fase molto precoce; tuttavia si tratta di una metodica complessa da eseguire con il bambino sedato.

La recente riscoperta dell'LCI è legata alla sua capacità di essere un parametro molto sensibile in fase precoce di danno polmonare, ottenibile anche nel paziente non in grado di collaborare. Per queste caratteristiche LCI potrà essere utilizzato ampiamente e dare informazioni utili soprattutto in campo pediatrico. Anche la FOT può essere applicata nel bambino non collaborante ed è un test di facile esecuzione e poco costoso; tuttavia saranno necessari ulteriori studi per chiarire il suo ruolo nella valutazione del danno polmonare del paziente FC.

Il 6MWT è un test ampiamente usato e riproducibile nella valutazione respiratoria dell'adulto con FC e fornisce utili informazioni sulla tolleranza allo sforzo del paziente durante le normali attività quotidiane.

BIBLIOGRAFIA

- (1) 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.
- (2) Boucher RC. *Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy*. *Annu Rev Med* 2007; 58: 157-170.
- (3) Brownlee K. *Small airways disease in cystic fibrosis*. *Eur Respir Monogr* 2006; 35: 21-37.
- (4) Phelan PD, Gracey M, Williams HE et al. *Ventilatory function in infant with Cystic Fibrosis. Physiological assessment of halation therapy*. *Arch Dis Child* 1969; 44: 393-400.
- (5) Godfrey S, Mearns M, Howlett G. *Serial lung function studies in Cystic Fibrosis in the first 5 years of life*. *Arch Dis Child* 1978; 53: 83-85.
- (6) CF Trust. *Standards for the Clinical Care of Children and Adult with Cystic Fibrosis in the UK*. London: December 2011.
- (7) Turner DJ, Lanteri CJ, LeSouef PN, et al. *Improved detection of abnormal respiratory function using forced expiration from raised lung volume in infants with Cystic Fibrosis*. *Eur Respir J* 1994; 7: 1995-1999.
- (8) Horsley A. *Lung clearance index in the assessment of airways disease*. *Respir Med* 2009; 103: 793-799.
- (9) Chetta A., Pisi G, Zanini A, et al. *Six-minute walking test in Cystic Fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects*. *Respir Med*, 2001; 95: 986-991.
- (10) Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. *Prediction of mortality in patients with Cystic Fibrosis*. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1187-1191.
- (11) CF-Trust. *Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis; 2011*
- (12) Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. *International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745-755.
- (13) Marostica PJC, Weist AD, Eigen H, et al. *Spirometry in 3- to 6-year-old children with Cystic Fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 67-71.
- (14) Vilozni D, Bentur L, Efrati O, et al. *Spirometry in early childhood in Cystic Fibrosis patients*. *Chest* 2007; 131: 356-361.
- (15) Aurora P, Bush A, Gustafsson P, et al. *Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with Cystic Fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 249-256.
- (16) Linnane BM, Hall GL, Nolan G, et al. *Lung function in infants with Cystic Fibrosis diagnosed by newborn screening*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1238-1244.
- (17) Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, et al. *Infection, inflammation and lung function decline in infants with Cystic Fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 75-81.
- (18) Hoo AF, Thia LP, Nguyen TT, et al. *Lung function is abnormal in 3-month-old infants with Cystic Fibrosis diagnosed by newborn screening*. *Thorax* 2012; 67: 874-881.
- (19) Nguyen TD, Thia LP, Hoo AF, et al. *Evolution of lung function during the first year of life in newborn screened Cystic Fibrosis infants*. *Thorax* 2012; 69: 910-917.
- (20) Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, et al. *Early detection of Cystic Fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests*. *Thorax* 2007; 62: 341-347.
- (21) Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA, et al. *Multiple-breath inert gas washou and spirometry versus structural lung disease in Cystic Fibrosis*. *Thorax* 2008; 63: 129-134.
- (22) Aurora P, Stanojevic S, Wade A, et al. *Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with Cystic Fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 752-758.
- (23) Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, et al. *Lung clearance index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF*. *Thorax* 2011; 66: 481-488.
- (24) Gangell CL, Horak F Jr, Patterson HJ, et al. *Respiratory impedance in children with Cystic Fibrosis using forced oscillations in clinic*. *Eur Respir J* 2007; 30: 892-897.
- (25) Ren CL, Brucker JL, Rovitelli AK, et al. *Changes in lung function measured by spirometry and the forced oscillation technique in Cystic Fibrosis patients undergoing treatment for respiratory tract exacerbation*. *Pediatr. Pulmonol*. 2006; 41: 345-349.
- (26) Moorcroft AJ, Dodd ME, Morris J, et al. *Symptoms, lactate and exercise limitation at peak cycle ergometry in adults with Cystic Fibrosis*. *Eur Respir J* 2005; 25: 1050-1056.
- (27) Gulmans VAM, vanVeldhoven NHMJ, deMeer K, et al. *The six-minute walking test in children with Cystic Fibrosis: reliability and validity*. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 85-89.