



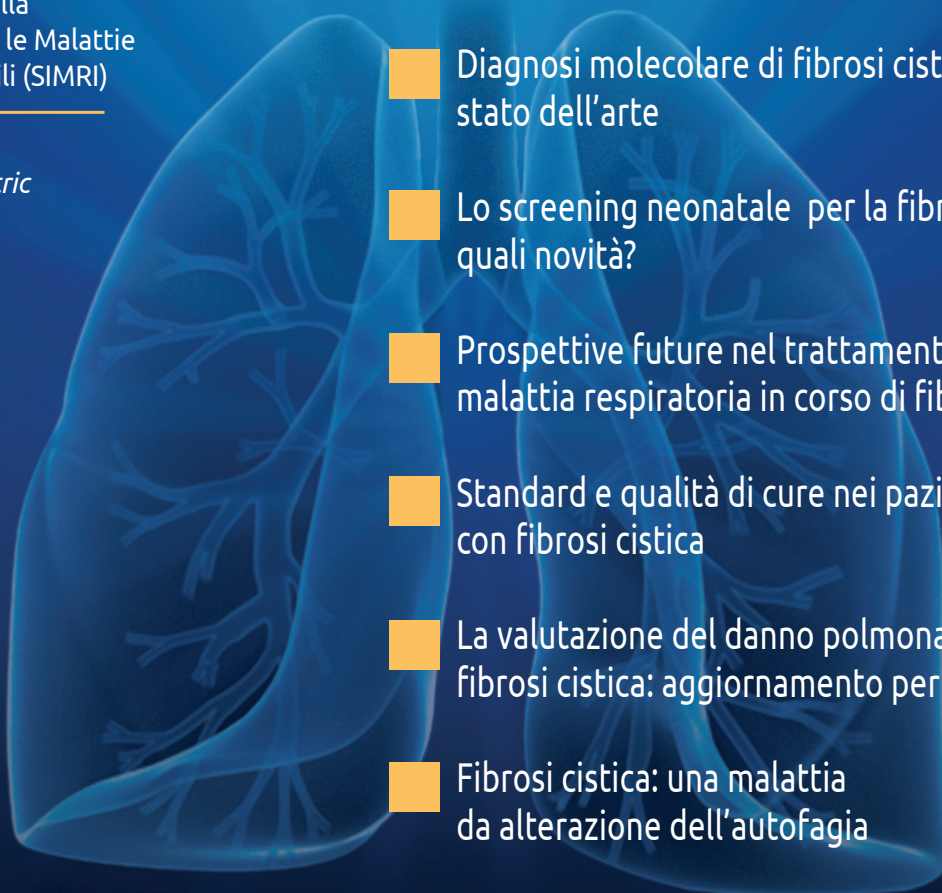
PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

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@gianninispia.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

Valeria Raia, Angela Sepe, Fabiola De Gregorio, Antonella Tosco
Centro Regionale Fibrosi Cistica,
Dipartimento di Scienze Mediche
Traslazionali, Università di Napoli
Federico II

Corrispondenza: Valeria Raia
email: raia@unina.it

Lo screening neonatale per la Fibrosi Cistica: quali novità?

Newborn screening for cystic fibrosis: what news?

Riassunto Lo screening neonatale per la Fibrosi Cistica è una complessa procedura, ormai diffusa in tutto il mondo, che coinvolge i controlli di qualità dei laboratori per la raccolta e analisi dei campioni esaminati (tripsinogeno immunoreattivo, analisi genetica, test del sudore), la comunicazione di diagnosi, la consulenza genetica e il *follow-up* presso i Centri di cura specializzati per la Fibrosi Cistica. Non esiste un algoritmo diagnostico "ideale". È importante una periodica rivalutazione del valore soglia di normalità (*cut-off*) dell'IRT, che rappresenta sempre il I test da effettuare; il II test IRT e il test genetico sono stati introdotti per ridurre i falsi positivi e migliorare l'accuratezza diagnostica.

Vantaggi e svantaggi per ogni programma di *screening* sono stati registrati in termini di specificità, sensibilità, costi, risultati di falsi positivi e negativi, livelli di ansia dei genitori per l'attesa del risultato e diagnosi di forme "atipiche" di Fibrosi Cistica, la cui storia naturale non è ancora nota e che potrebbero non avere necessità di interventi terapeutici.

Mentre sono acclarati gli effetti positivi dello *screening* sull'andamento dello stato nutrizionale, resta ancora controversa la dimostrazione di efficacia del programma di *screening* nel ridurre la mortalità. Tuttavia, è opinione comune che tale programma debba rientrare in quelli dei "diritti umani fondamentali" e debba essere implementato nei programmi di prevenzione sanitaria.

Parole chiave: *screening* neonatale, fibrosi, tripsinogeno immunoreattivo, analisi genetica, test del sudore

Key words: newborn screening, cystic fibrosis, immunoreactive trypsinogen, genetic analysis, sweat test

INTRODUZIONE

La Fibrosi Cistica (FC) è la più frequente malattia genetica autosomica recessiva a prognosi severa della popolazione caucasica. È causata da mutazioni del gene regolatore della conduttanza di ioni a livello della membrana epiteliale (CFTR). Ad oggi circa 2000 mutazioni sono state identificate sul gene e di queste quasi 120 sono responsabili della espressione clinica di malattia classica (1).

Lo *screening* neonatale della FC consente di identificare precocemente la malattia, con il vantaggio di avviare un programma di cura prima che si manifestino sintomi evidenti o complicanze irreversibili. In particolare, lo stato nutrizionale e la crescita sono avvantaggiati nei primi anni di vita ed il trattamento mirato delle infezioni respiratorie condiziona una prognosi migliore.

È noto, infatti, che anche nei bambini diagnosticati per *screening* la funzionalità respiratoria tende ad essere precocemente alterata nei primi mesi di vita a causa di una ostruzione bronchiale, anche in assenza di sintomi respiratori (2).

Un ulteriore vantaggio dello *screening* neonatale è dato dalla possibilità di poter fornire precocemente alla coppia di un bambino affetto ed ai familiari un'adeguata consulenza genetica, essendo oggi disponibile la diagnosi prenatale per la FC (3).

Lo *screening* neonatale per FC è una complessa procedura che, oltre a permettere il trattamento di

una popolazione di pazienti diagnosticata potenzialmente in condizione pre-sintomatica, fornisce conoscenze nuove sull'incidenza della malattia e sulla storia naturale della stessa (3).

Si basa su multiple fasi di test effettuati su spot di sangue essiccato. Il primo step consiste sempre nella determinazione della concentrazione della tripsina immunoreattiva (IRT), seguito, nei bambini positivi al test, da altre indagini, che generalmente includono l'analisi delle mutazioni del gene CFTR. Il principale obiettivo consiste nella identificazione di neonati ad elevato rischio di avere la FC; i neonati risultati positivi all'IRT sono sottoposti ad ulteriori test presso centri di diagnosi per la FC per confermare (veri positivi) od escludere (falsi positivi) la diagnosi.

Quasi tutti i Paesi dell'Europa, del Nord America e dell'Australia hanno organizzato un programma di *screening* neonatale al fine di individuare la popolazione a rischio per la malattia, che viene poi sottoposta agli accertamenti specifici per la conferma della diagnosi di FC. I programmi di *screening* neonatale nel mondo hanno avuto date d'inizio e continuano ad avere modalità di esecuzione molto differenti (4).

PROGRAMMI DI SCREENING

Lo *screening* neonatale per la FC è stato concretamente possibile, alla fine degli anni '70, grazie alla

disponibilità di un test radioimmunologico (5-7) per il dosaggio dell'IRT su sangue, raccolto in 3^a-5^a giornata, adsorbito su carta da filtro e disidratato (*Guthrie card*), procedura già usualmente utilizzata fin dagli anni '60 per l'esecuzione di altri *screening* neonatali.

Successivamente, la possibilità di effettuare saggi immunoenzimatici, implementati mediante analizzatori automatizzati o semiautomatizzati, ha permesso di ridurre gli errori dovuti alla manipolazione dei campioni, di ridurre i tempi di lavoro e di aumentare la specificità e la sensibilità del test. Il razionale per l'impiego di tale test per selezionare alla nascita i bambini con sospetto di FC deriva dal riscontro di valori elevati della tripsina nel sangue dei neonati FC nei primi mesi di vita, probabilmente da attribuire al reflusso della tripsina verso il circolo ematico per la ostruzione dei dotti pancreatici. Valori elevati di IRT si possono comunque trovare anche in soggetti non FC.

Generalmente la soglia di normalità per il primo IRT effettuato in 3^a-5^a giornata è <45-50 ng/ml, da confermare al *re-testing* (secondo test della tripsina, di solito a un mese di vita, con riferimento di valore soglia di normalità più basso).

Comunque, il livello decisionale (*cut-off*) di normalità per l'IRT viene sperimentalmente definito da ogni singolo laboratorio, sulla base dei differenti kit utilizzati, della numerosità della popolazione di neonati considerata e dei protocolli e algoritmi applicati.

La scelta del *cut-off* deriva dall'analisi statistica di un elevato numero di valori di IRT; poiché l'IRT non ha una distribuzione gaussiana, il *cut-off* è definito in base all'analisi dei centili (statistica non parametrica). La scelta del centile al quale fissare il *cut-off* è funzione dei livelli di efficacia del programma di *screening* ed è un compromesso tra esigenza di buona sensibilità e specificità e costi economici e sociali. In genere, si sceglie un valore che stia tra il 99° e il 99,5° percentile di tutti neonati testati. Quindi, solo una piccola parte (tra lo 0,5 e l'1%) seguiranno un iter di approfondimento. È buona regola ricalcolare con regolarità il *cut-off* dell'IRT, basandosi sulla media e la dispersione dei valori nella popolazione.

I primi programmi di *screening* per la FC sono stati attuati con diversi protocolli negli USA e in Europa; si basavano all'inizio sulla ripetizione dell'IRT (*re-testing*); se il II test risultava elevato entro la 6° settimana di vita, si effettuava analisi del test del sudore per la conferma diagnostica. Successivamente, l'analisi genetica per la ricerca delle mutazioni del gene CFTR è stata inserita nei programmi di *screening*, riducendo il numero di falsi positivi e accelerando la fase dell'iter diagnostico. In Italia, nei programmi di *screening* neonatale del Veneto/Trentino Alto Adige e Toscana si è impiegato per molto tempo, nei casi di IRT elevati, in concomitanza con il test genetico, il saggio di lattasi su meconio essiccato, inviato assieme alla *card* per IRT, con apprezzabile incremento di sensibilità e specificità del sistema.

Un gruppo francese (8) ha invece proposto di effettuare il programma di *screening* PAP/IRT attraverso il dosaggio dell'antigene PAP (*Pancreatitis*

Associated Protein) determinato su goccia di sangue essiccata, che nel neonato FC risulta elevato presumibilmente per lo stesso meccanismo che determina l'aumento della tripsina.

L'avanzamento delle tecniche di biologia molecolare, attraverso l'uso di diversi kit commerciali che indagano sempre più numerose mutazioni del gene CFTR (anche fino a 150) ha consentito di migliorare il cosiddetto "*detection rate*" nella popolazione screenata negli ultimi anni.

In tal modo, mentre il 90-95% dei bambini con FC è diagnosticato mediante il programma di *screening* IRT/IRT, lo *screening* IRT/DNA, che usa un pannello di mutazioni multiple e direttamente porta al test del sudore, consente di ottenere una sensibilità superiore al 98% per i bambini con valori estremamente alti di IRT. Pertanto, molti laboratori hanno adottato l'analisi genetica come *step* immediatamente successivo al riscontro di IRT elevato (9). In questi casi è importante sempre specificare quante e quali mutazioni sono state esplorate e con quale tecnica è stata eseguita l'analisi, al fine di stabilire la capacità diagnostica del test (*detection rate*).

Un'analisi recente effettuata (4) passa in rassegna tutti i protocolli di *screening* attuati ed in via di attuazione in tutto il mondo, definendo di ciascuna strategia pro e contro in termini di sensibilità, specificità, costi, percentuale di falsi positivi e falsi negativi, probabilità di individuare portatori, livello di ansia generato nei genitori, etc. Lo studio conclude che nessun metodo o strategia è ideale per tutte le realtà regionali; quindi è fondamentale documentare gli esiti, così da poter valutare nel tempo sia i danni sia i benefici.

In generale, i programmi prevedono un primo dosaggio dell'IRT, la ricerca delle più frequenti mutazioni della proteina CFTR nei neonati con valore elevato e il proseguimento delle indagini, con secondo dosaggio di IRT, ampliamento della ricerca genetica (sequenziamento) e test del sudore nei neonati con almeno una mutazione della CFTR e/o con primo valore di IRT molto elevato.

Oggi lo *screening* neonatale per la FC è stato aggiunto ai programmi di prevenzione già esistenti, con una copertura della popolazione in diversi paesi vicina al 100%.

ESITI DELLO SCREENING NEONATALE

Numerosi studi dimostrano che il decorso clinico della malattia è complessivamente migliore nei pazienti diagnosticati per *screening* alla nascita rispetto a quelli diagnosticati più tardivamente per sintomi.

Tuttavia, la non disponibilità di studi clinici controllati randomizzati e la scarsa disponibilità di studi di coorte prospettici, i limiti metodologici dell'analisi dei parametri clinici riferiti a soggetti diagnosticati per *screening*, paragonati a soggetti diagnosticati per sintomi, provenienti dalla raccolta dati dei diversi registri internazionali, l'evoluzione naturale della malattia e la diversa gestione delle complicanze nei centri specializzati rendono difficile l'interpretazione degli esiti di efficacia nei gruppi messi a confronto.

Crescita e nutrizione

Diversi studi confermano che la malnutrizione severa è meno frequente nei soggetti screenati e che il migliore stato nutrizionale precoce correla con una migliore funzionalità respiratoria, almeno fino all'età di 8-10 anni. Inoltre, i vantaggi diretti dello *screening* sulla crescita/nutrizione (10) dimostrano che il gruppo dei bambini screenati con insufficienza pancreatica avrebbe un miglioramento di tutti i parametri auxometrici, che dura oltre l'infanzia, con importanti benefici della terapia nutrizionale anche sulla supplementazione vitaminica; in particolare, una precoce introduzione della vitamina E può avere ripercussioni favorevoli sullo stato cognitivo (11).

Malattia polmonare

A tutt'oggi non vi sono ancora evidenze di significativi vantaggi sull'evoluzione della malattia polmonare. Alcuni studi randomizzati controllati (2,3) effettuati sia in America sia in Europa evidenziano una differenza significativa degli score radiologici in favore del gruppo degli screenati, ma solo fino a 7 anni. Uno studio di coorte australiano mostra un vantaggio significativo a favore dei pazienti screenati fino all'adolescenza, ma il numero dei pazienti arruolati è troppo piccolo per potere raggiungere conclusioni definitive. Altri dati sono comunque a favore di un ritardo nella colonizzazione da batteri gram negativi quale *Pseudomonas Aeruginosa* nei pazienti screenati, infezione che condiziona fortemente sia la morbilità sia la mortalità di questi pazienti.

Sopravvivenza

Mentre alcuni studi evidenziano una riduzione di decessi per FC nell'infanzia grazie al contributo del programma di *screening* neonatale (12), non sono disponibili studi longitudinali sufficienti a stabilire l'impatto, del programma di *screening* sulla sopravvivenza a lungo termine, soprattutto quando i risultati vengono analizzati in periodi diversi, e non è quindi possibile distinguere l'effetto dello *screening* sugli esiti della malattia dall'effetto del miglioramento del trattamento della malattia avvenuto negli ultimi anni.

Prevalenza di malattia

Una tempestiva consulenza genetica fornita dopo la diagnosi precoce di FC può favorire il controllo delle nascite di soggetti malati mediante la diagnosi prenatale. Alcuni studi hanno recentemente evidenziato come in alcune aree geografiche un programma di *screening* del portatore applicato sul territorio a coppie cosiddette a rischio (genitori di bambini affetti e coppie sterili) in fase pre-concepimento, non solo ha consentito di accedere a scelte riproduttive informate, ma ha indotto una riduzione dell'incidenza della malattia in alcune aree geografiche (13).

Tuttavia, lo *screening* del portatore non è ancora di *routine* in tutti i paesi e in alcuni stati è proibito dalla legge per motivi etici.

Costo/Efficacia

Uno dei vantaggi dell'introduzione del program-

ma di *screening* neonatale, aggiunto ai programmi di prevenzione già esistenti, è un costo relativamente basso per una diagnosi precoce, a fronte di costi molto più elevati per la gestione di pazienti diagnosticati per sintomi, considerata una più rapida progressione della malattia e la comparsa di complicanze in questi ultimi casi (14,15).

LIMITI DELLO SCREENING NEONATALE

Falsi negativi

L'evento di una falsa negatività allo *screening* sembra abbastanza raro; alcuni dati provenienti da ricerche degli ultimi anni riportano una frequenza dei falsi negativi fra 1 su 20.000 e 1 su 50.000 neonati screenati. La loro frequenza è difficilmente quantificabile perchè varia in relazione ad una serie di fattori. Tra questi, si distinguono il protocollo di *screening* adottato (bambini sottoposti ad analisi genetica, portatori di mutazioni non inserite nel pannello in uso o soggetti con livelli di IRT inferiori al *cut-off* scelto) e gli anni d'osservazione dopo la nascita (alcune forme di FC possono essere diagnosticate anche molto in là con gli anni) e la capacità di sospettare la FC sulla scorta di sintomi magari molto sfumati da parte dei medici di una regione rispetto ad un'altra.

Per questo, si suggerisce comunque di fare il test del sudore, a qualsiasi età, nei casi con sintomi evocativi, anche se il risultato dello *screening* neonatale era stato negativo.

Falsi positivi

L'1,5-2% dei neonati può presentare valori elevati di IRT alla nascita.

Nella massima parte dei casi con *screening* FC positivo alla nascita e normalizzato dopo circa un mese di vita si tratta di risultati "falsi positivi": la FC viene esclusa con esami integrativi adottati dai vari programmi di *screening* e si ha in definitiva una diagnosi di vera FC solo in un caso su 6-10 tra i neonati risultati positivi al test della tripsina.

Tuttavia, un certo numero di "falsi positivi" sono rappresentati da neonati che sono portatori sani delle più comuni mutazioni del gene CFTR identificate attraverso l'analisi genetica di I livello, effettuata sulla stessa goccia di sangue usata per l'esame della tripsina nei casi risultati positivi allo *screening* (neonati quindi con valori di tripsina sopra la soglia di normalità, ma non molto elevati e comunque mediamente più elevati rispetto ai neonati non portatori)(16).

È bene ribadire che, nel caso il test genetico risultasse negativo, non si può escludere al 100% che il neonato sia portatore, perché il test genetico di I livello non individua alcune mutazioni rare o molto rare. In questi casi è possibile estendere la ricerca delle mutazioni mediante test genetico di II livello.

Ricadute psicologiche

Lo *screening* neonatale per la FC comporta una ulteriore responsabilità nel provvedere alla consulenza genetica alle famiglie dei bambini positivi al test. Fondamentale dunque uno staff adeguato a gestire un numero elevato di test in tempi brevi

e un'informazione corretta ai genitori in attesa di definizione diagnostica. Ma altrettanto fondamentale sarebbe l'impegno dei gestori dello *screening* e degli operatori delle nurseries a fornire adeguate informazioni ai familiari prima della nascita.

Lo *screening* neonatale della FC è una procedura complessa che richiede numerose tappe:

- il prelievo di sangue per il dosaggio della tripsina
- la comunicazione del primo risultato
- la ripetizione del prelievo
- l'attesa per il secondo risultato
- la sua comunicazione
- gli eventuali effetti a distanza dopo aver saputo con certezza che il bambino non era affetto da FC.

Da un'indagine effettuata nel Regno Unito sulle possibili ricadute psicologiche nei genitori in attesa dell'iter diagnostico definitivo per confermare (veri positivi) od escludere (falsi positivi) la diagnosi (17) sono stati evidenziati alcuni importanti suggerimenti per migliorare il servizio di *screening* FC:

- 1) corretta informazione, meglio se scritta, ancora prima del parto, sull'esistenza dello *screening* FC e sulla possibilità che dia risultati sia positivi sia falsi positivi;
- 2) informazioni realistiche sui tempi necessari per avere il risultato del secondo prelievo di tripsina o delle indagini genetiche per contenere l'ansia dell'attesa;
- 3) informazioni essenziali chiare, ma limitate, sui segni e sintomi della FC nel lattante, in modo da contenere la tendenza dei genitori all'ipervigilanza nell'attesa del risultato definitivo;
- 4) riduzione del tempo d'attesa del risultato definitivo della procedura.

CONCLUSIONI

La FC è una patologia certamente seria, considerate le conseguenze sullo stato di salute e sulla durata della vita. È la più grave e più frequente patologia su base genetica in assoluto; ha ad esempio una frequenza superiore a quella dell'ipotiroidismo congenito e della fenilchetonuria, patologie per le quali è da tempo applicato lo *screening* di massa in epoca neonatale.

L'anticipo diagnostico permette di instaurare precocemente gli interventi terapeutici adeguati (dieta ipercalorica con supplementazione di enzimi pancreatici, fisioterapia respiratoria, terapia antibiotica delle infezioni polmonari e gestione delle complicanze) e permette altresì alle famiglie cui venga diagnosticato un figlio affetto di accedere alla diagnosi prenatale per eventuali gravidanze successive.

Uno degli effetti complementari dello *screening* neonatale è la identificazione dello stato di portatore sano di FC (18).

Diversi studi sottolineano l'importanza di piani comunicativi adeguati per garantire una corretta comprensione del significato dell'essere portatore di una mutazione FC.

L'efficacia dello *screening* sui principali outcome, in termini di guadagno prognostico negli screenati

rispetto ai non screenati, è ancora oggetto di discussione.

Mentre i miglioramenti di natura nutrizionale e auxologica sono abbastanza confermati, ancora non sembrano stabiliti con certezza quelli a livello polmonare e sulla durata di vita. Certamente una diagnosi molto precoce consente di prevenire la malnutrizione, il rischio di morte per la sindrome da perdita di sali e le infezioni respiratorie gravi. Alcuni studi randomizzati controllati e i numerosi studi osservazionali risentono di bias di selezione legati al differente *case-mix* generato dall'anticipazione diagnostica. Lo *screening*, infatti, grazie alla maggiore accuratezza diagnostica del test genetico porta inevitabilmente a diagnosticare, oltre alle forme classiche, anche delle forme meno gravi, alcune delle quali sarebbero comparse in età avanzata, o addirittura non sarebbero state diagnosticate la cui storia naturale non è assolutamente prevedibile.

Il dosaggio dell'IRT come test di I livello sembra assai valido per sensibilità e specificità. I costi del programma di *screening* sono accettabili.

Come per tutti i programmi di *screening* universali, è fondamentale l'aspetto organizzativo, dalla scelta dell'algoritmo diagnostico più accurato alla valutazione continua della qualità dei dati e degli aspetti logistici, procedurali, di monitoraggio e comunicativi.

La presa in carico da parte dei Centri di cura specializzati deve essere tempestiva e adeguata, secondo gli standard di cura più accreditati (19).

Nonostante non siano ancora disponibili definitive evidenze di beneficio clinico, dove sono attuabili le condizioni per un programma di *screening* di diagnosi precoce per la FC è opinione prevalente che un tale servizio vada implementato, secondo le indicazioni suggerite a livello internazionale (Tabella 1) e che tale programma debba rientrare nei "diritti umani fondamentali" delle persone, di cui l'organizzazione sociale e sanitaria devono farsi carico (20, 21).

Tab. 1. Direttive per l'implementazione dello *screening* neonatale per FC*

Fase educativa <i>pre-screening</i>
Algoritmi diagnostici
Report e aspetti educativi <i>post-screening</i>
Percorso diagnostico dopo una positività
Test del sudore
Interpretazione del test del sudore
Comunicazione di diagnosi ai genitori
Counseling genetico
Aspetti di <i>Quality Assurance</i> compresi indicatori, <i>follow up</i> e <i>outcomes</i>
*da American Academy of Pediatrics

Per questo lo *screening* neonatale per la FC è ormai applicato in vaste aree del mondo occidentale e sta ulteriormente espandendosi nei programmi di prevenzione sanitaria.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, et al. *Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene*. Nat Genet 2013; 45: 1160–1167.
- (2) Nguyen TT, Thia LP, Hoo AF, et al. *Evolution of lung function during the first year of life in newborn screened cystic fibrosis infants*. Thorax 2014;69:910-917
- (3) Southern KW, Munck A, Pollitt R, et al. *A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe*. J Cyst Fibros 2007; 6: 57–65.
- (4) Wilcken B. *Newborn screening for cystic fibrosis: techniques and strategies*. J Inherit Dis 2007; 30: 537-543
- (5) Geokas MC, Largman C, Brodrick JW, et al. *Determination of human pancreatic cationic trypsinogen in serum by radioimmunoassay*. Am J Physiol 1979; 236: E77-83
- (6) King DN, Heeley AF, Walsh MP, et al. *Sensitive trypsin assay for dried-blood specimens as a screening procedure for early detection of cystic fibrosis*. Lancet 1979; 2: 1217-1219
- (7) Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. *Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn*. Lancet 1979; 1: 472-474
- (8) Sarles J, Berthezene P, Le Louarn C, et al. *Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis*. J Pediatr 2005; 147: 302-305
- (9) Corbetta C, Seia M, Bassotti A, et al. *Screening for cystic fibrosis in newborn infants: results of a pilot programme based on a two tier protocol (IRT/DNA/IRT) in the Italian population*. J Med Screen 2002; 9: 60-63.
- (10) Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. *Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth*. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrics 2001; 107: 1-13.
- (11) Kosciak RL, Farrell PM, Kosorok MR, et al. *Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition*. Pediatrics 2004;113;1549-1558
- (12) Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. *The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States foundation registry data*. J Pediatr 2005; 147: S57-S63.
- (13) Castellani C, Picci L, Tamanini a, et al. *Association Between Carrier Screening and Incidence of Cystic Fibrosis*. JAMA. 2009; 302: 2573-2579
- (14) Sims EJ, Mugford M, Clark A, et al. *Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study*. Lancet 2007; 369: 1187–1195.
- (15) Radhakrishnan M, van Gool K, Hall J, et al. *Economic evaluation of cystic fibrosis screening: a review of the literature*. Health Policy 2008; 85: 133–147.
- (16) Castellani C, Picci L, Scarpa M, et al. *Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers*. Am J Med Genet A 2005; 135: 142–144.
- (17) Moran J, Quirk K, Duff AJ, et al. *Newborn screening for CF in a regional paediatric centre: the psychosocial effects of false positive IRT results on parents*. Journal of Cystic Fibrosis 2007; 6: 250-54
- (18) Castellani C, Massie J. *Newborn screening and carrier screening for cystic fibrosis: alternative or complementary?* Eur Respir J 2014; 43: 20-23
- (19) Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. *European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening*. J Cyst Fibros 2009; 8: 153-173
- (20) Farrell PM. *Is newborn screening for cystic fibrosis a basic human right?* J Cyst Fibros 2008; 7: 262-265
- (21) Buzzetti R, Baronciani D, Mastella G, et al. *Screening neonatale della Fibrosi Cistica. Una rassegna della letteratura*. I Edizione Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica ed. 2008