



SOCIETÀ ITALIANA  
PER LE MALATTIE  
RESPIRATORIE INFANTILI  
SIMRI

# Pneumologia Pediatrica

**Volume 5, n. 20**

Rivista trimestrale  
Spedizione in A.P. - 45%  
art. 2 comma 20/b  
legge 662/96 Pisa  
Reg. Trib. PI n. 12  
del 3 giugno 2002

## La fibrosi cistica: cosa c'è di nuovo in una vecchia malattia?

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

*Official Journal  
of the Italian Pediatric  
Respiratory Society*

[www.simri.it](http://www.simri.it)

È cambiata la prognosi <  
della fibrosi cistica?

Novità della genetica applicata: <  
la diagnosi precoce, la diagnosi di forme  
"atipiche" e lo screening del portatore

La fisiopatologia dell'inflammatione polmonare <  
in corso di fibrosi cistica: implicazioni per  
nuove strategie terapeutiche

La diagnostica per immagini polmonari: <  
cosa c'è di nuovo?

Fibrosi cistica: quello che il pediatra <  
e i genitori devono sapere

La riabilitazione respiratoria a domicilio <

Varianti alleliche della mannose-binding lectin <  
come geni modifier nella fibrosi cistica

Dott. Jekyll e Mister Hyde <  
in un caso di difficile diagnosi

**INDICE****SUMMARY**

Editoriale	1
<i>View point</i>	
È cambiata la prognosi della fibrosi cistica?	2
<i>Has the prognosis of cystic fibrosis changed?</i>	
<i>B. M. Assael</i>	
Novità della genetica applicata: la diagnosi precoce, la diagnosi di forme "atipiche" e lo screening del portatore	10
<i>Novelties in applied genetics: early diagnosis, diagnosis of atypical forms, and screening of carriers</i>	
<i>L. Iapichino</i>	
La fisiopatologia dell'infiammazione polmonare in corso di fibrosi cistica: implicazioni per nuove strategie terapeutiche	14
<i>Physiopathology of pulmonary inflammation in cystic fibrosis: implications for new therapeutic strategies</i>	
<i>V. Raia</i>	
La diagnostica per immagini polmonari: cosa c'è di nuovo?	25
<i>Chest imaging techniques: are there any news?</i>	
<i>S. Montella, L. Brunese, G. Guidi, F. Santamaria</i>	
Fibrosi cistica: quello che il pediatra e i genitori devono sapere	38
<i>Cystic fibrosis: what pediatrician and parents should know</i>	
<i>G. Magazzù, S. Faraci</i>	
La riabilitazione respiratoria a domicilio	45
<i>Respiratory rehabilitation at home</i>	
<i>S. Zuffo</i>	
Varianti alleliche della mannose-binding lectin come geni modifier nella fibrosi cistica	52
<i>Mannose-binding lectin variant alleles as modifier genes in cystic fibrosis</i>	
<i>G. Iacoviello, M. Sterpeta Loffredo, I. Chinellato, V. P. Logrillo, C. Fucilli, L. Armenio, F. Cardinale</i>	
<b>CASI CLINICI</b>	
Dott. Jekyll e Mister Hyde in un caso di difficile diagnosi	58
<i>U. Pelosi, G. Porcu, S. Orani, L. Fenu, R. Minelli, C. Pintor</i>	
Congressi	66
<i>Congresses</i>	
Sommario Volume 5	68
Volume n°5 Summary	
Indice degli Autori	70
<i>Authors Index</i>	
Indice delle parole chiave	72
<i>Key words Index</i>	
Articoli del prossimo numero	75
<i>Forthcoming articles</i>	

# Pneumologia Pediatria

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

**Volume 5, n. 20 - Dicembre 2005**

Spedizione in A.P. - 45%  
art. 2 comma 20/b  
legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa  
Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

**Direttore scientifico**

Baraldi Eugenio (Padova)

**Codirettori scientifici**

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

**Segreteria scientifica**

Carraro Silvia (Padova)

**Comitato editoriale**

Barbato Angelo (Padova)

Bernardi Filippo (Bologna)

Cutrerà Renato (Roma)

de Benedictis Fernando Maria (Ancona)

Peroni Diego (Verona)

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Tripodi Salvatore (Roma)

**Gruppo Allergologia**

coord. Pajno Giovanni (Messina)

**Gruppo Disturbi respiratori nel sonno**

coord. Brunetti Luigia (Bari)

**Gruppo Educazione**

coord. Indinnimeo Luciana (Roma)

**Gruppo Endoscopia bronchiale e  
delle Urgenze respiratorie**

coord. Midulla Fabio (Roma)

**Gruppo Fisiopatologia respiratoria**

coord. Verini Marcello (Chieti)

**Gruppo Riabilitazione respiratoria**

coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

**Direttore responsabile**

Baraldi Eugenio (Padova)

© Copyright 2005 by Primula Multimedia

**Editore**  
Primula Multimedia S.r.L.  
via C. Angiolieri, 7  
56010 Ghezzano - Pisa  
Tel. 050 877057; fax 050 877910  
e-mail: info@primulaedizioni.it  
www.primulaedizioni.it

**Redazione**

Minuti Angela

**Realizzazione Editoriale**

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

La fibrosi cistica (FC) ha rappresentato e rappresenta un modello di assistenza alla malattia cronica e un modello di ricerca avanzato sulle basi molecolari della malattia e sui meccanismi di base dell'infiammazione. Come avviene per molte malattie senza terapie risolutive e di grande impatto sociale, la ricerca di base è finanziata per gran parte grazie all'attività e al contributo delle organizzazioni laiche e delle fondazioni Onlus. Essa è perciò fortemente orientata a trovare una cura della malattia, esplorando diverse ipotesi di lavoro e diversi possibili meccanismi lungo la cascata di eventi, che prende avvio dal difetto del gene e che culmina in un danno in diversi organi, in particolare l'apparato respiratorio. L'investimento sulla ricerca di base è crescente: accanto alla terapia genica e alla correzione del difetto di funzione della proteina-canale (CFTR), si studiano farmaci attivi sui canali di cloro e sodio delle cellule epiteliali respiratorie, nuovi farmaci antibatterici ed antinfiammatori ed ha preso avvio un filone di ricerca orientato all'impiego delle cellule staminali. La comprensione della genetica della malattia si va approfondendo con lo studio di geni "modificatori", che modulano il gene CFTR, identificato nel 1989 sul cromosoma 7.

Il prolungamento della sopravvivenza e le prospettive del trapianto polmonare contribuiscono a dare un'impronta nuova al versante clinico-assistenziale. La mediana di sopravvivenza si situa attualmente nella quarta decade: il diabete e le sue complicanze, l'osteopenia-osteoporosi, le complicanze dell'uso prolungato dell'antibiotico-terapia, l'aggravamento della malattia polmonare e la proiettualità dei malati (lavoro, vita indipendente, fertilità e procreazione) rappresentano gli aspetti prevalenti dell'assistenza all'adulto con FC. Il trapianto bipolmonare, un'opzione terapeutica per la malattia polmonare con insufficienza respiratoria, pone all'operatore sanitario i problemi della disponibilità e dell'utilizzazione di organi, di un "timing" appropriato, di una terapia immuno-soppressiva ed antifettiva che consideri le peculiarità della malattia di fondo. L'impatto sulla qualità di vita ed i risultati a distanza avvantaggiano la FC rispetto ad altre indicazioni al trapianto polmonare. La continuità della presa in carico e la multidisciplinarietà, che hanno caratterizzato l'assistenza in età pediatrica, rimangono aspetti salienti anche per l'età adulta. L'organizzazione di strutture specialistiche per gli adulti è diventato un problema prioritario per la comunità scientifica italiana, che richiede nei prossimi anni proposte ed iniziative coerenti ai bisogni e alle diverse realtà locali.

In età pediatrica diversi interventi e progetti di ricerca possono essere messi in atto per incidere ulteriormente sulla sopravvivenza e soprattutto sulla qualità di vita futura dei malati con FC. Una diagnosi il più precoce possibile consente di mettere in atto le misure per ritardare l'avvio dell'infezione polmonare cronica da parte di *Pseudomonas aeruginosa*, la prevenzione delle infezioni "crociate", la prevenzione della malattia dell'osso, il trattamento più appropriato dei disturbi del metabolismo del glucosio, associati ad un declino della funzione polmonare, la sorveglianza, la prevenzione e la terapia degli effetti collaterali legati ai farmaci utilizzati. Il pediatra specialista di FC si confronta perciò con la necessità di organizzare progetti di ricerca clinica ed epidemiologica, da cui far derivare Linee Guida diagnostiche e terapeutiche basate sull'evidenza. Queste rappresentano la base sia di un collegamento con i Centri per gli adulti che di un'interazione-integrazione con il pediatra di famiglia e le altre strutture sanitarie del territorio. Un modello assistenziale integrato è l'unico vincente per la cura di questa malattia, perché consente di dare risposte rapide, efficaci, congruenti ed attente ai bisogni dei pazienti e delle loro famiglie.

Gli operatori sanitari italiani dei Centri FC si confrontano oggi con tutte queste tematiche e le nuove priorità. La Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC) è impegnata a dare un suo contributo, orientato a costruire una "rete" dei centri specialistici pediatrici e per gli adulti, a promuovere la ricerca ed a favorire il collegamento e la collaborazione con le altre società scientifiche. Il rilievo delle tematiche pneumologiche nella FC ha favorito un collegamento tra SIFC e SIMRI. Questo fascicolo, i cui articoli sono stati scritti da noti esperti del settore, rappresenta un lavoro congiunto tra le due società scientifiche: uno scambio ed un confronto su tematiche comuni e progetti di ricerca comuni rappresentano una prospettiva rilevante per il futuro.

Eugenio Baraldi  
e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

Cesare Braggion  
(presidente SIFC)  
e-mail: cbraggion@qubisoft.it

*Baroukh Maurice Assael*

Centro Regionale Veneto per la Fibrosi Cistica, Verona

# È cambiata la prognosi della fibrosi cistica?

## *Has the prognosis of cystic fibrosis changed?*

**Parole chiave:** epidemiologia, fibrosi cistica, analisi di sopravvivenza, screening neonatale, fattori di rischio

**Key words:** *epidemiology, cystic fibrosis, survival analysis, neonatal screening, risk factors*

**Riassunto.** L'identificazione del gene CFTR e la scoperta di numerose mutazioni hanno permesso, a partire dal 1990, di identificare come fibrosi cistica forme non classiche e con una migliore prognosi. Oggi, è chiaro che le forme di malattia legate a mutazioni del gene CFTR sono molto diverse, che esistono mutazioni legate a forme lievi e che l'evoluzione della malattia, a parità di mutazioni, è anche influenzata da "geni modificatori" non ancora identificati. Questo rende difficile un confronto storico sulla prognosi della malattia, dato che le diagnosi di forme lievi sono aumentate nel tempo.

Fra i fattori che hanno sostanzialmente migliorato la sopravvivenza dei pazienti gravi il trapianto polmonare ha certamente un ruolo preminente. Le terapie farmacologiche non sono sostanzialmente cambiate negli ultimi due decenni, ma oggi vi sono possibilità di terapie dirette contro il difetto di base per le quali bisogna però sviluppare chiari end-point clinici.

**Summary.** *The identification of the CFTR gene and the discovery of a large number of mutations since 1990 have allowed to diagnose mild forms of cystic fibrosis which differ from the classic description of the disease. Mild disease is clearly associated to mutation allowing a certain extent of functional CFTR, however even "severe" mutation may lead to mild course of the disease and this seems to be due to the presence of other genes that can influence the severity of pulmonary involvement (so called "modifier genes"). Lung transplantation has played a clear role in prolonging survival of severe cystic fibrosis and although the pharmacological treatment has not substantially changed in the last 20 years, new treatments directed at the molecular defect will be available in the next few years.*

*Accettato per la pubblicazione il 24 ottobre 2005.*

Corrispondenza: Prof. Baroukh Maurice Assael, Centro Regionale Veneto per la Fibrosi Cistica, Piazzale Stefani 1, 37100 Verona; e-mail: baroukh.assael@unimi.it

### Un problema di definizione?

La fibrosi cistica è una malattia monogenica dovuta a una mutazione del gene CFTR, responsabile della sintesi di una proteina di membrana che, in diversi epitelii, regola il trasporto di cloro. Le funzioni di questa proteina sono probabilmente più complesse e comportano una regolazione del trasporto del glutatione e un controllo indiretto del riassorbimento del sodio, attraverso la modulazione del canale epiteliale del sodio.

Sebbene le funzioni del CFTR siano studiate nel dettaglio, manca un quadro complessivo che spieghi la patogenesi clinica della malattia, in particolare delle sue manifestazioni a livello polmonare.

Inoltre, è sempre più evidente che la fibrosi cistica possa avere esiti molto diversi con, agli estremi, da una parte, il quadro classico caratterizzato dall'intera gamma di stigmati della malattia, fino, all'altro estremo, alla sola presenza di sterilità maschile, senza apparente danno digestivo o respiratorio, passando da situazioni definite come fibrosi cistiche atipiche.

Dal punto di vista dell'epidemiologia clinica è possibile definire, quindi, un ampio spettro di condizioni rapportabili a mutazioni del gene CFTR.

In base a queste considerazioni, si può facilmente capire come la diagnosi di fibrosi cistica sia cambiata

negli anni. Esiste una diagnosi clinica che contempla il quadro classico, ma può anche darsi una diagnosi genetica, basata sulla presenza di due mutazioni associate a malattia, o una diagnosi fisiopatologica, basata sulla presenza di alterazioni funzionali del canale epiteliale del cloro (CFTR), identificabili con il test del sudore o con la misurazione di potenziali delle mucose delle vie respiratorie e della mucosa rettale. Non sempre quadro clinico, alterazioni elettrofisiologiche e genetica concordano e ciò può rendere complessa la diagnosi.

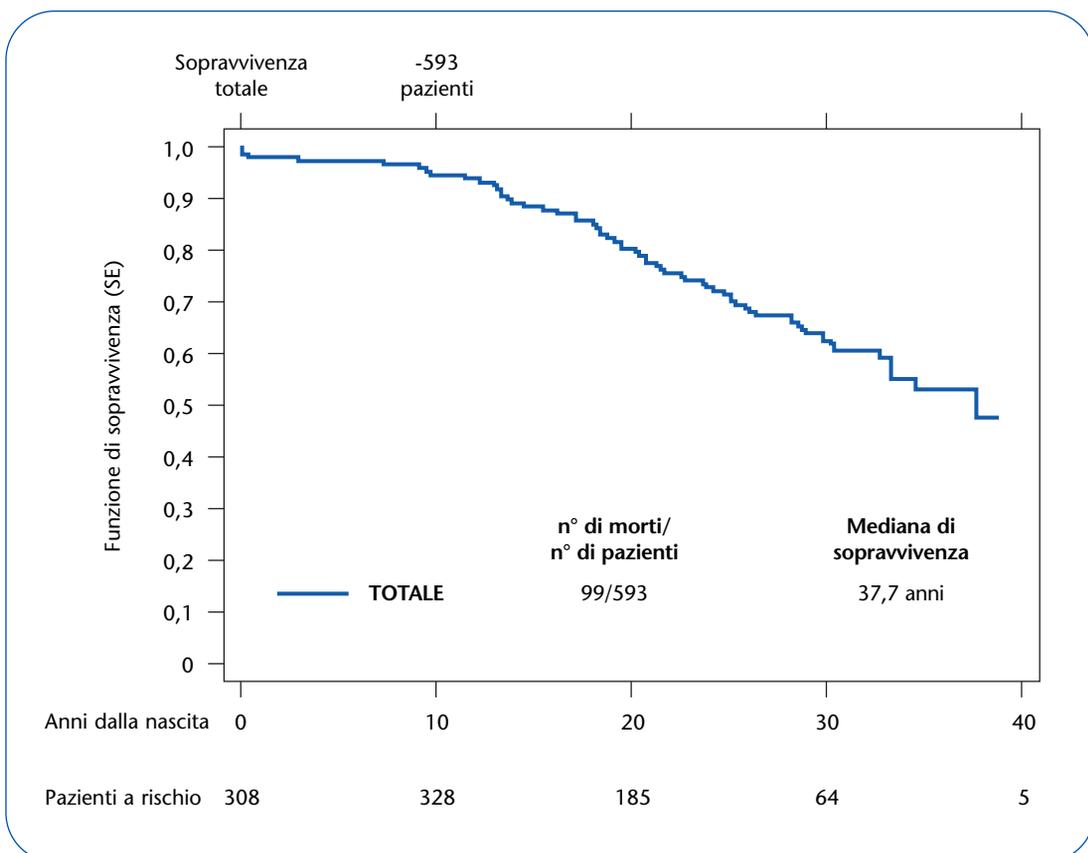
A queste difficoltà si aggiunge il fatto che le mutazioni descritte del gene CFTR sono molto numerose, oramai oltre 1.000 e che non di tutte è certa la relazione con quadri clinici di malattia. Inoltre, a parità di mutazioni, lo sviluppo del danno polmonare può variare in diversi individui. Analisi sulla concordanza dell'esito clinico fra gemelli mono- o bivulari o fra fratelli, portatori, quindi, delle stesse mutazioni, hanno portato a ipotizzare, confermando dati sperimentali, che, oltre alla mutazione del CFTR, il background genetico influenzi il decorso

della malattia. È probabile che altri geni, di cui da poco alcuni sembrano identificati, abbiano la capacità di compensare, o peggiorare, il danno determinato dalla sola mutazione della proteina CFTR. Questi geni sono definiti geni modificatori.

La lunga premessa porta a focalizzare alcuni problemi concernenti la diagnosi, la prognosi e anche la valutazione di terapie della fibrosi cistica.

Alcuni autori concordano sul fatto che la diagnosi di fibrosi cistica (o mucoviscidosi) debba applicarsi alle forme classiche, clinicamente conclamate. Le forme di fibrosi cistica atipica hanno segni clinici più lievi o sfumati, ma si basano su una diagnosi genetica o elettrofisiologica. Esiste, infine, un gruppo di malattie legate a mutazioni del gene CFTR con danni limitati, come sterilità maschile, pancreatiti ricorrenti che non verrebbero chiamate fibrosi cistica, ma patologie legate alla CFTR (secondo alcuni CFTRpatie).

Oltre a costituire un curioso esercizio nosologico, è in causa qui la capacità di prognosi. La diagnosi di fibrosi cistica può conseguire a uno screening neonatale, alla presenza di una mutazione in un



**Figura 1** Curva di sopravvivenza (Kaplan-Meier) dei pazienti con fibrosi cistica nati in Veneto e seguiti presso il Centro di riferimento regionale di Verona (Database dei pazienti CFC Verona). Modificata da (7).

test condotto su un familiare, a un esame genetico. La positività degli esami genetici, ancorché confermati da quella del test del sudore, non stabilisce una prognosi.

Infine, non riuscendo a riconoscere i fattori che determinano la progressione del danno clinico, è difficile disegnare studi terapeutici adeguatamente stratificati e ciò può confondere gli studi clinici e imporre, nelle valutazioni di efficacia di interventi, il reclutamento di grandi gruppi di pazienti.

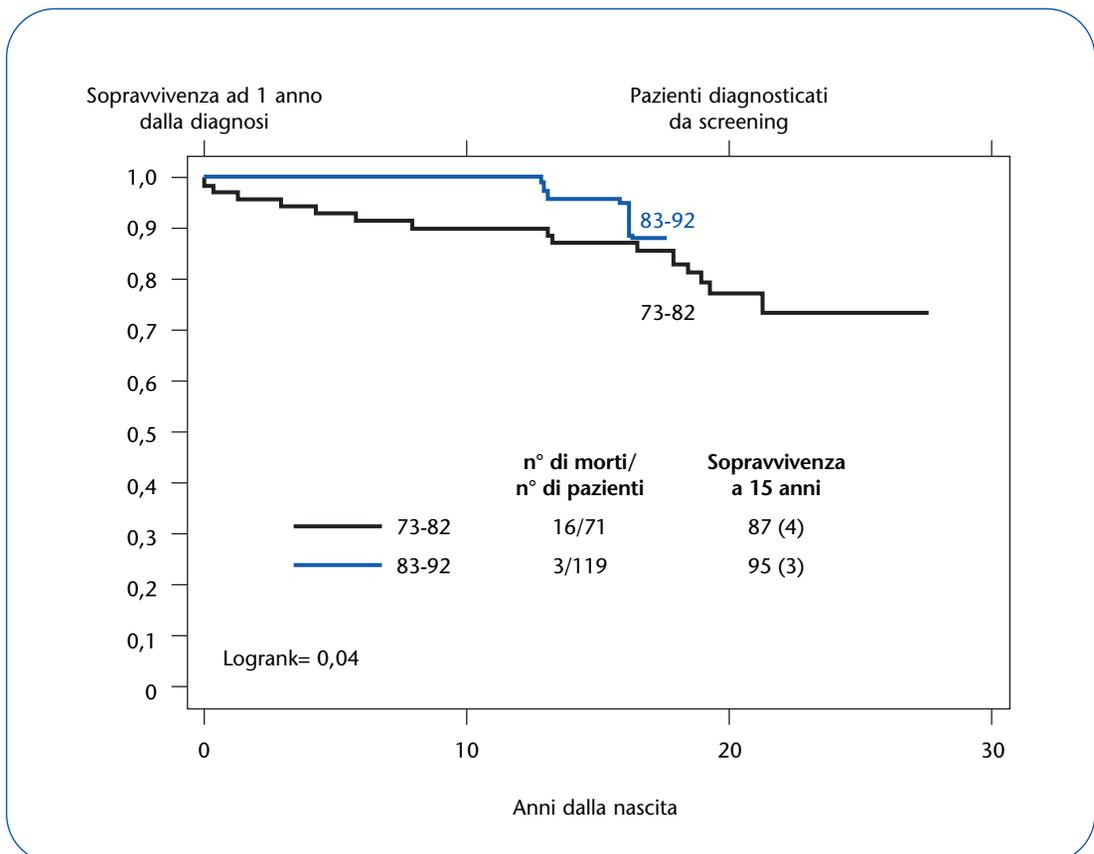
### È cambiata la prognosi della fibrosi cistica? Legittimità di un confronto storico

Uno dei motivi di ricorrente compiacimento, peraltro legittimo, è la constatazione dell'aumentata sopravvivenza dei pazienti con fibrosi cistica. Le curve di sopravvivenza presentate nella *figura 1* e riguardanti il Centro Fibrosi Cistica della Regione Veneto, confermano quanto rilevato in letteratura.

La sopravvivenza del bambino e dell'adolescente con fibrosi cistica ha praticamente raggiunto quella della popolazione generale.

In base a quanto detto nella parte introduttiva di questo articolo, l'evidente miglioramento *quoad vitam* può essere attribuito a una serie di fattori. Fra questi, la diagnosi precoce, la presa in carico da parte di centri specialistici, l'intensità delle cure, il trapianto polmonare.

La *figura 2* confronta due coorti di pazienti con fibrosi cistica nati nella regione Veneto in due periodi consecutivi e diagnosticati con screening neonatale. Il confronto storico fra le curve di sopravvivenza mostra un vantaggio nel secondo periodo. Non si può dare prova diretta del fatto che questo sia da attribuirsi al solo miglioramento delle cure, intese in senso ampio e non solo di presidi farmacologici. Infatti, la pratica di screening è cambiata. Un tempo basata sull'esito del test del meconio, che non rilevava le forme con sufficienza pancreaticata, oggi essa si basa sulla valutazione alla



**Figura 2** Curva di sopravvivenza (Kaplan-Meier) dei pazienti con fibrosi cistica nati in Veneto e seguiti presso il Centro di riferimento regionale di Verona. Confronto fra i nati nel periodo '73-'82 e i nati nel periodo '83-'92 (Database dei pazienti CFC Verona). Modificata da (7).

nascita del livello di tripsinemia che tende a rilevare tutte le forme, anche quelle con sufficienza pancreatica, associate, in genere a migliore prognosi. Quindi, le nostre modalità di diagnosi e i criteri di definizione della fibrosi cistica portano a includere, oggi, nelle casistiche pazienti con forme lievi. Essi vengono diagnosticati più precocemente, al limite dalla nascita, molto prima della comparsa di sintomi, nella naturale storia della malattia.

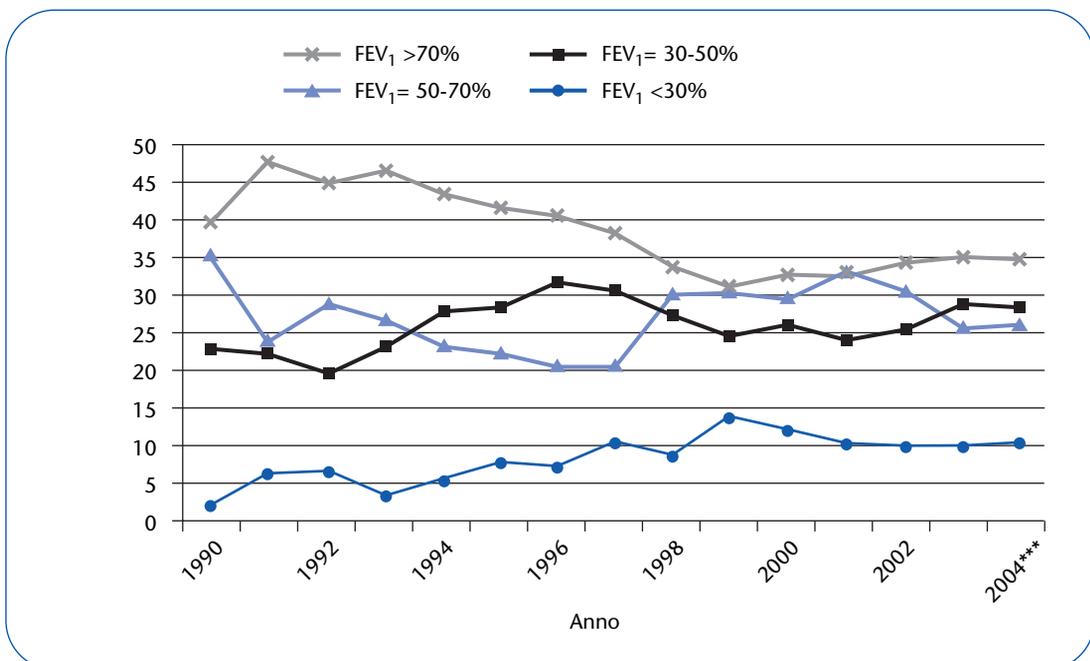
Si può concludere che i confronti storici comportano tutti un "bias" di selezione, in quanto non paragonano pazienti con gli stessi fattori di rischio. Ciò è corroborato da una serie di fatti. La *figura 3* relativa alla casistica dei pazienti adulti di Verona mostra la distribuzione percentuale dei pazienti in base alla funzione respiratoria. Negli ultimi 15 anni la proporzione di pazienti con forme gravi ( $FEV_1 < 30\%$  del valore predetto) rappresenta una percentuale stabile della casistica, circa 10-15%. Lo stesso vale per le forme moderate ( $FEV_1 30-50\%$  del valore predetto). Il confronto storico fra casistiche dovrebbe riferirsi a pazienti con gravità paragonabile.

La stessa figura mostra anche come vi sia una sostanziale porzione di pazienti con funzionalità respiratoria lievemente ridotta o pressoché normale che, con ogni probabilità, in altri tempi non

avrebbe neppure sollevato il sospetto di fibrosi cistica e forse sarebbe finita sotto altre classificazioni, come la generica diagnosi di bronchiectasie. Queste considerazioni ci portano a chiederci come sia cambiata la prognosi della fibrosi cistica nel tempo e se sia legittimo paragonare l'evoluzione nel tempo di curve di sopravvivenza.

### Il trapianto di polmone come prospettiva immediata per i pazienti gravi

Sono fra quelli che ritengono che il trapianto di polmone abbia rappresentato il maggior passo nel miglioramento della prognosi dei pazienti affetti da forme gravi di fibrosi cistica e non sono convinto che si tratti di una risorsa pienamente utilizzata in Italia. La *tabella 1* presenta l'attività del Centro Fibrosi Cistica di Verona dal 1999. Rispetto a quelli della letteratura internazionale essi non sono fra i migliori, soprattutto perché gravati da un'elevata precoce mortalità che non corrisponde a quanto riportato da centri all'avanguardia. Tuttavia, molti dei nostri pazienti sono stati inseriti in lista tardivamente nei primi tempi di attività e sono giunti al trapianto in condizioni di estrema gravità. I criteri per l'iscrizione in lista sono stati molto restrittivi e



**Figura 3** Distribuzione percentuale dei pazienti adulti per funzione respiratoria nel periodo 1990-2004 (Database dei pazienti CFC Verona).

**Tabella 1** Centro Regionale Fibrosi Cistica di Verona. Attività trapianto polmonare 1999-2005 (Database dei pazienti CFC Verona).

Anno	Inseriti in lista			Trapiantati	Deceduti	
	Polm. FC	Polm. Non FC	Feg/ feg-polm		In lista	Post trapianto
1999	10	-	-	5	5 (2 dal 98)	-
2000	14	1	1 fegato	7	1	3
2001	8	-	2 feg-polm	10 polm + 1 feg	4	4 + 1 fegato
2002	4	1	-	4 polm + 1 feg-polm	1	1
2003	8	-	-	5	3	3
2004	12		1 feg-polm	3	6	1
2005	14			10	2	1
<b>TOTALE</b>	<b>70</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>46</b>	<b>22</b>	<b>14</b>

questo può giustificare alcuni insuccessi. Tuttavia, proprio considerando la gravità dei pazienti, la cui prognosi di sopravvivenza poteva essere ragionevolmente valutata in mesi, il bilancio non può che essere incoraggiante (Figura 4).

A livello internazionale, la sopravvivenza dei pazienti trapiantati supera il 60% a cinque anni e studi molto recenti riportano 70% di sopravvivenza a 8 anni dal trapianto (1).

Questo dato è suscettibile solo di un confronto storico, dato che non sono stati condotti studi randomizzati sull'efficacia del trapianto. Il confronto è solo possibile con una probabilità di sopravvivenza del 50% a due anni dei pazienti con FEV <30% del predetto sostenuto da alcuni studi. Ammettendo la validità di questo dato, il trapianto polmonare rappresenterebbe un grande successo a cui andrebbe aggiunto il miglioramento dimostrato della qualità di vita.

Resta difficile indicare dei criteri obiettivi per la scelta dei tempi per l'iscrizione in lista (2).

### **Ambiti di ricerca clinica. Dalla cellula alla malattia**

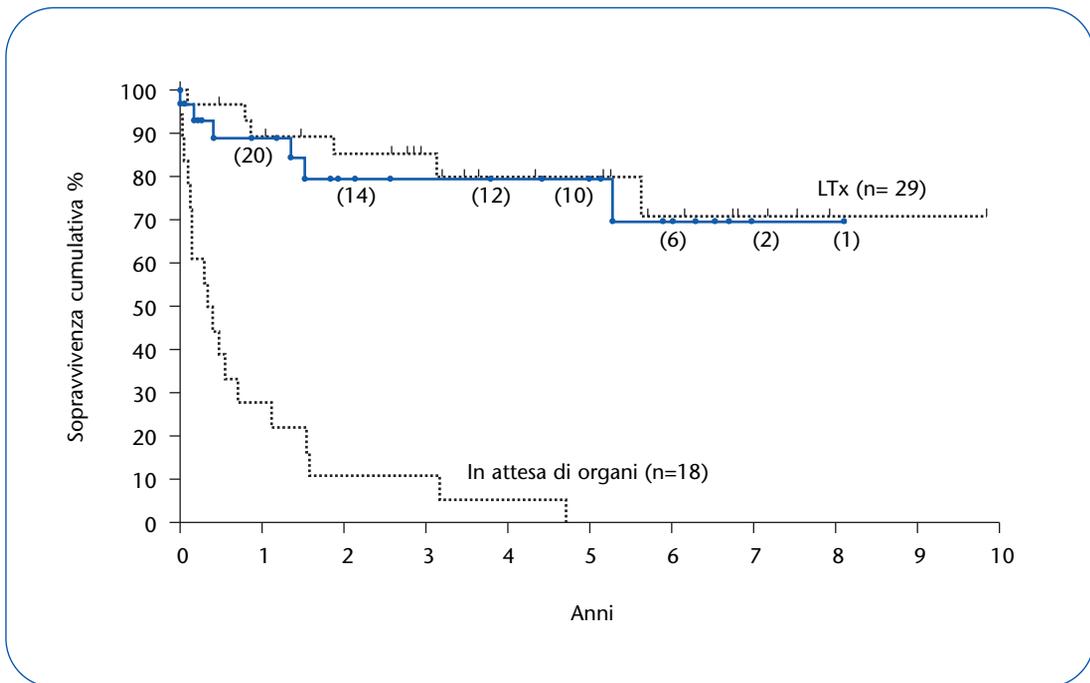
In maniera inattesa, il miglioramento delle conoscenze genetiche e biologiche della fibrosi cistica non ha portato a un chiarimento della patogenesi della malattia. In particolare, non disponiamo di una teoria che ne spieghi, in maniera coerente, la vasta gamma di manifestazioni.

Il CFTR ha altre funzioni nella biologia cellulare oltre a quella di canale del cloro? Perché un difetto

del canale del cloro facilita la colonizzazione delle vie aeree da parte della *Pseudomonas aeruginosa*? Perché la suscettibilità alle gravi infezioni da *Burkholderia cepacia*? Qual è la reale composizione del liquido delle superfici aeree? Quale rapporto intercorre fra alterata funzione della CFTR e esagerata risposta infiammatoria che sembra rappresentare una caratteristica della malattia? Come la disidratazione del liquido di superficie delle vie aeree, i livelli di glutazione interagiscono con l'aumento delle mieloperossidasi batteriche e l'alterato pH che caratterizzano l'insorgenza di infezione cronica nel liquido di superficie? Come questi fenomeni determinano un'alterazione delle mucine e modificano le proprietà viscoelastiche e adesive della superficie delle mucose? Infine, come spiegare un ruolo così importante dopo la nascita di una proteina (CFTR) la cui assenza non compromette il normale sviluppo embrionario del polmone?

L'alterazione della CFTR continua a rappresentare un importante problema della biologia cellulare. Ciò si riflette sugli studi terapeutici. È chiaro che una cura definitiva della fibrosi cistica dovrà contare su tecniche del futuro, come la terapia genica o la correzione del difetto in cellule staminali, ma le difficoltà iniziali fanno presagire lunghi periodi di ricerca.

Nel frattempo si possono pensare diverse strategie terapeutiche a livello cellulare. Le terapie "cellulari" della fibrosi cistica hanno una serie di bersagli legati alle caratteristiche delle mutazioni. Queste terapie rappresentano una vera sfida per la verifica clinica di efficacia che dovrà contare su



**Figura 4** Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) di pazienti con fibrosi cistica sottoposti a trapianto di polmone in Danimarca. La linea tratteggiata indica i pazienti in lista non trapiantati. In parentesi il numero di pazienti a rischio. Modificata da (1).

forti collaborazioni internazionali per raggruppare pazienti con mutazioni cliniche simili. Per ora si dispone solo di dati clinici iniziali per l'uso degli aminoglicosidi nella correzione delle mutazioni *stop*. Essi costituiscono una premessa empiricamente importante, ma da verificare sul piano dell'efficacia clinica, come pure restano in attesa di verifiche gli studi sugli attivatori della proteina CFTR, sulle molecole *chaperone* o altre terapie sperimentali (3).

Un altro filone terapeutico si basa sulla constatazione che una ridotta attività della CFTR comporta l'attivazione del canale epiteliale del sodio (ENaC) dell'epitelio bronchiale, con conseguente iperriassorbimento di sodio e acqua e una disidratazione isosmotica del liquido di superficie, causa poi dell'iperadesività batterica, etc. Il parziale successo dell'amiloride, la creazione di un modello murino di iperespressione dell'ENaC che presenta un danno respiratorio paragonabile alla fibrosi cistica, incoraggiano in questa direzione. Una terapia cellulare della fibrosi cistica potrebbe contare sull'evoluzione di molecole che, come l'amiloride, inibiscono l'ENaC. Almeno una di esse è già in fase di studio clinico.

Pure ipotizzabile nella fibrosi cistica sarebbe la terapia biologica. Il ruolo delle citochine infiammatorie è stato da molti sottolineato nell'evoluzione del danno polmonare. Analogamente a quanto già si fa nel morbo di Crohn o nell'artrite reumatoide o a quanto già disponibile in terapie sperimentali, sarebbe ipotizzabile utilizzare nella fibrosi cistica terapie dirette contro specifiche citochine, in particolare TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-8, LB4 oppure potenziando l'attività di molecole che, come IL-10, abbiano un potenziale antinfiammatorio (4).

Questa strada è confortata dai dati più recenti sull'uso dei macrolidi. Le osservazioni di ricercatori giapponesi avevano condotto negli anni 1990 a ipotizzare un ruolo antinfiammatorio di questi farmaci, scoperto empiricamente nel trattamento della panbronchiolite. Esse furono estese al possibile uso dei macrolidi nella fibrosi cistica per alcune caratteristiche sovrapponibile alle due malattie. Studi clinici controllati hanno dimostrato l'efficacia dei macrolidi nel rallentare, almeno nel breve termine, la progressione del danno respiratorio e diverse pubblicazioni hanno documentato un effetto dei macrolidi su alcune molecole dell'infiammazione (5). In particolare, i macrolidi sarebbero in grado di ridurre la produzione di IL-8,

dipendente da un'eccessiva attivazione del fattore trascrizionale NF- $\kappa$ B. I dati corroborano, quindi, una linea di ricerca che parte da lontano con l'uso degli steroidi e dell'ibuprofene e che vedono nell'eccessiva risposta infiammatoria un momento patogenetico importante nell'evoluzione del danno polmonare.

Sostanzialmente, sarebbero disponibili, già oggi, molecole da sperimentare e approcci sperimentali che superano le potenzialità cliniche di condurre studi terapeutici. L'organizzazione di una rete di centri in grado di condurre studi clinici secondo regole GCP (Good Clinical Practice) e di reclutare e seguire pazienti sarà un aspetto da ricongiungere alla ricerca sperimentale seguendo modelli utilizzati per altre malattie rare (6).

### La definizione di end-point clinici

La mortalità nella fibrosi cistica sta diventando un evento raro, troppo raro per essere studiato in rapporto a fattori di rischio. Personalmente, prevedo che l'analisi della sopravvivenza sarà utile solo nel lungo periodo e non permetterà più di valutare l'efficacia di interventi in tempi medi o brevi. Ma la sopravvivenza resta ancora l'*end-point* clinico di maggior rilievo. Questa apparente contraddizione si risolve ricercando i marker surrogati che dovranno essere introdotti negli studi clinici. La validazione di un tale marker non è facile. Quello maggiormente usato è la FEV<sub>1</sub> che possiede varie caratteristiche come la riproducibilità, la facile esecuzione. Ma in alcune fasi della malattia esso non è chiaramente correlato con esiti clinici, per esempio nelle fasi precoci, dove potrebbe essere importante condurre studi di intervento tempestivo. Non lo è neppure nelle fasi più gravi. La discussione sugli *end-point* surrogati, come pure quella sui marker biologici deve ancora essere approfondita nella fibrosi cistica, ma sarà essenziale per disegnare studi clinici, clinicamente importanti.

### Conclusioni

Sono oramai trascorsi più di 15 anni dalla scoperta del difetto di base della fibrosi cistica, evento seguito poco dopo dall'identificazione del gene CFTR, eppure non disponiamo ancora che di ipotesi per quanto riguarda il meccanismo patogenetico.

La malattia che sembrava facilmente interpretabile come monogenica si è dimostrata, in realtà, influenzata nella sua evoluzione da polimorfismi di altri geni, per ora supposti e non identificati con certezza.

La diagnosi di fibrosi cistica resta clinica, ma la disponibilità di test genetici sempre più sofisticati e di prove elettrofisiologiche rivela una serie di condizioni cliniche minori in cui la proteina CFTR è coinvolta, ma che faremmo fatica a riconoscere come fibrosi cistica. Ne deriva la necessità di una ridefinizione di queste forme.

I trattamenti farmacologici della fibrosi cistica stanno allargando il classico ambito tradizionale della terapia antibiotica e potremmo disporre di terapie basate su nuovi concetti, ma in gran parte dipendenti dal modello di patologia cellulare che finirà col prevalere.

Probabilmente, nel prossimo futuro disporremo di un numero di terapie sperimentali che supereranno la capacità dei centri di condurre studi clinici, da cui la necessità di creare una rete di centri di dimensioni sufficienti e dotati di strumenti per la ricerca clinica in fibrosi cistica.

La valutazione dell'efficacia dei trattamenti impone di stabilire nuovi *end-point* di rilievo clinico che devono ancora essere validati.

La prospettiva di cura definitiva attraverso la terapia genica o la strada delle cellule staminali rappresenta ancora oggi più una speranza che una realtà. I progressi nel trapianto polmonare rappresentano la sola prospettiva immediata di miglioramento della prognosi del paziente grave e per questi pazienti hanno rappresentato, negli ultimi anni, il solo fattore in grado di determinare con chiarezza un miglioramento della sopravvivenza.

## Bibliografia

1. Bech B, Pressler T, Iversen M, et al. *Long-term outcome of lung transplantation for cystic fibrosis-Danish results.* *Europ J Cardio-Thoracic Surg* 2004; 26: 1180-1186.
2. Noone PG, Egan TM. *Cystic fibrosis: when to refer for lung transplantation-is the answer clear?* *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1531-1532.
3. Wilschanski M, Yahav Y, Yacov Y, et al. *Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations.* *N Engl J Med* 2003; 349: 1433-1441.
4. Chmiel JF, Konstan MW, Knesebeck JE, et al. *IL-10 attenuates excessive inflammation in chronic Pseudomonas infection in mice.* *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2040-2047.
5. Wolter J, Seeney S, Bell S, et al. *Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial.* *Thorax* 2002; 57: 212-216.
6. Koehler DR, Downey GP, Sweezey NB, et al. *Lung inflammation as a therapeutic target in cystic fibrosis.* *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 377-381.
7. Assael BM, Castellani C, Ocampo MB, et al. *Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years.* *Am J Epidemiol* 2002; 156: 397-401.

# Novità della genetica applicata: la diagnosi precoce, la diagnosi di forme “atipiche” e lo screening del portatore

## *Novelties in applied genetics: early diagnosis, diagnosis of atypical forms, and screening of carriers*

**Parole chiave:** fibrosi cistica, genetica, diagnosi, screening

**Key words:** cystic fibrosis, genetic, diagnosis, screening

**Riassunto.** La scoperta del gene della fibrosi cistica ha permesso in questi 10 anni l'integrazione tra test genetici e pratica clinica. Ciò avviene sia nel campo diagnostico (dalle forme tipiche a quelle atipiche della malattia) che in quello della prevenzione per ora limitata alle famiglie a rischio ma di cui nei prossimi anni si potrebbero avviare programmi di screening di popolazione. Fondamentale a tale proposito è una buona conoscenza della malattia, della sua storia naturale e delle implicazioni genetiche sia da parte degli operatori sanitari che dei consulenti genetici.

**Summary.** For over a decade the identification of the cystic fibrosis gene has made possible the integration of genetic testing into clinical practice. It occurs both in the diagnostic field and in the prevention that now is possible only in family at risk, but in the future it would be possible in the general population.

Regarding to this, good knowledge of the illness, of the natural history and of the genetic aspects is very important.

*Accettato per la pubblicazione il 20 ottobre 2005.*

Corrispondenza: Dott.ssa Luciana Iapichino, Ospedale dei Bambini, Via delle Benedettine 1, 90146 Palermo; e-mail: iapilu@neomedia.it

### Introduzione

La diagnosi delle malattie genetiche e la loro prevenzione costituiscono la sfida più importante della medicina degli anni più recenti. Questa riflessione, che ogni genetista clinico credo possa far propria, si adatta più che mai alla fibrosi cistica (FC).

I motivi sono facilmente intuibili:

- è una malattia frequente (1/2.500-3.000 nati vivi) con la quale ogni pediatra conta di doversi confrontare, consapevole che oggi la precocità della diagnosi condiziona la prognosi;
- accanto alle forme classiche si vanno delineando forme cliniche atipiche, nel cui iter diagnostico i test di biologia molecolare hanno un peso notevole;

- la prevenzione primaria è possibile nelle famiglie a rischio oggi, e ci auguriamo nella popolazione generale domani.

### Note sul gene CFTR

La FC è una malattia autosomica recessiva causata dalla presenza di mutazioni in entrambi gli alleli del gene cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) che codifica una proteina presente nella membrana apicale delle cellule epiteliali ove svolge azione di regolazione degli scambi idroelettrolitici. Il gene è stato localizzato nel 1985 e poi nel

1989 individuato sul braccio lungo del cromosoma 7 (1). Esso si estende per 250 kilobasi e contiene 27 esoni. La proteina codificata è composta da 1.480 aminoacidi. Le mutazioni del gene CFTR sono molto numerose: ad oggi ne sono state individuate circa 2.000. La frequenza relativa delle mutazioni è quanto mai variabile in relazione all'area geografica. La prima mutazione identificata che è anche la più frequente fu la  $\Delta F508$ , causata dalla delezione di 3 paia di basi, cui corrisponde una delezione di fenilalanina in posizione 508. Essa è più frequente nell'Europa settentrionale, meno in quella meridionale. Alcune mutazioni risultano molto più rappresentate in alcune popolazioni, altre sono estremamente rare. In Italia la  $\Delta F508$  ha una frequenza di circa 51%; essa ed altre 11 mutazioni caratterizzano il 73% degli alleli affetti, con differenze abbastanza rilevanti tra regioni limitrofe ed addirittura all'interno della stessa regione (2).

Le mutazioni sono di vario tipo: *missense* (sostituzione di una base del DNA che dà origine ad un codone codificante per un diverso aminoacido), *non sense* (sostituzione di una base di DNA che introduce un codone di stop) *frameshift* (delezioni o inserzioni di un numero di bp non multiplo di 3, che altera la lettura dei codoni) e mutazioni che alterano lo *splicing*. In base al difetto di produzione e/o funzione della CFTR sono state divise in 5 classi (3):

1. Mutazioni di I classe con difetto di produzione della CFTR;
2. Mutazioni di II classe con elaborazione difettosa della proteina;
3. Mutazioni di III classe con regolazione difettosa;
4. Mutazioni di IV classe con difetto della conduttanza;
5. Mutazioni di V classe che determinano riduzione del mRNA.

La mutazione più frequente,  $\Delta F508$ , appartiene alla II classe.

Non tutte le variazioni di sequenza codificante si associano ad un quadro clinico classico o addirittura compatibile con la malattia: esiste un numero non trascurabile di varianti nucleotidiche, polimorfismi, o mutazioni che sono associate a forme atipiche o per cui non esistono dati sufficienti a definirne il ruolo patogenetico.

Inoltre la correlazione genotipo-fenotipo non è sufficientemente affidabile per consentire giudizi prognostici su sopravvivenza e coinvolgimento respiratorio. Segnaliamo che alcune mutazioni sono associate a sufficienza pancreatica, a livelli *borderline* o anche normali del test del sudore ed a fertilità del maschio.

Queste osservazioni hanno portato a supporre l'intervento di geni modificatori e di fattori ambientali che modulano il gene CFTR (4).

## Il ruolo della genetica nella diagnosi precoce

È opinione consolidata che la diagnosi precoce influenzi positivamente la prognosi, l'evoluzione e la sopravvivenza della malattia oltre che permettere una consulenza genetica precoce e tempestiva per le famiglie (5).

La diagnosi precoce si realizza attraverso lo *screening neonatale*, strategia diagnostica finalizzata ad identificare, in una popolazione di soggetti apparentemente sani, alcuni individui a rischio di essere affetti da una data malattia da giustificare ulteriori procedure diagnostiche nei loro confronti. Non fornisce diagnosi definitiva di malattia ma sottolinea l'indicazione ad approfondimenti che pongano o escludano la diagnosi.

Lo screening neonatale per la FC è inserito in un contesto legislativo nazionale: legge 104 del 05/02/1992 (prevenzione dell'handicap) e legge 548 del 23/12/1993 (prevenzione e cura della FC). Esso si basa sul dosaggio ematico su spot di tripsina immunoreattiva (IRT) eseguito in 3-5° giornata di vita e ripetuto in 20-25° giornata se elevato. Valori di tripsina elevati anche al secondo prelievo avviano al test del sudore e contemporaneamente al test genetico (6).

Vale la pena sottolineare come l'utilizzo del test genetico nell'iter diagnostico dello screening neonatale possa condurre all'identificazione di neonati portatori con un genitore sicuramente portatore e a un ramo dell'albero familiare in cui segrega il gene della FC. Comunque è mandatario eseguire il test del sudore, anche con screening negativo, in presenza di sintomi evocativi.

## La diagnosi di forme atipiche

La forma "tipica" di fibrosi cistica presenta le caratteristiche cliniche fondamentali della malattia: test del sudore francamente patologico, broncopneumopatia cronica, insufficienza digestiva, presenza di almeno una mutazione del gene CFTR nel genotipo (7).

Oggi si fa sempre più spesso diagnosi di forme "atipiche": sono infatti sempre più numerosi gli adolescenti o gli adulti per i quali il sospetto diagnostico si è posto sulla base di sintomi sfumati o

localizzati ad un solo organo (spesso l'apparato riproduttivo maschile e conseguente sterilità del maschio) senza insufficienza digestiva, che giungono ai Centri per un inquadramento. I valori del test del sudore risultano *borderline* o più raramente normali (8). Spesso questi soggetti hanno nel loro genotipo una mutazione del gene CFTR identificabile e un'altra sconosciuta. Oppure sono portatori di una mutazione la cui penetranza è accentuata da qualche polimorfismo particolare. Questa associazione può comportare un'ampia e a tutt'oggi sconosciuta varietà di effetti: da nessun sintomo a un quadro atipico della malattia.

Infatti mentre la presenza di singoli polimorfismi nel gene CFTR non ha alcuna conseguenza fenotipica, l'associazione con una mutazione in trans può determinare una riduzione della quantità di proteina prodotta (9).

È oggi noto che la quantità di proteina necessaria non è uguale per tutti gli organi: alcuni risentono più di altri di una riduzione e manifestano sintomi. L'esempio più frequente è costituito dalla agenesia dei dotti deferenti, che rappresenta circa il 2% delle cause di infertilità maschile nella popolazione generale ed è comunque presente in almeno il 95% degli adulti FC con forma classica. Spesso questi soggetti hanno su un cromosoma una mutazione nota del gene CFTR, sull'altro un particolare polimorfismo T, il 5T che aumenta la penetranza della mutazione (10).

Da segnalare inoltre un gruppo eterogeneo di patologie quali pancreatiti ricorrenti, aspergillosi broncopulmonare allergica, colangite sclerosante, rinosinusi croniche e poliposi nasali recidivanti che sono state definite "collegate alla FC". Queste patologie possono presentarsi nei malati con FC classica, ma anche in soggetti che risultano spesso con assetto genetico di portatori di una mutazione del gene CFTR. Quale sia il collegamento con la FC classica non ci è ancora del tutto chiaro (11). In questi casi gli strumenti diagnostici classici non bastano più perché i valori del test del sudore sono nella fascia *borderline* se non addirittura normali e la genetica spesso non è dirimente; infatti anche il sequenziamento di tutti gli esoni del gene CFTR può portare ad identificare variazioni di sequenza il cui significato clinico non è però attualmente noto. È in teoria possibile ricorrere anche ad altre indagini sofisticate, oltre a quelle genetiche, quali la misurazione dei potenziali nasali che permette di studiare il trasporto ionico (nei pazienti

FC il potenziale nasale è più negativo del normale: <34 mV invece di 0-30 mV) o il blocco del trasporto del sodio con amiloride che stimola la secrezione di Cl<sup>-</sup> con isoprenalina. Eseguire questi test tuttavia richiede abilità ed esperienza, e i risultati possono essere di difficile interpretazione (12).

## Il ruolo della genetica nello screening del portatore

Dall'identificazione del gene ad oggi la disponibilità di metodiche di analisi genetica si è progressivamente implementata inducendo un aumento di richieste di test genetico per fibrosi cistica. Non di rado viene proposto non solo a familiari di pazienti ma anche a coppie della popolazione generale spesso in occasione di una gravidanza. La Società Italiana Fibrosi Cistica ha sentito la necessità di porre chiarezza nelle indicazioni all'uso dei test genetici ed ha prodotto alcune Linee Guida già nel 2001 (13). Oggi a distanza di qualche anno si sente la necessità di approfondire questa problematica anche in relazione alla disponibilità di test di I livello (che permettono l'identificazione di alcune mutazioni note) e test di II livello (che individuano un numero più ampio di mutazioni causanti malattia insieme però a varianti fenotipicamente non patologiche) (14).

Il test genetico va sicuramente offerto ai collaterali dei pazienti che sono a rischio più elevato rispetto alla popolazione generale per quanto concerne la condizione di portatore. Fondamentale è in queste situazioni l'identificazione delle mutazioni familiari. Infatti se la mutazione familiare è nota e il consultando è negativo per essa il suo rischio di essere portatore si riduce a percentuali inferiori a quelle della popolazione generale. Inoltre poiché la mutazione familiare viene di solito ricercata con kit standard che comprendono altre mutazioni abbastanza frequenti, la negatività anche per esse riduce ulteriormente e significativamente il rischio.

Diversa è la situazione per individui della popolazione generale ove la negatività del test per le mutazioni inserite nei kit commerciali di I livello riduce (da 1\25 circa ad 1\100) il rischio di essere portatore ma non lo azzerava e l'eventuale e non condivisibile scelta di utilizzare test di II e III livello esporrebbe al rischio di identificare varianti di sequenza di difficile interpretazione.

Attualmente in Italia per quanto concerne la popolazione generale la comunità scientifica raccomanda di riservare il test ai partner dei portatori certi.

Sono casi in cui la consulenza genetica finalizzata a chiarire i limiti del test (che riduce ma non annulla il rischio anche estendendo la ricerca di mutazioni ad analisi di II livello) è presupposto indispensabile all'indagine stessa.

In presenza di coppia formata da due portatori vi è indicazione alla diagnosi prenatale mediante villocentesi o amniocentesi.

Attualmente nelle comunità scientifiche sia in Italia che in Europa vi è un ampio dibattito sulla proposta

di offrire il test alla popolazione generale e con quali modalità (test individuale, di coppia, prima o all'inizio della gravidanza) (15).

Fondamentale, qualunque sia il disegno di tali programmi di screening, sarà la formazione di consulenti genetici che conoscano appieno e siano in grado di comunicare correttamente da un lato le principali caratteristiche cliniche e la storia naturale della malattia dall'altro le potenzialità e i limiti del test genetico.

## Bibliografia

1. Roomens JM, Iannuzzi MC, Kerem BS, et al. Identification of cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-1065.
2. Rendine S, Calafell F, Cappello N, et al. Genetic history of cystic fibrosis mutations in Italy. Regional distribution. *Ann Hum Genet* 1997; 61: 411-424.
3. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanism of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73: 1251-1254.
4. Rozmahel R, Wilschanski M, Matin A, et al. Modulation of disease severity of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficient mice by a secondary genetic factor. *Nat Genet* 1996; 12: 280-287.
5. Mastella G, Zanolla L, Castellani C, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: long-term clinical balance. *Pancreatology* 2001; 1: 531-537.
6. Corbetta C. Proposte di linee guida della SISN per lo screening neonatale di Fibrosi Cistica. 3° Congresso Nazionale della SISN. Milano 24 ottobre 1998.
7. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis. A consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-595.
8. Braggion C. Diagnosi di fibrosi cistica: Novità e ombre. Quaderni di Pediatria, 58° Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria 2002; 1: 93-94.
9. Groman JD, Hefferon TW, Casals T, et al. Variation in a repeat determines whether a common variant of the Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator gene is pathogenic or benign. *Am J Human Genet* 2004; 74: 176-179.
10. Kerem E, Rave-Harel N, Augarten A, et al. A cystic fibrosis transmembrane conductance regulator splice variant with partial penetrance associated with variable cystic fibrosis presentation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1914-1920.
11. Lowe ME, Ameen N, Friedman S, et al. Research Agenda for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: S258-S262.
12. Delmarco A, Pradal U, Cabrini G, et al. Nasal potential difference in cystic fibrosis patients presenting borderline sweat test. *Eur Resp J* 1997; 10: 1145-1149.
13. Borgo G, Lalatta F, Cantù A, et al. Linee guida per l'uso al test genetico per fibrosi cistica. Aggiornamenti e terapia in *Pediatria* 2001; 111: 5-17.
14. Castellani C, Lalatta F, Ner D, et al. Modelli di analisi genetica per fibrosi cistica. A cura della Commissione di studio sulle modalità di analisi genetica per Fibrosi Cistica (Gruppo di studio per la Fibrosi Cistica della SIP).
15. Langfelder-Schwind E, Kloza E, Sugarman E, et al.; National Society of Genetic Counselors Subcommittee on Cystic Fibrosis Carrier Testing. Cystic fibrosis prenatal screening in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2005; 14: 1-15.

Valeria Raia

Dipartimento di Pediatria, Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica - Università di Napoli "Federico II"

# La fisiopatologia dell'infiammazione polmonare in corso di fibrosi cistica: implicazioni per nuove strategie terapeutiche

## *Physiopathology of pulmonary inflammation in cystic fibrosis: implications for new therapeutic strategies*

**Parole chiave:** fibrosi cistica, infiammazione, citochine

**Key words:** cystic fibrosis, inflammation, cytokines

**Riassunto.** Un'abnorme regolazione della risposta infiammatoria è un evento cruciale nella patogenesi della fibrosi cistica (FC), sebbene sia ancora dibattuto se ci sia un difetto intrinseco della risposta infiammatoria o se questa sia determinata dall'infezione e colonizzazione batterica. In alternativa alla terapia genica, nuove strategie terapeutiche sono state implementate, e fra queste, le terapie antinfiammatorie hanno guadagnato un ruolo prominente. L'uso di un modello in vitro, la coltura d'organo di biopsie prelevate a scopo diagnostico e/o terapeutico può rappresentare un modello idoneo di validazione. Poiché l'infiammazione nasale in FC riflette il quadro di infiammazione delle basse vie aeree con elevati livelli di IL-8, la coltura in vitro di espianzi tissutali di polipo nasale, complicanza frequente in FC, può costituire uno strumento utile per studiare l'infiammazione. Dati preliminari dell'autore hanno validato la coltura d'organo del polipo nasale e hanno dimostrato che il Lipopolisaccaride di *Pseudomonas aeruginosa* induce una specifica risposta infiammatoria mucosale. Inibitori della MAP chinasi p38 antagonizzano questa abnorme risposta infiammatoria nei polipi nasali di pazienti con FC, controllando la secrezione di IL-8, la migrazione leucocitaria e i fenomeni infiammatori epiteliali.

**Summary.** An abnormal inflammatory response is a key event in the pathogenesis of Cystic Fibrosis (CF). It is still debated whether an intrinsic inflammatory defect is a feature of CF regardless of concomitant infections or whether bacterial infections and colonization propel the inflammatory response. In alternative to gene therapy the anti-inflammatory treatment has gained a central role as a significant therapeutic strategy in CF and a series of anti-inflammatory drugs have been used in different clinical trials with encouraging results. The organ tissue culture might be of great value to explore inflammatory responses and their containment in CF. Since nasal inflammation with high levels of IL-8 secretion is a feature of CF patients and reflects the overall pattern observed in other parts of the respiratory system, we investigated whether nasal polyps mucosal explants could have been used to explore the factors and the type of the inflammatory response in CF respiratory tissues. Our results have recently validated such ex vivo approach of organ cultures of CF nasal polyps mucosal explants as a useful tool to study the time-course of the mucosal inflammatory response to Lipopolysaccharide from *Pseudomonas aeruginosa* and even demonstrated that the inhibition of stress kinase pathway is of value to control IL-8 release, leukocyte migration and overall signs of inflammation.

Accettato per la pubblicazione il 20 ottobre 2005.

Corrispondenza: Dott.ssa Valeria Raia, Dipartimento di Pediatria, Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica, Università di Napoli "Federico II", Via S. Pansini 5, 80131 Napoli; e-mail: raia@unina.it

### Introduzione

L'infiammazione cronica è una caratteristica della malattia polmonare in fibrosi cistica (FC). Le infezioni respiratorie croniche, inizialmente sostenute dallo stafilococco aureo (SA) e quindi da

*Pseudomonas aeruginosa* (PA) o *Burkholderia cepacia* (BC), determinano uno stato di infiammazione con progressivo danno polmonare che rappresenta la principale causa di morbidità e mortalità nei

pazienti con FC (1). Nonostante il ruolo chiave dell'infezione nello stabilirsi del processo infiammatorio cronico, è generalmente ritenuto che una predisposizione intrinseca dei tessuti FC a montare un'esagerata risposta infiammatoria rappresenti una caratteristica della patologia. Una disregolazione della soglia di risposta a stimoli ambientali sembra essere una peculiarità dei tessuti di pazienti con FC (1-3). Questa alterazione dei meccanismi di risposta è verosimilmente correlata all'attivazione della cascata di segnali intracellulari che portano all'attivazione del fattore di trascrizione nucleare NF- $\kappa$ B con conseguente trascrizione di citochine infiammatorie (2, 4-6), sebbene altri meccanismi possano essere coinvolti (7).

L'ipotesi della disregolazione della risposta infiammatoria a stimoli ambientali è supportata dall'evidenza che un processo infiammatorio cronico è presente anche al di fuori del tratto respiratorio laddove l'interfaccia con il microambiente luminale è particolarmente ampia. È stato infatti dimostrato che nell'intestino tenue di pazienti con FC è presente un processo infiammatorio cronico correlato al contenuto luminale reso "aggressivo" a seguito dell'insufficienza pancreatica e della maldigestione (8). Pertanto, una risposta infiammatoria *esagerata* a "stimolazioni" luminali *inappropriate* sembra essere un connotato dei tessuti FC. Ovviamente la diversità topologica dell'impatto luminale condiziona la peculiarità della risposta infiammatoria. A livello polmonare, l'infiammazione respiratoria, sollecitata e sostenuta da batteri presenti nel lume, è dominata dalla presenza di neutrofili con elevati livelli di IL-8 (9), mentre a livello duodenale, laddove lo stimolo è rappresentato da una eccessiva esposizione ad antigeni alimentari, l'infiammazione è caratterizzata dall'assenza di un coinvolgimento massivo di neutrofili.

Un'ipotetica relazione causale fra il difetto genetico di base e la disregolazione della risposta infiammatoria in FC rappresenta un'ipotesi suggestiva, sebbene non siano ancora chiariti i meccanismi attraverso cui un difetto della funzione del canale CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), la proteina codificata dal gene della FC CFTR, possa determinare un abbassamento della soglia della risposta infiammatoria. Un'alterazione del microambiente luminale causata dall'alterata funzione della CFTR potrebbe giocare un ruolo primario nel determinare l'abnorme risposta infiammatoria, sebbene non esistano evidenze conclusive in merito.

La FC è a ragione considerata il prototipo di patologia che può beneficiare della terapia genica per la correzione del difetto di base. Tuttavia, trial clinici di terapia genica in pazienti FC non hanno dato i risultati attesi (10). In assenza di un approccio terapeutico "causale", la terapia in FC è attualmente rivolta al controllo dell'infiammazione attraverso le tradizionali modalità di approccio:

- a. antibiotici che intervengono sullo stimolo luminale;
- b. farmaci antinfiammatori "convenzionali", come ibuprofene o steroidi, che riducono la risposta infiammatoria tissutale (1, 11).

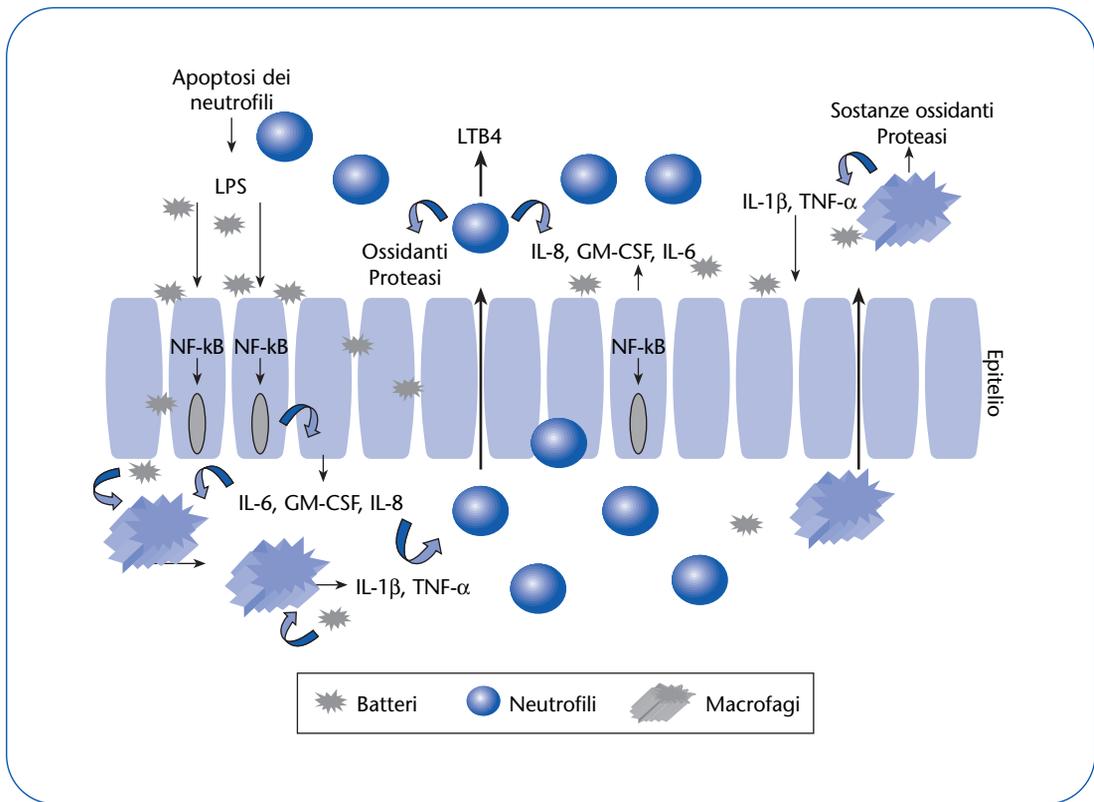
Recentemente, nuove terapie antinfiammatorie, come l'azitromicina, cominciano a far parte di un bagaglio terapeutico più articolato nel paziente FC (12).

## L'infiammazione in FC

L'infiammazione è una caratteristica delle vie respiratorie FC. I fluidi delle vie aeree dei pazienti con FC mostrano un elevato numero di neutrofili ed elevati livelli di citochine proinfiammatorie quali TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6, e leucotriene B<sub>4</sub>, con ridotti livelli di IL-10 (13, 14).

I batteri stimolano le cellule epiteliali a produrre IL-8, IL-6 e GM-CSF sia direttamente attraverso un'interazione con recettori della superficie epiteliale, sia attraverso l'IL-1 $\beta$  prodotta dai macrofagi. L'IL-8 favorisce la migrazione di neutrofili nel sito dell'infiammazione con ulteriore rilascio di IL-8 e LT<sub>B4</sub>. I neutrofili e i macrofagi attivati rilasciano sostanze ossidanti e proteasi che contribuiscono al danno strutturale delle vie aeree, stimolano la secrezione di mucina e di citochine da parte dell'epitelio, completando così il circolo vizioso dell'infiammazione polmonare FC. La ridotta espressione di IL-10, documentata nei pazienti con FC, riduce le capacità antinfiammatorie dell'ospite, sbilanciando il processo verso un'infiammazione cronica (Figura 1).

Recenti dati in letteratura hanno contribuito a definire le peculiarità del quadro infiammatorio in FC. Un ridotto volume di liquido periciliare isotonic con un'alterazione della *clearance* mucociliare determina un intrappolamento e una ridotta eliminazione dei batteri, favorendo la stimolazione di biofilm (15). L'alterata espressione del gene della mucina MUC5AC in cellule nasali FC (16), le elevate concentrazioni di sali nel liquido di superficie delle



**Figura 1** L'infiammazione respiratoria in fibrosi cistica. **LTB4**, leucotriene B4; **IL-8**, interleuchina-8; **TNF- $\alpha$** , tumor necrosis factor- $\alpha$

vie aeree (ASL) con riduzione di funzione di peptidi antimicrobici quali le  $\beta$  defensine (17), la ridotta espressione di iNOS, con riduzione di livelli di NO (18) determinano una alterazione dei sistemi specifici di difesa locale innata e condizionano i meccanismi di difesa dell'ospite (19).

Anche a livello "recettoriale" l'epitelio respiratorio FC presenta interessanti peculiarità. La presentazione di recettori glicolipidi asialilati GMI sulla superficie epiteliale, secondari alla funzione anomala di CFTR, può favorire l'innescarsi della cascata di eventi intracellulari che portano all'attivazione della via dell'NF- $\kappa$ B.

Generalmente, l'interazione fra antigeni batterici e mucosa dell'ospite avviene attraverso recettori che riconoscono e discriminano componenti microbiche. I recettori di superficie "toll like receptors" (TLR) sono espressi nelle cellule epiteliali respiratorie sia di soggetti normali che di pazienti con FC. Più di dieci TLR sono stati attualmente identificati; in particolare, è noto che il TLR4, in associazione al CD14 solubile, recettore per lipopolisaccaride (LPS) di batteri Gram negativi, nell'epitelio bronchiale riconosce anche l'elastasi neutrofila, stimolando secrezione di

IL-8, mentre il TLR9 riconosce DNA batterico. Quindi, i TLR possono rappresentare un bersaglio interessante di interventi antinfiammatori mirati in FC. Il segnale trasmesso dall'attivazione dei TLR si avvale di sostanze adattatrici capaci di modularne il messaggio. Recentemente, il ruolo di queste proteine adattatrici della funzione dei TLR, MyD88 e MALP-2 è stata investigato in linee cellulari epiteliali umane CFTE29o-, e questo gruppo di proteine è stato suggerito come potenziale bersaglio di interventi farmacologici per il controllo dell'infiammazione (20).

Il legame di recettori di superficie (TLR o recettori di citochine, come TNF-R o IL-1R) determina l'avvio della cascata di segnali intracellulari che portano alla traslocazione nucleare di NF- $\kappa$ B, con trascrizione di citochine proinfiammatorie o chemochine chemoattrattanti, come IL-8. La via di attivazione di NF- $\kappa$ B è finemente regolata dall'interazione con il suo inibitore citoplasmatico I $\kappa$ B e la I $\kappa$ B chinasi (IKK), come pure da una complessa interazione con altri fattori come le "mitogen activated protein kinases", o le "tyrosine kinases" (21, 22). Anche l'alterazione di altri fattori di trascrizione

può giocare un ruolo importante nell'infiammazione in FC. È stato riportato che l'attività di STAT1 (trasduttore di segnale e attivatore della trascrizione 1) è ridotta nell'epitelio nasale di topi CFTR-knockout (CF-KO) (23) e che la riduzione di espressione di STAT1 conduce a ridotta espressione di iNOS2 che può compromettere le prime fasi della risposta innata in epitelii FC. Queste evidenze supportano il potenziale ruolo dell'interferone gamma (IFN $\gamma$ ) come presidio terapeutico per via aerosolica nei pazienti FC; un trial clinico in fase II è attualmente in corso.

La disregolazione del *network* di citochine gioca un ruolo chiave nell'infiammazione FC. Lo sbilanciamento verso un quadro proinfiammatorio è suggerito anche dai ridotti livelli di IL-10, citochina con ruolo antinfiammatorio, nelle vie respiratorie dei pazienti con FC (14).

Recenti evidenze sperimentali indicano un'analogia di risposta a infezione endobronchiale da LPS di *Pseudomonas aeruginosa* in topi knockout (KO) per IL-10 o per CFTR, con attivazione di NF- $\kappa$ B e infiammazione neutrofila. Questo quadro è corretto dalla somministrazione esogena di IL-10 (24). Alla luce di tali evidenze è possibile ipotizzare una complessa interazione fra difetto di base della malattia e infiammazione. Molto recentemente, in un elegante studio americano è stata identificata la presenza di polimorfismi del gene TGF $\beta$ 1 come possibile meccanismo genetico in grado di modificare la severità della malattia polmonare in FC (25). In considerazione del ruolo chiave che il TGF $\beta$ 1 svolge nella regolazione della risposta infiammatoria anche in altre patologie (26), questi dati suggeriscono che uno sbilanciamento in senso proinfiammatorio della risposta è una caratteristica intrinseca dei pazienti con FC. L'interazione fra difetto di CFTR e infiammazione è anche suggerita dagli effetti di un attivatore del CFTR, il genistein che, in qualità di inibitore di tirosina-chinasi, è anche in grado di controllare l'attivazione di NF- $\kappa$ B e la produzione di IL-8. Sulla base di tali ipotesi questo farmaco è attualmente disponibile per un trial clinico di fase II (27).

Il ruolo centrale di NF- $\kappa$ B nella cascata infiammatoria suggerisce la possibilità di identificare sostanze in grado di modularne l'attivazione, ma allo stesso tempo pone alcuni rilevanti problemi: il blocco di attivazione di NF- $\kappa$ B potrebbe infatti avere effetti anche sulle difese innate. Uno dei problemi fondamentali nell'individuazione di modulatori di

vie di controllo specifiche è la ridondanza dei meccanismi di cui si avvale il sistema immune. Vie specifiche di trasduzione di segnale sono potenzialmente vicariate da processi alternativi che inficiano gli effetti di una strategia di modulazione mirata. Inoltre, numerosi meccanismi coinvolti nella regolazione della risposta infiammatoria sono tuttora poco conosciuti. Un esempio è rappresentato dal ruolo della lipoxina LXA4, attiva nei confronti di componenti dell'infiammazione mediata da neutrofilii; un difetto di lipoxina LXA4 è stata riportata nei liquidi respiratori di pazienti con FC. La somministrazione di un analogo può essere in grado di controllare nel topo l'infiammazione polmonare indotta da PA (28). A valle della cascata infiammatoria, un ruolo chiave nella genesi del danno polmonare è svolto dalle sostanze citotossiche rilasciate dai leucociti. L'eccessivo numero di neutrofilii presenti nel lume e la ridotta *clearance* contribuiscono all'aumento della viscosità dello sputo, caratteristico della FC. I neutrofilii rilasciano sostanze ossidanti, chemoattrattanti come LTB4 e IL-8 che contribuiscono all'esacerbazione del processo infiammatorio, e catene di DNA che interferiscono sul processo di apoptosi dei leucociti e dei batteri. Il rilascio di grandi quantità di proteasi da parte dei neutrofilii e di PA, e le sostanze ossidanti determinano anche inattivazione degli inibitori delle proteasi SLPI e a1-PI. Sebbene questi inibitori siano aumentati nel liquido di lavaggio bronchiale (BAL) di pazienti FC, le grandi quantità di proteasi in eccesso ne vanificano le capacità inibitorie. In particolare, l'elastasi contribuisce alla patogenesi del danno attraverso vari meccanismi (29), inficiando anche la *clearance* mucociliare. È intuitivo che questi eventi a valle della cascata infiammatoria, pur rappresentando possibili siti di intervento della terapia antinfiammatoria, non costituiscono un obiettivo interessante per il controllo precoce e mirato della risposta infiammatoria.

### **I farmaci antinfiammatori: dalla tradizione agli "emergenti"**

I farmaci antinfiammatori rappresentano un valido presidio terapeutico per il paziente con FC. I corticosteroidi e l'ibuprofene rappresentano i farmaci antinfiammatori classici e sono attualmente utilizzati nella terapia dei pazienti. Accanto a questi strumenti terapeutici tradizionali altri trattamenti sono attualmente proposti per il controllo dell'infiammazione in FC (Box 1).

Recentemente, tra i possibili antibiotici con funzione di controllo dell'infiammazione polmonare, l'azitromicina ha guadagnato un ruolo interessante come farmaco antinfiammatorio in FC (Box 2).

### I modelli di studio: nuovi modelli per l'identificazione di nuovi farmaci

La caratterizzazione dei meccanismi responsabili dell'infiammazione polmonare in FC è un prerequisito essenziale per l'individuazione di nuove terapie. Le più recenti acquisizioni in letteratura hanno infatti identificato vie di trasduzione di segnali intracellulari coinvolti nel determinare il quadro infiammatorio. L'individuazione di questi meccanismi consente infatti di disegnare strategie ragionevoli di modulazione di eventi patogenetici

specifici per l'identificazione di terapie alternative per la cura dei pazienti FC.

I farmaci antinfiammatori "tradizionali" sono utilizzati in FC per la loro provata efficacia in altre patologie infiammatorie e per il loro ampio spettro d'azione, senza un razionale e un soddisfacente *proof of principle* per il loro uso in FC. Identificare *target* mirati per opportuni interventi di modulazione e ottenere prove di efficacia prima dell'implementazione della terapia nel paziente, è un obiettivo prioritario della ricerca di nuovi farmaci antinfiammatori in FC. L'aderenza del dato sperimentale alla situazione del paziente è infatti uno dei problemi di maggior rilievo nel trasferimento del dato biologico alla realtà clinica. Un ostacolo importante per il raggiungimento di questo obiettivo è rappresentato dalla inappropriatazza dei modelli sperimentali utilizzati a questo

#### BOX 1 - La terapia antinfiammatoria in FC: dal "vecchio" al "nuovo"

È degli anni '80 la prima segnalazione dell'efficacia della somministrazione di corticosteroidi per via sistemica in pazienti con FC e ipogammaglobulinemia rispetto a pazienti con normali livelli di gammaglobuline. Successivamente, sono stati pubblicati due trial clinici che evidenziavano benefici effetti dei corticosteroidi sulla funzione polmonare, in particolare in pazienti con FC e infezione cronica da PA (30, 31); d'altra parte, intolleranza glicidica, ritardo di crescita e cataratta rappresentano effetti collaterali che ne limitano trattamenti a lungo termine. Sfortunatamente, a tutt'oggi non sono disponibili dati definitivi sull'efficacia dei corticosteroidi per via inalatoria sia rispetto alla funzione polmonare che al controllo dell'infiammazione nelle vie aeree (32).

È stata quindi proposta un'alternativa ai corticosteroidi orali: recentemente è stato

dimostrato che l'ibuprofene è in grado di controllare alcuni dei processi coinvolti nella cascata infiammatoria quali migrazione dei neutrofilii, inibizione della produzione di LT<sub>B4</sub>, nonché inibizione dell'attivazione dell'NF- $\kappa$ B. Lo studio clinico controllato randomizzato durato 4 anni ha evidenziato, particolarmente nel gruppo di pazienti da 5 a 13 anni, un minore declino della funzione polmonare, una buona crescita ponderale e un minor numero di ricoveri ospedalieri (33). Tuttavia, la difficoltà nel monitoraggio dei dosaggi ematici e il rischio potenziale di complicanze gastro-intestinali non predispongono all'uso routinario del farmaco.

Altri possibili interventi terapeutici sono rivolti al controllo diretto della risposta infiammatoria locale nel polmone preservando la funzione dell'NF- $\kappa$ B, l'inibitore dell'NF- $\kappa$ B.

La somministrazione di IL-10 ricombinante esogena umana al topo con infezione cronica da PA induce una riduzione della risposta infiammatoria e una migliorata sopravvivenza (24), ma per questa ed altre promettenti citochine immunoregatorie come antagonisti del TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-8 non sono ancora disponibili trial clinici nell'uomo che possano dare risposte definitive al loro potenziale ruolo terapeutico. L'effetto in vivo di acidi grassi polinsaturi in grado di modulare la cascata dell'acido arachidonico richiede ulteriori studi controllati. D'altra parte, sono attualmente in uso interventi designati a limitare le conseguenze della risposta infiammatoria quali gli inibitori delle proteasi o il DNase ricombinante che per via inalatoria favorisce la fluidificazione delle secrezioni indotte dall'accumulo di DNA nelle vie aeree.

**BOX 2 - Un vecchio antibiotico per una nuova terapia**

Recentemente, l'uso dei macrolidi è stato implementato in FC, sulla base di evidenze che dimostrano come questi farmaci agiscono non in virtù della loro azione antibatterica, ma grazie a proprietà antinfiammatorie non ancora completamente chiarite (34). Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia proponendoli come nuovo farmaco antinfiammatorio nel trattamento di pazienti con FC (35) e in altre patologie polmonari (36, 37). Un crescente numero di dati sperimentali e clinici (38) evidenzia gli effetti immunomodulatori dei macrolidi, in particolare di azitromicina e claritromicina che esercitano la loro azione sia di tipo stimolatorio che inibitorio, correlata allo stato di attivazione dei leucociti, facilitando il *killing* batterico così come la risoluzione della infiammazione locale.

In particolare, i macrolidi sono in grado di intervenire sul controllo della risposta infiammatoria locale, modulando l'espressione di integrine sui leucociti, inibendo l'espressione delle molecole di adesione P-selectina, E-selectina, ICAM1 e VCAM1 indotta da LPS, inibendo la chemiotassi dei leucociti sia attraverso l'inibizione di produzione di IL-8 che direttamente attraverso l'inibizione della via delle chinasi (ERK 1/2). D'altra parte, l'azione dei macrolidi è stata anche documentata sulle cellule epiteliali bronchiali; in particolare, in modelli animali di topo con panbronchiolite secondaria ad infezione da PA, la claritromicina è in grado di inibire l'espressione del gene della maggiore mucina MUC5AC. Questi risultati su modelli sperimentali trovano riscontro nei

risultati registrati in alcuni studi clinici recenti che hanno dimostrato come i macrolidi somministrati a bassi dosaggi e per lungo termine migliorano la funzione polmonare rispetto a soggetti controllo, con significativa riduzione dei livelli di citochine pro-infiammatorie nello sputo (35). Recentemente, è stato dimostrato l'effetto benefico dell'azitromicina sulla malattia polmonare non diretto all'eradicazione batterica ma al controllo indiretto dell'immunostimolazione attraverso l'inibizione di esoprodotti batterici espressi nella fase tardiva di adattamento (prodotti del sistema "quorum-sensing") e agli effetti sulla risposta immune dell'ospite (controllo della migrazione dei neutrofilii) (39).

scopo. Le più rilevanti acquisizioni scientifiche nel settore poggiano infatti su modelli sperimentali rappresentati dallo studio di linee cellulari o da modelli animali. Sebbene questi dati offrano importanti informazioni sui meccanismi alla base della disregolazione della risposta infiammatoria, rappresentano tuttavia un modello non completamente idoneo per testare l'uso di potenziali farmaci in grado di modulare le diverse fasi della risposta nel paziente. La risposta infiammatoria è infatti il risultato di una complessa interazione fra le differenti popolazioni cellulari e la matrice extracellulare presenti in un tessuto. Lo studio di linee cellulari, anche se provenienti da pazienti con FC, non può offrire informazioni di rilievo sulle complesse interazioni che operano all'interno di un sistema architetturale complesso quale è il tessuto sede dell'infiammazione. La risposta cellulare risente infatti in maniera sostanziale di una larga serie di

condizionamenti da parte di popolazioni cellulari residenti in stretta connessione fra loro. Inoltre, il processo infiammatorio è un processo dinamico in cui le singole componenti modificano nel tempo la tipologia della loro risposta in relazione all'evoluzione del quadro infiammatorio stesso.

I modelli animali, che rappresentano un modello in vivo, hanno fino ad oggi fornito solo risposte parziali. In particolare, i modelli animali CFTR-knockout (CF-KO) non sempre sono in grado di riprodurre il processo infiammatorio polmonare dell'uomo a causa di differenze anatomiche, di composizione cellulare e per l'espressione di un canale del cloro alternativo nel polmone (40). Recentemente, è stato descritto un modello animale di topo con aumentata espressione del canale epiteliale del sodio (ENaC) (40) e fenotipo di malattia polmonare associato a riduzione del liquido periciliare nell'epitelio bronchiolare,

infiammazione neutrofila, in assenza di infezione. Tuttavia, nei modelli animali, pur diversi fra loro nella capacità di riprodurre il “fenotipo umano” di malattia, non è possibile tener conto dei complessi meccanismi di regolazione della risposta immune operanti nell'uomo.

È intuitivo che l'unico modello realmente appropriato per lo studio del controllo della risposta infiammatoria nel paziente FC sarebbe il paziente stesso. Questa strada è tuttavia, per ovvi motivi, impraticabile e pertanto è necessario individuare il modello più vicino alla situazione in vivo. La coltura ex vivo di

biopsie prelevate a scopo diagnostico o terapeutico può rappresentare un'opzione interessante. Un modello di studio di questo tipo è stato recentemente proposto da Raia et al. (41) (Box 3).

### La cinetica della risposta infiammazione respiratoria in FC

Conoscere la cinetica dei meccanismi che conducono al quadro infiammatorio cronico in FC nel paziente è un evento fondamentale per la costruzione di nuove terapie antinfiammatorie.

#### BOX 3 - Nuovi modelli di studio per l'individuazione di nuovi farmaci antinfiammatori in FC

Molti studi in letteratura suggeriscono che biopsie intestinali di pazienti con patologie infiammatorie intestinali rappresentano un modello ex vivo particolarmente idoneo a mimare, in un periodo di 48 ore, la risposta infiammatoria tissutale ad un trigger ambientale appropriato. Questo modello di “sopravvivenza” tissutale è ampiamente validato in quanto il tessuto mantiene intatte, nel periodo indicato, le sue peculiarità di risposta ad antigeni luminali. Inoltre, il tessuto mantiene intatta la sua struttura e la capacità di interazione fra le sue diverse componenti. Questo modello, isolato dalle connessioni con i compartimenti extraintestinali, offre uno strumento molto utile per lo studio della risposta mucosale. Attraverso questo modello è stato possibile caratterizzare le diverse fasi della risposta mucosale in alcune patologie gastroenteriche, come la celiachia, e definire le modalità di interazione fra la componente innata ed adattativa della risposta immune mucosale, fino a individuare

specifiche vie di segnale intracellulare e a definire appropriati strumenti di modulazione e controllo della risposta immune (42).

La coltura ex vivo di biopsie duodenali è stata recentemente utilizzata anche per lo studio della risposta infiammatoria in fibrosi cistica (8); questo studio ha definito che il quadro infiammatorio in FC è tessuto-specifico e che l'inappropriato ambiente luminale è un fattore cruciale nel sostenere l'infiammazione cronica duodenale presente nei pazienti con FC.

Queste considerazioni suggeriscono che un modello appropriato di malattia debba obbligatoriamente tener conto di:

- a. specificità del tessuto bersaglio per uno stimolo luminale appropriato, come precedentemente detto;
- b. cinetica appropriata della risposta infiammatoria.

Infatti, alcuni eventi seguono in maniera quasi immediata la stimolazione del tessuto mentre altri eventi richiedono un tempo ragionevolmente più lungo per essere operativi. Quindi, l'individuazione del

“time-course” della risposta è un elemento fondamentale per la scelta del modulatore di infiammazione appropriato.

Per studiare l'infiammazione respiratoria in FC è opportuno ottenere un tessuto che abbia due caratteristiche fondamentali:

- facile accessibilità (garanzia di riproducibilità);
- indicazioni “terapeutiche” all'espianto (garanzia di eticità);
- idoneità nel riprodurre la risposta fisiologica dell'albero respiratorio (garanzia di appropriatezza).

In considerazione del fatto che il tessuto bronchiale non soddisfa i primi 2 requisiti, sebbene risponda in maniera ottimale al terzo, è stato recentemente implementato il modello ex vivo di coltura di mucosa da polipo nasale. Questo modello, oltre a fornire garanzia di riproducibilità e di eticità, risponde in maniera soddisfacente anche al requisito di appropriatezza in quanto è noto che l'infiammazione nasale in FC riflette quanto avviene nei tratti respiratori più distali (43).

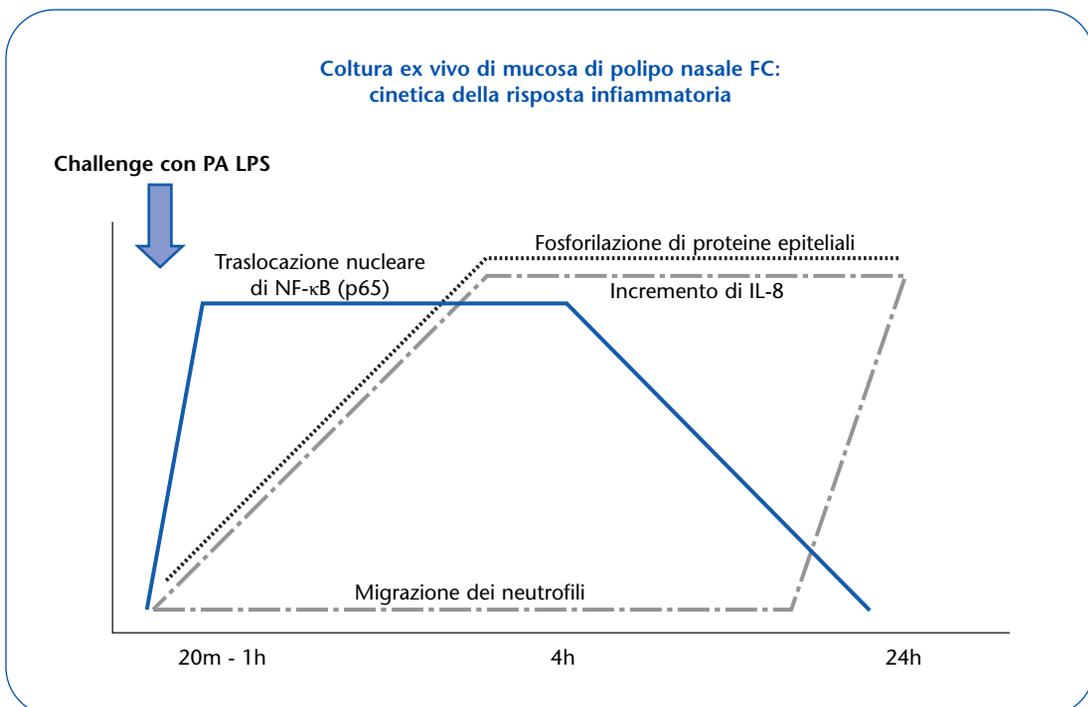
Il processo infiammatorio è infatti un evento dinamico che varia nel tempo. Pertanto solo lo studio della cinetica degli eventi che conducono allo stato di infiammazione cronica può fornire indicazioni precise sui meccanismi patogenetici della malattia ed individuare i potenziali bersagli di interventi terapeutici mirati.

Mediante il modello della coltura ex vivo, è stato dimostrato (41) che il *challenge* con lipopolisaccaride di *Pseudomonas aeruginosa* (PA-LPS) induce già nel corso della prima ora di incubazione, nella mucosa di polipo nasale FC, traslocazione nucleare di p65-NF- $\kappa$ B nell'epitelio di superficie e entro poche ore aumentata espressione di COX-2, marcatore "generico" di infiammazione, nelle cellule mononucleate della mucosa. Queste prime fasi della risposta, pur non essendo specifiche per il paziente, sono particolarmente accentuate in FC, suggerendo un abbassamento della soglia di risposta infiammatoria mucosale nei pazienti (Figura 2). Solo nel paziente con FC il *challenge* con PA-LPS induce "attivazione" epiteliale con fosforilazione di proteine dell'epitelio. A questa fase segue un aumento di espressione di IL-8 e IL-6. La migrazione dei neutrofili verso i compartimenti mucosali apicali con

infiltrazione e danno epiteliale si verifica dopo 24 ore dal *challenge*, indicando che tutta la cascata di eventi temporalmente precedente condiziona e determina l'infiltrazione e degranolazione dei neutrofili. È interessante notare che già nelle prime ore dopo esposizione a LPS una specifica MAP-chinasi, la p-38-MAP-chinasi, va incontro a fosforilazione, suggerendo questa via di trasduzione del segnale come bersaglio potenziale di interventi terapeutici (Figura 2).

### Da un nuovo modello una nuova via di controllo della risposta infiammatoria in FC

L'identificazione del potenziale coinvolgimento della via della p-38-MAP-chinasi suggerisce la possibilità di esplorare il significato funzionale della sua inibizione nel controllo della cascata infiammatoria. L'attivazione di questo segnale è stata dimostrata in linee cellulari FC, la sua inibizione è stata proposta in altre patologie infiammatorie respiratorie, così come in FC, ma il ruolo della sua inibizione nell'evoluzione della risposta infiammatoria in FC non era mai stato valutato. A questo scopo è necessario utilizzare inibitori specifici. Il composto



**Figura 2** Cinetica della risposta infiammatoria nella mucosa di polipo nasale di pazienti con FC: effetto del *challenge* con lipopolisaccaride di *Pseudomonas aeruginosa*. IL-8, interleuchina-8

SB203580 è considerato, alla concentrazione di  $1\mu\text{M}$ , un inibitore sufficientemente specifico per questa via di trasduzione di segnale intracellulare. Raia et al. (41) hanno utilizzato SB203580, in aggiunta a PA-LPS, per studiarne gli effetti nella coltura ex vivo di mucosa di polipo nasale. In considerazione del ruolo chiave della IL-8 e dei neutrofilii nell'infiammazione respiratoria FC, qualsiasi strategia di modulazione della risposta infiammatoria deve avere come bersaglio il controllo di questi due momenti della risposta infiammatoria. SB203580 è in grado di controllare la traslocazione nucleare di NF- $\kappa$ B, la fosforilazione di proteine epiteliali, la produzione di IL-8 e la migrazione e redistribuzione intramucosale di neutrofilii. Quindi SB203580 controlla le fasi più precoci della risposta tissutale a PA-LPS e controlla gli eventi cruciali dell'infiammazione FC.

L'uso di inibitori della p38-MAPK è attualmente considerata una opzione interessante per controllare malattie infiammatorie croniche e perfino patologie tumorali e nuove generazioni di composti farmacologici sono attualmente in uso in studi clinici (44-49). Una delle maggiori opportunità in FC potrebbe essere quella di utilizzare questa categoria di farmaci per via aerosolica per il miglioramento dell'infiammazione polmonare con drammatica riduzione di effetti collaterali.

## Conclusioni

L'infiammazione delle vie aeree ha un ruolo centrale nella patogenesi della malattia polmonare in fibrosi cistica. Farmaci antinfiammatori, quali i corticosteroidi, l'ibuprofene e, più recentemente, l'azitromicina, si sono dimostrati efficaci nel modulare il decorso della malattia.

La scelta del "farmaco" più opportuno è resa tuttavia difficile dalla ridondanza delle vie coinvolte nel processo infiammatorio. Una terapia mirata ad una singola citochina o recettore potrebbe infatti risultare inefficace per la presenza di vie metaboliche vicarianti; d'altra parte, una terapia che abbia come bersaglio fattori chiave dell'infiammazione potrebbe interferire con i meccanismi di difesa innata dell'ospite. È quindi necessario poter disporre di strumenti di validazione dell'efficacia della terapia prima dell'implementazione nel paziente. Nuovi modelli di studio potrebbero rappresentare uno strumento idoneo al raggiungimento di questo obiettivo.

In attesa che la terapia genica possa correggere il difetto di base della malattia, una terapia basata sulla combinazione di modulatori di specifiche vie dell'infiammazione, in aggiunta ad interventi tradizionali quali antibiotici e fisioterapia, potrebbe rappresentare una nuova strategia di intervento "ragionata" per modificare la storia naturale della malattia.

## Bibliografia

1. Ratjen F, Doring G. *Cystic fibrosis*. Lancet 2003; 361: 681-689.
2. Berger M. *Lung inflammation early in cystic fibrosis: bugs are indicted, but the defence is guilty*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 857-858.
3. Tirouvanziam R, Khazaal I, Peault B. *Primary inflammation in human cystic fibrosis small airways*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002; 283: L445-L451.
4. Blackwell TS, Stecenko AA, Christman JW. *Dysregulated NF-kappaB activation in cystic fibrosis: evidence for a primary inflammatory disorder*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001; 281: L69-L70.
5. Tabary O, Escotte S, Couetil JP, et al. *High susceptibility for cystic fibrosis human airway gland cells to produce IL-8 through the I kappa B kinase alpha pathway in response to extracellular NaCl content*. J Immunol 2000; 164: 3377-3384.
6. Weber AJ, Soong G, Bryan R, et al. *Activation of NF-kappaB in airway epithelial cells is dependent on CFTR trafficking and Cl- channel function*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001; 281: L71-L78.
7. Karp CL, Flick LM, Park KW, et al. *Defective lipoxin-mediated anti-inflammatory activity in the cystic fibrosis airway*. Nat Immunol 2004; 5: 388-392.
8. Raia V, Maiuri L, De Ritis G, et al. *Evidence of chronic inflammation in morphologically normal*

small intestine of cystic fibrosis patients. *Pediatr Res* 2000; 47: 344-350.

9. Becker MN, Sauer MS, Muhlebach MS, et al. Cytokine secretion by cystic fibrosis airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 645-653.

10. Wagner JA, Nepomuceno IB, Messner AH, et al. A phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of tgAAVCF using maxillary sinus delivery in patients with cystic fibrosis with antrostomies. *Hum Gene Ther* 2002; 13: 1349-1359.

11. Konstan MW, Davis PB. Pharmacological approaches for the discovery and development of new anti-inflammatory agents for the treatment of cystic fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 1409-1423.

12. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002; 360: 978-984.

13. Greally P, Hussein MJ, Cook AP, et al. Sputum tumour necrosis factor-alpha and leukotriene concentrations in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1993; 68: 389-392.

14. Bonfield TL, Panuska JR, Konstan MW, et al. Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2111-2118.

15. Widdicombe JH. Altered NaCl concentration of airway surface liquid in cystic fibrosis. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2001; 443: S8-10.

16. Voynow JA, Selby DM, Rose MC. Mucin gene expression (*MUC1*, *MUC2*, and *MUC5/5AC*) in nasal epithelial cells of cystic fibrosis, allergic rhinitis, and normal individuals. *Lung* 1998; 176: 345-354.

17. Goldman MJ, Anderson GM, Stolzenberg ED, et al. Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell* 1997; 88: 553-560.

18. Kelley TJ, Drumm ML. Inducible nitric oxide synthase expression is reduced in cystic fibrosis murine and human airway epithelial cells. *J Clin Invest* 1998; 102: 1200-1207.

19. Koehler DR, Downey GP, Sweezey NB, et al. Lung inflammation as a therapeutic target in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 377-381.

20. Greene CM, Carroll TP, Smith SG, et al. TLR-induced inflammation in cystic fibrosis and non-cystic

fibrosis airway epithelial cells. *J Immunol* 2005; 174: 1638-1646.

21. Zhao Q, Lee FS. Mitogen-activated protein kinase/ERK kinase kinases 2 and 3 activate nuclear factor-kappaB through IkkappaB kinase-alpha and IkkappaB kinase-beta. *J Biol Chem* 1999; 274: 8355-8358.

22. Huang WC, Chen JJ, Chen CC. c-Src-dependent tyrosine phosphorylation of IKKbeta is involved in tumor necrosis factor-alpha-induced intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Biol Chem* 2003; 278: 9944-9952.

23. Kelley TJ, Elmer HL. In vivo alterations of IFN regulatory factor-1 and PIAS1 protein levels in cystic fibrosis epithelium. *J Clin Invest* 2000; 106: 403-410.

24. Saadane A, Soltys J, Berger M. Role of IL-10 deficiency in excessive nuclear factor-kappaB activation and lung inflammation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator knockout mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 405-411.

25. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1443-1453.

26. Barbato A, Turato G, Baraldo S, et al. Airway inflammation in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 798-803.

27. Tabary O, Escotte S, Couetil JP, et al. Genistein inhibits constitutive and inducible NFkappaB activation and decreases IL-8 production by human cystic fibrosis bronchial gland cells. *Am J Pathol* 1999; 155: 473-481.

28. Takai D, Nagase T, Shimizu T. New therapeutic key for cystic fibrosis: a role for lipoxins. *Nat Immunol* 2004; 5: 388-392.

29. Chmiel JF, Berger M, Konstan MW. The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 5-27.

30. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, et al. Alternate day prednisone reduces the morbidity and improves lung function in cystic fibrosis. *Lancet* 1985; 11: 686-688.

31. Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV. A multicenter study of alternate-day prednisolone therapy in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. *J Pediatr* 1995; 126: 515-523.

- 32.** Balfour LI, Klein N, Dinwiddie R. *Randomized controlled trial of inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) in cystic fibrosis.* Arch Dis Child 1997; 77: 124-130.
- 33.** Konstan MW, Byard RJ, Hoppel CL, Davis PB. *Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis.* N Engl J Med 1995; 332: 848-854.
- 34.** Jaffe A, Bush A. *Macrolides in cystic fibrosis.* In: Rubin BK, Tamaoki J (eds). "Antibiotics as anti-inflammatory and immunomodulatory agents". Basel: Birkhauser-Verlag 2004.
- 35.** Saiman I. *The use of azithromycin in patients with cystic fibrosis.* Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 515-523.
- 36.** Amsden GW. *Anti-inflammatory effects of macrolides- an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions?* J Antimicrob Chemother 2005; 55: 10-21.
- 37.** Gotfried MH. *Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma and COPD.* Chest 2004; 125: 52S-61S.
- 38.** Parnham MJ. *Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections.* Curr Opin Infect Dis 2005; 18: 125-131.
- 39.** Wagner T, Soong G, Sokol S, et al. *Effects of azithromycin on clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa from cystic fibrosis patients.* Chest 2005; 128: 912-919.
- 40.** Mall M, Grubb BR, Harkema JR, et al. *Increased airway epithelial Na(+) absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice.* Nat Med 2004; 10: 487-493.
- 41.** Raia V, Maiuri L, Ciacci C, et al. *Inhibition of p38 mitogen activated protein kinase controls airway inflammation in cystic fibrosis.* Thorax 2005; 60: 773-780.
- 42.** Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. *Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease.* Lancet 2003; 362: 30-37.
- 43.** Kingdom TT, Lee KC, FitzSimmons SC, et al. *Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis requiring surgery.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122: 1209-1213.
- 44.** Kim JY, Kang YS, Lee JW, et al. *p38 is essential for the assembly and stability of macromolecular tRNA synthetase complex: implications for its physiological significance.* Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 7912-7916.
- 45.** Kumar S, Boehm J, Lee JC. *p38 MAP kinases: key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases.* Nat Rev Drug Discov 2003; 2: 717-726.
- 46.** Schultz RM. *Potential of p38 MAP kinase inhibitors in the treatment of cancer.* Prog Drug Res 2003; 60: 59-92.
- 47.** Lee JC, Kumar S, Griswold DE, et al. *Inhibition of p38 MAP kinase as a therapeutic strategy.* Immunopharmacology 2000; 47: 185-201.
- 48.** Stelmach JE, Liu L, Patel SB, et al. *Design and synthesis of potent, orally bioavailable dihydroquinazolinone inhibitors of p38 MAP kinase.* Bioorg Med Chem Lett 2003; 13: 277-280.
- 49.** Newton R, Holden N. *Inhibitors of p38 mitogen-activated protein kinase: potential as anti-inflammatory agents in asthma?* BioDrugs 2003; 17: 113-129.

Silvia Montella\*, Luca Brunese\*\*, Guido Guidi\*\*\*, Francesca Santamaria\*

\* Dipartimento di Pediatria e \*\* di Radiologia, Università degli Studi "Federico II", Napoli, e  
\*\*\* Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Servizio di Radiologia, A.O.R. "Antonio Cardarelli", Napoli

# La diagnostica per immagini polmonari: cosa c'è di nuovo?

## *Chest imaging techniques: are there any news?*

**Parole chiave:** radiografia del torace, tomografia computerizzata, tomografia ad emissione di positroni, scintigrafia polmonare, risonanza magnetica, fibrosi cistica, bambini

**Key words:** chest radiography, computed tomography, positron emission tomography, lung scintigraphy, magnetic resonance, cystic fibrosis, children

**Riassunto.** Nella fibrosi cistica la malattia polmonare include alterazioni delle vie di conduzione e anomalie a carico degli spazi aerei. A differenza dei test di funzionalità respiratoria, la diagnostica per immagini polmonari consente di identificare le modificazioni strutturali polmonari anche in fase precoce e permette di individuare anomalie polmonari localizzate. Con l'avvento di terapie rivolte a pazienti di età sempre inferiore, è divenuta molto pressante la necessità di identificare misure in grado di valutarne l'efficacia. Pertanto, anche nel tentativo di individuare una valida misura di *outcome* terapeutico, l'interesse nei confronti delle tecniche di *imaging* polmonare è notevolmente cresciuto negli ultimi anni, grazie in particolare all'evoluzione della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica, ed ai progressi compiuti nel campo della medicina nucleare, che hanno portato allo sviluppo della tomografia ad emissione di positroni. Queste tecniche hanno permesso di migliorare la nostra capacità di identificare, caratterizzare e quantificare il danno polmonare consentendo di ottenere informazioni anatomiche e/o funzionali fondamentali ai fini della gestione pratica della malattia polmonare e delle sue complicanze.

**Summary.** Cystic fibrosis pulmonary disease is characterized by abnormalities in the airways and lung spaces. In contrast with pulmonary function tests, chest imaging techniques allow to identify structural changes in the lung - even in early phases - and to detect localized pulmonary abnormalities. Because new therapies are being introduced for patients at younger and younger ages, there is an increasing need for means to assess efficaciousness of such therapies. This search of a valid tool to assess therapeutic outcomes has led in the last years to an increasing interest in chest imaging technique, particularly thanks to the evolution in computed tomography and magnetic resonance, and to the progresses in the field of nuclear medicine which has contributed in the development of the positron emission tomography. These techniques have improved our ability in identifying, characterizing and quantifying the lung damage, allowing us to obtain anatomical and/or functional information which are essential for clinical management of pulmonary disease and its complications.

Accettato per la pubblicazione il 25 ottobre 2005.

Corrispondenza: Dott.ssa Francesca Santamaria, Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli "Federico II",  
Via Pansini 5, 80131 Napoli; e-mail: santamar@unina.it

## Introduzione

Nella fibrosi cistica (FC) del pancreas le infezioni respiratorie ricorrenti/persistenti e l'infiammazione che ne deriva sono i maggiori responsabili del danno anatomico e del progressivo deterioramento funzionale polmonare (1). L'alterazione strutturale di maggiore importanza è rappresentata dallo sviluppo di bronchiectasie già in epoca precoce, che condizionano negativamente sia il decorso della malattia polmonare, sia la qualità di vita dei soggetti affetti (2).

Attualmente, l'andamento nel tempo del danno anatomico viene seguito mediante l'esame della funzionalità respiratoria (3) che, tuttavia, offre solo informazioni indirette sulla gravità del danno polmonare e non fornisce dati sulla sede delle alterazioni, né è in grado di evidenziare anomalie in fase precoce (4,5). Nella FC la malattia polmonare include sia alterazioni delle vie di conduzione, le più comuni delle quali sono bronchiectasie, impatto di muco ed *air trapping*, sia anomalie a carico degli spazi aerei (consolidazioni,

atelettasie). La diagnostica per immagini polmonari consente di identificare le modificazioni strutturali polmonari anche in fase precoce e permette di individuare anomalie polmonari localizzate (6).

Con l'avvento di terapie rivolte a pazienti con FC di età sempre inferiore, è divenuta molto presente la necessità di identificare misure in grado di valutarne l'efficacia. La maggior parte degli studi ha utilizzato a tal scopo i test di funzionalità respiratoria, che tuttavia presentano come principale limite la mancanza di sensibilità sufficiente ad identificare alterazioni polmonari precoci o lievi (4, 5). Pertanto, anche nel tentativo di individuare una valida misura di *outcome* terapeutico, l'interesse nei confronti delle tecniche di *imaging* polmonare è notevolmente cresciuto negli ultimi 20 anni, soprattutto in seguito allo sviluppo della tomografia computerizzata, mentre altre tecniche in grado di valutare il polmone, quali la risonanza magnetica e la tomografia ad emissione di positroni, si stanno rivelando estremamente promettenti (6).

### La radiografia standard del torace

La radiografia (Rx) convenzionale del torace è stata utilizzata da sempre nella FC come strumento per rilevare le più importanti anomalie strutturali e per fornire parametri obiettivi di progressione della malattia (7). Pertanto, la Cystic Fibrosis Foundation nel 1990 ne ha raccomandato l'esecuzione annuale, soprattutto quando non sia possibile ottenere dati di funzionalità respiratoria (8, 9), anche se recentemente è stata sottolineata la maggior sensibilità dei test funzionali nel rilevare alterazioni strutturali in bambini sintomatici piccoli (10).

Per ottenere una valutazione quantitativa della severità della malattia respiratoria, sono stati sviluppati numerosi sistemi di punteggio, tutti dotati di buona riproducibilità inter-osservatore (11-17). Tutti i sistemi mostrano una significativa correlazione con i parametri clinici e funzionali, in età pediatrica come negli adulti (7, 18), ed alcuni ricercatori hanno sviluppato un database basato sul punteggio di Brasfield ricavandone delle curve di progressione temporale della malattia età-correlate (19). Usando tale sistema è possibile predire, entro certi limiti, il decorso del deterioramento per ogni individuo, e le curve stesse sono state proposte come misura di *outcome* terapeutico (20, 21).

La Rx del torace possiede una sensibilità notevolmente inferiore rispetto alla tomografia computerizzata (TC) nell'evidenziare le anomalie strutturali polmonari, soprattutto nelle fasi più precoci della malattia (22-26). Nondimeno, essa presenta ovvi vantaggi, come ad esempio un contenuto carico di radiazioni ed un basso costo. Inoltre, la Rx non richiede mai sedazione, pratica non completamente scevra da rischi nei piccoli ed in presenza di insufficienza respiratoria.

Attualmente nella FC la Rx del torace continua ad essere utilizzata in caso di necessità di valutazioni frequenti della progressione della malattia polmonare oppure per escludere la presenza di complicanze acute, quali pneumotorace ed aspergilloso broncopolmonare (18, 27).

### La tomografia computerizzata del polmone

La prima segnalazione in letteratura sull'uso della tomografia computerizzata (TC) come strumento per monitorare la malattia polmonare nei pazienti con FC risale al 1986 (28). In seguito sono stati condotti numerosi studi al riguardo, ma solo negli ultimi anni è cresciuto in misura notevole l'interesse per l'argomento. Ciò perché è divenuto molto evidente che le alterazioni morfologiche riscontrabili con la TC spesso precedono il deterioramento funzionale (3). Inoltre, è stata avvertita la necessità di individuare misure di *outcome* terapeutico sempre più sensibili. Negli ultimi anni lo sviluppo tecnologico ha portato ad associare nuove tecniche - come la ventilazione controllata oppure il controllo spirometrico del volume polmonare - all'esecuzione della TC. Tutto ciò consente attualmente di considerare la TC come indagine diagnostica indispensabile per gestire la malattia ed in grado di fornire informazioni utili per approfondire la conoscenza della fisiopatologia della malattia polmonare.

#### Le tecniche di esecuzione: benefici e svantaggi

Per la valutazione del danno anatomico polmonare attualmente vengono utilizzate la TC ad alta risoluzione (HRCT) o la TC spirale. La HRCT utilizza sezioni sottili (0,5 - 1,5 mm) del polmone ottenute dall'apice alla base. Ciò permette una valutazione dettagliata del parenchima polmonare con notevole riduzione del carico di radiazioni somministrate al paziente (29).

La moderna TC spirale e le più recenti apparecchiature che utilizzano multidetettori (*multislice*) permettono di ottenere, diversamente dalla HRCT, sezioni sottili contigue in tempi relativamente brevi (7-10 secondi), permettendo così una migliore *compliance* ed una ridotta necessità di sedazione in età pediatrica (30-32). Non essendo le sezioni intervallate tra di loro, tale tecnica consente di ricavare maggiori informazioni grazie alla possibilità di valutare tutto il parenchima polmonare. Inoltre, la TC spirale presenta il notevole vantaggio di ricostruire i dati su piani ortogonali a quello di acquisizione (sagittali e coronali), con migliore visualizzazione di regioni quali gli apici, nonché di ricostruire con immagini tridimensionali l'albero tracheo-bronchiale (identificando fino al 95% delle ramificazioni bronchiali segmentarie), il che consente un miglior studio delle alterazioni strutturali grazie alla possibilità di ruotare le immagini e di valutare il parenchima da tutte le angolazioni (33-35). Ciò comporta l'indubbio vantaggio di poter seguire nel tempo l'evoluzione di un'alterazione precedentemente individuata. L'esposizione di tutto il polmone, tuttavia, implica una maggiore erogazione di radiazioni rispetto alla HRCT.

Per ottenere immagini riproducibili, con una buona risoluzione e scvere da artefatti, entrambe le tecniche richiedono l'esecuzione di scansioni durante un'inspirazione completa (necessaria per una buona risoluzione delle zone atelettasiche e per distendere e rendere più facilmente visibili le vie aeree) ed a fine espirazione (utile per identificare le aree di enfisema) (36, 37). Nei soggetti non collaboranti ciò può essere ottenuto, mentre il bambino è sedato, attraverso la ventilazione controllata, una tecnica non invasiva che permette l'induzione di pause respiratorie mediante dispositivi di ventilazione a pressione positiva (38, 39). Nei pazienti collaboranti può essere anche associato l'uso della spirometria per determinare con certezza le fasi di inspirazione completa e di fine espirazione (40).

### L'analisi delle informazioni

La TC fornisce i dati sotto forma di una serie di immagini che permettono un'analisi qualitativa del danno anatomico polmonare. Per poter effettuare un'analisi quantitativa è necessario convertire le informazioni grafiche in dati numerici. A tale scopo e nello stesso anno il gruppo di Nathanson e quello di Bhalla e collaboratori hanno ideato separatamente due sistemi di punteggio delle alterazioni

strutturali evidenziabili alla TC nella FC (41, 42). Successivamente vari autori hanno apportato alcune modifiche al punteggio di Bhalla creando dei nuovi punteggi (22, 23, 43, 44). In tutti i sistemi vengono valutati bronchiectasie, tappi di muco, ispessimento delle pareti delle vie aeree ed opacità parenchimali, mentre piccoli noduli, come espressione di interessamento alveolo-interstiziale, ed enfisema sono inclusi solo in alcuni (22, 23, 43). I vari sistemi di punteggio differiscono tra loro in merito alle modalità di valutazione della severità di ciascuna alterazione, ed infine un'altra importante differenza è nella determinazione della sede dell'alterazione (secondo alcuni segmentale, per altri lobare).

Nonostante questa eterogeneità, i 5 sistemi di punteggio più frequentemente utilizzati in diversi studi nella FC sembrano produrre risultati simili (22, 23, 42, 44, 45). Le evidenze che ci provengono dalla letteratura recente mostrano infatti che ciascuno di questi punteggi presenta una buona riproducibilità ed una forte correlazione con i test funzionali (46) e con i dati clinico-laboratoristici (47, 48). Inoltre, tutti i sistemi sembrano ugualmente efficienti nel dimostrare la progressione della malattia polmonare nel tempo (3).

Recentemente gli autori di un vasto studio multicentrico statunitense hanno proposto un nuovo punteggio, che determina la presenza e la severità di ciascuna alterazione valutando i singoli lobi separatamente ed indipendentemente tra di loro (49). In questo modo è possibile ottenere vari punteggi totali mediante la combinazione dei singoli punteggi lobari di ciascuna alterazione. Si può quindi ricavare il punteggio totale lobare derivante dalla somma dei punteggi lobari delle varie anomalie, il punteggio totale polmonare per ciascuna singola alterazione oppure il punteggio totale polmonare di tutte le anomalie. Questo sistema di punteggio presenta un buon accordo inter-osservatore per il 77% delle categorie ed un'eccellente riproducibilità per lo score totale (98,1%) (49). Un punteggio simile è stato creato da Brody e collaboratori che, pur valutando i singoli lobi separatamente ed indipendentemente tra loro, dividono ciascun lobo in una zona centrale ed una periferica, punteggiate separatamente (50).

È stato inoltre proposto un punteggio combinato che valuti la TC ed i test di funzionalità respiratoria contemporaneamente. Questo tipo di punteggio ha mostrato una sensibilità maggiore nel cogliere gli effetti benefici prodotti dal trattamento con

DNase sulle singole alterazioni polmonari, riscontrando un miglioramento nel 30% dei casi, con valori nettamente inferiori per i test di funzionalità respiratoria (13%) e per il punteggio TC (7%) impiegati separatamente (51).

Infine, in un recente studio di coorte è stato dimostrato che il punteggio selettivo limitato alle sole bronchiectasie presenta la stessa sensibilità del punteggio totale, rendendo la procedura più semplice e veloce (52). Infine, per una corretta valutazione, l'interpretazione dell'esame TC dovrebbe essere affidata, soprattutto negli studi di ricerca, ad almeno 2 osservatori, calcolando l'accordo inter-osservatore (53).

Un secondo sistema per ottenere informazioni quantitative è rappresentato dall'analisi computerizzata delle immagini TC. In questo modo è possibile ottenere, mediante appositi programmi, una valutazione sia del parenchima polmonare, sia delle vie aeree, approcci entrambi importanti in FC (54-57). I parametri più studiati utilizzando questi sistemi sono l'enfisema polmonare, che riflette l'ostruzione delle piccole vie aeree, e l'ispessimento bronchiale (58-60). Per quest'ultimo parametro, tuttavia, vi è il limite di non poter valutare vie aeree di diametro inferiore ai 2 mm (57). Questo tipo di metodica presenta il vantaggio di non richiedere un osservatore per la valutazione delle immagini e di possedere maggiore sensibilità nel rilevare alterazioni di grado molto lieve, soprattutto per ciò che concerne l'enfisema (61).

### I rischi correlati alle radiazioni

Il carico di radiazioni erogato durante l'esame TC dipende dal tipo di apparecchio usato e dal protocollo seguito. Ciò premesso, è utile ricordare che l'intervento più efficace per ridurre al minimo il carico di radiazioni è rappresentato dalla corretta valutazione della reale necessità dell'esame TC (62). È stato infatti stimato che in circa il 40% dei casi in cui è stata effettuata una TC non ve n'era un'effettiva indicazione (63). Questo è importante soprattutto in età pediatrica, in quanto i piccoli pazienti sono più sensibili agli effetti delle radiazioni rispetto agli adulti. I bambini, infatti, presentano un maggior numero di cellule in divisione attiva, che rappresentano il più importante bersaglio delle radiazioni ionizzanti (64). Inoltre, hanno presumibilmente più tempo da vivere e di conseguenza più possibilità di sviluppare neoplasie nell'età adulta (65, 66). Compatibilmente con la qualità delle immagini, il

milliamperaggio usato per l'esame TC in età pediatrica dovrebbe essere quanto più basso possibile in modo da ridurre la dose di radiazioni somministrata (63, 67). Una TC convenzionale del polmone, infatti, fornisce una quantità di radiazioni pari a circa 100 radiografie standard del torace (68). Con le recenti apparecchiature valori di mA compresi tra 25 e 75 sono considerati idonei ad eseguire la quasi totalità degli esami, con una dose effettiva di radiazioni erogate notevolmente inferiore a 3 mSv, valore del fondo naturale (69-71). In questo modo, utilizzando ad esempio una dose di 50 mA, l'entità delle radiazioni somministrate per praticare una HRCT risulta pari a circa 10 Rx del torace (72).

### L'uso della TC nella ricerca clinica

Per seguire l'andamento della malattia polmonare nella FC, così come in altre pneumopatie croniche, è necessario avere a disposizione una valida misura di *outcome*. Attualmente l'unica accettata dalla Food and Drug Administration è rappresentata dai test di funzionalità respiratoria, ed in particolare dal FEV<sub>1</sub>. Eventuali surrogati devono rispondere a criteri ben definiti, che ne assicurino l'accuratezza dei risultati. Il surrogato, pertanto, deve essere biologicamente accettabile, riflettere il grado di severità clinica, rivelare gli eventuali benefici terapeutici, mostrare una correlazione con le misure di *outcome* già validate per la patologia in esame (73).

Alla luce di questi criteri, in studi clinici controllati la TC si è dimostrata un indicatore sensibile di malattia polmonare precoce nella FC, in grado di evidenziare tutte le possibili alterazioni strutturali (Figure 1-4) e di seguire il decorso del danno anatomico nel tempo (24, 44, 74). I sistemi di punteggio TC hanno dimostrato una buona riproducibilità ed una buona correlazione con i dati clinici e di funzionalità respiratoria in molti studi, indicando che punteggi TC più alti sono più frequenti nei soggetti con maggior deterioramento funzionale (3, 22-25, 42-44, 46, 75, 76). Numerosi studi ne hanno anche dimostrato la validità come indicatore di efficacia terapeutica, con miglioramento del punteggio in seguito alla somministrazione di DNase o al trattamento di esacerbazioni della malattia (3, 23, 26, 43).

La TC ha pertanto le caratteristiche per essere considerata una buona misura di *outcome* nei bambini affetti da FC, anche se non è stato ancora dimostrato che essa sia in grado di rilevare gli effetti di trattamenti di lunga durata. In particolare, non



**Figura 1** Fibrosi cistica. Bronchiectasie centrali di tipo cistico a carico del lobo superiore destro ed, in minor misura, del lobo superiore sinistro.

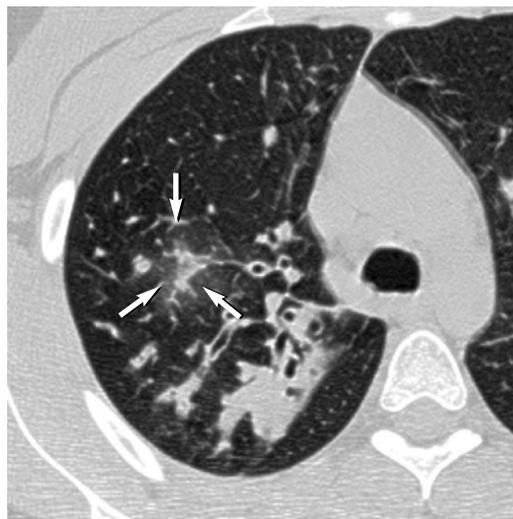
è ancora chiaro quale sia la durata ottimale del *follow-up* prima di effettuare una TC di controllo.

#### L'uso della TC nella pratica clinica

In termini di efficacia diagnostica sottoporre un soggetto affetto da FC alla TC con lo scopo di conoscere se ha o meno le bronchiectasie, peraltro



**Figura 2** Fibrosi cistica. Estesa distruzione del parenchima con evidenza di grosse lesioni bronchiectasiche bilateralmente e di consolidazione segmentale a carico del lobo medio ed, in minor misura, della lingula.



**Figura 3** Fibrosi cistica. Opacità a vetro smerigliato a carico del lobo superiore di destra.

attese nel 95% dei casi, sarebbe apparso fino a qualche anno fa di secondaria importanza perché non avrebbe modificato la prognosi finale.

Tuttavia, la TC presenta maggiore sensibilità rispetto alla Rx ed alla funzionalità respiratoria anche nell'identificare alterazioni strutturali precoci e di lieve entità, consentendo in tal modo di identificare i soggetti meritevoli di un trattamento più precoce ed aggressivo (77). In considerazione di quanto appena esposto, per seguire nel tempo il decorso della malattia alcuni Centri hanno scelto di praticare una TC del polmone ogni 2-3 anni piuttosto che la Rx ogni anno (3, 46, 47).



**Figura 4** Fibrosi cistica. Enfisema segmentale a carico di entrambi i lobi superiori in una scansione effettuata a fine espirazione.

Nell'ultimo decennio molti studi hanno utilizzato la TC come misura di *outcome* terapeutica. In uno studio prospettico effettuato a Filadelfia, USA, nel 1996 è stato evidenziato che alcune alterazioni, quali livelli idro-aerei all'interno delle cavità bronchiectasiche, noduli centro-lobulari, impatto di muco ed ispessimento delle pareti bronchiali, si dimostrano reversibili 2 settimane dopo un episodio di infezione acuta (43). Successivamente Robinson e collaboratori hanno dimostrato che in corso di infezione acuta il punteggio TC, ed in particolare il punteggio relativo all'impatto di muco, migliora significativamente dopo 2 settimane di terapia antibiotica per via orale o parenterale (78). Più recentemente gli stessi autori hanno identificato nel punteggio combinato (TC e funzionalità respiratoria) la migliore misura di *outcome* per la valutazione di efficacia del DNase in pazienti con malattia respiratoria precoce e/o lieve dopo 12 mesi di trattamento (51). L'efficacia di questo farmaco è stata valutata anche nello studio di Nasr, che ha dimostrato che nei pazienti trattati la differenza nel punteggio di gravità appare significativa dopo 100 giorni se si utilizza la TC e non la radiografia convenzionale (26).

I risultati di questi studi ci permettono di considerare la TC come indagine dotata di efficacia diagnostica nella FC non solo in quanto in grado di identificare le bronchiectasie in modo accurato, ma anche perché fornisce un parametro di *outcome* terapeutica da utilizzare nel *follow-up* clinico del paziente. Pertanto, partendo dalle informazioni fornite dalla TC, la gestione della malattia polmonare può essere modificata per ogni singolo paziente affetto, consentendo, se necessario, di intraprendere più precocemente eventuali trattamenti. Tuttavia, non bisognerebbe mai dimenticare che, nell'analisi costi/benefici, la scelta di praticare una TC piuttosto che un'altra indagine meno dispendiosa deve poter giustificare il costo economico aggiuntivo della TC stessa (53).

### Conclusioni

In considerazione di quanto finora esposto, possiamo asserire che la TC ad alta risoluzione consente di esporre il bambino ad un minor carico di radiazioni rispetto alla TC spirale e può quindi essere utile per le valutazioni di tipo qualitativo. La TC spirale, viceversa, per le sue notevoli potenzialità, sembra essere indispensabile per valutazioni longitudinali e per analisi di tipo quantitativo.

La TC permette di determinare estensione e gravità delle alterazioni strutturali mediante punteggi

validati e riproducibili, da usare anche nel *follow-up*. Questi sistemi di punteggio valutano alterazioni che possono essere quantificate anche utilizzando programmi per l'analisi computerizzata, area attualmente di attivo interesse in quanto permette di eliminare gli errori dipendenti dall'osservatore.

I rischi connessi all'esposizione alle radiazioni ionizzanti vanno valutati a fronte dei benefici che il paziente ricava dall'esecuzione dell'esame; in modo particolare, va posta attenzione alla valutazione dell'esistenza di una fondata indicazione all'utilizzo della TC.

### La tomografia ad emissione di positroni

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una tecnica di *imaging* che, sfruttando molecole biologiche marcate con radioisotopi emettitori di positroni ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ), permette a livello polmonare di valutarne perfusione, ventilazione, metabolismo cellulare ed occupazione recettoriale, e di studiare *in vivo* e localmente la farmacocinetica di farmaci radiomarcanti (79). Per le sue caratteristiche è attualmente impiegata di routine nella diagnosi e nel successivo monitoraggio dei tumori polmonari, ma si è dimostrata anche molto utile nelle malattie che determinano infiammazione polmonare, quali sarcoidosi, fibrosi polmonare idiopatica e broncopneumopatia cronica ostruttiva (80-83). Gli indici infiammatori sistemici non sono infatti adatti per questo tipo di valutazione, in quanto non direttamente rappresentativi dell'infiammazione locale polmonare.

Nella PET per lo studio dell'infiammazione polmonare viene generalmente utilizzato come tracciante il  $^{18}\text{F}$ -2-fluoro-2-deossi-D-glucosio ( $^{18}\text{F}$ FDG), per le sue caratteristiche di indicatore di metabolismo cellulare. Pertanto nelle malattie che comportano un'infiammazione polmonare si riscontra un maggior accumulo di questo tracciante nelle cellule infiammatorie marginali nelle vie aeree (83).

Il recente sviluppo tecnologico ha consentito di realizzare attrezzature che permettono di eseguire contemporaneamente uno studio PET ad alta risoluzione, che produce informazioni morfo-funzionali, ed un esame TC spirale, che fornisce dati anatomici, migliorando così la sensibilità e la specificità delle due metodiche considerate singolarmente (84). In tal modo si ottengono con un unico esame immagini che derivano dalla fusione delle due tecniche, consentendo di migliorare

l'accuratezza diagnostica attraverso la combinazione di dettagli anatomici e dati funzionali (85). Per merito di queste caratteristiche attualmente la PET/TC è molto utilizzata nella diagnostica oncologica (86).

In letteratura vi sono soltanto 2 segnalazioni sull'utilizzo della PET nella FC, mentre non vi sono dati sull'uso della PET/TC. Lo studio condotto da Labiris e collaboratori su 10 adulti non ha riscontrato un incremento del metabolismo cellulare, come dimostrato dal mancato accumulo polmonare del  $^{18}\text{F}$ FDG, nonostante la presenza di un'elevata percentuale di neutrofili nell'espettorato (87). Chen e collaboratori, viceversa, in uno studio effettuato su 7 adulti hanno rilevato la presenza di una correlazione inversa tra accumulo di traccianti e  $\text{FEV}_1$  e di una significativa associazione tra percentuale di neutrofili presenti nel lavaggio broncoalveolare ed accumulo di  $^{18}\text{F}$ FDG (88).

Recentemente questo stesso gruppo della Washington University School of Medicine, USA, ha condotto uno studio su 14 adulti (7 con FC e 7 volontari sani), confermando la presenza di un maggior accumulo di  $^{18}\text{F}$ FDG nei soggetti con FC rispetto ai non affetti, e di una forte correlazione tra percentuale di neutrofili presenti nel lavaggio broncoalveolare ed accumulo di tracciante a livello polmonare. Questo, inoltre, è risultato maggiore nei casi con più rapido deterioramento della funzionalità respiratoria nei precedenti 4 anni (Daniel Schuster, dati non pubblicati).

Non esistono al momento studi sull'utilizzo della PET nei soggetti in età pediatrica con FC.

### La risonanza magnetica del polmone

Nella diagnostica clinica la risonanza magnetica (RM) riveste un ruolo interessante sia per la capacità di identificare correttamente tessuti di differente densità, sia perché non comporta radiazioni ionizzanti. Tuttavia, per la bassa densità protonica polmonare e la presenza di numerosissime interfacce aria-tessuto, il polmone appare ipointenso alla RM convenzionale con conseguente cattiva resa finale delle immagini. Ulteriori limiti sono rappresentati dai lunghi tempi richiesti per l'esecuzione, che richiedono di sedare i pazienti non collaboranti, e dalla presenza di artefatti dovuti alla respirazione ed all'attività cardiaca. Una recente revisione ha, pertanto, concluso che non è ancora definito il ruolo della RM convenzionale del pol-

mone, con l'eccezione delle anomalie del sistema vascolare e delle masse mediastiniche (89).

I limiti della metodica sono stati in parte superati da Mayo e collaboratori, che hanno messo a punto una tecnica per rendere più veloce l'esame (90). Tuttavia, nonostante lo sviluppo tecnologico, all'epoca della pubblicazione di questi dati la metodica risultava ancora gravata da artefatti e non era abbastanza sensibile da rilevare anomalie precoci o lievi in bambini con FC (91). Successivamente, in uno studio effettuato su 30 pazienti in età pediatrica con sospetta polmonite è stata ottenuta una risoluzione delle immagini comparabile a quella della radiografia standard del torace e scevra da artefatti, con apnee richieste di soli 6 secondi (92). Non era comunque ancora possibile ottenere immagini di risoluzione comparabile alla TC.

La RM del polmone con gas nobili iperpolarizzati è una tecnica di *imaging* relativamente nuova che permette la valutazione sia della morfologia, sia della funzione polmonare (93-99). I gas iperpolarizzati rappresentano una nuova classe di mezzi di contrasto che, quando inalati, forniscono immagini degli spazi aerei polmonari di alta risoluzione temporale e spaziale nonostante la bassa densità protonica tipica del polmone. Per la mancanza di emissione di radiazioni ionizzanti, sono ideali per la valutazione delle malattie polmonari, soprattutto in età pediatrica.

Due sono gli isotopi non radioattivi dei gas nobili che possono essere utilizzati ( $\text{He}^3$  e  $\text{Xe}^{129}$ ), ma con le attuali tecnologie le maggiori polarizzazioni si ottengono con l' $\text{He}^3$ , che pertanto è il più utilizzato (96, 100-104).

L' $\text{He}^3$  presenta una bassa idro- e lipo-solubilità e di conseguenza è scarsamente assorbito dai tessuti e dal sangue. Inoltre, si comporta chimicamente e biochimicamente come l' $\text{He}^4$ , altro isotopo non radioattivo dell' $\text{He}$  che viene utilizzato, miscelato all'ossigeno (heliox), nella terapia della bronchiolite virale (105).

Il processo di iperpolarizzazione non altera le proprietà chimiche e biochimiche di questi gas; l'unico limite della metodica è rappresentato dalla rapida perdita del grado di polarizzazione che si verifica quando il gas, dopo l'inalazione nei polmoni, viene in contatto con l'ossigeno. Pertanto le immagini devono essere rapidamente ottenute subito dopo l'inalazione del mezzo di contrasto. I possibili effetti collaterali si sono dimostrati finora poco frequenti (7% dei casi), di lieve entità (per lo

più tosse e sensazione di solletico alla gola, più raramente faringodinia) ed a risoluzione spontanea in tempi brevi (106).

Donnelly e collaboratori sono stati i primi ad utilizzare la RM con gas iperpolarizzati nella FC, sottolineandone la maggiore sensibilità nella valutazione dell'estensione del danno rispetto alla RM convenzionale (96). Successivi studi hanno confermato le maggiori potenzialità della metodica nel fornire informazioni qualitative e quantitative più dettagliate anche nelle fasi più precoci della malattia (104, 107).

Recentemente è stato condotto uno studio su 31 soggetti adulti (15 affetti da FC e 16 volontari sani) in cui è stata dimostrata una buona correlazione tra la presenza di difetti di ventilazione alla RM con He<sup>3</sup> iperpolarizzato ed i dati di funzionalità respiratoria. Inoltre, dopo aver somministrato salbutamolo e DNase ai soggetti con FC, è stata rilevata una riduzione dei difetti di ventilazione ad una successiva RM (108).

Non è attualmente noto, data la scarsità degli studi finora condotti, se la RM con gas polarizzati fornisca informazioni migliori rispetto alla TC per ciò che concerne la malattia polmonare nella FC, ma è possibile ipotizzare che le due tecniche di *imaging* possano essere complementari tra loro.

Da segnalare che la Food and Drug Administration non ha ancora approvato l'uso clinico di questa metodica, che pertanto viene attualmente adoperata solo in studi di ricerca.

### La scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusoria

La scintigrafia polmonare nel bambino fornisce importanti informazioni su ventilazione e perfusione polmonare a livello regionale e presenta caratteristiche di relativa semplicità di esecuzione anche nei pazienti non pienamente collaboranti (109).

La metodica non solo fornisce una valutazione funzionale regionale, ma permette anche di rilevare anomalie ed alterazioni polmonari precoci e localizzate, come già dimostrato nella FC ed in altre malattie polmonari croniche ostruttive del bambino (110). Pertanto, permettendo un precoce inizio di terapie adeguate, può risultare utile nel prevenire o ritardare la progressione della malattia (110).

Nella FC è stata dimostrata la presenza di una forte correlazione tra risultati scintigrafici da un lato e dati clinici, parametri di funzionalità respiratoria e punteggio radiografico dall'altro (111, 112). Alcuni studi si sono avvalsi dell'utilizzo di questa tecnica di *imaging* polmonare per poter ottimizzare le terapie aerosoliche nei bambini con FC (113-115). Inoltre, la scintigrafia ventilatoria è stata anche impiegata come misura di *outcome* terapeutica in un ristretto numero di bambini con FC, rispettivamente dopo un ciclo di 8 settimane di terapia posturale ed in seguito ad un successivo trattamento fisioterapico con maschera a pressione espiratoria positiva di altre 8 settimane, dimostrando un significativo miglioramento della ventilazione polmonare solo in seguito a quest'ultimo trattamento (116).

Infine, la scintigrafia perfusoria è stata utilizzata come misura di valutazione per l'idoneità al trapianto di polmone. È stato infatti dimostrato che anomalie perfusorie unilaterali severe sono associate ad un elevato tasso di mortalità nei pazienti con FC in attesa di trapianto, consentendo così di identificare i casi meritevoli di un più precoce intervento (117).

### Conclusioni

Negli ultimi 2 decenni si è assistito ad un crescente interesse nei confronti delle tecniche radiologiche in senso lato, grazie in particolare all'evoluzione della TC e della RM, che hanno rivoluzionato l'*imaging* polmonare, ed ai progressi compiuti nel campo della medicina nucleare, che hanno portato allo sviluppo della PET. Queste tecniche hanno permesso di migliorare la nostra capacità di identificare, caratterizzare e quantificare il danno polmonare in molte patologie, compresa la FC, consentendo di ottenere informazioni anatomiche e/o funzionali.

È verosimile che se in futuro migliorerà ulteriormente la nostra conoscenza di alcune delle tecniche utilizzate più di recente in FC - ed in particolare la RM con gas iperpolarizzati, tra le più interessanti per le caratteristiche di scarsa invasività ad essa correlate - alcune di queste procedure saranno considerate fondamentali ai fini della gestione pratica della malattia polmonare e delle sue complicanze.

## Bibliografia

1. Koehler DR, Downey GP, Sweezey NB, et al. *Lung inflammation as a therapeutic target in cystic fibrosis*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 377-381.
2. Long FR, Williams RS, Castile RG. *Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis*. *J Pediatr* 2004; 144: 154-161.
3. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. *Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis*. *Eur Respir J* 2004; 23: 93-97.
4. Rosenfeld M, Pepe MS, Longton G, et al. *Effect of choice of reference equation on analysis of pulmonary function in cystic fibrosis patients*. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 227-237.
5. Brown RH, Mitzner W. *Understanding airway pathophysiology with computed tomography*. *J Appl Physiol* 2003; 95: 854-862.
6. Maki DD, Gefter WB, Alavi A. *Recent advances in pulmonary imaging*. *Chest* 1999; 116: 1388-1402.
7. Grum CM, Lynch JP 3<sup>rd</sup>. *Chest radiographic findings in cystic fibrosis*. *Semin Respir Infect* 1992; 7: 193-209.
8. The Cystic Fibrosis Foundation Center Committee and Guidelines Subcommittee. *Cystic Fibrosis Foundation guidelines for patient services, evaluation, and monitoring in cystic fibrosis centers*. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1311-1312.
9. Schidlow DV, Taussig LM, Knowles MR. *Cystic Fibrosis Foundation consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 187-198.
10. Kozłowska W, Ranganathan S, Dinwiddie R, et al. *Ability of chest radiograph (CXR) scores and lung function tests to detect abnormalities in infants with cystic fibrosis (CF)*. ERS 15<sup>th</sup> Annual Congress, September 17-21, 2005, Copenhagen-Denmark.
11. Shwachman H, Kulczycki LL. *Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period*. *Am J Dis Child* 1958; 96: 6-15.
12. Chrispin AR, Norman AP. *The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis*. *Pediatr Radiol* 1974; 2: 101-105.
13. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. *The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system*. *Pediatrics* 1979; 63: 24-29.
14. van der Put JM, Meradji M, Danoesastro D, Kerrebijn KF. *Chest radiographs in cystic fibrosis. A follow-up study with application of a quantitative system*. *Pediatr Radiol* 1982; 12: 57-61.
15. Taussig LM, Kattwinkel J, Friedewald WT, Di Sant'Agnese PA. *A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis*. *J Pediatr* 1973; 82: 380-390.
16. Weatherly MR, Palmer CG, Peters ME, et al. *Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system*. *Pediatrics* 1993; 91: 488-495.
17. Conway SP, Pond MN, Bowler I, et al. *The chest radiograph in cystic fibrosis: a new scoring system compared with the Chrispin-Norman and Brasfield scores*. *Thorax* 1994; 49: 860-862.
18. Terheggen-Lagro S, Truijens N, van Poppel N, et al. *Correlation of six different cystic fibrosis chest radiograph scoring systems with clinical parameters*. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 441-445.
19. Cleveland RH, Neish AS, Zurakowski D, et al. *Cystic fibrosis: a system for assessing and predicting progression*. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1067-1072.
20. Cleveland RH, Neish AS, Zurakowski D, et al. *Cystic fibrosis: predictors of accelerated decline and distribution of disease in 230 patients*. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 1311-1315.
21. Slattery DM, Zurakowski D, Colin AA, Cleveland RH. *CF: an X-ray database to assess effect of aerosolized tobramycin*. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 23-30.
22. Santamaria F, Grillo G, Guidi G, et al. *Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained?* *Pediatrics* 1998; 101: 908-913.
23. Brody AS, Molina PL, Klein JS, et al. *High-resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate*. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 731-735.
24. Marchant JM, Masel JP, Dickinson FL, et al. *Application of chest high-resolution computer tomography in young children with cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 24-29.
25. Demirkazik FB, Ariyurek OM, Ozcelik U, et al. *High resolution CT in children with cystic fibrosis:*

correlation with pulmonary functions and radiographic scores. *Eur J Radiol* 2001; 37: 54-59.

**26.** Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, et al. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 377-382.

**27.** Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, et al. Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 230-240.

**28.** Jacobsen LE, Houston CS, Habbick BF, et al. Cystic fibrosis: a comparison of computed tomography and plain chest radiographs. *Can Assoc Radiol J* 1986; 37: 17-21.

**29.** Mayo JR, Jackson SA, Muller NL. High-resolution CT of the chest: radiation dose. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 479-481.

**30.** Tomà P, Rossi U, Mengozzi E. TC spirale in Pediatria: attualità e prospettive. *Rivista Italiana di Pediatria (IJP)* 2001; 27: 33-47.

**31.** Denecke T, Frush DP, Li J. Eight-channel multi-detector computed tomography: unique potential for pediatric chest computed tomography angiography. *J Thorac Imaging* 2002; 17: 306-309.

**32.** Pappas JN, Donnelly LF, Frush DP. Reduced frequency of sedation of young children with multi-section helical CT. *Radiology* 2000; 215: 897-899.

**33.** Costello P, Kruskal J, Dupuy D, Tello R. Evaluation of the tracheobronchial tree with spiral CT. *Radiology* 1992; 185: 97.

**34.** Heiken JP, Brink JA, Vannier MW. Spiral (helical) CT. *Radiology* 1993; 189: 647-656.

**35.** Siegel MJ. Multiplanar and three-dimensional multi-detector row CT of thoracic vessels and airways in the pediatric population. *Radiology* 2003; 229: 641-650.

**36.** Webb WR. High-resolution CT of the lung parenchyma. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 1085-1097.

**37.** Lucidarme O, Coche E, Cluzel P, et al. Expiratory CT scans for chronic airway disease: correlation with pulmonary function test results. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 301-307.

**38.** Long FR, Castile RG, Brody AS, et al. Lungs in infants and young children: improved thin-section CT with a noninvasive controlled-ventilation technique-initial experience. *Radiology* 1999; 212: 588-593.

**39.** Long FR, Williams RS, Adler BH, Castile RG. Comparison of quiet breathing and controlled ventilation in the high-resolution CT assessment of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 1075-1080.

**40.** Robinson TE, Leung AN, Moss RB, et al. Standardized high-resolution CT of the lung using a spirometer-triggered electron beam CT scanner. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1636-1638.

**41.** Nathanson I, Conboy K, Murphy S, et al. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11: 81-86.

**42.** Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179: 783-788.

**43.** Shah RM, Sexauer W, Ostrum BJ, et al. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 375-380.

**44.** Helbich TH, Heinz-Peer G, Fleischmann D, et al. Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 81-88.

**45.** Castile R, Long F, Flucke R, et al. High resolution computed tomography of the chest in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; S19: 277-278.

**46.** de Jong PA, Ottink MD, Robben SG, et al. Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. *Radiology* 2004; 231: 434-439.

**47.** Dakin CJ, Pereira JK, Henry RL, et al. Relationship between sputum inflammatory markers, lung function, and lung pathology on high-resolution computed tomography in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 475-482.

**48.** Brody AS, Sucharew H, Campbell JD, et al. Computed tomography correlates with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171.

- 49.** Moss RB, Rodman D, Spencer LT, et al. Repeated adeno-associated virus serotype 2 aerosol-mediated cystic fibrosis transmembrane regulator gene transfer to the lungs of patients with cystic fibrosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 2004; 125: 509-521.
- 50.** Brody AS, Klein JS, Molina PL, et al. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr* 2004; 145: 32-38.
- 51.** Robinson TE, Leung AN, Northway WH, et al. Composite spirometric-computed tomography outcome measure in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 588-593.
- 52.** Rubin L, de Jong PA, Lequin MH, et al. Cystic fibrosis related pulmonary disease: more structure than function? ERS 15<sup>th</sup> Annual Congress, September 17-21, 2005, Copenhagen-Denmark.
- 53.** Santamaria F, Camera L, Brunese L, et al. La tomografia computerizzata nella diagnostica delle malattie respiratorie. *Prospettive in Pediatria* 2004; 34: 7-15.
- 54.** Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 187-192.
- 55.** Coxson HO, Rogers RM, Whittall KP, et al. A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 851-856.
- 56.** King GG, Muller NL, Whittall KP, et al. An analysis algorithm for measuring airway lumen and wall areas from high-resolution computed tomographic data. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 574-580.
- 57.** Nakano Y, Muller NL, King GG, et al. Quantitative assessment of airway remodeling using high-resolution CT. *Chest* 2002; 122: 271S-275S.
- 58.** Goris ML, Zhu HJ, Blankenberg F, et al. An automated approach to quantitative air trapping measurements in mild cystic fibrosis. *Chest* 2003; 123: 1655-1663.
- 59.** Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease. *Chest* 2005; 128: 2327-2335.
- 60.** McNitt-Gray MF, Goldin JG, Johnson TD, et al. Development and testing of image-processing methods for the quantitative assessment of airway hyperresponsiveness from high-resolution CT images. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 939-947.
- 61.** Bonnel AS, Song SM, Kesavaraju K, et al. Quantitative air-trapping analysis in children with mild cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 396-405.
- 62.** Frush DP. Pediatric CT: practical approach to diminish the radiation dose. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 714-717.
- 63.** The ALARA (as low as reasonably achievable) concept in pediatric CT intelligent dose reduction. Multidisciplinary conference organized by the Society of Pediatric Radiology. August 18-19, 2001. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 217-313.
- 64.** Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part 1. Cancer: 1950-1990. *Radiat Res* 1996; 146: 1-27.
- 65.** Berdon WE. Editorial commentary on Roebuck DJ: "Risk and benefit in paediatric radiology". *Pediatr Radiol* 1999; 29: 721.
- 66.** de Jong PA, Golmohammadi K, Nakano Y, et al. Modelling the cancer risk potentially associated with repetitive CT scanning in cystic fibrosis. ERS 15<sup>th</sup> Annual Congress, September 17-21, 2005, Copenhagen-Denmark.
- 67.** Lucaya J, Piqueras J, Garcia-Pena P, et al. Low-dose high-resolution CT of the chest in children and young adults: dose, cooperation, artefact incidence, and image quality. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 175: 985-992.
- 68.** Copley SJ, Bush A. HRCT of paediatric lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 141-147.
- 69.** Ambrosino MM, Genieser NB, Roche KJ, et al. Feasibility of high-resolution, low-dose chest CT in evaluating the pediatric chest. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 6-10.
- 70.** Rogalla P, Stover B, Scheer I, et al. Low-dose spiral CT: applicability to paediatric chest imaging. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 565-569.
- 71.** Morgan HT. Dose reduction for CT pediatric imaging. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 724-728.
- 72.** Owens C. Radiology of diffuse interstitial pulmonary disease in children. *Eur Radiol* 2004; 14: S2-S12.

- 73.** Temple RJ. *A regulator authority's opinion about surrogate endpoints*. In: *Clinical measurements on drug evaluation*. New York: Wiley 1995.
- 74.** Marchac V, Emond S, Mamou-Mani T, et al. *Thoracic CT in pediatric patients with difficult-to-treat asthma*. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 1245-1252.
- 75.** Stiglbauer R, Schurawitzki H, Eichler I, et al. *High resolution CT in children with cystic fibrosis*. *Acta Radiol* 1992; 33: 548-553. Erratum in: *Acta Radiol* 1993; 34: 533.
- 76.** Brody A, Klein J, Molina P, et al. *High-resolution CT correlates with the number of exacerbations in young children with CF*. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 318-319.
- 77.** Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. *Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918-951.
- 78.** Robinson TE, Leung AN, Northway WH, et al. *Spirometer-triggered high resolution computed tomography and pulmonary function measurements during an acute exacerbation in patients with cystic fibrosis*. *J Pediatr* 2001; 138: 553-559.
- 79.** Dolovich M, Nahmias C, Coates G. *Unleashing the PET: 3D imaging of the lung*. In: Dalby RN, Byron PR, Farr ST, Peart J (eds). "Respiratory Drug Delivery VII. Biological, pharmaceutical, clinical and regulatory issues relating to optimized drug delivery by aerosol". Raleigh, North Carolina: Serentec Press Inc. 2000; 215-230.
- 80.** Sachs S, Bilfinger TV. *The impact of positron emission tomography on clinical decision making in a university-based multidisciplinary lung cancer practice*. *Chest* 2005; 128: 698-703.
- 81.** El-Haddad G, Zhuang H, Gupta N, Alavi A. *Evolving role of positron emission tomography in the management of patients with inflammatory and other benign disorders*. *Semin Nucl Med* 2004; 34: 313-329.
- 82.** Meissner HH, Soo Hoo GW, Khonsary SA, et al. *Idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation with positron emission tomography*. *Respiration* 2005 in stampa.
- 83.** Jones HA, Marino PS, Shakur BH, Morrell NW. *In vivo assessment of lung inflammatory cell activity in patients with COPD and asthma*. *Eur Respir J* 2003; 21: 567-573.
- 84.** Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith SJ. *PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake*. *Radiographics* 2004; 24: 1411-1431.
- 85.** Coleman RE, Delbeke D, Guiberteau MJ, et al.; American College of Radiology; Society of Nuclear Medicine; Society of Computed Body Tomography and Magnetic Resonance. *Concurrent PET/CT with an integrated imaging system: intersociety dialogue from the joint working group of the American College of Radiology, the Society of Nuclear Medicine, and the Society of Computed Body Tomography and Magnetic Resonance*. *J Nucl Med* 2005; 46: 1225-1239.
- 86.** Schoder H, Larson SM, Yeung WD. *PET/CT in oncology: integration into clinical management of lymphoma, melanoma and gastrointestinal malignancies*. *J Nucl Med* 2004; 45: 72S-81S.
- 87.** Labiris NR, Nahmias C, Freitag AP, et al. *Uptake of <sup>18</sup>fluorodeoxyglucose in the cystic fibrosis lung: a measure of lung inflammation?* *Eur Respir J* 2003; 21: 848-854.
- 88.** Chen D, Wilson K, Mintun M, et al. *Evaluating pulmonary inflammation with <sup>18</sup>fluorodeoxyglucose (FDG) and positron emission tomography (PET) in patients with cystic fibrosis (CF)*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A323.
- 89.** Hendry GM. *Magnetic resonance imaging of the pediatric chest*. *Pediatr Respir Rev* 2000; 1: 249-258.
- 90.** Mayo JR, MacKay A, Muller NL. *MR imaging of the lungs: value of short TE spin-echo pulse sequences*. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 951-956.
- 91.** Carr DH, Oades P, Trotman-Dickenson B, et al. *Magnetic resonance scanning in cystic fibrosis: comparison with computed tomography*. *Clin Radiol* 1995; 50: 84-89.
- 92.** Rupperecht T, Bowling B, Kuth R, et al. *Steady-state free precession projection MRI as a potential alternative to the conventional chest X-ray in pediatric patients with suspected pneumonia*. *Eur Radiol* 2002; 12: 2752-2756.
- 93.** Middleton H, Black RD, Saam B, et al. *MR imaging with hyperpolarized <sup>3</sup>He gas*. *Magn Reson Med* 1995; 33: 271-275.
- 94.** Kauczor H, Surkau R, Roberts T. *MRI using hyperpolarized noble gases*. *Eur Radiol* 1998; 8: 820-827.

- 95.** de Lange EE, Mugler JP 3rd, Brookeman JR, et al. Lung air spaces: MR imaging evaluation with hyperpolarized  $^3\text{He}$  gas. *Radiology* 1999; 210: 851-857.
- 96.** Donnelly LF, MacFall JR, McAdams HP, et al. Cystic fibrosis: combined hyperpolarized  $^3\text{He}$ -enhanced and conventional proton MR imaging in the lung - preliminary observations. *Radiology* 1999; 212: 885-889.
- 97.** Moller HE, Chen XJ, Saam B, et al. MRI of the lungs using hyperpolarized noble gases. *Magn Reson Med* 2002; 47: 1029-1051.
- 98.** Altes TA, de Lange EE. Applications of hyperpolarized helium-3 gas magnetic resonance imaging in pediatric lung disease. *Top Magn Reson Imaging* 2003; 14: 231-236.
- 99.** van Beek EJ, Wild JM, Kauczor HU, et al. Functional MRI of the lung using hyperpolarized  $^3\text{He}$  gas. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 540-554.
- 100.** Kauczor HU, Hofmann D, Kreitner KF, et al. Normal and abnormal pulmonary ventilation: visualization at hyperpolarized  $\text{He-3}$  MR imaging. *Radiology* 1996; 201: 564-568.
- 101.** McAdams HP, Palmer SM, Donnelly LF, et al. Hyperpolarized  $^3\text{He}$ -enhanced MR imaging of lung transplant recipients: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 955-959.
- 102.** Guenther D, Eberle B, Hast J, et al. ( $^3\text{He}$ ) MRI in healthy volunteers: preliminary correlation with smoking history and lung volumes. *NMR Biomed* 2000; 13: 182-189.
- 103.** Altes TA, Powers PL, Knight-Scott J, et al. Hyperpolarized  $^3\text{He}$  MR lung ventilation imaging in asthmatics: preliminary findings. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 378-384.
- 104.** Salerno M, Altes TA, Mugler JP 3rd, et al. Hyperpolarized noble gas MR imaging of the lung: potential clinical applications. *Eur J Radiol* 2001; 40: 33-44.
- 105.** Joliet P, Tassaux D. Helium-oxygen ventilation. *Respir Care Clin N Am* 2002; 8: 295-307.
- 106.** de Lange E, Altes T, Harding D, et al. Hyperpolarized gas MR imaging of the lung: safety assessment if inhaled helium-3. In: *Radiological Society of North America*. Chicago, IL, 2003.
- 107.** Koumellis P, van Beek EJ, Woodhouse N, et al. Quantitative analysis of regional airways obstruction using dynamic hyperpolarized  $^3\text{He}$  MRI-preliminary results in children with cystic fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 420-426.
- 108.** Mentore K, Froh D, de Lange EE, et al. Hyperpolarized helium-3 MR imaging of the lung in cystic fibrosis: assessment at baseline and changes following bronchodilator and airway clearance treatment. *Academic Radiology* in stampa.
- 109.** Papanicolaou N, Treves S. Pulmonary scintigraphy in pediatrics. *Semin Nucl Med* 1980; 10: 259-285.
- 110.** Goudard E, Fauveau-Robine G, Grimfeld A. Interest of lung scintigraphy for the follow-up of cystic fibrosis (CF) and other chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Two case reports in children. *Arch Pediatr* 2005; 12: 1487-1491.
- 111.** Coates AL, Boyce P, Shaw DG, et al. Relationship between the chest radiograph, regional lung function studies, exercise tolerance, and clinical condition in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1981; 56: 106-111.
- 112.** Ericsson A, Strandvik B, Troell S, Freyschuss U. Relation between clinical and roentgenological scores and measures of lung function in cystic fibrosis, with special reference to pulmonary Xenon-133 elimination. *Clin Physiol* 1987; 7: 275-282.
- 113.** Brown JS, Zeman KL, Bennett WD. Regional deposition of coarse particles and ventilation distribution in healthy subjects and patients with cystic fibrosis. *J Aerosol Med* 2001; 14: 443-454.
- 114.** Kastelik JA, Wright GA, Aziz I, et al. A widely available method for the assessment of aerosol delivery in cystic fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 513-519.
- 115.** Itti E, Fauroux B, Pigeot J, et al. Quantitative lung perfusion scan as a predictor of aerosol distribution heterogeneity and disease severity in children with cystic fibrosis. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 563-569.
- 116.** Santamaria F, Celentano L, Buonpensiero P, et al. Positive expiratory pressure treatment: efficacy in pulmonary diseases. *J Pediatr* 1998; 133: 717-718.
- 117.** Stanchina ML, Tantisira KG, Aquino SL, et al. Association of lung perfusion disparity and mortality in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 217-225.

*Giuseppe Magazzù, Simona Faraci*

Cattedra di Pediatria, U.O. di Fibrosi Cistica e Gastroenterologia Pediatrica, Università di Messina

# Fibrosi cistica: quello che il pediatra e i genitori devono sapere

## *Cystic fibrosis: what pediatrician and parents should know*

**Parole chiave:** fibrosi cistica, CFTR, screening neonatale, infezione polmonare, nutrizione, presa in carico

**Key words:** *cystic fibrosis, CFTR, neonatal screening, lung infection, nutrition, assignment*

**Riassunto.** Il medico di base (MdB) può giocare un ruolo maggiore nella cura dei pazienti con fibrosi cistica (FC) rispetto a quello previsto una decade fa. La scoperta del gene FC ha allargato lo spettro clinico della malattia, che dovrebbe essere tenuto in conto dal MdB. Lo screening neonatale, già implementato sul territorio nazionale, e i rischi di frequenti controlli dei bambini diagnosticati precocemente presso i Centri di riferimento dovrebbero spingere la comunità scientifica FC a pianificare nuove strategie di cure che coinvolgano da vicino i MdB. Dovrebbero essere organizzati dei corsi, inoltre, per far gestire molti problemi e complicanze della FC dai MdB. La FC rappresenta un esempio di una malattia nella quale i MdB e gli specialisti possono lavorare insieme portando ciascuno una differente visione e competenza.

**Summary.** *Primary care physicians (PCPs) can take on a greater role in the care of patients with cystic fibrosis (CF) than it did a decade ago. The discovery of CF gene broadened the clinical spectrum of the disease which should be taken in consideration by PSPs. The neonatal screening policy for CF, already implemented in Italy, and the risks of early-diagnosed infants from frequently attending CF Centres should prompt the CF scientific community to plan different strategies of care closely involving PCPs. Moreover, educational programs should make CF one of the most important diseases facing the PCPs. CF is an example of a disorder in which the PCP and the specialist can work together, each bringing a different emphasis and expertise.*

*Accettato per la pubblicazione il 25 ottobre 2005.*

Corrispondenza: Dott. Giuseppe Magazzù, Cattedra di Pediatria, U.O. di Fibrosi Cistica e Gastroenterologia Pediatrica, Università di Messina, Via Consolare Valeria 1, 98123 Messina; e-mail: magazzug@unime.it

### **Il ruolo del medico di base nella cura della FC e la scoperta del gene**

Oltre 15 anni fa Stern (1) auspicava una presa in carico globale dei pazienti con fibrosi cistica (FC), dai primi mesi di vita fino all'età adulta, da parte del medico di base (MdB). Nella pratica il MdB raramente è stato considerato dai Centri FC un supporto assistenziale di cui avvalersi. È probabile che questo sia scaturito dalla convinzione che il progressivo miglioramento di sopravvivenza media registrato nella FC, oltre 34 anni (2), sia dipeso dalla centralizzazione delle cure. Il caso della Danimarca, in cui l'esistenza di un solo Centro raggiungibile facilmente e frequentemente da tutti i pazienti veniva

indicata come il fattore più importante per spiegare una maggiore sopravvivenza e un migliore stato clinico dei pazienti danesi, ha rappresentato per molto tempo il modello di cure ideale per la FC.

Quanto affermato da Stern (1) è stato pubblicato qualche mese prima dell'identificazione, sul braccio lungo del cromosoma 7, del gene responsabile della malattia (3). Questa scoperta ha riguardato la mutazione più frequente, denominata  $\Delta F508$ , consistente nella delezione di un residuo di fenilalanina nel codone 508 della proteina regolante la Conduttanza Transmembranica della Fibrosi

Cistica (CFTR). La mutazione, che comporta un'alterazione della funzione del canale del cloro e dello scambio d'acqua nelle cellule di rivestimento di vari apparati, in omozigosi induce il classico quadro clinico della FC, caratterizzato da aumentata concentrazione di cloro nel sudore e, per la formazione di "tappi mucosi", infezioni respiratorie ricorrenti con bronchiectasie e insufficienza digestiva pancreatica. L'identificazione di tale mutazione è stata seguita da quella di oltre mille mutazioni, anche se solo 22 sono state evidenziate con una frequenza di almeno lo 0,1% degli alleli conosciuti (4). Studi di fisiologia in vitro hanno dimostrato che mutazioni del gene FC possono alterare la funzione del canale del cloro in modi differenti, da una perdita della proteina ad un'espressione di superficie con scarsa conduttanza del cloro. I meccanismi con i quali le mutazioni alterano la funzione del canale del cloro sono stati raggruppati in 5 classi, con l'intento di fornire una base per lo studio della correlazione genotipo/fenotipo e un bersaglio per possibili nuove terapie farmacologiche (5). Le ricerche rivolte a queste ultime si sono intensificate tenuto conto che quelle sulla terapia genica, che hanno attirato le attenzioni e le speranze delle famiglie e dei pazienti subito dopo la scoperta del gene, segnano il passo per le difficoltà di reperire un vettore che entri nelle cellule bersaglio ed esprima in maniera adeguata il gene corretto. Si rimanda il lettore interessato a eccellenti review sull'argomento (6).

Dal punto di vista pratico, cosa ha modificato la scoperta del gene nella gestione dei pazienti?

Due aspetti meritano attenzione: la correlazione tra genotipo e fenotipo, e la diagnosi.

La correlazione tra genotipo e fenotipo è rimasta per parecchi anni limitata alla predizione dello stato d'insufficienza digestiva dei pazienti che, influenzando lo stato nutrizionale, comporta un decorso meno favorevole della malattia polmonare (7). Anche se alcuni sottogruppi di mutazioni sono stati associati a un decorso più mite ed una più bassa mortalità (8), a parità di genotipo si osserva spesso un differente decorso della malattia, per cui sono stati chiamati in causa dei geni "modificatori" l'espressività clinica. Dopo la candidatura di alcuni geni, studiati su casistiche limitate numericamente, recentemente è stato confermato, in uno studio multicentrico, che una variazione genetica del Tumor Growth Factor  $\beta 1$  modifica il decorso della malattia FC (9).

## Il MdB e la diagnosi di FC su base clinica

Riguardo la diagnosi, l'identificazione di un sempre crescente numero di mutazioni ha notevolmente allargato lo spettro del fenotipo FC (Tabella 1), per cui, ad esempio, metà dei pazienti con atresia bilaterale dei dotti deferenti hanno 2 mutazioni FC (10) o adulti con pancreatite cronica (11) o rinosinusite cronica (12) hanno almeno una mutazione. A parte i casi di screening positivo o di familiarità per FC, la diagnosi si basa sempre sulla clinica per cui è importante che il MdB tenga presenti i sintomi o segni che rappresentano un'indicazione obbligata all'esecuzione del test del sudore. In presenza di un fenotipo compatibile con FC o di uno screening positivo o di familiarità, la diagnosi di FC sarà confermata dalla presenza di 2 mutazioni note causare malattia, o dalla dimostrazione dell'alterazione del canale del cloro, mediante test del sudore o, nei casi dubbi, dalla peculiarità dei potenziali elettrici misurabili sulla mucosa nasale, che si determinano come conseguenza (13).

## Il MdB e la diagnosi di FC per screening

Un evento che potrebbe modificare la gestione del paziente FC promuovendo una maggiore interazione tra Centro e MdB, in particolare il pediatra di base, è rappresentato dallo screening neonatale.

Avviato sperimentalmente negli Stati Uniti per verificarne i costi/benefici (14) o per selezionare pazienti da sottoporre prospetticamente a studi clinici randomizzati e controllati (15), lo screening neonatale è stato introdotto in Italia in concomitanza dell'entrata in vigore della legge *ad hoc* per la FC. Lo screening è stato basato inizialmente sulla determinazione della tripsina immunoreattiva (IRT) e sulla persistenza di un valore di questa oltre il cut-off intorno alla fine del primo mese (al contrario di quanto si osserva nei bambini senza la FC), con conferma diagnostica mediante test del sudore. Allo scopo di limitare il numero dei richiami per falsi positivi, la determinazione dell'IRT è stata associata successivamente alla ricerca della mutazione più frequente, la  $\Delta F508$ . Purtroppo, sia che si esegua lo screening con la sola IRT o che si esegua con IRT in associazione alla ricerca di una mutazione, bisogna tenere in conto la possibilità dei falsi negativi: nel primo caso per la presenza di mutazioni che possono indurre malattia con test del sudore negativo

**Tabella 1** Quando sospettare la fibrosi cistica.**Malattia sinubronchiale cronica**

- Colonizzazione/infezione con patogeni tipici della malattia polmonare FC inclusi:
  - *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa* (mucoide e non mucoide)
  - *Bulkholderia cepacia*; *Haemophilus influenzae* non tipizzabile
- Malattia endobronchiale che si manifesta con:
  - Tosse e produzione di muco
  - Asma e intrappolamento d'aria e/o ostruzione alle prove di funzionalità respiratoria
  - Anormalità radiografiche del torace
  - Ippocratismo digitale
- Patologia cronica dei seni:
  - Poliposi nasale
  - Alterazioni Rx o TAC dei seni

**Problemi gastrointestinali/nutrizionali**

- Ileo da meconio
- Insufficienza pancreatica
- Sindrome dell'ostruzione intestinale distale
- Prolasso rettale
- Pancreatite ricorrente
- Malattia epatobiliare cronica (cirrosi biliare focale o cirrosi multilobulare)
- Scarsa crescita (malnutrizione proteino-calorica)
- Ipoprotidemia-edema
- Deficit di vitamine liposolubili

**Azospermia da ostruzione nei maschi****Sindrome della perdita di sali (deplezione acuta di sali; alcalosi metabolica cronica)**

(16); nel secondo caso, per la possibilità di mutazioni diverse dalla  $\Delta F508$ , che nel nostro paese non ha la stessa elevata frequenza riscontrata in Nord Europa o in Nord America (17). Per tale motivo i medici devono mantenere ancora una bassa soglia di sospetto clinico per la FC.

In caso di richiamo di un bambino positivo allo screening per IRT e per una mutazione FC, con diagnosi poi esclusa dal test del sudore, si pone il problema della comunicazione di diagnosi di portatore del bambino e della relativa consulenza genetica per tutta la famiglia. Questa dovrebbe essere offerta dallo stesso Centro FC ma potrebbe trovare un valido supporto nel MdB per aumentarne l'efficacia, riportata non ottimale in letteratura (18).

Lo screening neonatale in Italia è stato avviato prima ancora di conoscere i risultati definitivi, in

termini di rapporto costi/benefici, dell'unico studio randomizzato e controllato avviato molti anni fa nel Wisconsin (14). In atto i vantaggi degli screenati sembrano esserci solo sul piano nutrizionale, soprattutto per la crescita staturale (19). Dal punto di vista della malattia polmonare, che è quella che influenza prevalentemente il decorso della FC, sembrano esserci degli svantaggi degli screenati quando si fa riferimento alle alterazioni radiologiche polmonari (20). Se, tuttavia, si va a stratificare i pazienti per l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, si osserva che i soggetti screenati ma non ancora colonizzati dal batterio stanno significativamente meglio dei bambini non diagnosticati per screening e che quelli che stanno peggio sono i bambini diagnosticati per screening e con infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa* (20). Si deduce, pertanto, che i bambini screenati

che frequentano più precocemente i Centri sono a rischio di contrarre l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, che influenzerà, poi, il decorso della malattia polmonare. Questa osservazione, a parte la segregazione nei Centri dei pazienti con ceppi trasmissibili, dovrebbe suggerire dei modelli assistenziali, che dovrebbero vedere lo spostamento del baricentro delle cure sul territorio, coinvolgendo il medico di base.

Dovrebbe essere il MdB a sostenere la famiglia con una corretta informazione circa il significato di un richiamo per positività dello screening, anche in termini di possibilità di falsi positivi; dovrebbe essere il pediatra di base a prendersi carico immediatamente del bambino in cui sia confermata la diagnosi (21).

Lo screening pertanto dovrebbe indurre i Centri a sperimentare una stretta collaborazione con il MdB dalla presa in carico precoce del bambino che, evitando più che possibile l'ospedalizzazione di coloro che sono diagnosticati precocemente, potrebbe comportare un significativo miglioramento del decorso. Le Società scientifiche dovrebbero promuovere una formazione adeguata a questo ruolo e avviare degli studi che verifichino l'efficacia di gestioni diverse dei pazienti.

### Il ruolo del MdB nella gestione dei più comuni problemi e complicanze della FC

A parte il fondamentale ruolo del pediatra nella presa in carico dei bambini diagnosticati per screening, quali sono i momenti in cui più in generale il MdB può essere coinvolto, condividendo con il Centro dei protocolli nella cura del paziente FC? Uno dei timori del MdB è quello di "non essere

specialista" per affrontare i peculiari problemi che il paziente FC pone. In realtà, nella maggioranza dei casi, se non sempre, il MdB dovrebbe comportarsi nei confronti del paziente FC come farebbe nei confronti di un altro paziente non FC.

Il riconoscimento della riaccensione infettiva polmonare si basa sulla verifica dei segni e sintomi mostrati in *tabella 2* (22).

Il trattamento antibiotico, che sarà guidato dal Centro sulla base della coltura dell'escreato, può essere affrontato il più spesso a domicilio sia con farmaci orali che per endovena adottando dei protocolli comuni (5). È importante che il MdB familiarizzi con la gestione dell'agocannula, utilizzata con opportuni accorgimenti per tutta la durata dell'antibiotico-terapia in vena, che viene gestita dalle stesse famiglie e dai pazienti adulti, ma per la quale i pazienti, in caso di perdita dell'accesso venoso e assenza di un'organizzazione di terapia domiciliare, quasi sempre sono costretti a ricorrere ai Centri.

Lo stato di nutrizione influenza il decorso della malattia polmonare (23) per cui la sorveglianza di questo da parte del MdB rappresenta un punto fondamentale nell'assistenza FC sia in età pediatrica che in età adulta quando un paziente può avere bisogno di migliorare o mantenere un adeguato stato di nutrizione se candidato a trapianto polmonare.

Vari fattori possono contribuire ad uno sbilanciamento energetico nella FC e, come conseguenza, condurre a una crescita insufficiente nel bambino o a una perdita di peso nell'adulto: le perdite caloriche aumentate, le assunzioni caloriche diminuite e un incremento della spesa energetica.

Le perdite intestinali più spesso sono dovute ad un'insufficienza digestiva pancreatica non compensata, ma non bisogna dimenticare la possibile associazione con la celiachia o altre malattie che

**Tabella 2** Sintomi e segni di riaccensione infettiva polmonare.

Sintomi	Segni
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento della tosse</li> <li>• Incremento della broncorrea</li> <li>• Cambiamento caratteri escreato</li> <li>• Respiro corto</li> <li>• Ridotta resistenza alla fatica</li> <li>• Diminuzione appetito</li> <li>• Sensazione di "congestione" toracica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento frequenza respiratoria</li> <li>• Uso dei muscoli accessori</li> <li>• Retrazioni intercostali</li> <li>• Variazioni dell'ascoltazione toracica</li> <li>• Declino della funzione polmonare</li> <li>• Febbre e leucocitosi</li> <li>• Perdita di peso</li> <li>• Nuove lesioni evidenti alla radiografia del torace</li> </ul>

comportano un malassorbimento, con la malattia epato-biliare (nelle forme avanzate) o un reflusso gastroesofageo che possono aggravarle.

Le assunzioni caloriche ridotte sono più spesso un sintomo dell'infezione respiratoria, che nel lattante può essere il solo segno anche in assenza di sintomi "respiratori". È per tale motivo che spesso il trattamento aggressivo dell'infezione respiratoria coincide con il miglioramento dell'appetito e con la ripresa ponderale. Il controllo dell'infezione polmonare, inoltre, consente di ridurre anche il terzo fattore che comporta lo sbilanciamento energetico nella FC, la spesa energetica a riposo, che prevalentemente dipende dall'infezione (24). Laddove un atteggiamento più aggressivo verso l'infezione polmonare non sia sufficiente a migliorare lo stato di nutrizione, anche in assenza di studi controllati (25) sui benefici a lungo termine sulla malattia polmonare, vengono avviate delle tecniche riabilitative, anche invasive, capaci di modificare lo stato nutrizionale (26) eventualmente in vista di interventi decisivi, quali il trapianto polmonare, soprattutto in età adulta. La gestione di un sondino nasogastrico per una supplementazione notturna, soprattutto nel lattante e per interventi nutrizionali di durata inferiore a 2-3 mesi, è ben tollerato anche in soggetti che teoricamente potrebbero avere difficoltà per la tosse spesso presente o evocata dalla fisioterapia respiratoria. L'adozione di una gastrostomia (27), quasi sempre avviata per via endoscopica, consente una riabilitazione nutrizionale quando si preveda una maggiore durata dell'intervento riabilitativo nutrizionale. Il reinserimento del sondino nasogastrico del lattante e la sorveglianza dell'alimentazione enterale continua, comunque praticata, con l'utilizzo di protocolli ben standardizzati possono rendere prezioso il MdB anche in queste circostanze.

A parte la malattia epatobiliare (28), che nel 5% dei casi circa induce colelitiasi, non differente in termini di gestione da quella degli adulti, o cirrosi biliare focale, che in alcuni casi richiede un trapianto epatico, il MdB dovrebbe essere pronto a fronteggiare un'altra frequente complicanza della FC, il diabete mellito, che si registra già in età pediatrica e che è presente in circa il 30% dei casi in soggetti con età superiore a 30 anni (29). Sebbene il meccanismo di "strozzatura meccanica"

della parte endocrina del pancreas con cui si determina il diabete mellito nella FC sia differente da quello implicato nel diabete di tipo 1 e 2, una volta che si dimostri la necessità di una terapia insulinica il MdB dovrà gestirlo esattamente come nei casi del diabete di tipo 1 o 2 insulino-dipendente con il quale ha molta consuetudine.

### La presa in carico della persona con FC

Non sembra appropriato parlare della gestione della fase terminale o del trapianto in un articolo che vuole essere solo l'introduzione ad un percorso di presa in carico della malattia genetica a decorso potenzialmente fatale della razza caucasica da parte del MdB, e che non ha la pretesa di fornire gli strumenti per poterlo cominciare a fare. Perché questo avvenga, occorrono gli sforzi congiunti di Società scientifiche, quali la Società Italiana di Fibrosi Cistica, la Società di Medicina Generale e quella di Pediatria che disegnino un percorso formativo per ottimizzare l'assistenza nella FC.

Nello stesso tempo, però, è necessario sottolineare che quanto richiedono i pazienti con una malattia cronica è diverso da quanto spesso noi medici riteniamo di dover offrire in termini di competenze tecniche. L'importanza di un approccio empatico, che sicuramente è il mezzo più efficace di cura che noi medici abbiamo a disposizione (30) e consente di prenderci carico dei problemi di salute di una persona, prima ancora di diventare "competenti" sulla malattia, è ben sottolineato dagli stralci di un editoriale pubblicato sul numero speciale di *Lancet* dedicato alle malattie croniche (31):

*"... sebbene nelle facoltà mediche si insegni a raccogliere una storia completa, gli aspetti sociali dell'anamnesi sono spesso dimenticati.*

*... quando i pazienti scrivono della loro malattia, essi non focalizzano sulle procedure mediche o sui dettagli della malattia, ma su come questa influenzi la loro vita e quella delle famiglie. Le persone con malattie croniche scrivono come debbano combattere per affermare la loro persona a prescindere dalla loro malattia.*

*... dobbiamo esaltarci per quanto la scienza e la medicina possono fare, ma dobbiamo anche comprendere le priorità di quelli che vivono con una malattia" (Virginia Barbour & Sabine Kleinert).*

## Bibliografia

1. Stern RC. *The primary care physician and the patient with cystic fibrosis*. J Pediatr 1989; 114: 31-36.
2. Cystic Fibrosis Foundation Registry. *2001 Annual Data Report to the Center Directors*. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation 2002.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. *Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA*. Science 1989; 245: 1066-1073.
4. Cystic fibrosis Mutation Database. Available at [www.genet.sckkids.on.ca/cftr/](http://www.genet.sckkids.on.ca/cftr/)
5. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. *State of the Art. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 918-951.
6. Davies JC, Alton EW. *Airway gene therapy*. Adv Genet 2005; 54: 291-314.
7. Kerem E, Corey M, Kerem BS, et al. *The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis - analysis of the most common mutation ( $\Delta F508$ )*. N Engl J Med 1990; 323: 1517-1522.
8. McKone EF, Scott SS, Edwards KL, Aitken ML. *Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study*. Lancet 2003; 361: 1671-1676.
9. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al. *Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis*. N Engl J Med 2005; 353: 1443-1453.
10. Chillon M, Casals T, Mercier B, et al. *Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens*. N Engl J Med 1995; 332: 1475-1480.
11. Casals T, Bassas L, Egozcue S, et al. *Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens*. Hum Reprod 2000; 15: 1476-1483.
12. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, et al. *Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis*. N Engl J Med 1998; 339: 653-658.
13. Rosenstein BJ, Cutting GR. *The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel*. J Pediatr 1998; 132: 589-595.
14. Fost N, Farrell PM. *A prospective randomized trial of early diagnosis and treatment of cystic fibrosis: a unique ethical dilemma*. Clin Res 1989; 37: 495-500.
15. Accurso FJ, Sokol RJ, Hammond KB, Abman SH. *Early respiratory course in infants with cystic fibrosis: relevance to newborn screening*. Pediatr Pulmonol Suppl 1991; 7: 42-45.
16. Castellani C, Tamanini A, Mastella G. *Protracted neonatal hypertrypsinogenaemia, normal sweat chloride, and cystic fibrosis*. Arch Dis Child 2000; 82: 481-482.
17. Padoan R, Bassotti A, Seia M, Corbetta C. *Negative sweat test in hypertrypsinemic infants with cystic fibrosis carrying rare CFTR mutations*. Eur J Pediatr 2002; 161: 212-215.
18. Ciske DJ, Haavisto A, Laxova A, et al. *Genetic counseling and neonatal screening for cystic fibrosis: an assessment of the communication process*. Pediatrics 2001; 107: 699-705.
19. Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, et al., for The Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis*. N Engl J Med 1997; 337: 963-969.
20. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, et al. *Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 68: 1100-1108.
21. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. *Cystic fibrosis: A 2002 update*. J Pediatr 2002; 140: 156-164.
22. Ramsey BW. *Drug therapy: management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis*. N Engl J Med 1996; 335: 179-188.
23. Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P, and the Consensus Committee. *Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report*. Am J Clin Nutr 1992; 55: 108-116.
24. Pencharz PB, Durie PR. *Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment*. Clin Nutr 2000; 19: 387-394.
25. Conway SP, Morton A, Wolfe S. *Enteral tube feeding for cystic fibrosis*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 3. Art. No.: CD001198.

- 26.** Jelalian E, Stark LJ, Reynolds L, Seifer R. *Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: a meta analysis.* J Pediatr 1998; 132: 486-492.
- 27.** Rosenfeld M, Casey S, Pepe M, Ramsey BW. *Nutritional effects of long-term gastrostomy feedings in children with cystic fibrosis.* J Am Diet Assoc 1999; 99: 191-194.
- 28.** Colombo C, Battezzati PM. *Liver involvement in cystic fibrosis: primary organ damage or innocent bystander?* J Hepatol 2004; 41: 1041-1044.
- 29.** Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, et al. *Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis.* Diabetes Metab 2005; 31: 221-232.
- 30.** Cassell E. *From detached concern to empathy: humanizing medical practice.* N Engl J Med 2002; 347: 1628-1629.
- 31.** Barbour V, Kleinert S. *Bridging the divide.* Lancet 2001; 358: 1.

Sergio Zuffo

Azienda Ospedaliera "A. Meyer", Ospedale Pediatrico - Firenze

# La riabilitazione respiratoria a domicilio

## *Respiratory rehabilitation at home*

**Parole chiave:** fisioterapia, fibrosi cistica, riabilitazione, cure domiciliari, autogestione malattia

**Key words:** *physiotherapy, cystic fibrosis, rehabilitation, home care, self-management*

**Riassunto.** In FC è necessario, in seguito ad un'attenta valutazione e ad un'analisi dei problemi, pianificare un programma fisioterapico individualizzato che tenga conto degli scopi specifici, dell'espressività della malattia, del contesto, della motivazione dei pazienti, della loro possibilità di aderenza ai programmi. È fondamentale una strategia corretta per l'autogestione della malattia scegliendo tecniche fisioterapiche che portino più precocemente possibile all'autonomia, non esautorare i genitori e incoraggiare i pazienti valorizzando la famiglia e il paziente e accettandone i limiti. Nella realtà sono relativamente poche le situazioni che richiedono un intervento dei fisioterapisti che lavorano sul territorio. Piuttosto che un protocollo rigido vengono date risposte ai bisogni individuali rispettando le preferenze dei pazienti. I fisioterapisti dei Centri entrano in contatto quindi con i colleghi del territorio e pianificano un programma. Devono essere mantenuti necessariamente rapporti di scambio tra la realtà territoriale e quella ospedaliera per concordare i programmi, per informazioni sull'andamento della malattia, per le esperienze vissute più da vicino nella realtà quotidiana.

**Summary.** *In CF it is necessary to plan, after a careful evaluation and an analysis of problems, an individualized physiotherapy regimen focusing on the specific aims, on the manifestation of the disease, on the context, on the patients' motivation, and on their adherence to programs. A correct strategy is essential for self-management and should from the very beginning introduce elements that involve the child's participation; this means choosing physiotherapeutic techniques that quickly lead to self management, that do not wear out but encourage the parents, that make the most of the family and of the patient, while accepting the limits of the condition. Actually, situations requiring physiotherapists to work on the territory area are few. The preference is to give individual answers following the patients' needs rather than to use a strict protocol. The physiotherapists of the Centres collaborate locally with their colleagues and arrange a physiotherapeutic programme. Interchangeable connections between the community reality and the hospital guarantee the efficient planning of programmes, the exchange of information on the course of the illness and of daily life experiences.*

*Accettato per la pubblicazione l'11 ottobre 2005.*

Corrispondenza: TdR Sergio Zuffo, Azienda Ospedaliera "A. Meyer", Ospedale Pediatrico, Via L. Giordano 13, 50132, Firenze;  
e-mail: s.zuffo@meyer.it

### Il mandato

Il documento di consenso europeo sugli standard di cura per le persone con fibrosi cistica (1) - FC - afferma che "La fibrosi cistica è una malattia complessa che richiede un approccio olistico al trattamento. La care offerta da un Centro FC da parte di un team di operatori professionali esperti è essenziale per un management ottimale dei pazienti che vi afferiscono e per i risultati." E ancora "La care implica frequenti valutazioni cliniche e un monitoraggio per le complicanze, da parte dei medici e da parte di altri operatori sanitari specificatamente formati nel management della FC e negli interventi di trattamento precoce."

In campo pediatrico è da diversi anni assodato che lo scopo della riabilitazione, in senso lato, sia quello di incrementare al massimo il potenziale individuale di ciascun bambino attraverso un approccio olistico che abbracci il bambino nella sua totalità, la famiglia, il setting naturale dove il bambino vive, impara, gioca (2). Ciò non nega che, come in tutti gli atti "sanitari", la pertinenza, l'indicazione corretta è fondamentale. Così è per la fisioterapia, respiratoria e non, e bisogna avere chiari gli scopi specifici di ciò che si va a proporre ad un bambino e ai suoi genitori (o a chi se ne prende cura), pur non dimenticando mai lo

scopo più generale al quale possono e devono contribuire più operatori sanitari e i laici.

Sempre il documento di consenso sopra citato descrive il ruolo dei fisioterapisti che operano nei Centri: *“Il fisioterapista dovrebbe essere coinvolto nella valutazione dei pazienti, fornendo consulenze/informazioni sulle tecniche di clearance delle vie aeree, nel controllo di qualità e nella formazione professionale. In cooperazione con il paziente e la famiglia dovrebbe sviluppare un programma individualizzato, ragionevole, ottimale, efficace ed efficiente. Il programma dovrebbe prendere in considerazione tutti i fattori rilevanti, sia fisici che psichici. La fisioterapia moderna nella fibrosi cistica è in primo luogo preventiva e deve essere integrata nella routine quotidiana di ogni paziente. La fisioterapia, quindi, deve essere sempre attuata con modalità che rendano possibile la cooperazione della persona nel futuro e in modo da favorire l'aderenza al trattamento”.*

Il Legislatore italiano ha riconosciuto la rilevanza sociale della malattia con la Legge 23/12/1993 n. 548 (reperibile sul sito: [www.fibrosicisticatoscana.org/fibrosi-cistica4.html](http://www.fibrosicisticatoscana.org/fibrosi-cistica4.html)) che prevede l'istituzione di Centri regionali dedicati alla prevenzione, cura e riabilitazione delle persone affette da fibrosi cistica. In teoria garantisce il diritto a ricevere assistenza fisioterapica anche al proprio domicilio, se necessario. I Centri sono ormai una realtà esistente e funzionante. All'interno dei Centri operano anche i fisioterapisti specializzati per la FC. Sempre la legge 548 prevede che l'assistenza ospedaliera e domiciliare debba essere coordinata dai Centri regionali (*“I Centri di cui al comma 2 dell'articolo 3 provvedono alla cura e alla riabilitazione dei malati di fibrosi cistica sia in regime ospedaliero, sia in regime ambulatoriale e di day-hospital, sia a domicilio. Le cure a domicilio sono assicurate in regime di ospedalizzazione domiciliare continuativa, su richiesta del paziente o del suo tutore, con la collaborazione del medico di libera scelta e con il sostegno di personale medico infermieristico e riabilitativo, nonché di personale operante nel campo dell'assistenza sociale, adeguatamente preparato dai Centri di cui al comma 2 dell'articolo 3”*).

Ogni regione italiana ha un proprio servizio sanitario e, in accordo con il Servizio Sanitario Nazionale, ha organizzato, oltre che negli ospedali, i servizi territoriali di riabilitazione che possono gratuitamente fornire prestazioni ambulatoriali e domiciliari per tutte le persone che ne hanno bisogno, pazienti con fibrosi cistica compresi.

In sintesi le persone con la fibrosi cistica vedono riconosciuto a vari livelli il loro diritto a fruire dei servizi di riabilitazione a partire dal Centro specialistico di cura fino al domicilio.

## Gli scopi della fisioterapia nella fibrosi cistica

Sempre tenendo presente lo scopo riabilitativo più generale e l'importanza ormai riconosciuta ad un approccio di tipo olistico, la fisioterapia ha degli scopi specifici. Sul versante respiratorio il principale scopo nell'infanzia per quel che riguarda le varie patologie, fibrosi cistica compresa, è quello di rimuovere dalle vie aeree le secrezioni intrabronchiali in eccesso, laddove i fisiologici meccanismi di clearance siano inefficaci (ciglia, tosse, ventilazione). L'ostruzione da parte delle secrezioni può portare a conseguenze meccaniche quali: disomogeneità della ventilazione, aumento del lavoro respiratorio, iperinflazione, atelettasie, alterato rapporto ventilazione-perfusione (3). Si ritiene inoltre che gli accumuli di secrezioni favoriscano lo sviluppo di germi patogeni e, di conseguenza, concorrano all'instaurarsi e/o alla riacutizzazione di un'infezione polmonare. Quindi l'eliminazione delle secrezioni in eccesso ha come scopo il ridurre la possibilità che si verifichino:

- a. ostruzioni;
- b. infezioni;
- c. atelettasie.

Altri scopi importanti della fisioterapia respiratoria sono riesandere parti del polmone collassate, mantenere livelli adeguati di ossigenazione e migliorare la funzione respiratoria.

L'eliminazione delle secrezioni può inoltre contribuire a diminuire la stimolazione antigenica (risposta infiammatoria) e a ridurre la proteolisi nelle vie aeree riducendo così il danno tissutale. Il danno tissutale porta ad una progressiva instabilità delle vie aeree cui consegue una loro maggiore distensibilità, si producono dilatazioni e vi è maggiore difficoltà nel meccanismo di clearance delle vie aeree. Queste dilatazioni (bronchiectasie) diventano sedi dove più facilmente si accumulano le secrezioni.

La fisioterapia respiratoria non dovrebbe essere prescritta meramente in associazione ad una diagnosi, ma analizzando i problemi di ogni singolo bambino, cercando di capire quali sono i meccanismi principali che sottostanno alle situazioni che possono interferire con la ventilazione, la clearance

delle vie aeree o con il lavoro della respirazione. La fibrosi cistica sembrerebbe fare eccezione a quanto sopra affermato ma, poiché attualmente sappiamo che le numerose mutazioni genetiche portano al manifestarsi di fenotipi molto diversi tra loro, sarebbe più corretto parlare, al plurale, di fibrosi cistiche e di conseguenza dovremmo analizzare con attenzione ogni singola persona anche e soprattutto per formulare un programma terapeutico individualizzato.

La fisioterapia moderna per le persone affette da FC è inoltre da concepirsi al di là del solo intervento per la *clearance* delle vie aeree. Altri scopi importanti quindi possono essere:

- a. mantenere/migliorare la performance fisica (4);
- b. favorire la consapevolezza corporea (5);
- c. mantenere una postura per quanto possibile corretta;
- d. apprendere le corrette tecniche di inalazione.

Con il crescere dell'età le persone con FC possono presentare complicanze che richiedono particolari attenzioni o specifici interventi fisioterapici. Tra le complicanze vanno segnalate (6): artropatie e dolori articolari, diabete, reflusso gastroesofageo, emottisi, ipertensione portale, atelettasie persistenti, pneumotorace, osteopenia e osteoporosi, incontinenza urinaria.

## Le modalità operative

In sintonia con le modalità operative internazionali, i genitori, i pazienti vengono informati appena possibile, educati ad autogestire la malattia. Si riporta qui ciò che è stato scritto nel Booklet of International Physiotherapy Group Cystic Fibrosis *Physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis* 3<sup>a</sup> edizione 2002:

*“Chest physiotherapy is a dynamic process, and we constantly have to ask: What are the patient's problems according to pathophysiology and complications? What can we expect? What is the optimal content and dosage for daily and periodical treatment? Which approach and which technique or combination of techniques will fulfill the quality-criteria: ‘GEMS’. The patients spend a lot of time on treatment. Therefore, the treatment has to be Gentle, Efficient, Motivating and Self-supporting to meet the challenge with adherence in the long run. The approach has to allow the patient to participate in the treatment to be able to understand, and thereby adhere with the treatment”* (7).

In generale, nelle varie patologie respiratorie infantili,

quando le condizioni sono acute, come per esempio, ma non solo, per chi è ricoverato nei reparti intensivi - Rianimazione, Terapia Intensiva Neonatale - il fisioterapista deve agire tempestivamente, direttamente e, possibilmente, per più volte al giorno (idealmente in alcune situazioni, come avviene in diversi paesi in Europa, anche di notte). Appena però è possibile, è fondamentale il coinvolgimento dei genitori che, una volta compresi gli scopi della fisioterapia, diventano dei preziosi collaboratori. Ciò aiuta a rendere possibile l'esecuzione di indicazioni, spesso anche di parti di tecniche (quelle di più facile applicabilità) che contribuiscono a far raggiungere gli obiettivi in modo più rapido ed efficace. I genitori sono in genere fortemente motivati a collaborare per un maggior benessere dei loro bambini, sono presenti nell'arco di tutta la giornata, possono sfruttare i momenti migliori per il loro figlio. Può inoltre succedere, in diverse situazioni, che l'unico modo per riuscire a fare qualche cosa sia attraverso la collaborazione del genitore o di chi si prende cura del bambino.

Poiché in FC ancora non è dato di conoscere in modo predittivo quali saranno i soggetti più a rischio di sviluppare problematiche respiratorie, è prassi diffusa far iniziare a svolgere un programma quotidiano di fisioterapia a partire dal momento della diagnosi. I fisioterapisti dei Centri Fibrosi Cistica incontrano genitori e pazienti in ospedale (ricovero, day-hospital o ambulatorio). In un *setting* e con tempi e modalità adeguate viene spiegato ai genitori e/o direttamente ai pazienti perché devono farla, i principi d'azione delle tecniche che vengono insegnate, quanto, quando e come applicarle, come modularle al bisogno; vengono date istruzioni verbali e scritte che, nei controlli successivi, sono verificate, rafforzate, rispiegate. L'atteggiamento da preferire è di non negare o banalizzare l'importanza della malattia, ma allo stesso tempo far intravedere ciò che di positivo una persona con FC può fare negli anni futuri (sport, scuola, lavoro, matrimonio ...) e va cercato di far sentire empaticamente il nostro interesse umano. Si cerca successivamente di sostenere ed incoraggiare le persone per lo svolgimento dei programmi fisioterapici indicati. Si analizza nel tempo se la situazione è stabile o se è necessario modificare il programma. Si cerca, appena possibile, di introdurre elementi di partecipazione per facilitare una precoce autonomia. I fisioterapisti cercano insieme ai genitori e ai pazienti la strategia migliore per affrontare i problemi in modo individuale.

Un punto chiave è rappresentato dal processo di valutazione come d'altra parte suggerito dal documento di consenso europeo (1). La richiesta di valutazione fisioterapica parte dai medici specialisti del Centro FC e il fisioterapista inizia un percorso che, attraverso l'analisi dei problemi, conduce al piano di trattamento e alla sua verifica (un percorso di valutazione può essere ad esempio bene rappresentato dal Problem Oriented Medical Record – POMR – [8] utilizzato perlopiù dagli anglosassoni). Di questo processo l'analisi è il punto chiave senza il quale è difficile formulare gli obiettivi, scegliere gli strumenti, attuare la verifica. L'analisi non è una diagnosi, ma l'opinione professionale del fisioterapista su ciò che è emerso dai dati soggettivi ed oggettivi, del POMR, è forse il punto più debole per chi non ha un retroterra di esperienza e di casistica respiratoria. Fare un'analisi vuol dire cercare di capire le cause che hanno prodotto la situazione della persona per la quale è stato chiesto il nostro intervento, se si può giovare di fisioterapia, quale è la strategia migliore e se è fattibile, se il rapporto costo/beneficio è a vantaggio del secondo. Le scelte, che derivano da un processo di valutazione che comprende l'analisi, devono tenere conto delle evidenze scientifiche, delle caratteristiche individuali dell'utente, delle sue scelte e anche dell'esperienza. Quando si fa la lista dei problemi vanno inclusi anche quelli non specifici, familiari, sociali, psicologici, non certo con l'intento di fare i tuttologi, ma perché determinano le strategie operative, le relazioni, i rapporti con l'utente e le strategie, le relazioni, i rapporti con gli altri operatori. Il contributo di

più professionalità aiuta a rendere più vicina alla realtà l'analisi. La registrazione del percorso valutativo, dell'analisi, degli obiettivi e del piano di trattamento, oltre ad aiutare a verificare i risultati, può essere uno strumento attraverso il quale diventa leggibile anche agli altri operatori come e perché ci stiamo muovendo, può fare scaturire loro riflessioni e necessità di indagini, di azioni terapeutiche. Non sostituisce la comunicazione verbale, ma la integra.

### Le tecniche fisioterapiche

Attualmente esistono molte tecniche fisioterapiche soprattutto per le problematiche respiratorie (Tabella 1). In età pediatrica le peculiarità anatomico-funzionali (9) portano ad avere delle attenzioni specifiche, in particolar modo, va evitata un'eccessiva pressione transtoracica, si deve riuscire ad aumentare i flussi espiratori per migliorare la clearance bronchiale senza causare la completa chiusura delle vie aeree, bisogna cercare di rendere disponibile maggiore volume polmonare (10). La tecnica tradizionale - drenaggio posturale e percussioni - è stata messa in discussione per gli effetti negativi sui livelli di ossigenazione (11), sull'inefficacia nel prevenire atelettasie nella cardiocirurgia pediatrica (12), sulla possibilità di aumentare l'incidenza del reflusso gastroesofageo nei bambini con FC (13), per il peggioramento del quadro radiologico e della funzionalità polmonare a lungo termine nei bambini affetti da FC (14). Le percussioni poi, in situazioni particolari come quelle presentate dai bambini nati pretermine e di peso molto

**Tabella 1** Le tecniche fisioterapiche.

#### Tecniche fisioterapiche

- Tosse
- Drenaggio posturale
- Percussioni
- Compressioni/vibrazioni
- FET (tecnica espirazione forzata)
- ACBT (ciclo attivo tecniche respiratorie)
- AD (drenaggio autogeno)
- Espirazioni lente prolungate, ELTGOL
- PEP (pressione espiratoria positiva) a bassa pressione
- PEP ad alta pressione
- PCPAP (pressione positiva continua periodica)
- Flutter
- Acapella
- HFCC (compressioni toraciche ad alta frequenza)
- Aerosol
- Rieducazione posturale
- Esercizio fisico
- .....

basso, sono state chiamate in causa come probabile causa di gravi danni cerebrali (15).

Le revisioni sistematiche (16-18) più importanti non hanno rilevato la superiorità di una tecnica su un'altra, ma una tendenza da parte dei pazienti a preferire le tecniche più facilmente autogestibili. Sembrerebbe quindi giustificato affermare che, soprattutto nelle situazioni croniche, si devono privilegiare, quando possibile, tecniche (e strumenti) che favoriscano l'autonomia e l'autogestione e che non siano aggressive. Vanno quindi selezionate delle tecniche/terapie risultate veramente efficaci e che, a parità di efficacia, interferiscano il meno possibile con la vita di tutti i giorni. In una di queste revisioni (9) vengono indicati gli *outcome* che sarebbero auspicabili, dando una priorità a quelli primari (Tabella 2).

## Gli aspetti educazionali

Un aspetto non trascurabile e non di esclusiva competenza del fisioterapista è quello legato all'educazione e alla comunicazione. Nell'asma si afferma: *“L'educazione dell'utente implica una alleanza tra la persona e gli operatori sanitari con la necessità di frequenti revisioni e rinforzi. Lo scopo è l'autogestione, cioè il dare alle persone la capacità di controllare le proprie condizioni con i consigli, la guida degli operatori sanitari. Gli interventi che comprendono piani di autogestione scritti, si sono dimostrati efficaci nel ridurre la morbilità sia negli adulti (Evidenza A) che nei bambini (Evidenza B)”*. *“Una chiara comunicazione tra operatori sanitari e persone con asma che vada incontro ai bisogni di informazione degli utenti è la chiave per aumentare la*

*compliance (Evidenza B)”* (19). Possiamo probabilmente trarre insegnamento da una problematica cronica quale quella dell'asma per scegliere strategie educazionali per le persone con FC. Qualsiasi cosa venga proposta, i genitori devono sapere perché dovrebbero farla, quali sono i principi di funzionamento delle tecniche impiegate, come, quanto e quando applicarle, modulare l'uso al bisogno, gestire la strumentazione (come si smontano, puliscono, disinfettano, rimontano gli apparecchi e se funzionano). Hanno bisogno di verifiche, rassicurazione, sostegno, incoraggiamento, conferme. È molto importante l'attenzione che viene posta ai primi incontri: *“Una volta appreso non si dimentica più”*. Se una persona percepisce che ascoltiamo i suoi problemi con partecipazione, in una situazione calma, confortevole e senza fretta, sarà più disponibile ad ascoltare le nostre argomentazioni. Successivamente è importante verificare i messaggi, dati durante il primo incontro; per una completa adesione al programma terapeutico, è importante una costante sollecitazione, un rinforzo periodico dei messaggi, un sostegno. Insegnando, comunicando si deve pensare che i bambini di oggi diventeranno rapidamente degli adulti e dobbiamo riuscire a seguire i cambiamenti in modo conseguente. L'indipendenza non viene acquisita per il semplice scadere di una data.

Dobbiamo essere disponibili per chiarimenti, dubbi, fornendo numeri telefonici, fax o e-mail e ricordarci sempre che comunicare con i genitori e con i bambini non è mai tempo perso (20). La *compliance* può migliorare se un programma è compreso, è facile da eseguire, non è stancante, è efficace, non interferisce eccessivamente nella vita

**Tabella 2** Outcome primari e secondari della fisioterapia nella fibrosi cistica. FEV<sub>1</sub>, volume espiratorio forzato in un secondo; FVC, capacità vitale forzata; FEF<sub>25-75</sub>, flusso espiratorio forzato medio; TLC, capacità polmonare totale; RV, volume residuo; FRC, capacità funzionale residua.

Outcome primari	Outcome secondari
<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub></li> <li>• N° esacerbazioni respiratorie per anno</li> <li>• N° di giorni di antibioticotapia i.v.</li> <li>• Benessere</li> <li>• Effetti avversi</li> <li>• Sopravvivenza</li> <li>• Tolleranza all'esercizio</li> <li>• Preferenza del paziente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Misura diretta della clearance</li> <li>• Espettorato</li> <li>• Altri parametri respiratori (FVC, FEF<sub>25-75</sub>, TLC, RV, FRC)</li> <li>• Valori ematici di ossigeno</li> <li>• Ventilazione</li> <li>• Stato nutrizionale</li> <li>• Costo dell'intervento</li> <li>• Aderenza al trattamento</li> </ul>

di tutti i giorni, non richiede moltissimo tempo, è eseguibile autonomamente. Spesso il trattamento migliore in teoria non è quello più praticabile: il trattamento che si può realizzare e che viene accettato è quello migliore.

### L'intervento fisioterapico a domicilio

Da contatti diretti e telefonici con i fisioterapisti che operano nei Centri FC italiani, nella realtà sembrano essere relativamente poche le situazioni (<5% su un totale di circa 4.000 pazienti in Italia) che richiedono un intervento dei fisioterapisti che lavorano sul territorio. Probabilmente una scelta di programmi che impiegano tecniche più facilmente autogestibili rispetto al passato ha portato a un minore bisogno di intervento esterno (nell'esperienza della realtà operativa di chi scrive, "necessario" venti anni fa in circa il 60% [21] dei pazienti seguiti). Piuttosto che un protocollo rigido vengono date risposte ai bisogni individuali rispettando le preferenze dei pazienti. Vengono allora coinvolti i fisioterapisti e le strutture territoriali. I bisogni possono essere relativi a:

- pazienti in ossigenoterapia, ventilatore dipendenti (verifica oggettiva, assicurazione);
- pazienti in gravi condizioni (interventi "palliativi" per es. massaggio);
- bambini i cui genitori e/o parenti non siano in grado di attuare-gestire-sorvegliare un programma per cause diverse (sociali, fisiche, psicologiche, psichiatriche, più malati in casa);
- forte desiderio del paziente;
- bambini i cui genitori si sentono estremamente insicuri;
- pazienti con grosse difficoltà psicologiche;
- pazienti che necessitano di rieducazione posturale;
- pazienti che presentano sintomatologia dolorosa (terapia del dolore).

I fisioterapisti dei Centri prendono contatti con i colleghi del territorio e concordano un programma fisioterapico che prevede successive rivalutazioni e pianificazioni in accordo sempre con il Centro. Va detto che la preparazione dei fisioterapisti territoriali (con qualche eccezione) non è ottimale per gli aspetti respiratori anche se, recentemente, c'è stato un aumento della richiesta di corsi di formazione per aumentare le competenze in questo settore. È migliore la situazione per ciò che riguarda gli interventi palliativi, posturali o altro.

### Considerazioni conclusive

La maggior parte delle persone con figli affetti da FC o con FC loro stessi può autogestire un programma fisioterapico al proprio domicilio. È necessaria una periodica rivalutazione e messa a punto della pianificazione presso il Centro di riferimento che tenga conto dell'insieme dei problemi. Può essere indicato in alcune situazioni l'aiuto di operatori dei servizi territoriali, ma è auspicabile, prima di far fronte alla necessità di un fisioterapista a domicilio analizzare se è stata attuata una strategia corretta per l'autogestione della malattia e cioè:

- coinvolgere più figure parentali o *care-giver*;
- far comprendere ai genitori e ai pazienti il significato del programma fisioterapico, verificarlo e sostenerlo con controlli programmati;
- introdurre fin dalla più piccola età elementi di partecipazione da parte del bambino scegliendo tecniche fisioterapiche che portino il più precocemente possibile all'autonomia;
- non esautorare i genitori e incoraggiare i pazienti valorizzando la famiglia e il paziente e accettandone i limiti;
- non accettare deleghe nel limite del possibile (non dipendenza dal fisioterapista, dal genitore).

Dall'esperienza personale e dal confronto ventennale con i colleghi del Gruppo Italiano Fisioterapisti FC, si può dire che la fisioterapia domiciliare nei pazienti affetti da fibrosi cistica sia da limitare a relativamente poche situazioni per ognuna delle quali vanno analizzati i singoli problemi e risolti a seconda del contesto nel quale vivono le persone interessate. Non è auspicabile un modello rigido e protocollato, ma la strategia va adattata allo specifico "campo di battaglia". Il problema delle competenze professionali può in parte essere risolto con corsi di aggiornamento in ambito respiratorio, ma non limitati alla fibrosi cistica al fine di aumentare i campi di intervento (bambini con gravi sofferenze neurologiche, con bronchiectasie di varia natura, con malattie neuromuscolari, etc.). Così si può forse giustificare un impegno di risorse economiche ed umane e rendere possibile un'applicazione del "fare" più costante, con una maggiore casistica. Devono essere mantenuti necessariamente rapporti di scambio tra la realtà territoriale e quella ospedaliera per concordare i programmi, per informazioni sull'andamento della malattia per le esperienze vissute più da vicino nella realtà quotidiana.

## Bibliografia

1. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. *Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European Consensus*. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 7-26.
2. Schaaf RC, Sherwin L, Youngblood N. *An interdisciplinary environmentally-based model of care for children with HIV infection and their caregivers*. *Phys Occup Ther Pediatr* 1997; 17: 63-85.
3. Oberwaldner B. *Physiotherapy for airway clearance in paediatrics*. *Eur Respir J* 2000; 15: 196-204.
4. Bradlej J, Moran F. *Physical training for cystic fibrosis*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. CD002768.
5. Lannefors L, Button BM, McIlwaine M. *Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments*. *J Royal Soc Med* 2004; 97: 8-25.
6. AA VV. *Clinical Guidelines for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Recommendations of a Working Group*. Cystic Fibrosis Trust 2002. Available on web site: [www.cftrust.org.uk](http://www.cftrust.org.uk)
7. Gürsli S, Gupta S, Flores A. *Physiotherapy in the treatment of Cystic Fibrosis (CF)*. IPG/CF BOOKLET 2002; page 7 (available on web site: [www.cfwww.org](http://www.cfwww.org)).
8. Middleton S, Middleton PG. *Assessment*. In: Pryor JA, Webber BA (eds). "Physiotherapy for respiratory and cardiac problems". London: Churchill Livingstone 1998; 3-24.
9. Zuffo S. *Fisioterapia respiratoria in Terapia Intensiva Neonatale (TIN)*. Bollettino ARIR 1996; anno 5, n°1: 11-20 e 27-28.
10. Oberwaldner B. *Physiotherapy for airway clearance in paediatrics*. *Eur Respir J* 2000; 15: 196-204.
11. Thoresen M, Cowan FM, Whitelaw A. *Effect of tilting on oxygenation in newborn infants*. *Arch Dis Child* 1988; 63: 315-317.
12. Reines HD, Sade RM, Bradford BF, et al. *Chest physiotherapy fails to prevent postoperative atelectasis in children after cardiac surgery*. *Ann Surg* 1982; 4: 451-455.
13. Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG, et al. *Postural drainage and gastro-oesophageal reflux in infants with cystic fibrosis*. *Arch Dis Child* 1997; 76: 148-150.
14. Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG, et al. *Chest physiotherapy in infants with cystic fibrosis: to tip or not to tip? A five-year study*. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 208-213.
15. Harding JE, Miles FK, Becroft DM, et al. *Chest physiotherapy may be associated with brain damage in extremely premature infants*. *J Pediatr* 1998; 132: 440-444.
16. Van Der Schans C, Prasad A, Main E. *Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001401.
17. Elkins MR, Jones A, van der Schans C. *Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003147.
18. Main E, Prasad A, van Der Schans C. *Conventional chest physiotherapy compared to other airway clearance techniques for cystic fibrosis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD002011.
19. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Report 2004 (available on web site: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)).
20. Zuffo S. *Ruolo del fisioterapista nell'aerosolterapia del bambino: revisione della letteratura - 2ª Parte*. *Rivista Italiana di Fisioterapia e Riabilitazione Respiratoria* 2002; 1: 19-28.
21. Zuffo S. *Fisioterapia domiciliare: realtà e proposte*. Comunicazione al 5° Congresso Nazionale Fibrosi Cistica - Mondello - Palermo - 17-19 aprile 1997.

Gaia Iacoviello, Maria Sterpeta Loffredo, Iolanda Chinellato, Vito Paolo Logrillo, Chiara Fucilli, Lucio Armenio, Fabio Cardinale

Clinica Pediatrica I, Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari

# Varianti alleliche della mannose-binding lectin come geni modifier nella fibrosi cistica

## *Mannose-binding lectin variant alleles as modifier genes in cystic fibrosis*

**Parole chiave:** fibrosi cistica, geni modificatori, lectina legante il mannosio

**Key words:** *cystic fibrosis, modifier genes, mannose-binding lectin*

**Riassunto.** La diversità di presentazione e severità clinica nella fibrosi cistica (FC) ha spinto a ricercare l'esistenza di una correlazione tra genotipo e fenotipo clinico. Solo il danno pancreatico sembra essere chiaramente correlato con il genotipo del CFTR. La relazione di quest'ultimo con l'interessamento polmonare ed epatico risulta invece molto più dibattuta. Negli ultimi anni è stata dimostrata l'importanza di alcuni geni, definiti *modifier*, in grado probabilmente di modulare il fenotipo clinico della FC. Tra questi il meglio conosciuto è il gene codificante per la *mannose-binding lectin* (MBL), una proteina plasmatica dell'immunità innata provvista di un ruolo chiave nei processi di opsonazione-fagocitosi microbica. Polimorfismi a carico di questo gene determinano ridotti livelli sierici della proteina, una maggiore suscettibilità alle infezioni ed un aumentato rischio di sviluppare complicanze respiratorie ed epatiche in pazienti con FC. È possibile che il trattamento sostitutivo con MBL purificata o ricombinante possa rappresentare, in futuro, un presidio terapeutico utile in pazienti con forme severe di FC e deficit di tale proteina.

**Summary.** *The variety in presentation and clinical severity in cystic fibrosis (CF) has prompted to look at the correlation between genotype and clinical phenotype. Only pancreatic insufficiency seems to be clearly correlated with CFTR genotype. The relationship between CFTR genotype and respiratory or hepatic involvement is much more debated. During the last few years, studies have shown the importance of some "modifier" genes, which could play a role in modulating the clinical phenotype in CF. Among these genes, the best known is that encoding for the mannose-binding lectin (MBL), a plasma protein of the innate immunity which plays a key role in microbial opsonization and phagocytosis. Polymorphisms of this gene determine low serum MBL levels, a higher susceptibility to infections and an increased risk to develop respiratory and hepatic complications in CF patients. Replacement therapy with purified or recombinant MBL could be useful, in the next future, in patients with severe forms of CF and deficiency of this protein.*

*Accettato per la pubblicazione il 26 ottobre 2005.*

Corrispondenza: Dott. Fabio Cardinale, Clinica Pediatrica I, Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Policlinico di Bari, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari; e-mail: [fabiocardinale@libero.it](mailto:fabiocardinale@libero.it)

La fibrosi cistica (FC) del pancreas è la più frequente tra le malattie croniche ereditarie a trasmissione autosomica nell'ambito delle popolazioni di razza caucasica, con una prevalenza di circa 1 su 2.500 individui. Il gene responsabile della malattia è stato identificato sul braccio lungo del cromosoma 7 e codifica per una proteina definita CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*), implicata nel trasporto degli ioni cloro a livello delle membrane apicali delle cellule epiteliali delle ghiandole esocrine.

L'enorme diversità nella presentazione e severità clinica di questa malattia ha spinto numerosi gruppi di ricercatori a valutare l'esistenza di una correlazione tra genotipo del CFTR e fenotipo clinico.

Ad oggi solo il danno pancreatico nella FC sembra essere strettamente correlato con il genotipo del CFTR (1, 2). La stretta relazione esistente tra mutazioni del CFTR e insufficienza pancreatica è stata infatti confermata da diversi studi, che hanno messo in evidenza l'esistenza di una compromissione

d'organo del tutto sovrapponibile in individui appartenenti alla stessa famiglia, fratelli e coppie di gemelli omozigoti e dizigoti (3-5), nonché da studi compiuti su ampie casistiche di pazienti FC omozigoti per la  $\Delta F508$  (6-9).

La relazione intercorrente tra il coinvolgimento polmonare o epatico ed il genotipo del CFTR appare invece molto meno chiara. Alcuni dati suggerirebbero che, in qualche misura, la severità del danno polmonare risulta correlato con il tipo di mutazione del CFTR: in particolare, mutazioni *mis-sense* del CFTR sembrano dare un quadro polmonare più attenuato (10, 11), mentre pazienti omozigoti per la  $\Delta F508$  presentano invariabilmente una broncopatia cronica più severa e una maggiore suscettibilità alla colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* (8, 12). In realtà nella maggior parte degli studi sembra emergere che il danno polmonare, a differenza di quello pancreatico, correla scarsamente con il genotipo del CFTR (1, 2). Una serie di ricerche ha infatti evidenziato che la gravità della patologia polmonare differisce in pazienti FC omozigoti o eterozigoti composti

per la mutazione  $\Delta F508$  (6). Altri studi hanno rilevato la presenza di un quadro respiratorio eterogeneo in pazienti FC omozigoti per mutazioni *non sense* (13). Questi dati sembrano indicare, quindi, che il fenotipo polmonare può essere modulato da fattori diversi dal solo genotipo del CFTR, come ad esempio l'ambiente, la *compliance* alla terapia o altri geni ereditati indipendentemente dal CFTR (14).

A tale proposito, il gruppo di Castaldo ha studiato 30 famiglie non correlate provenienti dal Sud Italia (Campania, Basilicata e Molise), comprendenti 2 o più fratelli affetti da FC. È stata misurata la funzionalità respiratoria in tutti i pazienti di età superiore ai sei anni con il volume espiratorio forzato al primo secondo (FEV<sub>1</sub>) all'età di 10, 15 e 20 anni (1). Gli autori hanno identificato cinque gruppi di fratelli con un quadro polmonare fortemente discordante. La notevole difformità nel coinvolgimento polmonare in fratelli cresciuti nelle stesse famiglie ha fatto emergere dunque la scarsa rilevanza dei fattori ambientali, ivi inclusa la *compliance* al trattamento, nell'influenzare il danno polmonare.

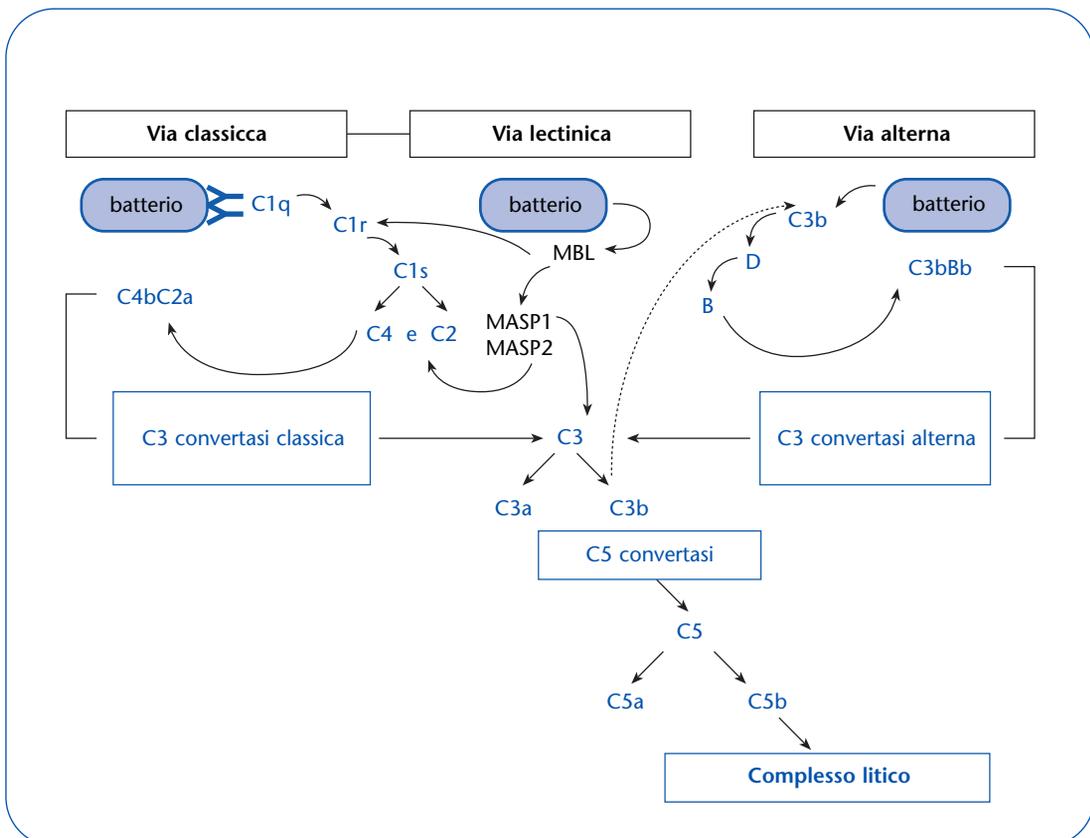
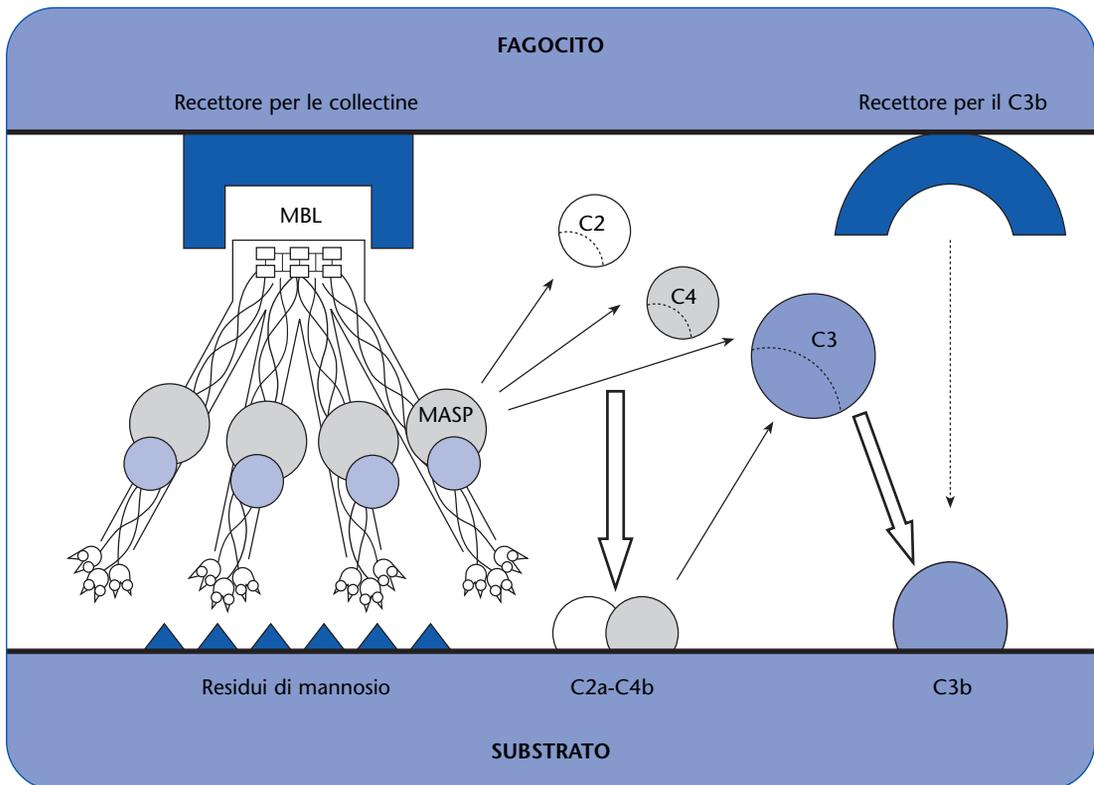


Figura 1 Rappresentazione schematica della via lectinica di attivazione del complemento.



**Figura 2** Raffigurazione dei meccanismi con cui la MBL promuove l'opsonizzazione dell'agente microbico.

Anche la compromissione epatica sembra essere poco correlata con il genotipo del CFTR, come dimostrato in pazienti portatori della  $\Delta F508$  con epatopatia di diversa severità (15-17).

L'insieme di questi studi, dunque, suggerisce l'esistenza di fattori genetici, ereditati separatamente dal CFTR, che possono modulare l'espressività del danno polmonare ed epatico nei pazienti con FC. Numerosi sono i geni potenzialmente implicati nel modificare il fenotipo clinico nella FC. Tra questi ricordiamo i geni codificanti per l' $\alpha 1$ -antitripsina, il TNF- $\alpha$ , la mannose-binding lectin (MBL), la proteina surfactante-A, le  $\beta$ -defensine 1 e 2, il TGF- $\beta 1$ , l'IFN- $\gamma$  e l'enzima di conversione dell'angiotensina I (1, 18, 19).

Nell'ambito di questi geni, definiti appunto *modifier*, quello meglio studiato è il gene della MBL.

La mannose-binding lectin (MBL) rappresenta una proteina sierica dell'immunità innata dotata di un ruolo chiave nei processi di opsonizzazione microbica e di attivazione del complemento (attraverso una via ancestrale, che prende appunto il nome di via "lectinica") (Figura 1) (20). Essa lega da un lato il recettore per le collectine presente sul fagocito e dall'altro i residui di mannosio ed N-acetil glucosamina,

presenti sulla parete di numerosi agenti microbici, ma non sulle cellule eucariote. La MBL forma inoltre un complesso macromolecolare con altre due proteine, denominate "serin-proteasi associate alla MBL" (MASP1 e MASP2), a loro volta essenziali per l'attività effettrice della proteina, in quanto in grado di clivare il C2, il C4 e di generare la C3 convertasi (21, 22) (Figura 2). Il gene strutturale della MBL è inoltre regolato da un *promoter* in posizione 5' in grado di controllarne la traduzione e influenzare i livelli ematici della proteina (23, 24). Finora sono state descritte solo tre mutazioni a carico del gene strutturale (singole sostituzioni aminoacidiche a carico dei codoni 52, 54, 57). Queste comportano livelli molto ridotti (mediamente 10-20% negli eterozigoti e 1% negli omozigoti) di MBL nel plasma ed un'immunodeficienza subclinica da difetto di opsonizzazione nei confronti di svariati virus e batteri (20, 25). La frequenza di queste mutazioni nella popolazione è elevata: si stima che il 3-5% circa degli individui, nella razza caucasica, ne risulti portatore in omozigosi o eterozigosi composta (esse rappresentano pertanto dei polimorfismi o varianti alleliche del gene). Dati del nostro gruppo indicano che la prevalenza di varianti alleliche della

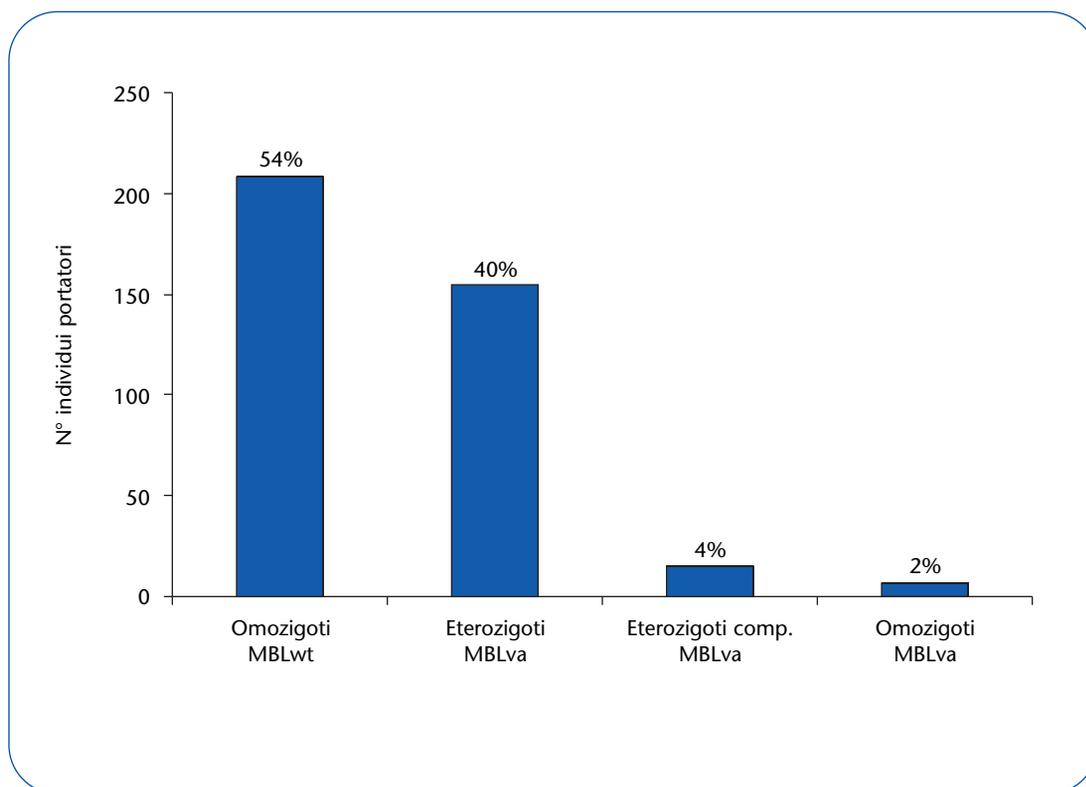


Figura 3 Prevalenza delle varianti alleliche della MBL fra donatori di sangue nella regione Puglia.

MBL (MBLva) tra i donatori di sangue è pari al 2% in condizioni di omozigosi, al 4% in eterozigosi composta ed al 40% in eterozigosi (26) (Figura 3). Recentemente è stata identificata anche una mutazione a carico della MASP2 in un paziente con storia clinica di malattia infiammatoria intestinale cronica, autoimmunità ed infezioni ricorrenti. Tale mutazione impediva la formazione del complesso funzionale MBL-MASP2 (27).

Riguardo al ruolo della MBL nella FC, il gruppo di Garred ha studiato 235 pazienti FC, quasi tutti portatori di  $\Delta F508$  in omozigosi, con diverso genotipo MBL, mediante la funzionalità respiratoria ( $FEV_1$ , FVC) e la coltura dell'espettorato (28). Gli autori hanno evidenziato una significativa compromissione degli indici di funzionalità respiratoria nei pazienti portatori di MBLva rispetto ai pazienti FC portatori dell'allele *wild-type* (MBLwt) in omozigosi (rispettivamente  $FEV_1$  medio 50% del predetto vs 69%), soprattutto nei soggetti con colonizzazione cronica da parte dello *Pseudomonas aeruginosa*. È stato inoltre osservato che i pazienti portatori di MBLva presentavano una più elevata frequenza di infezione polmonare da *Burkholderia cepacia* e, nel complesso, una prospettiva di sopravvivenza di molto

inferiore (9 anni) rispetto a pazienti omozigoti normali. Un altro gruppo ha pubblicato nel '99 i risultati di una ricerca volta a valutare gli effetti dello stato di portatore di MBLva sulla patologia polmonare del paziente FC (29). I dati ottenuti hanno confermato la presenza di un significativo decremento dei valori del  $FEV_1$  e dell'FVC nei pazienti omozigoti ed eterozigoti composti per MBLva rispetto a pazienti omozigoti per MBLwt. È stata inoltre osservata una più elevata frequenza di colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti *carriers* di MBLva, seppure ai limiti della significatività statistica. Un ulteriore studio, effettuato dallo stesso gruppo di ricercatori su 216 pazienti FC omozigoti per la  $\Delta F508$ , ha rivelato che la presenza di MBLva si associa ad un maggior rischio di cirrosi biliare (30). Gli autori concludevano che probabilmente il deficit di MBL predispone questi pazienti a sviluppare un danno epatotossico da parte di *noxae* esogene (virus? batteri?) non ancora identificate. Uno studio più recente, effettuato su 298 pazienti FC adulti e 260 pazienti FC pediatrici, ha osservato che i pazienti adulti con due mutazioni del gene strutturale codificante per la MBL presentano una riduzione della

funzionalità polmonare e della saturazione di ossigeno, un'aumentata incidenza di ricovero ospedaliero ed un incremento degli indici di flogosi, ma non una maggiore prevalenza di infezione da *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* (31). Questi ultimi dati suggerirebbero un ruolo della MBLva nella risposta infiammatoria del paziente FC, piuttosto che nei processi di opsonofagocitosi batterica.

Gli studi comunque finora pubblicati sul ruolo della MBLva nella FC non hanno fatto registrare risultati del tutto univoci. Un recente lavoro effettuato da Carlsson et al. su 112 pazienti FC ha evidenziato che ridotti livelli sierici di MBL e di MASP2 sono in grado di influenzare negativamente la funzionalità respiratoria di pazienti FC, ma solo nei pazienti con colonizzazione polmonare da *Staphylococcus aureus* (32).

Studi preliminari riguardanti il trattamento con MBL estrattiva di pazienti FC affetti da un deficit di tale proteina hanno fornito risultati incoraggianti.

Nel 2002 sono stati pubblicati i risultati del trattamento con MBL purificata di un paziente FC portatore di un deficit di MBL, con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* (33). Il trattamento ha portato ad una stabilizzazione delle condizioni cliniche del paziente. Pertanto, la terapia sostitutiva con MBL purificata o ricombinante potrebbe rappresentare in futuro uno strumento terapeutico complementare in pazienti con forme di FC severa associate ad un deficit di questo componente plasmatico.

Per quanto ad oggi non si possano trarre conclusioni definitive, l'insieme dei dati della letteratura sembra quindi dimostrare che la MBL svolge un ruolo importante come gene *modifier* nella FC. L'identificazione, pertanto, di individui portatori in omozigosi di questo polimorfismo può consentire di individuare un subset di pazienti a rischio di sviluppare severe complicanze respiratorie ed epatiche e di attuare negli stessi un programma di più stretto *follow-up* clinico.

## Bibliografia

1. Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. *Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes*. Am J Med Genet 2002; 111: 88-95.
2. Cystic fibrosis genotype-phenotype consortium. *Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis*. N Engl J Med 1993; 18: 1308-1313.
3. Corey M, Durie P, Moore D, et al. *Familial concordance of pancreatic function in cystic fibrosis*. J Pediatr 1989; 115: 274-277.
4. Santis G, Osborne L, Knight RA, Hodson ME. *Independent genetic determinants of pancreatic and pulmonary status in cystic fibrosis*. Lancet 1990; 336: 1081-1084.
5. Santis G, Osborne L, Knight R, et al. *Genotype-phenotype relationship in cystic fibrosis: results from the study of monozygotic and dizygotic twins with cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol 1992; 8: 239-240.
6. Borgo G, Mastella G, Gasparini P, et al. *Pancreatic function and gene deletion F508 in cystic fibrosis*. J Med Genet 1990; 27: 665-669.
7. Kerem E, Corey MJ, Kerem BS, et al. *The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis analysis of the most common mutation ( $\Delta F508$ )*. N Engl J Med 1990; 323: 1517-1522.
8. Johansen HK, Nir M, Hoiby N, et al. *Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for  $\Delta F508$  mutation*. Lancet 1991; 337: 631-634.
9. Kristidis P, Bozon D, Corey M, et al. *Genetic determination of pancreatic function in cystic fibrosis*. Am J Hum Genet 1992; 50: 1178-1184.
10. Gan KH, Veeze HJ, Van Den Ouweland AM, et al. *A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease*. N Engl J Med 1995; 333: 95-99.
11. De Braekeler M, Allard C, Leblanc JP, et al. *Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis patients compound heterozygotes for the A455E mutation*. Hum Genet 1997; 101: 208-211.
12. Davidson DJ, Dorin JR, Mclachlan G, et al. *Lung disease in the cystic fibrosis mouse exposed to bacterial pathogens*. Nat Genet 1995; 9: 351-357.

- 13.** Hamosh A, Trapnell BC, Zeitlin PL, et al. Severe deficiency of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator messenger RNA carrying nonsense mutations R553X and I316X in respiratory epithelial cells of patients with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1880-1885.
- 14.** Mahadeva R, Lomas DA. Secondary genetic factors in cystic fibrosis lung disease. *Thorax* 2000; 55: 446.
- 15.** Ferrari M, Colombo C, Sebastio G. Cystic fibrosis patients with liver disease are not genetically distinct. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 815-816.
- 16.** Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124: 393-399.
- 17.** Castaldo G, Fuccio A, Salvatore D, et al. Liver expression in cystic fibrosis could be modulated by genetic factors different from the cystic fibrosis transmembrane regulator genotype. *Am J Med Genet* 2001; 98: 294-297.
- 18.** Awad MR, El-Gamel A, Hasleton P, et al. Genotypic variation in the transforming growth factor- $\beta_1$  gene: association with transforming growth factor- $\beta_1$  production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1014-1020.
- 19.** Arkwright PD, Pravica V, Geraghty PJ, et al. End-organ dysfunction in cystic fibrosis. Association with angiotensin I converting enzyme and cytokine gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 384-389.
- 20.** Turner MW. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunol Today* 1996; 17: 532-539.
- 21.** Matsushita M, Fujita T. Activation of the classical complement pathway by mannose-binding protein in association with a novel C1s-like serine protease. *J Exp Med* 1992; 176: 1497-1502.
- 22.** Thiel S, Vorup-Jensen T, Stover CM, et al. A second serine protease associated with mannan-binding lectin that activates complement. *Nature* 1997; 386: 506-510.
- 23.** Taylor ME, Brickell PM, Craig RK, Summerfield JA. Structure and evolutionary origin of the gene encoding a human serum mannose-binding protein. *Biochem J* 1989; 262: 763-771.
- 24.** Garred P, Madsen HO, Svejgaard A. Genetics of human-binding protein. In: Ezekowitz RA, Sastry K, Reid KB (eds). "Collectins and innate immunity". Austin, TX: RG Landes 1996; 139-164.
- 25.** Garred P, Thiel S, Madsen HO, et al. Gene frequency and partial protein characterization of an allelic variant of mannan binding protein associated with low serum concentrations. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 517-521.
- 26.** Cardinale F, Polizzi A, Chinellato I, et al. Prevalence of mannose-binding lectin variant alleles among healthy blood donors in southern Italy. Abstract Book of the XXII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2004, pag.244.
- 27.** Stengaard-Pedersen K, Thiel S, Gadjeva M, et al. Inherited deficiency of mannan-binding lectin associated serine protease 2. *N Engl J Med* 2003; 349: 554-560.
- 28.** Garred P, Pressler T, Madsen HO, Frederiksen B, et al. Association of mannose-binding lectin gene with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999; 104: 431-437.
- 29.** Gabolde M, Guilloud-Bataille M, Feingold J, Besmond C. Association of variant alleles of mannose-binding lectin with severity of pulmonary disease in cystic fibrosis: cohort study. *Br Med J* 1999; 319: 1166-1167.
- 30.** Gabolde M, Hubert D, Guilloud-Bataille M, et al. The mannose binding lectin gene influence the severity of chronic liver disease in cystic fibrosis. *J Med Genet* 2001; 38: 310-311.
- 31.** Davies JC, Turner MW, Klein N. Impaired pulmonary status in cystic fibrosis adults with two mutated MBL-2 alleles. *Eur Resp J* 2004; 24: 798-804.
- 32.** Carlsson M, Sjöholm AG, Eriksson L, et al. Deficiency of the mannan-binding lectin pathway of complement and poor outcome in cystic fibrosis: bacterial colonization may be decisive for a relationship. *Clin Exp Immunol* 2004; 139: 306-313.
- 33.** Garred P, Pressler T, Lanng S, et al. Mannose-binding lectin (MBL) therapy in a MBL-deficient patient with severe cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 201-207.

Umberto Pelosi, Gabriele Porcu, Simona Orani, Laura Fenu, Roberto Minelli, Carlo Pintor

Dipartimento di Scienze Pediatriche, U.O. di Pneumologia e Malattie Allergiche Pediatriche, Università di Cagliari

## Dott. Jekyll e Mister Hyde in un caso di difficile diagnosi

**Parole chiave:** malattie respiratorie, manifestazioni cutanee, panniculite, eritema nodoso

**Key words:** respiratory diseases, cutaneous manifestations, panniculitis, erythema nodosum

Accettato per la pubblicazione il 26 ottobre 2005.

### Introduzione

L'analisi di un caso clinico è la sintesi che nasce dalla valutazione di un insieme di elementi quali l'anamnesi familiare e personale, un attento esame clinico, una mirata scelta delle indagini di laboratorio e strumentali, che guidano in ultimo le nostre decisioni terapeutiche. Il nostro operare scaturisce in sintesi dalla conoscenza, dall'"esperienza" e dal confronto con gli altri colleghi. Nella descrizione di questo caso clinico ho "fantasticamente" deciso di mettere a confronto due personaggi che arbitrariamente ho denominato Dott. Jekyll (D.J.) e Mister Hyde (M.H.) nei quali ciascuno di noi può identificare il collega buono e quello cattivo, il saggio ed il presuntuoso o, addirittura, gli estremi che spesso convivono in noi, quando ci troviamo ad affrontare un problema clinico.

### Il caso

Una mattina viene ricoverato nel reparto di pediatria LS, un bambino di 10 anni, che da circa sette giorni presentava un modesto movimento febbrile (37,5°- 38,0°) associato ad astenia e lieve compromissione dello stato generale. Due giorni prima del ricovero sono comparsi sulla cute alcuni elementi di colorito rossastro, modicamente dolenti, localizzati sulla superficie estensoria degli arti inferiori.

D.J., come avviene abitualmente, rileva i dati anamnestici relativi alla storia familiare, al parto, al periodo neonatale, alle vaccinazioni eseguite, alle malattie pregresse.

LS è nato da parto eutocico con peso alla nascita di Kg 3.550, altezza 51 cm, circonferenza cranica 32 cm, indice di Apgar al 1° m' 10/10. Ha

eseguito le vaccinazioni obbligatorie di legge, assenza di malattie particolari nell'ambito familiare sia recenti che passate, non riferisce patologie importanti antecedenti al periodo del ricovero. Ricorda di aver accusato, circa 7 giorni prima dell'inizio dei sintomi, un breve periodo (2-3 giorni) di malessere generale associato a rinite e "mal di gola".

Non avrebbe presentato dolori articolari o muscolari, disturbi dell'alvo e non avrebbe assunto farmaci, fatta eccezione di un decongestionante nasale.

### L'esame clinico

D.J. fa notare a M.H. la presenza a livello della cute della superficie estensoria degli arti inferiori di alcuni elementi eritematosi descrivendone i caratteri: "sono elementi di colorito rossastro di varie dimensioni, ma con un diametro sempre superiore a 1,5 cm, simmetrici, modicamente dolenti, di consistenza duro-elastica, profondi (dermo-ipo-dermici), con margini irregolari, alcuni confluenti. La cute sovrastante è calda, lucida..." (Figura 1). Completa, quindi, l'esame obiettivo: "non osservo elementi degni di nota a carico degli altri apparati", temperatura cutanea 37,5°, PA 95/60, FC: 82/m', FR: 18 atti/m'. Rivolgendosi a M.H. "ritengo che sulla base dei caratteri clinici degli elementi cutanei si possa ipotizzare che ci troviamo di fronte ad un caso di eritema nodoso".

M.H. dopo un attimo di riflessione "sono parzialmente d'accordo in quanto credo che queste lesioni potrebbero essere correlate ad una vasculite (rammenta il mal di gola); proporrei di fare



**Figura 1** Le lesioni cutanee.

eseguire un'indagine istologica su prelievo di cute. Inoltre valuterai con maggiore attenzione le stazioni linfoghiandolari e le dimensioni degli organi ipocondriaci”.

D.J. con molta calma (necessaria in alcuni casi) riflette sulle osservazioni avanzate dal collega e dopo aver rivalutato l'esame obiettivo così argomenta “non si osservano tumefazioni in alcuna stazione linfoghiandolare, gli organi ipocondriaci appaiono nei limiti fisiologici e sono convinto che le lesioni cutanee siano attribuibili ad un eritema nodoso: riterrei opportuno prendere in considerazione, eventualmente in un secondo momento, la biopsia cutanea, dopo aver eseguito alcuni accertamenti diagnostici”.

#### Siete d'accordo con questa decisione?

Le considerazioni di D.J. sono sagge in quanto le manifestazioni cutanee descritte permettono clinicamente di differenziarle da quelle che si possono osservare in corso di vasculite. L'eritema nodoso è una panniculite settale caratterizzata da un processo infiammatorio che interessa il tessuto adiposo sottocutaneo. Numerose malattie infettive e non possono essere associate alla comparsa dell'eritema nodoso (EN) (*Tabella 1*). Le lesioni (noduli eritematosi) si localizzano prevalentemente sulla superficie estensoria degli arti inferiori, sono simmetriche, modicamente dolenti, talvolta confluenti, di dimensioni abbastanza cospicue (diametro > 1,5 cm), con margini irregolari (1-9). Nelle vasculiti (fatta eccezione della vasculite nodulare che si differenzia per la localizzazione delle lesioni ai polpacci) gli elementi cutanei sono localizzati anche in altre sedi, generalmente sono asimmetrici, di dimensioni minori, con margini netti.

**Tabella 1** Malattie associate all'eritema nodoso. EBV, virus di Epstein Barr; MCI, miosite da corpi inclusi; LES, lupus eritematoso sistemico.

Infezioni batteriche	Parassitosi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bartonellosi</li> <li>• Campylobacter</li> <li>• Chlamidia</li> <li>• Leptosirosi</li> <li>• Mycobatteriosi</li> <li>• Mycoplasma</li> <li>• Rickettsiosi</li> <li>• Salmonellosi</li> <li>• Yersinia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amebiasi</li> <li>• Ascariidiosi</li> <li>• Teniasi</li> </ul>
	Malattie sistemiche
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia di Behcet's</li> <li>• MCI</li> <li>• LES</li> <li>• Sarcoidosi</li> <li>• Sindrome di Sweet</li> </ul>
Infezioni virali	Neoplasie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytomegalovirus</li> <li>• Epatite B</li> <li>• EBV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia di Hodgkin's</li> <li>• Leucemie</li> <li>• Linfomi</li> </ul>
Micosi	Farmaci
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coccidiomicosi</li> <li>• Istoplasmosi</li> <li>• Toxoplasmosi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotici</li> <li>• Sulfamidici</li> <li>• Vaccino epatite B</li> </ul>

L'esecuzione della biopsia cutanea non è necessaria, sebbene l'esame istologico permetterebbe di classificare con maggiore precisione il tipo di panniculite (settale o lobare) (*Tabella 2*) (10-12).

Nel nostro caso la diagnosi differenziale deve essere posta solo nei confronti della poliartrite nodosa. I caratteri delle lesioni, l'assenza di sintomi di localizzazione ed il rilievo di normali valori di PA permettono di escludere questa forma morbosa.

Vengono, pertanto, richiesti i seguenti esami:

**Tabella 2** Classificazione delle panniculiti (criteri istologici). LES, lupus eritematoso sistemico.

Lobulari	Settali
<b>a) senza vasculite</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia di Weber-Christian</li> <li>• Citofagica-istiocitica</li> <li>• Deficit di <math>\alpha</math>1-antitripsina</li> <li>• Da cause fisiche (trauma, freddo, agenti chimici)</li> <li>• Neonatale</li> <li>• LES</li> <li>• Sarcoidosi</li> <li>• Infezioni</li> <li>• Linfomi e leucemie</li> </ul>	<b>a) senza vasculite</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritema nodoso</li> <li>• Fascite eosinofila</li> <li>• Sclerodermia</li> <li>• Lipodermatosclerosi</li> </ul>
<b>b) con vasculite</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculite nodulare (eritema induratum)</li> </ul>	<b>b) con vasculite</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliartrite nodosa</li> </ul>

emocromo con formula, VES, PCR, procalcitonina, creatininemia, transaminasi,  $\alpha$ 1-antitripsina, antistreptolisina (ASLO), proteine ed elettroforesi, immunoglobuline e complemento, studio della coagulazione, tampone faringeo, esame a fresco e colturale delle feci (Salmonella, Yersinia, Campylobacter), ricerca anticorpale vs Mycoplasma, Bartonella, EBV, Yersinia. Viene, inoltre, eseguita una radiografia AP del torace e un'intradermoreazione tubercolinica (PPD).

Gli esami praticati risultano nella norma fatta eccezione per un modesto innalzamento della VES (1h:36) e della PCR (3,4 mg/dL). La radiografia AP del torace non evidenzia lesioni a carico dei distretti polmonari (Figura 2).

A distanza di 48 ore dall'esecuzione della intradermoreazione si osserva nella sede di inoculo la comparsa di una reazione eritemato-papulosa che a distanza di 72 ore presenta un diametro della papula reattiva di 8 mm.

#### A questo punto cosa pensare?

Dopo aver valutato le indagini diagnostiche raccolte D.J. esprime le sue perplessità: "l'eritema nodoso non sembra essere correlato alle cause indagate, l'unico elemento di riflessione attualmente in nostro possesso è la positività della reazione tubercolinica; proporrei di approfondire le indagini per confermare od escludere questa possibilità diagnostica".

M.H., che nel frattempo si è ben documentato

sull'eritema nodoso, esprime chiaramente il suo parere: "l'eritema nodoso raramente si associa come manifestazione extrapolmonare alla malattia tubercolare; inoltre la storia familiare non fa riferimento a contatti con parenti affetti da sintomi respiratori in atto e, soprattutto, la radiografia del torace non mette in evidenza lesioni polmonari". D.J. ascolta con attenzione le argomentazioni del collega e dice "penso che questa associazione debba essere indagata, la tubercolosi oggi si vede di più rispetto agli anni precedenti. È opportuno approfondire le ricerche diagnostiche".

#### E voi cosa fareste?

È opportuno a questo punto fare alcune considerazioni su quanto discusso dai nostri due colleghi: il pomo della discordia in realtà è se l'eritema nodoso possa essere nel nostro caso espressione di una malattia tubercolare.

Contro questa possibilità M.H. evidenzia le seguenti argomentazioni:

1. l'associazione EN-tubercolosi è raramente presente nelle casistiche pediatriche riportate in letteratura (1-3, 5);
2. è una rarissima manifestazione extrapolmonare della malattia tubercolare (la più frequente è l'adenite o scrofolo) (13-15);
3. può essere l'espressione di una risposta iperergica al contatto con il MT (16);
4. non risulta un probabile contatto con il caso indice;
5. la radiografia del torace è negativa;
6. l'intradermoreazione tubercolinica non esprime un diametro che può essere considerato positivo (Tabella 3) (17).

#### Siete d'accordo?

Come spesso accade nel discutere con i colleghi un caso clinico, ciascuno di noi cerca di "portare l'acqua al proprio mulino"; in questo caso D.J. ha deciso di approfondire le indagini, basando la sua decisione in parte sulla conoscenza ed in parte sulla sua esperienza.

1. È vero che oggi, con la riduzione nei paesi occidentali dei casi di TBC, l'associazione EN-TBC è molto rara; la causa più frequente (70-80% dei casi) è l'infezione da Streptococco  $\beta$ -emolitico. Tuttavia negli ultimi anni si è osservata una maggiore frequenza di casi TBC nella nostra regione in seguito alla migrazione di individui provenienti da nazioni ad elevato indice.



Figura 2 Radiografia del torace.

**Tabella 3** Definizione di reazione positiva alla Mantoux (PPD da 5 UT). HIV, human immunodeficiency virus.**a) Reazione  $\geq 5$  mm**

Bambini in stretto contatto con persone con infezione tubercolare nota o sospetta:

- Contatto familiare con un caso attivo o un tempo tale se 1) il trattamento seguito prima dell'esposizione non sia verificabile, 2) il trattamento è iniziato dopo il contatto con il paziente, 3) si sospetta una riattivazione

Bambini con sospetta malattia tubercolare:

- Radiografia del torace compatibile con tubercolosi attiva o un tempo attiva
- Segni clinici di tubercolosi

Bambini con condizioni immunosoppressive o con infezione da HIV

**b) Reazione  $\geq 10$  mm**

Bambini con aumentato rischio di forma disseminata:

- Giovane età: <4 anni
- Altri fattori medici di rischio (linfomi, diabete, insufficienza renale cronica, malnutrizione)

Bambini con aumentato rischio di esposizione ambientale:

- Nato in, o con genitori provenienti da, zone a elevata endemia tubercolare
- Frequentemente esposti ad adulti con infezione da HIV, tossicodipendenti, carcerati

**c) Reazione  $\geq 15$  mm**

Bambini  $\geq 4$  anni senza fattori di rischio

2. Un altro elemento contrario è la mancata identificazione del caso indice nell'ambiente di vita del bambino. Le indagini eseguite nei genitori e negli altri familiari sono risultate negative. Però, come talvolta accade, non sempre è possibile l'identificazione del caso indice, in quanto i bambini hanno un'attività sociale sicuramente più intensa rispetto al passato. In una nostra casistica (*Tabella 4*) l'identificazione del caso indice è avvenuta nel 72% dei casi.

3. L'altra argomentazione contro l'eziologia tubercolare ben validata da M.H. sulla base dei dati della letteratura è rappresentata dalle dimensioni della reattività tubercolinica (17). È indubbio che nel nostro bambino, sulla base dei dati epidemiologici raccolti, i 10 mm di diametro debbano essere considerati non probanti, anche se consideriamo il fatto che nell'eritema nodoso ci si sarebbe aspettata una maggiore intensità dato che è espressione di un'ipersensibilità nei confronti degli antigeni ematici tubercolari; difatti sono descritte reazioni notevolmente intense con vescicolazione della papula nella sede di inoculo (18). È noto che la reazione tubercolinica diviene positiva entro 3-6 settimane (più raramente fino a 3 mesi) dopo l'infezione. L'eritema nodoso è una manifestazione iperergica di infezione tubercolare e generalmente può comparire dopo 24-48 giorni dal contatto con il caso attivo (19). Questa differente cronologia

potrebbe spiegare la minore intensità della reazione cutanea. Inoltre, in alcuni casi, è stato osservato che la comparsa dell'eritema nodoso può precedere la positività della Mantoux (20).

4. Infine consideriamo l'ultimo punto dell'atteggiamento contrario di M.H.: la negatività della radiografia del torace. La Rx torace in proiezione antero-posteriore in ispirazione ed espirazione è un esame necessario per la valutazione dell'eventuale compromissione polmonare in corso di malattia tubercolare (tubercolosi polmonare primaria). Tuttavia, talvolta, la radiografia è poco specifica sia

**Tabella 4** Bambini immunocompetenti con tubercolosi seguiti presso la U.O.S. di Pneumologia e Malattie Allergiche del Dipartimento di Pediatria.

- **MALATTIA TUBERCOLARE:**

*13 bambini (età  $6,6 \pm 3,8$  anni)*

- Polmonare: 8
- Meningite: 1
- Linfadenite: 2
- Eritema nodoso: 1
- Addominale: 1

- **INFEZIONE LATENTE:**

*25 bambini (età  $9,9 \pm 3,6$  anni)*

- **IDENTIFICAZIONE DEL CASO INDICE:**

*72% dei casi*

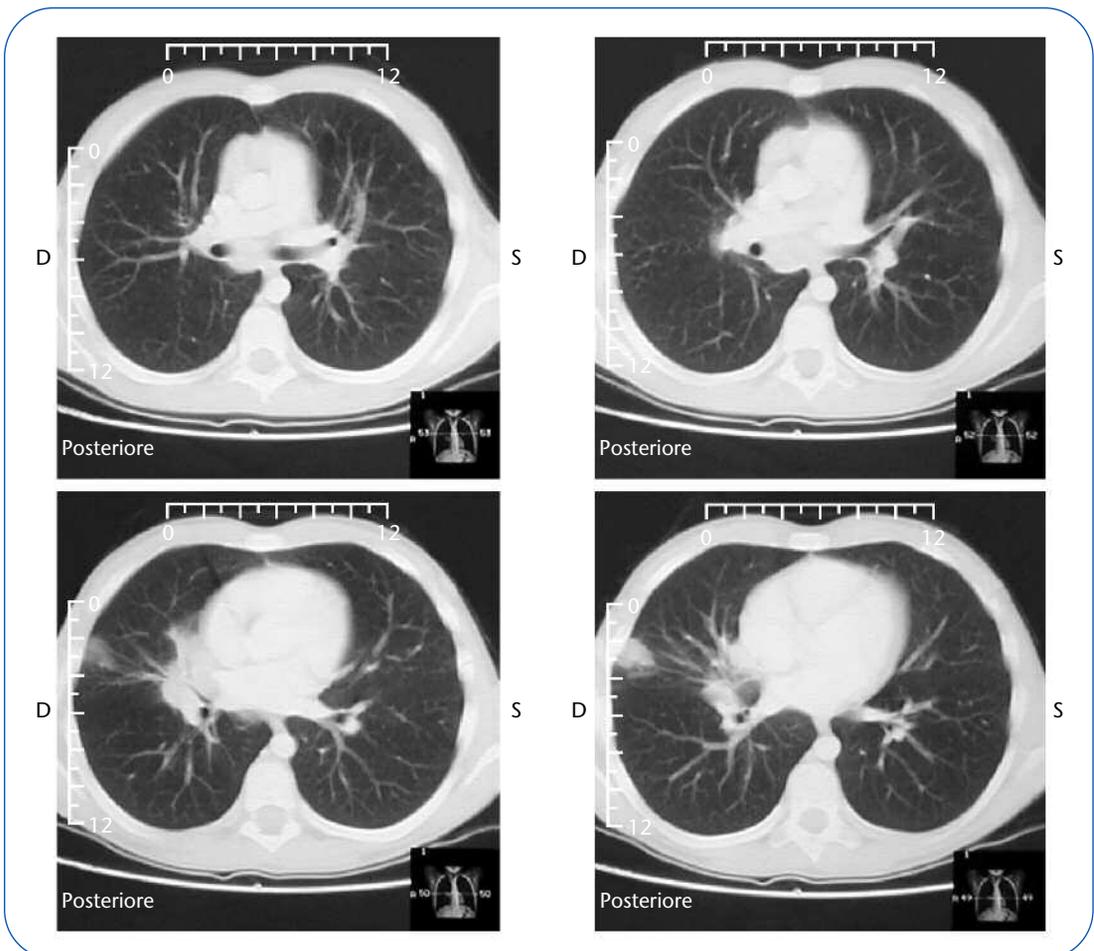
per identificare l'infezione che la malattia. Nei casi sospetti è opportuno praticare un radiogramma in proiezione laterale che aumenta la specificità dell'esame, ma soprattutto la TAC polmonare (21, 22).

#### E allora?

Nel nostro caso si decide, in attesa dei risultati delle ricerche colturali per BK, di eseguire una TAC polmonare che mette in rilievo un quadro densitometrico suggestivo per adenite con coinvolgimento del segmento laterale del lobo medio (*Figura 3*). In seguito abbiamo ottenuto la conferma eziologica dagli esami colturali eseguiti sull'aspirato gastrico (sistema radiometrico BACTEC), tecnica di amplificazione del DNA (PCR), immunodiagnosi (A60 IgM). Il bambino viene posto in trattamento, secondo protocollo, con isoniazide, rifampicina, pirazinamide (2 mesi) e isoniazide + rifampicina (4 mesi).

#### Conclusioni

L'associazione della TBC polmonare primaria con l'eritema nodoso è sicuramente rara, ma deve essere sempre presa in considerazione nella diagnostica differenziale per le gravi ripercussioni che potrebbe avere il ritardo diagnostico. La benignità del decorso clinico del EN nel bambino correlata alla precoce ospedalizzazione e costrizione a letto, piuttosto che al trattamento farmacologico, può divenire, talvolta, fuorviante; può far credere che la malattia sia sotto controllo e non necessiti di ulteriori accertamenti diagnostici. La diagnosi di TBC primaria è, spesso, nel bambino resa difficile dalla difficoltà di isolamento del MbT con i normali metodi utilizzati nell'adulto, dalla interpretazione non sempre facile dell'intradermoreazione e dalla frequente insensibilità dell'esame radiologico ad identificare la presenza dell'adenopatia o di altri quadri di interessamento polmonare.



**Figura 3** Voluminose adenopatie con ipodensità centrale in sede ilo-paravertebrale inferiore dx e sub-carenale. Sfumata iperdensità distelectasica del segmento laterale del lobo medio.

La comparsa di una manifestazione cutanea può in alcuni casi essere la spia di una più complessa patologia che coinvolge il polmone, come nel nostro caso. L'associazione manifestazioni cutanee - interessamento polmonare (associazione cute - polmone) può essere presente in diverse malattie sia infettive che non infettive (Tabella 5).

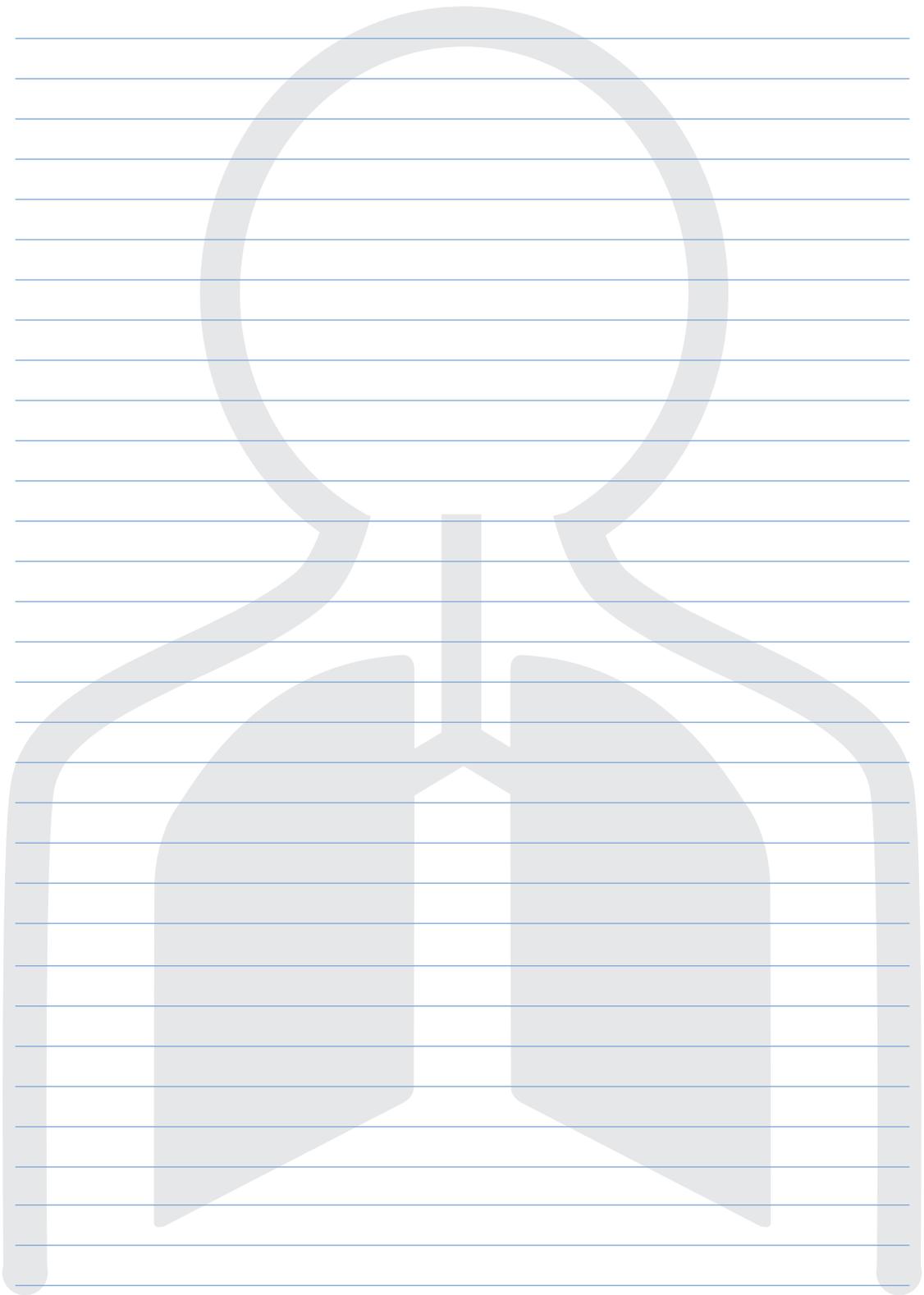
L'inquadramento diagnostico del bambino con manifestazioni esantematiche viene ritenuto il più delle volte semplice; non sempre è così. In alcuni casi si è portati a sottovalutare il possibile significato di un *rash* cutaneo fidandosi della propria affidabilità clinica e dimenticando che, talvolta, può essere espressione di una più complessa patologia.

**Tabella 5** Altre manifestazioni cutanee associate ad interessamento polmonare. VRS, virus respiratorio sinciziale; LES, lupus entematoso sistemico

CAUSA	CUTE	POLMONE
<b>Infezioni batteriche</b>		
• Bartonella henselae	Maculo-papule, eritema multiforme	Adenopatia ilare, bronchiectasie
• Brucella	Maculo-papule	Adenopatia ilare, infiltrati polmonari
• Chlamydia	Maculo-papule, eritema multiforme	Polmonite atipica
• Legionella	Eritema multiforme	Polmonite
• Mycoplasma	Maculo-papule, eritema multiforme	Polmonite atipica
• Staphylococcus aureus	Maculo-papule, eritema multiforme	Polmonite, empiema
<b>Infezioni virali</b>		
• VRS	Maculo-papule	Bronchiolite, polmonite
• Cytomegalovirus	Maculo-papule	Polmonite
• Adenovirus	Maculo-papule, eritema multiforme	Bronchiolite, polmonite
<b>Micosi</b>		
• Blastomicosi	Papule, verruche, ulcere	Polmonite
• Coccidiomicosi	Papule, pustole, verruche, ascessi sottocutanei	Polmonite
<b>Malattie sistemiche</b>		
• LES	Maculo-papule, eritema a farfalla, lesioni anulari	Polmonite, pleurite
• Artrite reumatoide	Maculo-papule	Polmonite interstiziale, pleurite
• Dermatomiosite	Eritema al volto e dorso delle mani	Opacità reticolari o nodulari
• Sarcoidosi	Maculo-papule, noduli sottocutanei	Interstiziopatia, adenopatia ilare
<b>Neoplasie</b>		
• Linfomi	Papule, noduli	Adenopatia ilare
• Neuroblastoma	Papule, noduli	Immagine rotonda polmonare

## Bibliografía

1. Labbe L, Perel Y, Maleville J, Taieb A. *Erythema nodosum in children: a study of 27 patients*. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 447-450.
2. Hassink RI, Pasquinelli-Egli CE, Jacomella V, et al. *Conditions currently associated with erythema nodosum in Swiss children*. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 851-853.
3. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. *Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases*. *Int J Dermatol* 1998; 37: 667-672.
4. Moros Peña M, Labia Matías M, Martín-Calama Valero J, Morte Pérez A. *Eritema nudoso asociado a infección por Salmonella enteritidis*. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 298-299.
5. Kakourou T, Drosatou P, Psychou F, et al. *Erythema nodosum in children: A prospective study*. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 17-21.
6. Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, et al. *Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 150-154.
7. Mert A, Ozaras R, Tabak F, et al. *Erythema nodosum: an experience of 10 years*. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 424-427.
8. Sota Busselo I, Onate Vergara E, Perez-Yarza EG, et al. *Erythema nodosum: etiological changes in the last two decades*. *An Pediatr* 2004; 61: 403-407.
9. Sarret C, Barbier C, Faucher R, et al. *Erythema nodosum and adenopathy in a 15-year-old boy: uncommon signs of cat scratch disease*. *Arch Pediatr* 2005; 12: 295-297.
10. Schuval SJ, Frances A, Valderrama E. *Panniculitis and fever in children*. *J Pediatr* 1993; 122: 372-378.
11. White JW Jr, Winkelmann RK. *Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis*. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 56-62.
12. Requena L, Yus ES. *Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis*. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 163-183.
13. Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. *Non-pulmonary tuberculosis*. *Paediatr Respir Rev* 2001; 2: 113-119.
14. Loeffler AM. *Pediatric tuberculosis*. *Semin Respir Infect* 2003; 18: 272-291.
15. Ebdrup L, Storgaard M, Jensen-Fangel S, Obel N. *Ten years of extrapulmonary tuberculosis in a Danish university clinic*. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 244-246.
16. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Ozturk R. *Primary tuberculosis cases presenting with erythema nodosum*. *J Dermatol* 2004; 31: 66-68.
17. American Academy of Pediatrics. *Tuberculosis*. In: Pickering LK (ed). "Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases". 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2003; 642-660.
18. Tierney L, Scharz RA. *Erythema nodosum*. *Arch Fam Prac* 1984; 30: 227-232.
19. Wallgren A. *Erythema nodosum and pulmonary tuberculosis*. *Lancet* 1938; 1: 359-363.
20. Gupta SN, Flaherty JP, Shaw JC. *Erythema nodosum associated with reactivation tuberculous lymphadenitis (scrofula)*. *Int J Dermatol* 2002; 41: 173-175.
21. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, et al. *Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection*. *Arch Dis Child* 1993; 69: 430-432.
22. Fonseca-Santos J. *Tuberculosis in children*. *Eur J Radiol* 2005; 55: 202-208.



# Congressi

## Congresses

### GENNAIO 2006

#### **Dal mito alla realtà**

Milano 19 - 21 gennaio 2006

Segreteria scientifica:

Dott. A. Martelli, Dott. L. Terracciano - Presidio

Ospedaliero "M. Melloni", Reparto Pediatria

Tel. 02.63633285 - Fax 02.63633322

Segreteria organizzativa:

M.C.A. Events srl

Tel. 02.34934404 - Fax 02.34934397

E-mail: [info@mcaevents.org](mailto:info@mcaevents.org)

#### **The management of paediatric allergy: in hands? From bench to bedside**

Milano 20 - 21 gennaio 2006

Segreteria organizzativa:

M.C.A. Events srl

Tel. 02.34934404 - Fax 02.34934397

E-mail: [info@mcaevents.org](mailto:info@mcaevents.org)

#### **CardioPneumo AIMEF 2006 3° Congresso Nazionale sulle malattie cardiovascolari e respiratorie**

Bari 26 - 28 gennaio 2006

Segreteria scientifica:

Dott. V. Contursi, Dott. A. Infantino

AIMEF - Responsabile Nazionale Dipartimento di Cardiologia

E-mail: [contursi@aimef.org](mailto:contursi@aimef.org)

E-mail: [infantino@aimef.org](mailto:infantino@aimef.org)

Segreteria organizzativa:

Acmesi

Tel. 080.5645592 - Fax 080.5045452

[www.acmesi.net](http://www.acmesi.net)

### APRILE 2006

#### **8° Congresso Nazionale SIAIP**

Reggio Calabria 5 - 8 aprile 2006

Segreteria organizzativa:

iDea Congress Srl

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: [d.gianiorio@ideacpa.com](mailto:d.gianiorio@ideacpa.com)

[www.ideacpa.com](http://www.ideacpa.com)

### MARZO 2006

#### **Respiro "TRIESTE 2006"**

Trieste 13 - 15 marzo 2006

Segreteria organizzativa

ALPHA STUDIO S.a.s. - Trieste

Tel. 040.7600101 - Fax 040.7600123

E-mail: [info@alphastudio.it](mailto:info@alphastudio.it)

[www.alphastudio.it](http://www.alphastudio.it)

#### **10 anni di Pediatria: cosa sappiamo e cosa vogliamo sapere**

Mondello (PA) 17 - 18 marzo 2006

Segreteria organizzativa:

QUICKLINE Congressi, Trieste

Tel. 040.363586 - Fax 040.7606590

E-mail: [info@quickline.it](mailto:info@quickline.it)

#### **6° Congresso Nazionale della Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP) e Progressi in Terapia Pediatrica**

Firenze 30 marzo - 1 aprile 2006

Segreteria scientifica:

Prof.ssa L. Galli, Prof.ssa C. Azzari - Dipartimento

di Pediatria- Ospedale "A. Meyer"

Tel. 055-5662540 - 055-5662542

Fax 055-570380

E-mail: [l.galli@meyer.it](mailto:l.galli@meyer.it)

Segreteria organizzativa:

3ELLE c/o ARBOR

Tel. 02.20220270 - 348.9348556

Fax 02.2046169

E-mail: [info@eventimoderni.it](mailto:info@eventimoderni.it)

### MAGGIO 2006

#### **10° Congresso Nazionale SIMRI**

Taormina (ME) 26 - 28 maggio 2006

Segreteria organizzativa:

AISC & MGR - AIM Group

Tel. 055.2480202 - Fax 055.2480246

E-mail: [simri06@aimgroup.it](mailto:simri06@aimgroup.it)

[www.aimgroup.it/2006/simri](http://www.aimgroup.it/2006/simri)

Per il programma si veda la pagina successiva.

# 10° Congresso Nazionale



della Società Italiana per le  
Malattie Respiratorie Infantili



TAORMINA - 26/28 MAGGIO 2006

## PRESIDENTI

Giovanni Barberio  
Mario La Rosa

## COMITATO SCIENTIFICO

Consiglio Direttivo SIMRI  
*Presidente*  
Angelo Barbato

## COMITATO ORGANIZZATORE

Giovanni Pajno  
Stefania La Grutta  
Franco Paravati  
Domenico Minasi  
Daniele Vita  
Lucia Caminiti  
Venera Tiralongo

## TEMI DEL CONGRESSO: NOVITÀ E AGGIORNAMENTI

- Patologia da inalazione vista dal Pneumologo, Neurologo, Radiologo, Chirurgo
- Microbiologia delle infezioni delle vie aeree superiori e inferiori
- Virus respiratori emergenti (metapneumovirus)
- Rinosinusiti
- Polmoniti di comunità e complicanze
- Polmoniti ricorrenti
- Diagnostica per immagini nelle polmoniti
- Casi clinici nel confronto fra pediatra di famiglia e pneumologo
- Lo stress ossidativo nell'infiammazione delle vie aeree inferiori
- Novità di terapia nell'asma bronchiale infantile
- Approccio terapeutico nella bronchiolite
- Assistenza domiciliare nella fibrosi cistica
- Dalle allergie alimentari alle allergie respiratorie
- Dalla ricerca di base alla pratica clinica nell'allergia respiratoria
- ITS: nuovi concetti terapeutici per un vecchio trattamento
- Nuovi antistaminici
- Le linee guida per asma e rinite: dalla teoria alla pratica
- Sensibilizzazione e malattia allergica
- Anafilassi: prevenzione e terapia

*CREDITI DI EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA - Per il Congresso verrà fatta richiesta presso il Ministero della Salute per l'attribuzione dei crediti di Educazione Continua in Medicina*



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

AISC & MGR - AIM Group - Sede di Firenze - Viale G. Mazzini, 70 - 50132 Firenze  
Tel. 055 2480202 - Fax 055 2480246 simri06@aimgroup.it - www.aimgroup.it/2006/simri

# Sommario Volume 5

## *Volume n°5 Summary*

### Numero 17

#### **Antileucotrieni nell'asma e nella rinite allergica**

##### **Leucotrieni ed antileucotrieni: meccanismi d'azione**

*Leukotrienes and antileukotrienes: mechanisms of action*

S. Baraldo, G. Turato, M. E. Zanin, R. Zuin, M. Saetta

##### **Antileucotrieni nel wheezing ricorrente di origine virale**

*Antileukotrienes in recurrent wheezing of viral origin*

F. Zardini, K. Giuliano, S. Volpi, A. L. Boner

##### **The Role of Leukotriene Receptor Antagonists in Paediatric Asthma**

A. Bush

##### **Asma da sforzo**

*Exercise-induced asthma*

S. Carraro, S. Zanconato, G. Bonetto, E. Baraldi

##### **Prospettive di terapia della rinite allergica con gli antileucotrieni**

*Perspectives of antileukotrienes therapy for allergic rhinitis*

E. Lombardi, E. Novembre, A. Vierucci

##### **Un caso di asma difficile**

*Difficult asthma. Case report*

R. Startari, M. Pandolfi, B. Tagliaferri, A. Fiocchi

### Numero 18

#### **Novità su asma e bronchiolite**

##### **Il ruolo dell'ambiente nelle malattie respiratorie del bambino**

*Environment and respiratory diseases in children*

S. Leonardi, N. Rotolo, G. Marchese, M. La Rosa

##### **La bronchiolite**

*Bronchiolitis*

F. Sessini, M. Copula, G. Carta, G. B. Corona, G. Carboni, A. Corrias

##### **Quando non era asma**

*When it wasn't asthma*

R. Startari, B. Tagliaferro, P. Ciriaco, M. De Santi, L. Terracciano, M. Ophorst, T. Sarratud

##### **Rapporti tra l'asma del bambino e l'asma dell'adulto**

*Relationships between asthma in children and adults*

L. Boselli, G. Fenu, S. Geraci, G. Paci, M. Baldini

##### **Immunoterapia sublinguale: dal meccanismo d'azione alle evidenze cliniche**

*Sublingual immunotherapy:*

*from mechanisms of action to clinical evidence*

F. Frati, L. Sensi, G. Di Cara, C. Incorvaia, F. Marcucci

**Numero 19**

**Il follow-up del neonato con problemi respiratori**

**Il follow-up respiratorio della displasia broncopulmonare**

*Respiratory follow-up of bronchopulmonary dysplasia*

D. Piva, E. Baraldi, M. Filippone

**Il follow-up del neonato prematuro: quello che il pediatra deve conoscere**

*Premature babies follow-up: what the pediatrician needs to know*

M. F. Patria, L. Gianni, M. Colnaghi, C. Vegni

**Ernia diaframmatica congenita: dall'epoca prenatale all'adolescenza**

*Long term follow-up of children with congenital diaphragmatic hernia*

G. Stefanutti, M. Filippone, P. Lago, P. Midrio, P. Gamba

**ARTICOLI ORIGINALI**

**Patologia respiratoria nel bambino affetto da atresia esofagea**

*Respiratory problems of children with esophageal atresia*

M. V. Andreucci, S. Montella, F. Sperli, F. Barbarano, S. De Stefano, F. Santamaria

**Indicazioni all'esame endoscopico**

*Indications for airway endoscopy*

L. Mirabile, R. Baggi, P. Serio, L. Bussolin

**Ipertensione polmonare persistente nel neonato: trattamento e follow-up**

*Persistent neonatal pulmonary hypertension: treatment and follow-up*

P. Biban, P. Santuz, M. Soffiati, F. Zaglia

**Numero 20**

**La fibrosi cistica: cosa c'è di nuovo in una vecchia malattia?**

**È cambiata la prognosi della fibrosi cistica?**

*Has the prognosis of cystic fibrosis changed?*

B. M. Assael

**Novità della genetica applicata: la diagnosi precoce, la diagnosi di forme "atipiche" e lo screening del portatore**

*Novelties in applied genetics: early diagnosis, diagnosis of atypical forms, and screening of carriers*

L. Iapichino

**La fisiopatologia dell'infiammazione polmonare in corso di fibrosi cistica: implicazioni per nuove strategie terapeutiche**

*Physiopathology of pulmonary inflammation in cystic fibrosis: implications for new therapeutic strategies*

V. Raia

**La diagnostica per immagini polmonari: cosa c'è di nuovo?**

*Chest imaging techniques: are there any news?*

S. Montella, L. Brunese, G. Guidi, F. Santamaria

**Fibrosi cistica: quello che il pediatra e i genitori devono sapere**

*Cystic fibrosis: what pediatrician and parents should know*

G. Magazzù, S. Faraci

**La riabilitazione respiratoria a domicilio**

*Respiratory rehabilitation at home*

S. Zuffo

**Varianti alleliche della mannose-binding lectin come geni modifier nella fibrosi cistica**

*Mannose-binding lectin variant alleles as modifier genes in cystic fibrosis*

G. Iacoviello, M. Sterpeta Loffredo, I. Chinellato, V. P. Logrillo, C. Fucilli, L. Armenio, F. Cardinale

**CASI CLINICI**

**Dott. Jekyll e Mister Hyde in un caso di difficile diagnosi**

U. Pelosi, G. Porcu, S. Orani, L. Fenu, R. Minelli, C. Pintor

# Indice degli Autori

## *Authors Index*

**Andreucci MV**

n.19, 31

**Armenio L**

n.17, 48; n.20, 52

**Assael BM**

n.20, 2

**Baggi R**

n.19, 41

**Baldini M**

n.18, 26

**Baraldi E**

n.17, 25; n.19, 1, 2; n.20, 1

**Baraldo S**

n.17, 3

**Barbarano F**

n.19, 31

**Barbato A**

n.17, 2; n.18, 1

**Biban P**

n.19, 49

**Blic de J**

n.18, 37

**Boner AL**

n.17, 10

**Bonetto G**

n.17, 25

**Boselli L**

n.18, 26

**Braggion C**

n.20, 1

**Brunese L**

n.20, 25

**Brunetti L**

n.17, 48

**Bush A**

n.17, 15

**Bussolin L**

n.19, 41

**Carboni G**

n.18, 9

**Cardinale F**

n.20, 52

**Carraro S**

n.17, 25

**Carta G**

n.18, 9

**Chinellato I**

n.20, 52

**Ciriaco P**

n.18, 20

**Colnaghi M**

n.19, 13

**Copula M**

n.18, 9

**Corona GB**

n.18, 9

**Corrias A**

n.18, 9

**De Santi M**

n.18, 20

**De Stefano S**

n.19, 31

**Di Cara G**

n.18, 33

**Faraci S**

n.20, 38

**Fenu G**

n.18, 26

**Fenu L**

n.20, 58

**Filippone M**

n.19, 2; n.19, 24

**Fiocchi A**

n.17, 43

**Fрати F**

n.18, 33

**Fucilli C**

n.20, 52

**Gamba P**

n.19, 24

**Geraci S**

n.18, 26

**Gianni L**

n.19, 13

**Giuliano K**

n.17, 10

**Guidi G**

n.20, 25

**Iacoviello G**

n.20, 52

**Iapichino L**

n.20, 10

**Incorvaia C**

n.18, 33

**La Rosa M**

n.18, 2

**Lago P**

n.19, 24

**Leone M**

n.17, 48

**Leonardi S**

n.18, 2

**Logrillo V P**

n.20, 52

**Lombardi E**

n.17, 34

**Loré M**

n.17, 48

**Magazzù G**

n.20, 38

**Marchese G**

n.18, 2

**Marcucci F**

n.18, 33

**Midrio P**

n.19, 24

**Minelli R**

n.20, 58

**Mirabile L**

n.19, 41

**Montella S**

n.19, 31; n.20, 25

**Novembre E**

n.17, 34

**Ophorst M**

n.18, 20

**Orani S**

n.20, 58

**Pandolfi M**

n.17, 43

**Paci G**

n.18, 26

**Patria M F**

n.19, 13

**Pelosi U**

n.20, 58

**Pintor C**

n.20, 58

**Piva D**

n.19, 2

**Porcu G**

n.20, 58

**Raia V**

n.20, 14

**Rotolo N**

n.18, 2

**Ruin R**

n.17, 3

**Rusconi F**

n.19, 7

**Saetta M**

n.17, 3

**Santamaria F**

n.19, 1, 31; n.20, 25

**Santuz P**

n.19, 49

**Sarratud T**

n.18, 20

**Sensi L**

n.18, 33

**Serio P**

n.19, 41

**Sessini F**

n.18, 9

**Soffiati M**

n.19, 49

**Sperli F**

n.19, 31

**Startari R**

n.17, 43; n.18, 20

**Stefanutti G**

n.19, 24

**Sterpeta Loffredo M**

n.20, 52

**Tagliaferri B**

n.17, 43; n.18, 20

**Terracciano L**

n.18, 20

**Turato G**

n.17, 3

**Vegni C**

n.19, 13

**Vierucci A**

n.17, 34

**Volpi S**

n.17, 10

**Zaglia F**

n.19, 49

**Zanconato S**

n.17, 25

**Zanin ME**

n.17, 3

**Zardini F**

n.17, 10

**Zuffo S**

n.20, 45

# Indice delle parole chiave

## *Key words Index*

- 5-lipoossigenasi **n.17**, 3  
(5-lipoxygenase)
- Acido arachidonico **n.17**, 3  
(arachidonic acid)
- Allergia **n.18**, 2  
(allergy)
- Ambiente **n.18**, 2  
(environment)
- Analisi di sopravvivenza **n.20**, 2  
(survival analysis)
- Antileucotrieni **n.17**, 35  
(leukotriene inhibitors)
- Asma **n.17**, 3, 10, 15, 25  
(asthma)
  - da sforzo **n.17**, 15, 25  
(exercise induced asthma)
  - del bambino **n.18**, 26  
(pediatric asthma)
  - severo persistente **n.18**, 20  
(acute persistent asma)
- Atopia **n.18**, 26  
(atopy)
- Atresia esofagea **n.19**, 31  
(esophageal atresia)
- Autogestione malattia **n.20**, 45  
(self-management)
- Bambini **n.17**, 10, 15; **n.19**, 31; **n.20**, 25  
(children)
- Bronchiectasie **n.18**, 20  
(bronchiectasis)
- Bronchiolite **n.18**, 9  
(bronchiolitis)
- Broncodisplasia  
(o displasia broncopolmonare) **n.19**, 2, 13  
(bronchopulmonary displasia)
- Broncospasmo **n.17**, 3  
(bronchoconstriction)
- CFTR **n.20**, 38  
(CFTR)
- Citochine **n.20**, 14  
(cytokines)
- Cure domiciliari **n.20**, 45  
(home care)
- Diagnosi **n.20**, 10  
(diagnosis)
- Discinesia ciliare primitiva **n.17**, 43; **n.18**, 20  
(primary ciliary dyskinesia)
- Endoscopia respiratoria pediatrica **n.19**, 41  
(pediatric airway endoscopy)
- Efficacia **n.18**, 33  
(efficacy)
- Epidemiologia **n.20**, 2  
(epidemiology)
- Eritema nodoso **n.20**, 58  
(erythema nodosum)
- Ernia diaframmatica congenita **n.19**, 24  
(congenital diaphragmatic hernia)
- Fattori di rischio **n.20**, 2  
(risk factors)
- Fibrosi cistica **n.20**, 2, 10, 14, 25, 38, 45, 52  
(cystic fibrosis)
- Fisioterapia **n.20**, 45  
(physiotherapy)
- Fistola tracheoesofagea **n.19**, 31  
(tracheoesophageal reflux)
- Follow-up **n.19**, 2, 13, 24  
(follow-up)
- Funzionalità respiratoria **n.19**, 2, 24, 49  
(lung function)
- Fistola tracheoesofagea **n.19**, 31  
(tracheoesophageal reflux)
- Genetica **n.20**, 10  
(genetic)

- Geni modificatori n.20**, 52  
(*modifier genes*)
- Infezione polmonare n.20**, 38  
(*lung infection*)
- Infiammazione n.20**, 14  
(*inflammation*)
- Ipertensione polmonare n.19**, 49  
(*pulmonary hypertension*)
- Lectina legante il mannosio n.20**, 52  
(*mannose-binding lectin*)
- Leucotrieni n.17**, 15, 25  
(*leukotriene*)
- Malattia polmonare n.19**, 31  
(*lung disease*)
- Malattie respiratorie n.18**, 2; **n.20**, 58  
(*respiratory diseases*)
- Manifestazioni cutanee n.20**, 58  
(*cutaneous manifestations*)
- Meccanismo d'azione n.18**, 33  
(*mechanism of action*)
- Montelukast n.17**, 10  
(*montelukast*)
- Neonato n.19**, 49  
(*newborn*)
- Nutrizione n.20**, 38  
(*nutrition*)
- Ossido nitrico per via inalatoria n.19**, 49  
(*inhaled nitric oxide*)
- Ostruzione/i**
- delle **vie aeree n.18**, 26  
(*airway obstructions*)
  - respiratorie n.19**, 41  
(*respiratory obstructions*)
- Panniculite n.20**, 58  
(*panniculitis*)
- Patogenesi n.18**, 9  
(*pathogenesis*)
- Patologia broncopolmonare  
cronica suppurativa n.17**, 25  
(*chronic pulmonary disease*)
- Prematurità n.19**, 13  
(*prematurity*)
- Presca in carico n.20**, 38  
(*assignment*)
- Radiografia del torace n.20**, 25  
(*chest radiography*)
- Reflusso gastroesofageo n.19**, 31  
(*gastroesophageal reflux*)
- Respiro sibilante n.17**, 10  
(*wheezing*)
- Rinite allergica n.17**, 35  
(*allergic rhinitis*)
- Riabilitazione n.20**, 45  
(*rehabilitation*)
- Risonanza magnetica n.20**, 25  
(*magnetic resonance*)
- Scintigrafia polmonare n.20**, 25  
(*lung scintigraphy*)
- Screening n.20**, 10  
(*screening*)
- neonatale n.20**, 2, 38  
(*neonatal screening*)
- Sicurezza n.18**, 33  
(*safety*)
- Sindrome di Kartagener n.17**, 43  
(*Kartagener syndrome*)
- Studi longitudinali n.18**, 26  
(*longitudinal studies*)
- Terapia n.17**, 15; **n.18**, 9  
(*therapy or treatment*)
- Test da sforzo n.17**, 25  
(*exercise test*)
- Tomografia ad emissione di positroni  
(positron emission tomography) n.20**, 25
- computerizzata n.20**, 25  
(*computed tomography*)
- Vie aeree neonatali n.19**, 41  
(*neonate airway*)
- Virus n.17**, 10  
(*virus*)
- Wheeze virale n.17**, 15  
(*viral wheeze*)
- Wheezing persistente n.18**, 26  
(*persistent wheezing*)
- virale n.17**, 15  
(*viral wheeze*)



## Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini.

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

### NORME GENERALI

**Testo:** in lingua italiana o inglese, in triplice copia, dattiloscritto, con ampio margine, con interlinea doppia, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parole chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, in inglese (la somma delle battute, spazi inclusi, dei due riassunti non deve superare le 2.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e l'*istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome*, l'*indirizzo* e l'*e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Il manoscritto va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo una introduzione, descrivere i materiali e i metodi, indagine statistica utilizzata, risultati, e discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Nelle ultime pagine compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure.

**Tabelle** (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

**Figure** (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disk, zip, cd) purché salvate in uno dei seguenti formati: *tif, jpg, eps* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

La redazione si riserva di rifiutare il materiale ritenuto tecnicamente non idoneo.

**Bibliografia:** va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a quattro si riportano tutti, se sono cinque o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al".

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

*articoli e riviste:*

Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrated ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis.* J Pediatr 1989; 114: 392-395.

*libri:*

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation.* Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

*capitoli di libri o atti di Congressi:*

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di *grants* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

**Dott. Eugenio Baraldi**  
**Dipartimento di Pediatria**  
**Università di Padova**  
**Via Giustiniani 3**  
**35128 Padova**  
**baraldi@pediatria.unipd.it**

### RICHIESTA ESTRATTI

Gli estratti devono essere richiesti all'Editore contestualmente alle bozze corrette.

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

Il costo relativo, comprese le spese di spedizione in **contrassegno**, è il seguente:

- 25 estratti (fino a 4 pagine): € 60,00
- 25 estratti (fino a 8 pagine): € 80,00
- 25 estratti (fino a 12 pagine): € 100,00

Si applicano i seguenti sconti in funzione del numero di copie degli estratti:

- per 50 copie, sconto del 5% sul totale
- per 75 copie, sconto del 10% sul totale
- per 100 copie, sconto del 15% sul totale

### ABBONAMENTI

*Pneumologia Pediatrica* è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

**Primula Multimedia S.r.l.**  
**Via C. Angiolieri, 7**  
**56010 Ghezzano - Pisa**

# Articoli del prossimo numero

## *Forthcoming articles*

Le vaccinazioni nel bambino allergico e in quello con pneumopatia cronica: quello che il pediatra deve sapere

- 1** *Vaccinations in allergic children and in those with chronic lung disease: what the pediatrician should know*  
C. Azzari, et al.

Gli immunostimolanti: utili o inutili?

- 2** *Immunostimulants: useful or useless?*  
M. Duse, et al.

La vaccinazione antipertosse tra vecchie conoscenze e nuove aspettative

- 3** *Vaccinations against pertussis: ancient notions and new expectations*  
A. Tozzi, et al.

La vaccinazione antinfluenzale nei bambini con malattia respiratoria

- 4** *Antiflu vaccinations in children with respiratory disease*  
M. Baldini, et al.

Influenza aviaria: aspetti zoonostici e rischi per la salute umana

- 5** *Bird flu: zoonotic features and risks for human health*  
I. Monne, et al.

Vaccinazione antipneumococcica nei bambini sani e in quelli a rischio

- 6** *Antipneumococcal vaccination in healthy children and in those at risk*  
M. Ciofi degli Atti, et al.

Aerosolterapia, corretto uso nelle diverse età del bambino

- 7** *Aerosoltherapy: the proper use according to the child's age*  
A. Battistini, et al.