

# Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



## In questo numero

### Centri a confronto

- Accrescimento e nutrizione nel primo anno di vita: dati del RIFC 2018-2023

### Capsula del tempo

- *Pseudomonas aeruginosa* e biofilm

### Medicina, cultura e arte

- Gli Etruschi del Novecento

# sommario

## **EDITORIALE ..... Pag.2**

**L'esperienza olandese: un processo di accreditamento dei Centri o di miglioramento della qualità dell'assistenza?**

*Cesare Braggion, Redazione di Orizzonti FC*

## **OPINIONI..... Pag.4**

*A cura di I. Comello, P. Iacotucci, M.C. Russo*

**Linee-guida e prassi assistenziale nei Centri  
Gestione dei pazienti con diagnosi di CRMS/CFSPID**

*Isabella Comello, CRR Fibrosi Cistica, Treviso*

- *Cystic Fibrosis Foundation Evidence-based Guideline per la gestione dei bambini CFSPID: quali novità?*  
*Laura Claut, Chiara Lanfranchi, Vito Terlizzi, CRR Fibrosi Cistica di Milano – Sez. Pediatrica e di Firenze*
- *L'esperienza del Centro di Napoli*  
*Angela Sepe, Antonella Fosco, CRR Fibrosi Cistica – Sez. Pediatrica, Napoli*

## **CENTRI A CONFRONTO .....Pag.14**

*A cura del Comitato Scientifico e del Comitato Tecnico del RIFC*

**Valutazione dello stato di accrescimento e di nutrizione nel primo anno di vita in soggetti con fibrosi cistica caratterizzati da insufficienza pancreatica e assenza di ileo da meconio: i dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica 2018-2023**

*Padoan R, Salvatore M, Pierannunzio D, Amato A, Campagna G per i Comitati Scientifico e Tecnico del RIFC*

## **SAPER FARE.....Pag.17**

*A cura di Natalia Cirilli*

**La salute mentale nei pazienti pediatrici in trattamento con i modulatori**

*R. Ciprandi, Coordinatore Gruppo Professionale Psicologi della SIFC  
S. Graziano, Coordinatore del Gruppo Salute Mentale della ECFS*

## **CASI CLINICI .....Pag.20**

*A cura di M. Ros*

**Caso clinico n. 48: Le bugie hanno le gambe corte...**

*A. Sepe, P. Buonpensiero, CRR Fibrosi Cistica, Sez. Pediatrica, Napoli*

## **ICONOGRAFIA.....Pag.22**

*A cura di R. Casciaro*

**Tracheomalacia in fibrosi cistica**

*N. Di Dio, S. Manfredi, T. Passarella, G. Proietti, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

## **BIOETICA .....Pag.24**

*A cura di P. Funghi*

**La grammatica della Bioetica: “progettare/non progettare”**

*Narrazioni di P. Ripani (medico), M. Di Sabatino (infermiera), G. Campagna (psicologa), V. Marchigiano (paziente), F. Forti (volontario LIFC)*



In copertina, *Solar Imp (Impianto solare)* (1995) di Helen Frankenthaler (1928-2011); Helen Frankenthaler Foundation, New York

**NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag.31**

A cura di S. Dioni

**Medical Humanities, Cura e Formazione – Il Dizionario di Medicina Narrativa**  
S. Dioni, CRR Fibrosi Cistica di Parma

**CALEIDOSCOPIO.....Pag.33**

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

**Long-term outcomes to repeated general anaesthesia/Oral prednisone for pulmonary exacerbations**

S. Costa, CRR Fibrosi Cistica, Messina  
R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

**LA CAPSULA DEL TEMPO.....Pag.37**

A cura di F. Ascenzioni

**Pseudomonas aeruginosa senses and responds to epithelial potassium flux via KDP operon to promote biofilm**

M. Pasqua, Dip. Biologia e Biotecnologie, Università La Sapienza, Roma

**NOVITÀ DALLA SIFC.....Pag.44**

**Fuori Tutto - La vita con la Fibrosi Cistica tra sintomi e sogni.**

V. Carnovale, Vice-presidente, Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

**NOVITÀ DALLA LIFC.....Pag.45**

**12° Forum Italiano sulla Fibrosi Cistica**

A. Guarini, Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica

**NOVITÀ DALLA FFC.....Pag.46**

**Il progetto GenDel-CF di FFC Ricerca**

E. Rizzi, Direzione Scientifica della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica

**CINEFORUM.....Pag.48**

A cura di A. Bigalli

**Campo di battaglia – Regia di Gianni Amelio, Italia 2024**

**M\*A\*S\*H\* – Regia di Robert Altman, USA 1970**

**MEDICINA, CULTURA ED ARTE.....Pag.51**

A cura di E. Baldo

**Gli Etruschi del Novecento. Mart, Rovereto, 6 dicembre 2024 – 16 marzo 2025 e Fondazione Luigi Rovati, Milano, 2 aprile 2025 – 3 agosto 2025**

A cura di L. Mannini, A. Mazzanti, G. Paolucci, A. Taddia

**Direttore Editoriale**  
Cesare Braggion

**Comitato editoriale**

Fiorentina Ascenzioni

Ermanno Baldo

Rosaria Casciaro

Natalia Cirilli

Isabella Comello

Silvia Dioni

Paola Iacotucci

Maria Chiara Russo

Mirco Ros



**Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica**

**Presidente:** Francesco Blasi

**Consiglio Direttivo:**

Vicepresidente: Vincenzo Carnovale

Segretario: Claudia Giust

mail: sifc@sifc.it; segreteria@sifc.it

**Proprietario della Testata:**

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

**Direzione, Redazione,**

**Amministrazione:**

SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Via San Gregorio, 12 – 20124 Milano

segreteria@sifc.it

**Progetto grafico e impaginazione**

Alessandro Tosi

atso466@gmail.com

**Abbonamento:**

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Tutti i diritti sono riservati.

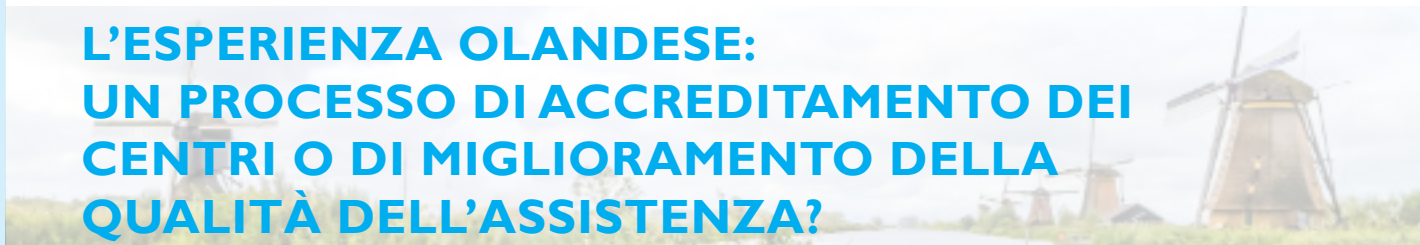
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo



## EDITORIALE



### L'ESPERIENZA OLANDESE: UN PROCESSO DI ACCREDITAMENTO DEI CENTRI O DI MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DELL'ASSISTENZA?



La letteratura riporta poche esperienze sui progetti di miglioramento della qualità delle cure in fibrosi cistica. Recentemente sul JCF è stato riportato il progetto dei centri olandesi, promosso e guidato dalla Dutch CF Foundation (NCFS), allo scopo di accreditarli (1). Un gruppo di lavoro, composto da 4 persone con FC, 4 genitori ed il coordinatore di NCFS, dopo una revisione dei programmi di miglioramento delle cure della Cystic Fibrosis Foundation (USA), della Mukoviszidose E.V (Germania) ed un programma nazionale, ha predisposto una serie di criteri, rilevanti e di qualità per tutti gli aspetti dell'assistenza, dalla prospettiva della persona con FC. Si trattava di 61 criteri, che interessavano l'organizzazione del team, anche per quanto riguardava il tempo dedicato alla fibrosi cistica, le *facilities* dell'ospedale, gli aspetti principali dell'assistenza, la comunicazione tra persone con FC e gli operatori sanitari, la politica di segregazione e di igiene per la prevenzione delle infezioni intra-ospedaliere. Questi criteri sono stati selezionati, se almeno 6 su otto partecipanti il gruppo di lavoro concordavano sulla scelta.

È stato poi inviato un questionario, per ciascuno dei 7 centri, alle persone con FC, ai loro *caregiver* e al personale sanitario, con richiesta di esprimere un giudizio sulla aderenza del proprio centro ai criteri selezionati (non è chiaro come è stata graduata l'aderenza o se era invece nessuna aderenza/parzialmente aderente/aderente). Ad ogni centro veniva restituita la risposta al questionario in forma anonima. Seguiva una visita da parte di un comitato composto da un paziente, un genitore, un infermiere e due rappresentanti del NCFS, che discuteva i risultati del questionario con i membri del team e visitava ogni locale del Centro. La visita si concludeva con la discussione degli esiti di questa tra i membri del comitato e la direzione dell'ospedale. Dopo circa 6 settimane veniva inviato ad ogni centro un report con i risultati del processo di accreditamento: quest'ultimo veniva raggiunto se almeno il 70-80% dei criteri era stato valutato come aderente o parzialmente aderente e, in questo secondo caso, venivano date delle raccomandazioni per migliorare l'aderenza ai criteri. Dopo due anni, i criteri venivano rivalutati, considerando le raccomandazioni fatte.

Due centri sono stati accreditati solo dopo un periodo di 6 mesi, concesso per adeguarsi ai criteri scelti. La maggior parte delle raccomandazioni ha riguardato la comunicazione tra operatori e persone con FC o *caregivers*. Nella verifica dopo due anni le raccomandazioni parzialmente o non applicate riguardavano soprattutto le *facilities* dell'ospedale e i vari aspetti dell'assistenza, mentre era migliorata la comunicazione.

Questo progetto andrebbe analizzato nei dettagli. Ci sfugge, ad esempio, come era graduata l'aderenza ai criteri di qualità e perciò la relativa raccomandazione, nel caso di aderenza parziale o assente. Da ciò dipendeva anche il ruolo ed il compito della commissione valutativa, ed i principi su cui si basava la sua formazione. Certamente importante e centrale è risultato il rovesciamento dell'ottica che ha mosso il miglioramento della qualità: il funzionamento del centro è stato valutato non come funzionale agli operatori sanitari o all'ospedale stesso ma ai pazienti, che lo frequentano e lo utilizzano per la cura della propria malattia.

Un altro aspetto poco definito e considerato nell'articolo è la considerazione e la valutazione da parte dei dirigenti del sistema sanitario olandese del processo di accreditamento, promosso da un ente del terzo settore, come il NCFS. Non stupisce che i criteri relativi alle *facilities* ospedaliere siano quelli che trovano minore aderenza, poiché non dipendono dal team, bensì dalle scelte della dirigenza ospedaliera. Tutto ciò ci ricorda la prima fase del processo di accreditamento "tra pari", realizzata in Italia tra il 2010 ed il 2015, durante la quale è stata registrata spesso l'impossibilità di realizzare i requisiti, relativi al personale, alle strutture ospedaliere, al governo dei fondi stanziati per l'assistenza e la ricerca dalla legge 548/93, poiché dipendevano dalle scelte delle aziende ospedaliere e/o delle regioni.

Il limite principale dell'esperienza olandese, ma anche di quella italiana nella sua prima fase, è rappresentato, infatti, dal mettere al centro dell'attenzione un processo di accreditamento, in parte dipendente dalle scelte delle direzioni ospedaliere e ai vincoli imposti dal sistema sanitario, anziché un vero e proprio processo di miglioramento della qualità dell'assistenza.

Il secondo manuale, proposto dalla Commissione di Accreditamento della SIFC ed edito nel 2021, cerca di superare questo limite. In accordo con quanto indicato dall'OMS e riportato dall'AGENAS (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali) nel 2015 (Proposta di modello per l'accREDITAMENTO istituzionale delle strutture ospedaliere), il nuovo manuale



“mira a promuovere un processo di miglioramento continuo della qualità delle prestazioni, dell’efficienza dell’organizzazione, dell’uso delle risorse e della formazione”. Ciò significa che si può cercare in ogni sistema organizzativo sanitario uno spazio in cui agire per migliorare l’offerta delle prestazioni sanitarie, con una organizzazione più efficiente, un miglior utilizzo delle risorse ed ottimizzando la formazione. L’obiettivo del nuovo manuale è quello di “incentivare i centri ad un percorso di autovalutazione prima ed eterovalutazione poi dell’attività svolta nella realizzazione dei criteri-requisiti di qualità”, proposti da AGENAS. “Il modello di miglioramento di qualità si basa sul ciclo di Deming, il così detto ciclo PDCA (Plan Do Check Act)”. “I requisiti sono perciò organizzati con 4 livelli, che rappresentano le 4 fasi del ciclo di Deming, includendo quindi, nel passaggio dall’uno all’altro, il raggiungimento di un livello successivo del miglioramento della qualità. Nel concetto di ciclo è implicito il fatto che a completamento di ognuno, la pianificazione (Plan)

parte da un livello lievemente più alto di qualità, innescando così una sorta di spirale del miglioramento continuo”. La figura esemplifica questo processo continuo.



Il nuovo Manuale vuole proporre perciò un nuovo strumento di lavoro, in modo che ogni Centro, a partire dalla propria realtà, possa individuare il percorso migliore per migliorare la qualità della cura e della care offerta alle persone con fibrosi cistica. Si tratta di una scommessa che non bisogna lasciar perdere.

**Cesare Braggion, Comitato Editoriale di Orizzonti FC (cesarebraggion.133@gmail.com)**

Noordhoek JJ, Jeyaratnam J, Zomer D, Gutmans VAM, van der Ent CK, Heijerman HGM. Development and outcomes of a patient driven cystic fibrosis quality of care improvement project. *J Cyst Fibros* 2023; 22:171-178



# OPINIONI

a cura di: I. Comello, F. Cresta, P. Iacotucci, M.C. Russo

## LINEE-GUIDA E PRASSI ASSISTENZIALE NEI CENTRI

*Da tempo vengono prodotte delle Linee-Guida per orientare l'approccio diagnostico e la terapia per le complicanze o le comorbidità della fibrosi cistica. L'implementazione di una linea-guida è una occasione per migliorare la qualità dell'assistenza, specie se dopo l'introduzione si valutano le barriere ed i fattori facilitanti il suo impiego, e soprattutto il miglioramento nei risultati che si raggiungono per la diagnosi o la terapia. Un altro aspetto è rappresentato dai criteri impiegati per la scelta di una linea-guida: ci sono linee-guida di maggiore o minore qualità ed è rilevante tenerne conto. E' disponibile uno strumento, Agree II, per valutare i diversi aspetti su cui si fondono le linee-guida ([https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument\\_2009\\_UPDATE\\_2013.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf)).*

\*\*\*\*\*

## GESTIONE DEI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI CRMS/CFSPID

### Introduzione

Lo screening neonatale per la fibrosi cistica (FC) consente diagnosi precoci e migliori risultati per i neonati, ma può identificare alcuni bambini con risultati inconclusivi, creando incertezze per famiglie e professionisti. Questi neonati non necessitano di cure complete per la FC, ma è importante affrontare eventuali rischi.

Nel 2020 sono state sviluppate nuove linee guida che mirano a bilanciare tra monitoraggio e prevenzione di medicalizzazione inappropriata per questi bambini. Il documento riassume le raccomandazioni aggiornate della Società Europea per la Fibrosi Cistica (ECFS) sul CFSPID (CF positivo allo screening, diagnosi inconclusiva), introdotto nel 2014. Esiste variabilità internazionale nella gestione dei neonati con diagnosi inconclusiva. Negli Stati Uniti, la designazione utilizzata è CRMS (sindrome metabolica correlata al CFTR), mentre in Europa è CFSPID, un termine meno medicalizzante. Nel 2016 un processo di armonizzazione globale ha unito le due designazioni in CRMS/CFSPID per standardizzare la gestione. Un neonato è classificato come CRMS/CFSPID se è asintomatico, ha un risultato positivo allo screening neonatale per la fibrosi cistica (FC), un valore di cloro nel sudore inferiore a 30 mmol/L e due varianti CFTR (di cui almeno una con conseguenze fenotipiche incerte) o un valore intermedio di cloro nel sudore (30-59 mmol/L) con una o nessuna variante FC causativa. Il termine "variante" sostituisce "mutazione" per descrivere le varianti CFTR. Questa definizione standardizzata facilita la creazione di database globali per monitorare questi casi nel lungo termine e sviluppare percorsi di cura consistenti.

Dalla revisione sistematica della letteratura è emerso che:

1. L'evoluzione dei neonati CRMS/CFSPID può seguire diverse strade, con alcune diagnosi di FC stabilite attraverso "conversione" (nuovi risultati clinici) o "riclassificazione" (aggiornamento delle informazioni genetiche).
2. Le diagnosi di FC in neonati con CRMS/CFSPID sono generalmente dovute a un test del sudore positivo (>59 mmol/L) o alla riclassificazione delle varianti come causative di FC.
3. La diagnosi clinica evolutiva di FC in questi neonati è rara.
4. Il sequenziamento genetico esteso può aumentare il numero di designazioni CRMS/CFSPID rispetto alle diagnosi di FC.
5. I neonati che convertono a una diagnosi di FC non mostrano differenze evidenti nei sintomi rispetto a quelli che non convertono.
6. Studi a lungo termine (oltre i dieci anni) sono necessari per comprendere meglio le prospettive di questi bambini.
7. I neonati con valori intermedi di cloro nel sudore iniziale hanno un rischio maggiore di conversione a FC rispetto a quelli con valori normali.
8. Il ruolo delle misurazioni elettrofisiologiche nei neonati con CRMS/CFSPID è ancora incerto.
9. Non è ancora chiaro il rischio di sviluppare CFTR-RD (disordini correlati al regolatore della conduttanza transmembrana della Fibrosi cistica) per questi neonati.



## Motivazioni per il monitoraggio

Le varianti CFTR variano in funzione, con le varianti causative di FC che comportano una disfunzione più grave, mentre le varianti VVCC (variabile rilevanza clinica) hanno effetti meno pronunciati e le varianti non causative mantengono una funzione normale o quasi normale. Il genotipo CFTR può influenzare la prognosi: un neonato con una variante FC e una VVCC potrebbe avere un rischio maggiore di sviluppare sintomi significativi rispetto a uno con VVCC e una variante non causativa. Questo deve essere considerato quando si valuta un nuovo caso CRMS/CFSPID o quando si decide se dimettere un bambino asintomatico a sei anni.

## Linee guida per la gestione dei pazienti con CRMS/CFSPID

Sono stati fatti progressi nella gestione precoce dei neonati CRMS/CFSPID, ma le evidenze per la gestione a lungo termine sono limitate, e le terapie per FC non sono raccomandate di routine a causa del rischio di effetti collaterali. Le nuove linee guida propongono un approccio bilanciato, basato sulle evidenze disponibili e sul consenso di esperti, e delineano raccomandazioni per il follow-up di questi neonati.

**Tabella 1:** Linee guida aggiornate sulla gestione dei bambini con CRMS/CFSPID

<b>Valutazione iniziale</b>
La valutazione iniziale include un esame clinico completo, il test del sudore, un'analisi estesa delle varianti CFTR (se il genotipo è incompleto) e un test per l'elastasi-I fecale. I genitori devono essere informati sui possibili esiti e sul piano di monitoraggio, inclusi eventuali controlli più approfonditi all'età di sei anni, e avere accesso a una consulenza genetica. Anche la valutazione dei fratelli maggiori e l'aggiornamento del medico di base viene consigliata, così come misure preventive come evitare il fumo passivo.
<b>Monitoraggio nei primi due anni</b>
La frequenza delle visite varia in base allo stato di salute e alle preoccupazioni dei genitori; in assenza di sintomi, può essere sufficiente una visita annuale. Il test del sudore va ripetuto a sei mesi e due anni (e a 12 mesi se opportuno), poiché il valore a due anni è il più predittivo. L'elastasi fecale dovrebbe essere monitorata se sorgono sintomi come diarrea persistente o ritardi nella crescita.
<b>Monitoraggio e gestione negli anni prescolari (3-5 anni)</b>
I bambini con CRMS/CFSPID devono essere visitati almeno una volta l'anno. Il test del sudore può essere ripetuto se vi sono dubbi clinici. La coltura respiratoria e l'imaging toracico non sono necessari di routine, ma solo in caso di sintomi respiratori persistenti. La misurazione della funzione polmonare non è raccomandata di routine, ma può essere considerata se vi sono segni clinici preoccupanti. La consulenza genetica va aggiornata annualmente per eventuali nuove informazioni sulle varianti CFTR. Tutte le informazioni dovrebbero essere coerenti e condivise con la famiglia, e i bambini con designazione CRMS/CFSPID dovrebbero essere inclusi in un database nazionale dedicato.
<b>Monitoraggio a sei anni</b>
La valutazione a sei anni è mirata a monitorare la salute e pianificare il futuro monitoraggio, e include: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Test del sudore per il cloro.</li> <li>– Misurazione della funzione respiratoria (spirometria e Multiple Breath Washout per LCI, se disponibile).</li> <li>– Imaging toracico, preferibilmente con TC ad alta risoluzione o, se non accettato dai genitori, radiografia del torace.</li> <li>– Misurazione dell'elastasi fecale, se ritenuto opportuno.</li> </ul> In base ai risultati e alla salute del bambino, sono possibili tre opzioni di gestione: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dimissione dalle cure specialistiche, con follow-up dal medico di base.</li> <li>○ Dimissione con una revisione specialistica isolata in adolescenza (14-16 anni).</li> <li>○ Proseguimento del monitoraggio specialistico periodico, anche in modalità telematica.</li> </ul>
<b>Rivalutazione in età adolescenziale</b>
L'incontro in adolescenza è mirato a informare il giovane delle implicazioni della designazione CRMS/CFSPID ed a eseguire una rivalutazione clinica generale. La consulenza può includere raccomandazioni sullo stile di vita, rischio di infertilità maschile e disturbi correlati al CFTR. I genitori sono incoraggiati a preparare il figlio alla consulenza, e la rivalutazione può essere posticipata se ritenuto necessario. Queste valutazioni sono pensate per garantire un follow-up a lungo termine, supportando una gestione mirata e una maggiore consapevolezza per il paziente e la famiglia.

Nel 2009, la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) ha creato un gruppo di esperti per sviluppare raccomandazioni sulla gestione

dei neonati con CRMS. Da allora, ulteriori studi hanno portato alla formazione, nel 2021, di un nuovo comitato composto da specialisti di fibrosi cistica e genitori di persone con CRMS/CFSPID. Questo comitato ha elaborato linee guida aggiornate, basate su evidenze, per la gestione di CRMS/CFSPID, rivolte sia agli specialisti in fibrosi cistica sia ai medici di base. Pur non affrontando direttamente la diagnosi di CRMS/CFSPID, queste linee guida basate sull'evidenza offrono indicazioni sull'uso dei test genetici e integrano le recenti raccomandazioni dell'ECFS. Il comitato ha definito le persone con CRMS/CFSPID tramite specifici valori di cloro sudorale e varianti genetiche e ha condotto una revisione sistematica delle evidenze, risultando in 30 raccomandazioni finali (Tabella 2), approvate con un consenso dell'80%, valutate secondo le definizioni della US Preventive Services Task Force (USPSTF) (Tabella 3).

**Tabella 2: Dichiarazioni di consenso raccomandate:**  
30 dichiarazioni che hanno ottenuto il consenso

	Raccomandazioni	Grado	Certezza	Percentuale consenso
<b>GENETICA</b>				
1	La CFF raccomanda che le persone con CRMS/CFSPID che hanno meno di 2 varianti che causano la malattia identificate attraverso lo screening neonatale (NBS), dovrebbero sottoporsi a sequenziamento delle regioni codificanti e <i>flanking</i> e all'analisi di delezione/duplicazione delle regioni codificanti e <i>flanking</i> degli esoni di CFTR.	B	Moderato	100%
2	La CFF raccomanda per le persone con CRMS/CFSPID di offrire selettivamente il sequenziamento completo del gene CFTR, comprese le regioni introniche, quando il genotipo CFTR risulta incompleto dopo il sequenziamento delle regioni codificanti e <i>flanking</i> e l'analisi di delezione/duplicazione.	C	Basso	100%
3	La CFF raccomanda la valutazione genetica CFTR per i genitori di persone con CRMS/CFSPID quando la determinazione della fase delle varianti CFTR (cioè, in cis o trans) potrebbe fornire informazioni sullo stato diagnostico dell'individuo confermando il modello di eredità.	A	Alto	100%
4	La CFF raccomanda di offrire la valutazione genetica CFTR per i fratelli di persone con CRMS/CFSPID.	B	Moderato	100%
5	La CFF raccomanda per le famiglie di persone con CRMS/CFSPID che i professionisti sanitari (HCP) che forniscono consulenza genetica abbiano una formazione e/o un'esperienza clinica nella fibrosi cistica (CF) e nella genetica. Un consulente genetico autorizzato o certificato dovrebbe essere accessibile alle famiglie di persone con CRMS/CFSPID per ulteriore supporto, comprese le discussioni riguardanti le future decisioni riproduttive.	B	Moderato	96,2%
<b>MONITORAGGIO</b>				
6	La CFF raccomanda che le persone con CRMS/CFSPID ricevano almeno un follow-up annuale da parte di un clinico FC e di un infermiere, con una valutazione iniziale che includa un'assistente sociale e/o un consulente di salute mentale e/o un fornitore di consulenza genetica. Un follow-up continuo da parte di assistenti sociali, consulenti di salute mentale e consulenti genetici dovrebbe far parte della cura delle persone con CRMS/CFSPID, in base alle esigenze dell'individuo e della famiglia.	B	Moderato	96,2%
7	La CFF raccomanda di ripetere il test del cloruro nel sudore per le persone con CRMS/CFSPID a 6 mesi di vita e almeno annualmente fino all'età di 8 anni.	B	Moderato	100%
8	La CFF raccomanda di offrire selettivamente colture respiratorie per la fibrosi cistica alle persone con CRMS/CFSPID ad ogni visita (almeno fino all'età di 8 anni) e come indicato clinicamente per sintomi respiratori.	C	Moderato	96,2%
9	La CFF raccomanda per le persone con CRMS/CFSPID che la misurazione della funzione esocrina (elastasi fecale-I) venga effettuata nella valutazione iniziale. Ulteriori test della EF-I possono essere forniti quando clinicamente appropriato.	B	Alto	100%
10	La CFF raccomanda di non eseguire di routine valutazioni di laboratorio, inclusi test delle vitamine liposolubili, test della funzionalità epatica, monitoraggio del glucosio e conte ematiche per persone con CRMS/CFSPID.	D	Moderato	100%
11	La CFF raccomanda di non effettuare di routine test di funzionalità polmonare (PFT), come la spirometria o il Multiple Breath Washout, per persone con CRMS/CFSPID.	D	Moderato	88,5%





12	La CFF raccomanda di non eseguire radiografie toraciche di routine per persone con CRMS/CFSPID.	D	Moderato	92,3%
<b>TRATTAMENTO</b>				
13	La CFF raccomanda per le persone con CRMS/CFSPID l'implementazione delle linee guida standard di controllo delle infezioni (IPC) della fibrosi cistica nelle strutture sanitarie e nelle situazioni in cui è probabile un contatto ravvicinato con più persone con FC o CRMS/CFSPID.	B	Moderato	92,3%
14	La CFF raccomanda di offrire selettivamente antibiotici inalatori per le persone con CRMS/CFSPID per il trattamento di Pseudomonas aeruginosa (Pa) basato su una coltura respiratoria positiva.	C	Basso	96,2%
15	La CFF raccomanda di offrire selettivamente l'uso di antibiotici orali per persone con CRMS/CFSPID e tosse prolungata inspiegabile (>2 settimane).	C	Basso	96,2%
16	La CFF raccomanda per le persone con CRMS/CFSPID e crescita adeguata che la gestione nutrizionale sia fornita sotto la direzione del medico curante (PCP).	B	Alto	100%
17	La CFF raccomanda per le persone con CRMS/CFSPID e una traiettoria discendente del percentile di peso per età o z-score (ad esempio, attraversando percentili) che lo screening e la valutazione siano forniti da un dietista con esperienza nella gestione di CRMS/CFSPID e FC.	B	Alto	100%
18	La CFF sconsiglia l'integrazione di sale per le persone con CRMS/CFSPID.	D	Moderato	100%
19	La CFF sconsiglia l'uso di vitamine liposolubili per persone con CRMS/CFSPID.	D	Moderato	100%
20	La CFF sconsiglia l'uso di routine della fisioterapia respiratoria per le persone con CRMS/CFSPID.	D	Basso	100%
21	La CFF raccomanda di offrire selettivamente l'uso della fisioterapia respiratoria per persone con CRMS/CFSPID che presentano nuovi sintomi respiratori.	C	Basso	100%
22	Il comitato delle linee guida CRMS/CFSPID sconsiglia l'uso di modulatori CFTR per persone con CRMS/CFSPID.	D	Moderato	94,4%
23	La CFF ritiene che non ci siano prove sufficienti per raccomandare a favore o contro l'uso di farmaci solitamente utilizzati per trattare i sintomi respiratori della fibrosi cistica per persone con CRMS/CFSPID.	I		80,8%
<b>PSICOSOCIALE/COMUNICAZIONE</b>				
24	La CFF raccomanda per le persone con CRMS/CFSPID che i professionisti sanitari (HCP) valutino e considerino i determinanti sociali della salute (SDOH) che possono influenzare la comprensione e l'impatto psicologico di una diagnosi di CRMS/CFSPID e adattino le comunicazioni di conseguenza.	B	Moderato	100%
25	La CFF raccomanda per le persone con CRMS/CFSPID che gli HCP adattino la comunicazione riguardante le varianti CFTR basandosi sul processo decisionale condiviso (SDM) per minimizzare le barriere psicologiche, cognitive e di altro tipo nell'elaborazione e comprensione delle informazioni genetiche.	B	Alto	100%
26	La CFF raccomanda per le persone con CRMS/CFSPID che sia fornita informazione chiara, concisa, coerente e tempestiva sull'incertezza relativa alla diagnosi di CRMS/CFSPID utilizzando strategie di comunicazione centrate sulla famiglia.	B	Moderato	96,2%
27	La CFF raccomanda per le persone con CRMS/CFSPID e le loro famiglie che sia fornita un'educazione graduale, chiara e coerente, verbale e scritta, adeguata allo sviluppo su CRMS/CFSPID al momento della diagnosi, nelle visite di follow-up e al momento della decisione riproduttiva.	B	Moderato	100%
28	La CFF raccomanda per i medici curanti (PCP) e altri HCP coinvolti nella cura di individui con CRMS/CFSPID di ricevere un'educazione accurata e aggiornata su CRMS/CFSPID, la sua gestione e il programma di screening neonatale (NBS) del loro stato.	B	Moderato	96,2%
29	La CFF raccomanda di offrire uno screening annuale per la depressione e l'ansia almeno a un caregiver principale di persone con CRMS/CFSPID.	B	Moderato	96,2%
30	La CFF raccomanda per le persone con CRMS/CFSPID di età pari o superiore a 12 anni, ancora seguite dal centro di cura per FC, che sia fornito uno screening per la depressione e l'ansia annualmente.	B	Moderato	96,2%

**Tabella 3: Raccomandazioni delle linee guida USPSTF**  
(US Preventive Services Task Force)

Grado	Definizione	Suggerimenti per la pratica
<b>A</b>	La USPSTF raccomanda la prestazione. C'è un alto grado di certezza che il beneficio netto sia sostanziale.	Offri o fornisci questa prestazione.
<b>B</b>	La USPSTF raccomanda la prestazione. C'è un alto grado di certezza che il beneficio netto sia moderato oppure una certezza moderata che il beneficio netto sia da moderato a sostanziale.	Offri o fornisci questa prestazione.
<b>C</b>	La USPSTF raccomanda di offrire o fornire selettivamente questa prestazione a singoli pazienti, in base al giudizio professionale e alle preferenze del paziente. C'è almeno una certezza moderata che il beneficio netto sia piccolo.	Offri o fornisci questa prestazione a pazienti selezionati, a seconda delle circostanze individuali.
<b>D</b>	La USPSTF sconsiglia la prestazione. C'è una certezza moderata o alta che il servizio non abbia alcun beneficio netto o che i danni superino i benefici.	Sconsiglia l'uso di questa prestazione.
<b>I</b>	La USPSTF conclude che le prove attuali sono insufficienti per valutare l'equilibrio tra benefici e rischi della prestazione. Le prove sono insufficienti, di bassa qualità o contraddittorie, e non è possibile determinare l'equilibrio tra benefici e rischi.	Leggi la sezione delle considerazioni cliniche della Dichiarazione di Raccomandazione USPSTF. Se la prestazione fosse offerta, i pazienti dovrebbero comprendere l'incertezza riguardo all'equilibrio tra benefici e rischi.

**Isabella Comello, Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Treviso**  
([isabella.comello@aulss2.veneto.it](mailto:isabella.comello@aulss2.veneto.it))

#### Linee guida di riferimento:

1. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. Cystic Fibrosis Foundation; Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sadoska KA, Robinson KA, Rock MJ, Farrell PM, Sontag MK, Rosenfeld M, Davis SD, Marshall BC, Accurso FJ. *J Pediatr.* 2009 Dec;155(6 Suppl):S106-16. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.003.
2. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, Barben J, Southern KW; ECFS Neonatal Screening Working Group. *J Cyst Fibros.* 2015 Nov;14(6):706-13. doi: 10.1016/j.jcf.2015.01.001.
3. Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). European CF Society Neonatal Screening Working Group (ECFS NSWG). Barben J, Castellani C, Munck A, et al; *J Cyst Fibros.* 2021;20(5):810-819
4. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guideline for the Management of CRMS/CFSPID. Green DM, Lahiri T, Raraigh KS, Ruiz F, Spano J, Antos N, Bonitz L, Christon L, Gregoire-Bottex M, Hale JE, Langfelder-Schwind E, La Parra Perez Á, Maguiness K, Massie J, McElroy-Barker E, McGarry ME, Mercier A, Munck A, Oliver KE, Self S, Singh K, Smiley M, Snodgrass S, Tluczek A, Tuley P, Lomas P, Wong E, Hempstead SE, Faro A, Ren CL. *Pediatrics.* 2024 May 1;153(5):e2023064657. doi: 10.1542/peds.2023-064657.



## Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guideline per la gestione dei bambini CFSPID: quali novità?

Come noto, l'ampliamento del numero di varianti genetiche ricercate allo screening neonatale ha portato ad identificare neonati con diagnosi non conclusiva. Tale condizione veniva definita come CRMS (CFTR-Related Metabolic Syndrome) negli Stati Uniti e CFSPID in Europa. Dal 2017 è utilizzata l'etichetta CRMS/CFSPID [1].

Per CRMS/CFSPID si intendono i soggetti con ipertripsinemia e (1) una concentrazione di cloro nel sudore <30 mmol/l (normale) e 2 varianti CFTR, almeno 1 delle quali con conseguenze fenotipiche incerte, o (2) una concentrazione di cloro nel sudore compresa tra 30 e 59 mmol/L (valore intermedio) e 1 o nessuna variante *CF causing*. Nella maggior parte dei casi si tratta di soggetti sani, ma una variabile percentuale (circa il 10% in Italia) riceverà una diagnosi di FC per aumento nel tempo della concentrazione di cloruro nel sudore fino a valori patologici ( $\geq 60$  mmol/L) o in presenza di sintomi multiorgano associati a FC oppure di due varianti CFTR etichettate su CFTR<sub>2</sub> come "causing" nel corso del follow up.

Negli ultimi 10 anni le conoscenze su questa popolazione sono aumentate tanto da permettere nel 2021 alla ECFS di stilare una Consensus sulla gestione dei bambini CRMS/CFSPID [2]. Rimangono però ancora molti punti aperti e di conseguenza molte differenze nella gestione.

In Italia in particolare è nota la variegata gestione dello screening neonatale tra le diverse Regioni [3] (Fig. 1), ed è stata riportata, in un recente lavoro su soggetti CFMS/CFSPID in follow up in sei centri regionali di riferimento [4], un'ampia variabilità nella valutazione e nel management di questi individui (parte dei risultati mostrati in Tab. 1).

Recentemente la Cystic Fibrosis Foundation ha pubblicato linee guida evidence-based per la gestione di questi soggetti [5]. In considerazione della variegata gestione di tali soggetti nei centri italiani e della evidente sfida che si cela dietro alla corretta valutazione degli stessi, in questo articolo abbiamo riassunto le principali raccomandazioni proposte, riassunte nei seguenti punti:

### Test Genetici

L'approfondimento del genotipo delle persone con CRMS/CFSPID è fondamentale per la corretta definizione e il monitoraggio. Inoltre, la rivalutazione genetica potrebbe portare alla riclassificazione del soggetto come affetto da FC.

- Gli individui CRMS/CFSPID dovrebbero essere sottoposti a sequenziamento del gene e ricerca di delezione/duplicazione delle regioni codificanti e delle "flanking regions" degli esoni del CFTR (Grado B).

- L'analisi genetica dei genitori dei soggetti è raccomandata per definire la presenza di varianti in cis (allele complesso) o in trans per correttamente definire il soggetto come CRMS/CFSPID (Grado A).

- Per i fratelli dovrebbe sempre essere offerta l'analisi genetica (Grado B). Nella maggior parte dei casi, può essere posticipata fino al raggiungimento di un'età tale da permettere la decisione condivisa e cosciente da parte del probando.

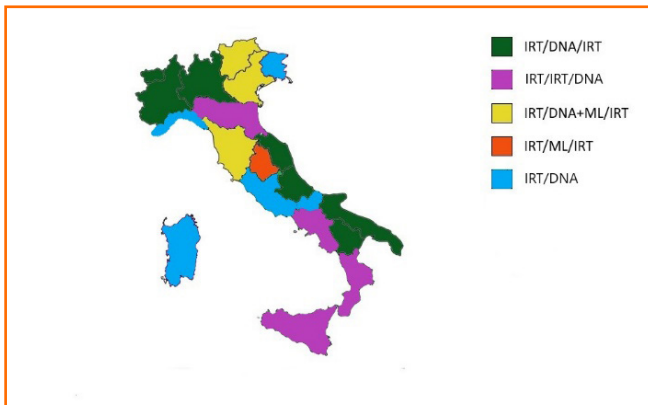
- I professionisti sanitari che forniscono consulenza genetica alle famiglie dovrebbero avere formazione o competenza clinica in FC e genetica. Un consulente genetico autorizzato o certificato dovrebbe essere accessibile alle famiglie per ulteriore supporto, incluse le discussioni riguardanti le future decisioni riproduttive (Grado B).

### Monitoraggio

L'obiettivo principale del monitoraggio dovrebbe essere quello di individuare quei pazienti che potrebbero essere riclassificati come affetti da FC e potrebbero quindi beneficiare di un follow-up più mirato.

- Dovrebbe essere garantito un follow-up annuale da parte di un clinico che si occupa di FC e di un infermiere, con una valutazione iniziale che includa un assistente sociale, uno specialista in salute mentale e/o un consulente genetico (Grado B).

- Il test del sudore dovrebbe essere ripetuto almeno annualmente fino agli 8 anni di età o qualora dovessero svilupparsi segni o sintomi sospetti per FC (Grado B). Le



**Figura 1.** Screening neonatale nelle diverse Regioni italiane, tratta da V. Terlizzi and P.M. Farrell. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2024 [3]

	Marche	Lombardia	Toscana	Center 4	Campania	Lazio
<b>Diagnostic tools performed</b>						
Chest X-rays	34.5%	55.4 %	8.2%	66.9%	63.5%	100.0%
Lung CT scan	17.2%	0.3 %	0.0%	0.7%	5.4%	0.0%
Throat swab or nasopharyngeal aspiration	79.3%	57.8 %	16.4%	71.3%	94.6%	100.0%
<b>Therapies</b>						
Salt supplementation	89.7%	45.5 %	11.5%	34.6%	10.8%	54.5%
Respiratory physiotherapy	24.1%	37.8 %	1.6%	44.1%	20.3%	54.5%

**Tabella 1.** Variabilità nella valutazione e nel management delle persone CFSPID/CRMS tra 6 centri regionali di riferimento, tratta da V. Terlizzi et al., *Journal of Cystic Fibrosis*, 2021 [4].

evidenze circa l'indicazione a proseguire questo monitoraggio dopo gli 8 anni di età sono scarse e tale punto dovrebbe essere discusso con la famiglia. I casi in cui i soggetti abbiano valori di test del sudore borderline (10 volte più a rischio di avere in seguito un test del sudore positivo) o in cui il test del sudore incrementi più di 5 mmol/L all'anno fanno eccezione: in tali pazienti la prosecuzione del monitoraggio deve essere valutata con più attenzione.

- La raccolta di un campione per coltura microbiologica dovrebbe essere effettuata ad ogni visita (almeno fino agli 8 anni) e/o in caso di sintomi respiratori (Grado C). La presenza di infezioni respiratorie da microorganismi tipici del paziente con FC (es. *Pseudomonas Aeruginosa*) è da considerarsi una caratteristica fenotipica che potrebbe supportare la diagnosi di FC, anche se una sola coltura positiva per questi germi non consente la diagnosi. Allo stesso modo la terapia eradicante dovrebbe essere discussa caso per caso.
- La valutazione routinaria della funzione polmonare con spirometria ed LCI non è raccomandata (Grado D) e dovrebbe essere considerata solo nei casi in cui vi sia un sospetto clinico di patologia respiratoria. Le stesse raccomandazioni valgono per l'esecuzione di Rx torace (Grado D). Non è stata raggiunta una consensus dell'80% per quanto riguarda l'indicazione all'esecuzione della TC torace, ma il 74% dei membri si è dichiarato a favore.
- La valutazione dell'elastasi fecale dovrebbe essere richiesta solo alla visita iniziale e in seguito solo in caso di indicazione clinica (Grado B). La maggior parte dei CRMS/CFSPID hanno una crescita normale, oltre ad avere sufficienza pancreaticata (la presenza di insufficienza pancreaticata orienta verso una diagnosi di FC). Esami ematici (comprensivi di dosaggio di vitamine liposolubili e monitoraggio glicemico) non dovrebbero essere effettuati regolarmente (Grado D), dato che ciò porterebbe ad un'ipermedicalizzazione di tali soggetti.

**Trattamento**

Le decisioni sul trattamento dovrebbero essere condivise tra il team sanitario e la famiglia, considerando i potenziali rischi e benefici.

- Non è raccomandata l'utilizzo di fisioterapia respiratoria

routinariamente,masoloincasodisintomi respiratori(GradoC).

- L'uso di farmaci, inclusi antibiotici e farmaci per la gestione dei sintomi, dovrebbe essere limitato solo ai casi in cui i benefici superino i rischi e il trattamento sia chiaramente indicato, ad esempio nei casi di tosse della durata maggiore di due settimane e/o di isolamento di *Pseudomonas Aeruginosa* (Grado C). Le misure di prevenzione e di controllo delle infezioni dovrebbero essere implementate soprattutto in quei casi in cui ci sia elevato rischio di essere a contatto con pazienti affetti da FC (Grado B).

- Non si raccomanda l'uso di supplementazione con sali e vitamine liposolubili (Grado D).

**Questioni Psicosociali e Comunicative**

L'impatto psicologico dell'incertezza associata a CRMS/CFSPID è impegnativo per le famiglie; pertanto, un supporto psicosociale adeguato è fondamentale. Dovrebbero sempre essere fornite informazioni adeguate con rassicurazione circa il progetto di cura di tale patologia.

- È fondamentale fornire informazioni e supporto adeguati alle famiglie, enfatizzando la comprensione e la gestione della condizione, nonché l'importanza di seguire il follow up presso il centro specialistico (Grado B).

- Si raccomanda di adottare un approccio centrato sulla famiglia e di tener conto dei determinanti sociali della salute, come l'accesso alle risorse e il supporto psicologico, durante la gestione delle persone con CRMS/CFSPID (Grado B).

- Ogni anno dovrebbe essere offerto uno screening per la depressione e l'ansia (Grado B) dopo i 12 anni di età per i pazienti ancora in follow-up.

Come si può notare, la maggior parte delle raccomandazioni sono di certezza da moderata a bassa a causa della bassa qualità degli studi disponibili in letteratura. Non esistono studi clinici randomizzati, ed è inverosimile che tali studi verranno effettuati in futuro, viste le implicazioni etiche che avrebbero, essendo questa una popolazione fondamentalmente sana. Pertanto, per la maggior parte dei casi, il processo decisionale condiviso con la famiglia è il punto cardine e fondamentale nella gestione di questi pazienti.

Nella tabella sottostante è riportato un riassunto delle

Age at Visit	Day of First Sweat Test	6 mo	1-8 y	9-11 y <sup>a</sup>	12 y and older <sup>a</sup>
Intervention					
Discuss diagnosis	P	P	A	A	A
Sweat test	P	P	A	C	C
FE	P	C	C	C	C
Cystic fibrosis culture	—	C	C	C	C
Assessment of variant classification in national database (eg, CFTR2)	P	P	A	A	A
Sequencing (if not done at birth)	C	C	C	C	C
Del/dup testing	C	C	C	C	C
Infection control	P	P	A	A	A
CF patient registry consent	—	P	C	C	C
Genetic counseling	P	P	C	C	C
Mental health screening of parents	P	P	A	A	A
Mental health screening of patient	—	—	C	C	A

A, annually perform; C, consider; P, perform. —, not needed at this age.

<sup>a</sup> If still being followed at CFCC.



indagini suggerite dalle linee guida durante il monitoraggio.

Comunque, la gestione dei soggetti CRMS/CFSPID resta molto variabile nei Centri di cura specialisti, come mostrato da una recente survey nazionale [6].

Nel Centro FC di Milano è stato modificato l'approccio a questi bambini in base all'ampliamento in letteratura delle conoscenze genetiche e cliniche. Attualmente si tende a seguire la consensus pubblicata da ECFS proponendo controlli annuali, con ripetizione di test del sudore ed una rivalutazione clinica, soprattutto polmonare, con TAC, LCI e spirometria ai pazienti con età maggiore di 6 anni o più spesso di 10 anni.

Non viene raccolto ad ogni visita invece un campione per la coltura microbiologica tramite aspirato nasofaringeo (metodica di scelta nel suddetto centro in assenza di capacità/possibilità di espettorare per l'analisi colturale), in assenza di sintomatologia respiratoria specifica. Infatti, la raccolta di tale campione è spesso meno accettata e ritenuta più invasiva dai pazienti e dalle famiglie. L'esecuzione delle prove di funzionalità respiratoria (spirometria ed LCI) e/o di una TC torace viene meglio accolta. L'esperienza negli anni di casi di disidratazione ipocloremica nei mesi estivi anche in pazienti con test del sudore borderline ha indotto a consigliare un'integrazione salina. Purtroppo, dal punto di visita psicosociale, non si è in grado di fornire un supporto

psicologico alle famiglie e ai pazienti con CRMS/CFSPID in linea con quanto suggerito dalle linee guida.

Nel Centro FC di Firenze i soggetti CRMS/CFSPID sono seguiti con visite semestrali, spirometria in soggetti complianti ed esecuzione del test del sudore. La consulenza genetica è sempre effettuata, in concomitanza con il prelievo ematico ai genitori dei bambini. Il tampone faringeo è la metodica utilizzata per l'analisi colturale e viene effettuato esclusivamente in presenza di sintomi sospetti per riacutizzazione respiratoria. L'LCI viene effettuato annualmente da personale qualificato. In presenza di almeno 2 valori di cloro sudorale nel range patologico viene comunicata la diagnosi di FC, indicata la necessità di supplementazione salina e proposto supporto psicologico. Non sono comunque prescritte altre terapie, quali fisioterapia respiratoria e terapie aerosoliche. La TAC torace viene effettuata dopo i 6-8 anni di età, in accordo con i genitori e al fine di valutare la presenza di bronchiectasie.

Rimane aperta e ancora in discussione, la definizione dell'età più appropriata per sospendere il follow up e/o quando ridurre la frequenza. Una proposta potrebbe essere quella di definire il timing appropriato per sospendere il follow-up con le famiglie e i pediatri di basi/medici di famiglia, con particolare attenzione a sottolineare i segni di allarme per i quali richiedere una nuova valutazione ai centri specializzati.

**Laura Claut<sup>1</sup>, Chiara Lanfranchi<sup>1</sup>, Vito Terlizzi<sup>2</sup>**

([laura.claut@policlinico.mi.it](mailto:laura.claut@policlinico.mi.it))([chiara.lanfranchi@unimi.it](mailto:chiara.lanfranchi@unimi.it))([vito.terlizzi@meyer.it](mailto:vito.terlizzi@meyer.it))

<sup>1</sup>Centro Fibrosi Cistica, Sezione Pediatrica, Clinica Pediatrica De Marchi, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>2</sup>Centro Regionale Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, IRCCS, Firenze

### Bibliografia:

1. C. L. Ren et al., "Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis," *Journal of Pediatrics*, vol. 181, pp. S45-S51.e1, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.066.
2. J. Barben et al., "Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID)," *Journal of Cystic Fibrosis*, vol. 20, no. 5, pp. 810-819, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.jcf.2020.11.006.
3. V. Terlizzi and P. M. Farrell, "Update on advances in cystic fibrosis towards a cure and implications for primary care clinicians," *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, vol. 54, no. 6, Jun. 2024, doi: 10.1016/j.cppeds.2024.101637.
4. V. Terlizzi et al., "A survey of the prevalence, management and outcome of infants with an inconclusive diagnosis following newborn bloodspot screening for cystic fibrosis (CRMS/CFSPID) in six Italian centres," *Journal of Cystic Fibrosis*, vol. 20, no. 5, pp. 828-834, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.jcf.2021.03.015.
5. D. M. Green et al., "Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guideline for the Management of CRMS/CFSPID," *Pediatrics*. 2024 May 1;153(5):e2023064657. doi: 10.1542/peds.2023-064657. PMID: 38577740.
6. V. Terlizzi, L. Claut, A. Tosco, C. Fevola, M. Ambroni, M. Calderazzo, I. Esposito, B. Fabrizzi, G. Leonetti, M. Lombardo, M. Maschio, N. Palladino, F. Pauro, G. Pisi, P. Poli, P. Ripani, M. Ros, N. Rotolo, D. Salvatore, L. Termini, P. Troiani, P. Vitullo, M. Zanda, C. Castellani. Management of children with cystic fibrosis—positive neonatal screening/CFTR-related metabolic syndrome: national real world survey. Abstract NACFC Boston 2024

## L'esperienza del Centro di Napoli

- a) Qual è la pratica corrente del proprio centro in merito alla gestione delle pazienti identificati come CRMS/CFSPID??

*Il Centro Regionale di Riferimento per la Cura della Fibrosi Cistica di Napoli-Sezione Pediatrica ha una esperienza decennale nella gestione dei bambini con CFSPID. Nella nostra casistica tutti i bambini con CFSPID appartengono al gruppo dei pazienti con test del sudore normale e due varianti del gene CFTR, di cui almeno una a significato clinico variabile/non nota. L'attuale pratica clinica si basa prevalentemente sull'utilizzo delle linee guida Europee pubblicate dal Neonatal Screening Working Group della European CF Society (ECFS). I neonati con CFSPID effettuano sequenziamento del gene CFTR, test del sudore e i test su feci per la valutazione della funzionalità pancreaticca. Alla famiglia, tramite un colloquio informativo, vengono fornite informazioni relative alla condizione di CRMS/CFSPID, ai rischi per eventuali future gravidanze, nonché suggerimenti in merito all'estensione della ricerca delle mutazioni nei parenti di primo grado. Tutti i bambini con CRMS/CFSPID iniziano un follow-up clinico-laboratoristico semestrale con percorso dedicato (controllo clinico, esami di laboratorio, test del sudore, test su feci per valutazione della funzione pancreaticca) al fine di identificare tempestivamente l'insorgenza di eventuali sintomi suggestivi di malattia. Pazienti selezionati effettuano esami radiologici quali l'Rx del torace e, ove ritenuto necessario, HRTC. In talune situazioni cliniche considerate a rischio (incremento del cloro al test del sudore a valori border-line), si suggerisce di utilizzare soluzione reidratanti orali in situazioni di stress come febbre, gastroenterite e elevate temperature ambientali.*

- b) Conosci i criteri per valutare la qualità di una LG?  
*Si. I criteri per la valutazione di una LG si basano, attualmente, sul sistema Grade che fornisce indicazioni sulla qualità delle evidenze disponibili in letteratura e sulla forza delle raccomandazioni correlata al consenso della commissione di esperti.*

- c) Le LG scelte hanno raccolto abbastanza evidenze da poter arrivare a delle raccomandazioni ben collegate a queste o si basano prevalentemente sul metodo del consenso?

*Le LG Europee del 2021 si basano su un numero limitato di lavori disponibili in letteratura prevalentemente di tipo retrospettivo. C'è da segnalare, inoltre, che le casistiche prese in esame si basano su protocolli differenti di screening neonatale che hanno una sensibilità estremamente diversa nell'identificazione dei CRMS/CFSPID con conseguenti differenze nei dati di follow-up, per esempio relativi alla percentuale di "conversione" in FC. Le più recenti linee guida della Cystic Fibrosis Foundation relative al management dei pazienti con CRMS/CFSPID hanno prodotto 30 raccomandazioni che sono state classificate utilizzando la metodologia della US*

*Preventive Services Task Force. Sono state approvate le raccomandazioni che hanno raggiunto un consenso di almeno l'80% della commissione di esperti. Come dichiarato dagli autori, sulla base dei dati disponibili in letteratura relativi a case series e studi di coorte, in assenza di studi clinici randomizzati, le raccomandazioni hanno una certezza moderata o bassa.*

- d) Come è stata fatta la scelta di una LG?  
*Relativamente alla gestione dei bambini con diagnosi di CRMS/CFSPID le linee guida disponibili in letteratura sono poche. Presso il nostro Centro la scelta di utilizzare le linee guida Europee è nata dalla necessità di uniformare quanto più possibile il follow-up di tali pazienti che diventano sempre più numerosi.*
- e) L'applicazione delle linee guida americana/europea risulta fattibile nel tuo centro  
*L'applicazione delle linee guida Europee presso il nostro Centro è complessivamente fattibile, fatta eccezione che per l'esecuzione dell'LCI, poiché al momento è necessario un aggiornamento del software per cui sono state avviate le procedure burocratiche.*
- f) Da quanto tempo sono applicate le LG?  
*L'applicazione delle linee guida Europee del 2021 è in atto da circa 3 anni presso il nostro Centro.*
- g) Avere delle linee guida da seguire semplifica la gestione dei pazienti con CRMS/CFSPID?  
*Avere delle raccomandazioni/linee guida da seguire può fornire un riferimento utile alla gestione di bambini con CRMS/CFSPID. Va sottolineato che nella pratica clinica le differenze tra i singoli casi impongono un adattamento continuo di tali linee-guida al paziente in esame che possono risultare talvolta limitanti.*
- h) Su quali aspetti diagnostici e/o terapeutici c'era la maggior disomogeneità di comportamento prima dell'applicazione della LG?  
*Prima dell'introduzione nel 2015 della designazione CFSPID, i bambini con queste caratteristiche venivano spesso etichettati come CFTR-related disorder ed avviavano, talvolta, un programma di disostruzione bronchiale, determinando una over-medicalizzazione.*
- i) Sono state messe in atto delle verifiche sull'applicabilità delle LG e sui cambiamenti indotti nella prassi assistenziale dall'introduzione delle LG? Utilizzando quali parametri da registrare per verificare se un determinato aspetto diagnostico o terapeutico è migliorato nel tempo?  
*I dati dei CRMS/CFSPID sono periodicamente monitorati per valutare l'aderenza alle linee-guida. In particolare, si valuta il numero di accessi presso il Centro di Riferimento, il ricorso all'esecuzione degli esami radiologici e la frequenza con cui viene praticato il test del sudore,*



nonché il numero di pazienti in cui la diagnosi viene “convertita” a CFTR-Related disorder e a Fibrosi Cistica e il numero di pazienti persi al follow-up.

- j) I parametri sopra indicati sono registrati con quale frequenza e quale metodo?  
I dati di tutti i controlli dei CRMS/CFSPID vengono attualmente inseriti nel RIFC (Registro Italiano Fibrosi Cistica) dopo richiesta di opportuno consenso da parte dei genitori. È possibile per tale motivo effettuare annualmente valutazioni sui dati di follow-up.
- k) Quali sono le barriere riscontrate nell'applicazione delle LG?  
Come segnalato in precedenza, attualmente presso il nostro Centro non è possibile effettuare la misura del Lung Clearance Index ai pazienti a 6 anni di vita per aggiornamento del software in corso. Nella prassi del Centro, inoltre, l'esecuzione della coltura dell'espettorato viene effettuata ad ogni controllo e non solo quando ritenuto necessario.
- l) Quali sono risultati gli aspetti più difficili da applicare e per quale ragione?  
L'aspetto più difficile da gestire è stato probabilmente

la decisione di dimettere il paziente a 6 anni. Nella nostra esperienza la possibilità di “conversione” a CFTR-Related Disorder o a FC può avvenire anche dopo i 6 anni di vita, questo nella pratica clinica rende difficile dimettere con serenità il paziente. Ad oggi, nella maggior parte di casi tendiamo a proseguire il follow-up, annuale e non semestrale, presso il Centro.

- m) Quali sono risultati gli aspetti della LG sui quali vi è stata la maggior aderenza e da cui è derivato un cambiamento positivo nella prassi assistenziale.  
Grazie all'applicazione delle linee-guida sono stati diradati i controlli clinici dei soggetti CRMS/CFSPID (eccetto in casi ritenuti a rischio di “conversione”). Sono stati inoltre ridotti i controlli radiologici, riservandoli alle situazioni cliniche ritenute a rischio. Tali cambiamenti hanno consentito di evitare una over-medicalizzazione di tali soggetti con un minor carico psicologico da parte delle famiglie.
- n) Quando è prevista una verifica della LG eventualmente per inserire nella prassi una sua versione aggiornata o una nuova?  
È attualmente in corso la valutazione dell'applicabilità nella pratica clinica delle linee-guida americane del 2024.

**Angela Sepe, Antonella Tosco, CRR Campania – Sezione Pediatrica, Napoli**  
([angela.sepe2@unina.it](mailto:angela.sepe2@unina.it)) ([antonella.tosco@unina.it](mailto:antonella.tosco@unina.it))

#### Linee guida di riferimento:

- Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. Cystic Fibrosis Foundation; Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, Rock MJ, Farrell PM, Sontag MK, Rosenfeld M, Davis SD, Marshall BC, Accurso FJ. J Pediatr. 2009 Dec;155(6 Suppl):S106-16. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.003. PMID: 19914443; PMCID: PMC6326077.
- Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, Barben J, Southern KW; ECFS Neonatal Screening Working Group. J Cyst Fibros. 2015 Nov;14(6):706-13. doi: 10.1016/j.jcf.2015.01.001. Epub 2015 Jan 24. PMID: 25630966 Free article.
- Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). European CF Society Neonatal Screening Working Group (ECFS NSWG). Barben J, Castellani C, Munck A, et al; J Cyst Fibros. 2021;20(5):810-819
- Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guideline for the Management of CRMS/CFSPID. Green DM, Lahiri T, Raraigh KS, Ruiz F, Spano J, Antos N, Bonitz L, Christon L, Gregoire-Bottex M, Hale JE, Langfelder-Schwind E, La Parra Perez Á, Maguiness K, Massie J, McElroy-Barker E, McGarry ME, Mercier A, Munck A, Oliver KE, Self S, Singh K, Smiley M, Snodgrass S, Tluczek A, Tuley P, Lomas P, Wong E, Hempstead SE, Faro A, Ren CL. Pediatrics. 2024 May 1;153(5):e2023064657. doi: 10.1542/peds.2023-064657. PMID: 38577740

# CENTRI A CONFRONTO

a cura del Comitato Scientifico e Tecnico del Registro Italiano Fibrosi Cistica

## Valutazione dello stato di accrescimento e di nutrizione nel primo anno di vita in soggetti con fibrosi cistica caratterizzati da insufficienza pancreatica e assenza di ileo da meconio: i dati del Registro Italiano Fibrosi Cistica 2018-2023

Per questo numero di Orizzonti il Comitato Scientifico ha concordato di approfondire la situazione nutrizionale dei soggetti con Fibrosi Cistica (FC) italiani nel primo anno di vita: infatti, il report 2021-2022 dimostra, nel primo anno di vita, un aumento della percentuale di bambini con l'indicatore "z-score centile del Peso/ lunghezza" inferiore al 10°. Tra il 2021 e il 2022, nella fascia d'età 0-6 mesi, la percentuale aumenta dal 36% al 62%, mentre nella fascia d'età 7-12 mesi dal 30 al 45% (Figura 15, pag. 27 del report 2021-2022) (1).

Recentemente i farmaci modulatori più efficaci sono stati resi disponibili per fasce d'età superiori ai 2 anni (vista la recente approvazione della FDA per Elezacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, (ETI) nei soggetti con età compresa fra i 2 e i 5 anni); inoltre, cominciano a essere pubblicate preliminari esperienze dell'utilizzo di modulatori per il gene CFTR (Ivacaftor) nei primi tre mesi di vita (2). Risulta pertanto fondamentale valutare la situazione nutrizionale nel primo anno di vita per evidenziare eventuali miglioramenti, in prospettiva dell'impiego di farmaci modulatori in questa fascia di età.

I dati del RIFC mostrano che più del 60% dei pazienti in Italia riceve la diagnosi entro i primi 12 mesi di vita, e che l'età mediana alla diagnosi dei nati nell'ultimo anno è pari a 2,5 mesi; questa descritta dovrebbe essere la situazione più favorevole alla normale crescita nei lattanti FC.

Una precedente valutazione della crescita fra 0 e 12 mesi nei soggetti presenti nel RIFC (condotta nell'anno 2018, sui soggetti nati negli anni 2011-2017) aveva dimostrato che i maggiori fattori di rischio per la malnutrizione, nei primi due anni di vita, erano la presenza di *ileo da meconio* e lo stato di *insufficienza pancreatica* (3). Tale analisi aveva inoltre mostrato un miglioramento della situazione nutrizionale fra due coorti valutate: quella nata negli anni 2011-2012 presentava, nella fascia d'età 18-24 mesi, uno z-score mediano più basso rispetto alla coorte 2014-2015 sia per la lunghezza per età ( $p = 0.003$ ) che per il peso per età ( $p = 0.0014$ ).

Questo breve articolo ha l'obiettivo di valutare la situazione nutrizionale nel primo anno di vita dei soli soggetti con insufficienza pancreatica e senza ileo da meconio, inclusi nel RIFC negli anni 2018-2023, cercando di rispondere ai seguenti quesiti:

- ✓ differenze rispetto al sesso;
- ✓ diagnosi e presa in carico entro il primo mese di vita come fattore protettivo rispetto alla scarsa crescita;
- ✓ differenze nella crescita dei lattanti fra i diversi centri regionali di riferimento (CRR) e servizi di supporto (SS) per la fibrosi cistica.

### Metodi

Sono stati utilizzati i dati dei soggetti con diagnosi di FC di età inferiore ai 12 mesi, presenti nei database (DB) del RIFC negli anni 2018-2023 e nati negli stessi anni. Dopo aver escluso i neonati che avevano presentato ileo da meconio e i neonati con sufficienza pancreatica, sono stati valutati i rimanenti soggetti con insufficienza pancreatica.

Sono stati valutati i seguenti indicatori: centili di peso per età, lunghezza per età, peso per lunghezza in soggetti appartenenti alle seguenti classi di età [0-90] giorni, [90-180] giorni, [180-365] giorni presenti nei Database del RIFC degli anni 2018-2023. È stato inoltre valutata la percentuale di

soggetti con indicatore Peso/Lunghezza inferiore o uguale al 10°centile, nelle stesse classi d'età.

Le variabili valutate sono sesso (M/F), età alla diagnosi ( $\leq$  o  $>$  a un mese di vita) e centro FC di presa in carico per il paziente.

### Risultati

Nei DB del RIFC valutati sono presenti in totale 365 soggetti: sono stati quindi esclusi 55 soggetti, pari al 15% della casistica, che avevano presentato ileo da meconio e 129 soggetti, il 35% della casistica, con sufficienza pancreatica. Sono stati quindi valutati gli indicatori di crescita e nutrizione in un totale di 181





soggetti di età compresa fra 0 e 365 giorni (50% del totale).

Per 164 bambini si dispone del valore dell'indicatore Peso/Lunghezza (P/L), i dati sono presentati nella Tabella 1. Il valore del 10° centile di questo indicatore è considerato il *cut-off* per un soddisfacente stato nutrizionale per l'età 0-2 anni. 57/164 (34.7%) bambini hanno un P/L inferiore o uguale al 10° centile. Se per la prima fascia d'età [0-90 giorni] è ragionevole pensare che l'inizio recente della terapia sostitutiva dell'insufficienza pancreatica non abbia ancora ottenuto un miglioramento nei neonati sottopeso (il 40% circa della casistica, come si vede nella Tabella 1), la percentuale di bambini con indicatore ≤10° centile non scende mai sotto il 30% nelle due fasce d'età successive. Nella Tabella 1a è riportata la distribuzione per sesso.

**Tabella 1. Distribuzione per classe d'età del centile Peso/Lunghezza**

Classi d'età	Peso / Lunghezza (percentile)		tot.
	≤10° n (%)	>10° n (%)	
[0 to 90] giorni	10 (40%)	15 (60%)	25
[90 to 180] giorni	17 (31.5%)	37 (68.5%)	54
[180 to 365] giorni	30 (35.3%)	55 (64.7%)	85
tot.	57 (34.8)	107 (65.4%)	164

**Tabella 1a. Distribuzione del sesso per classi di età relativamente al peso per lunghezza in centili**

Sesso per classe di età	Peso per Lunghezza (centile)		P
	≤10° n (%)	>10° n (%)	
<b>[0 - 90] giorni</b>			
Sesso			1.00
Femmine	6 (37.50)	10 (62.50)	
Maschi	4 (44.44)	5 (55.56)	
<b>[90 - 180] giorni</b>			
Sesso			0.74
Femmine	7 (29.17)	17 (70.83)	
Maschio	10 (33.33)	20 (66.67)	
<b>[180 - 365] giorni</b>			
Sesso			0.63
Femmine	18 (37.50)	30 (62.50)	
Maschi	12 (32.43)	25 (67.57)	

Per 174 bambini si dispone del valore dell'indicatore Peso/ Età (P/E), i dati sono presentati nella Tabella 2. Nel primo anno di vita, ben 97 bambini (55.7%) presentano un P/E inferiore o uguale al 10° centile. In tutte le fasce d'età tale percentuale è superiore al 50%.

**Tabella 2. Distribuzione del sesso per classi di età relativamente al peso per età in centili**

Sesso per classe di età	Peso per Età (centile)		P
	≤10° n (%)	>10° n (%)	
<b>[0 to 90] giorni</b>			
Sesso			0.44
Femmine	10 (58.82)	7 (41.18)	
Maschi	4 (40.00)	6 (60.00)	
<b>[90 to 180] giorni</b>			
Sesso			0.11
Femmine	11 (42.31)	15 (57.69)	
Maschi	21 (63.64)	12 (36.36)	
<b>[180 to 365] giorni</b>			
Sesso			0.53
Femmine	31 (60.78)	20 (30.22)	
Maschi	20 (54.05)	17 (45.95)	

Per 155 bambini si dispone dell'indicatore Lunghezza/Età (L/E), i dati sono presentati nella Tabella 3. La percentuale di bambini con L/E inferiore al 10° centile passa dal 61.5% nella fascia d'età [0-90], al 45.5% fra i [90-180] giorni, al 28.2% fra i 180-365 giorni.

**Tabella 3. Distribuzione del sesso per classi di età relativamente alla lunghezza per età in centili**

Sesso per classe di età	Lunghezza per Età (centile)		P
	≤10° n (%)	>10° n (%)	
<b>[0 to 90] giorni</b>			
Sesso			0.69
Femmine	11 (64.71)	6 (35.29)	
Maschi	5 (55.56)	4 (44.44)	
<b>[90 to 180] giorni</b>			
Sesso			0.03
Femmine	5 (20.83)	19 (79.17)	
Maschi	15 (50.00)	15 (50.00)	
<b>[180 to 365] giorni</b>			
Sesso			0.94
Femmine	14 (28.57)	35 (71.43)	
Maschi	10 (27.78)	26 (72.22)	

L'unica differenza rilevante evidenziata rispetto al sesso è nella fascia d'età 90-180 giorni, per l'indicatore L/E: la percentuale di bambine che presentano una crescita in lunghezza adeguata (79%) è più alta rispetto alla percentuale dei maschi (50%), (p=0.03).

Abbiamo poi valutato se una diagnosi particolarmente precoce (entro il primo mese di vita) proteggesse dalla scarsa crescita nel primo anno di vita, ma non si è osservata differenza nella distribuzione di bambini con indicatore P/L inferiore o uguale al 10° centile rispetto all'età alla diagnosi (tabella 4). Abbiamo inoltre osservato che non vi sono differenze fra i due sessi rispetto alla diagnosi entro il primo mese di vita o successivamente.

**Tabella 4. Distribuzione del peso per lunghezza in centili per classi di età relativamente all'età alla diagnosi entro il primo mese di vita**

Peso per Lunghezza(percentile) per classe di età	Età alla diagnosi (mese)		P
	≤1 mese n (%)	>1 mese n (%)	
<b>[0 to 90] giorni</b>			
Peso per Lunghezza			1.00
≤ 10°	6 (60.00)	4 (40.00)	
> 10°	8 (53.33)	7 (46.67)	
<b>[90 to 180] giorni</b>			
Peso per Lunghezza			0.89
≤ 10°	10 (58.82)	7 (41.18)	
> 10°	21 (56.76)	16 (43.24)	
<b>[180 to 365] giorni</b>			
Peso per Lunghezza			0.31
≤ 10°	12 (40.00)	18 (60.00)	
> 10°	16 (29.09)	39 (70.91)	

Nelle Tabelle 5, 6 e 7 sono rispettivamente presentati i centili medi di P/E, L/E e P/L nelle tre fasce d'età e rispetto al sesso. In ogni tabella le variabili non mostrano differenze rilevanti.

Il centile medio di P/E resta sempre al di sotto del 25° centile (range 3.39- 37.60) per i due sessi, mentre il centile medio di L/E è poco più alto e, nella classe di età [90-180], mostra una crescita in lunghezza migliore per le bambine.

**Tabella 5.** Differenze tra il sesso dei parametri indicati secondo la classe di età (0 – 90) giorni

Parametro	(0 – 90) giorni			p
	Femmine Media±DS (95%CI)	Maschi Media±SD (95%CI)	Delta Media <sub>diff</sub> ±DS (95%CI)	
Peso per Età (ctl)	12.83±18.36 (3.39 to 22.27)	22.36±21.31 (7.12 to 37.60)	-9.53±19.47 (-25.51 to 6.45)	0.23
Lunghezza per Età (ctl)	16.89±24.47 (4.31 to 29.47)	31.53±36.32 (3.62 to 59.45)	-14.64±28.96 (-39.28 to 10.00)	0.23
Peso per Lunghezza (ctl)	35.44±34.55 (17.02 to 53.85)	31.04±36.45 (3.02 to 59.06)	4.39±35.23 (-25.97 to 34.75)	0.77

Abbreviazione: ctl – centile, DS – Deviazione standard

**Tabella 6.** Differenze tra il sesso dei parametri indicati secondo la classe di età (90 – 180) giorni

Parametro	(90 – 180) giorni			p
	Femmine Media±DS (95%CI)	Maschi Media±SD (95%CI)	Delta Media <sub>diff</sub> ±DS (95%CI)	
Peso per Età (ctl)	22.14±23.68 (12.57 to 31.71)	11.80±16.85 (5.82 to 17.77)	10.34±20.14 (-0.23 to 20.92)	0.06
Lunghezza per Età (ctl)	32.61±26.19 (21.55 to 43.67)	18.33±22.44 (9.95 to 26.71)	14.28±24.17 (0.99 to 27.56)	<b>0.036</b>
Peso per Lunghezza (ctl)	31.87±27.16 (20.40 to 43.34)	32.48±28.67 (21.78 to 43.18)	-0.61±28.01 (-16.00 to 14.78)	0.94

Abbreviazione: ctl – centile

**Tabella 7.** Differenze tra il sesso dei parametri indicati secondo la classe di età (180 – 365) giorni

Parametro	(180 – 365) giorni			p
	Femmine Media±DS (95%CI)	Maschi Media±SD (95%CI)	Delta Media <sub>diff</sub> ±DS (95%CI)	
Peso per Età (ctl)	18.61±25.17 (11.53 to 25.69)	15.36±16.92 (9.72 to 21.00)	3.25±22.09 (-5.67 to 12.18)	0.47
Lunghezza per Età (ctl)	31.36±28.22 (23.26 to 39.47)	30.56±25.38 (21.97 to 39.15)	0.81±27.06 (-11.01 to 12.62)	0.89
Peso per Lunghezza (ctl)	31.90±31.80 (22.66 to 41.13)	32.98±29.32 (23.20 to 42.76)	-1.09±30.75 (-14.47 to 12.30)	0.87

Abbreviazione: ctl – centile

I soggetti inclusi nel presente studio (N=365, età 0-12 mesi) sono seguiti da ventitré diversi Centri FC (Centri Regionali di Riferimento e Servizi di Supporto); nove centri hanno seguito da 1 a 10 bambini (in totale 49 soggetti), undici centri da 11 a 26 bambini (in totale 188 soggetti) e tre centri da 35 a 55 (in totale 128).

Nella tabella 8 sono riportati i soggetti sotto l'anno di vita presi in carico presso i tre gruppi di CRR e SS; per ciascuno dei gruppi si riporta anche la numerosità dei bambini con insufficienza pancreatica (IP), e la numerosità e la relativa percentuale dei bambini con indicatore P/L inferiore al 10° centile rispetto al numero totale dei bambini seguiti e al numero dei bambini con insufficienza pancreatica (IP).

**Tabella 8.** Confronto fra i tre gruppi di CRR/SS rispetto alla numerosità dei pazienti seguiti

CRR/SS	Totale casistica	IP	P/L ≤10°	% Totale	% IP
Nr. 9, da 1 a 10 paz.	49	23	7	14.3	30.4
Nr. 11, da 11 a 26 paz.	188	91	31	16.5	34.1
Nr. 3, da 35 a 55 paz.	128	66	18	14.1	27.3
23 CRR/SS	365	180	56	15.3	31.1

Abbreviazione: CRR Centro Regionale di Riferimento; SS Servizio di Supporto

**Commento ai dati**

L'analisi dei dati di crescita di 181 bambini di età inferiore all'anno di vita, nati negli anni 2018-2023, con insufficienza pancreatica, dimostra che un paziente su 3 presenta un valore di P/L inferiore o uguale al 10° centile. Non si sono osservate differenze fra maschi e femmine, né rispetto all'età alla diagnosi inferiore al mese di vita.

Si è osservata una unica differenza tra sessi: l'indicatore L/E < al 10° centile, nella fascia d'età 90-180 giorni risultato minore nelle bambine (p=0.03).

Non si sono osservate differenze nella percentuale di bambini con scarsa crescita nei diversi CRR/SS, raggruppati per numerosità di pazienti seguiti.

In conclusione, nel primo anno di vita il 30% dei bambini italiani con FC, con insufficienza pancreatica, non presenta una crescita soddisfacente: questi dati, se da una parte devono essere monitorati nel loro successivo anno di vita, dall'altra richiedono una riflessione da parte dei pediatri e una valutazione delle eventuali strategie da mettere in atto per garantire al maggior numero di bambini una crescita soddisfacente anche nei primi anni di vita.

Inoltre, questi dati possono far sorgere altre domande, a cui dare risposta con studi clinici *ad hoc*, come, per esempio, valutare se la presenza di un/una dietista dedicato/a nel CRR/SS, l'etnia o la provenienza geografica della famiglia di origine, o lo stato socioeconomico non buono, possano essere fattori di rischio per scarsa crescita nel primo anno di vita.

**Padoan R, Salvatore M, Pierannunzio D, Amato A, Campagna G per i Comitati Scientifico e Tecnico del RIFC**  
([info@registroitalianofibrosicistica.it](mailto:info@registroitalianofibrosicistica.it))

**Bibliografia**

1. Campagna G, et Gruppo di lavoro RIFC. Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). Rapporto 2021-2022 [Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR). Report 2021-2022]. Epidemiol Prev. 2024 Mar-Apr;48(2 Suppl 2):1-41.
2. McNally P. et al VX15-770-124 Study Group. Safety and efficacy of ivacaftor in infants aged 1 to less than 4 months with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2024 May;23(3):429-435.
3. Giordani B. et al. Valutazione dello stato nutrizionale in soggetti FC da 0 a 2 anni di età (dati del Registro Italiano), XV meeting SIFC, Rimini, 3-4 maggio 2019

**Per saperne di più:**

Wilschanski M, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. Clin Nutr. 2024 Feb;43(2):413-445

# SAPER FARE

## SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli



Cari lettori nel corso dei 3 numeri di Orizzonti FC per l'anno 2024 la Rubrica "Saper Fare" si occuperà di Salute Mentale in Fibrosi Cistica (FC). I temi trattati nel corso dell'anno saranno curati dal Gruppo Professionale Psicologi di SIFC.

La salute mentale dei pazienti FC è un tema centrale soprattutto alla luce delle evidenze che stanno emergendo dall'impiego dei nuovi farmaci modulatori (molecole che agiscono ripristinando, almeno in parte, la funzione della proteina CFTR, che risulta compromessa o assente nei malati FC).

Nel primo articolo il Dr. Riccardo Ciprandi, Psicologo e Psicoterapeuta presso il Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e la Cura della Fibrosi Cistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova e Coordinatore del Gruppo Professionale Psicologi di SIFC, ha descritto gli effetti di questa nuova classe di farmaci sulla salute mentale dei pazienti FC. A fronte di tanti benefici clinici (miglioramento della funzione respiratoria, diminuzione del numero e della durata delle ospedalizzazioni e dei trattamenti antibiotici per via endovenosa) e del benessere generale percepito, si stanno registrando anche effetti avversi sulla salute mentale.

Nel secondo articolo si approfondirà il tema della gestione degli eventi avversi sulla salute mentale, correlati al trattamento con ETI. Nell'ultimo articolo si tratterà la salute mentale nei pazienti pediatrici in trattamento coi modulatori.

Questo articolo conclude il ciclo dedicato alla "Salute Mentale in FC". La Dr.ssa Sonia Graziano, Coordinatore del Gruppo Salute Mentale della Società Europea Fibrosi Cistica ci parlerà della salute mentale in un gruppo particolare di pazienti pediatrici, ovvero coloro che sono in trattamento con i farmaci modulatori del CFTR.

Natalia Cirilli

## LA SALUTE MENTALE NEI PAZIENTI PEDIATRICI IN TRATTAMENTO CON I MODULATORI

Nei due precedenti articoli di Orizzonti FC 2024, è stata trattata la salute mentale nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC) in relazione al trattamento con i nuovi farmaci modulatori della proteina CFTR, ossia ETI (Elexafactor/Tezacaftor/Ivacaftor), e la relativa gestione nel caso di possibili effetti collaterali. La discussione a riguardo è stata basata sulla letteratura disponibile in merito ad osservazioni condotte su soggetti adulti con FC, mentre non è stata trattata la casistica pediatrica. Questo perché, ad oggi, disponiamo di un numero ridotto di studi specifici, che hanno coinvolto bambini in età pre-scolare e scolare in trattamento con ETI. In primis, bisogna sottolineare che, solo recentemente, in molti Paesi del Mondo la terapia con il nuovo modulatore è stata estesa ai pazienti di età inferiore ai 12 anni e che in molte nazioni, inclusa l'Italia, siamo in attesa dell'estensione del farmaco ai bambini di età inferiore ai 6 anni. A tale aspetto va aggiunto che la valutazione standardizzata e sistematica con strumenti validi è più complessa nei piccoli pazienti rispetto agli adolescenti e adulti per motivazioni associate all'età (es. ridotte capacità di riconoscimento e verbalizzazione dei vissuti emotivi, minore presenza di strumenti specifici).

In questa cornice, nei bambini, l'esordio o il peggioramento di condizioni relative alla salute mentale o la comparsa di effetti collaterali neuropsichiatrici/neuropsicologici associati all'avvio della terapia con ETI, o derivante dalla prosecuzione nel tempo di farmaci modulatori non è di così semplice rilevazione. Inoltre, i fattori coinvolti, così come anche per i soggetti adolescenti e adulti, possono essere molteplici e intercettare in maniera specifica l'eziopatogenesi di una condizione clinica correlata a ETI, può risultare complesso.

Anzitutto, l'osservazione clinica delle caratteristiche psichiche e comportamentali del bambino, nonché una approfondita raccolta dei dati anamnestici, da parte dei medici e psicologi del team FC, rappresenta un primo valido strumento di analisi. Sappiamo, però, che è fondamentale avvalersi di metodi di valutazione standardizzati e validati per effettuare al meglio tale indagine.

Iniziamo ad addentrarci in questo aspetto considerando alcuni dati di letteratura scientifica relativi alla valutazione degli esiti di assunzione di ETI in età evolutiva. Uno studio condotto in Francia, da Sermet-Gaudelus e collaboratori I, ha coinvolto circa 200 soggetti di età pre-scolare (2-5 anni) afferenti a 34 Centri FC pediatrici. È stata effettuata una valutazione prima dell'avvio del nuovo modulatore e successivamente ad un mese e tre mesi. Anche i genitori sono stati coinvolti attraverso la compilazione di un questionario sugli effetti avversi dal punto di vista comportamentale e delle difficoltà del sonno. Dopo 1 mese dall'avvio di ETI, sono state rilevate difficoltà nelle seguenti aree: sonno (49%), attenzione/iperattività, (33%), irritabilità (17%), tristezza

(11%), e ideazione suicidaria in una percentuale molto ridotta (1%). Le problematiche di sonno e comportamentali sono state osservate nella prima settimana di trattamento con ETI e si sono mantenute per 3 mesi dall'avvio in 58 bambini dei 93 (62%). Interessante è risultato il dato per cui l'85% non ha riportato difficoltà comportamentali o nel sonno documentate in precedenza. È stata riscontrata un'immediata risoluzione della sintomatologia manifestata con la riduzione del dosaggio della terapia (dimezzata) in 4 dei 93 bambini (4%) e con l'interruzione dell'assunzione del farmaco in due soggetti (2%).

In uno studio<sup>2</sup> condotto in Australia che ha coinvolto 31 adolescenti (10-18 anni) è stato osservato lo sviluppo di sintomi ansioso/depressivi e difficoltà nel sonno nel 10% dei pazienti rispettivamente a 6 mesi dall'avvio di ETI. In 20 dei soggetti coinvolti valutati con punteggi abbinati di ansia e depressione, il 50% è rimasto in un range normale; il 40% si è mantenuto, invece, entro range elevati per ansia e depressione, e di questo gruppo 3 hanno manifestato un aumento della gravità dei sintomi, e 2 hanno sviluppato un esordio di problemi dell'umore, in conseguenza dell'inizio del trattamento con ETI. Per quanto concerne i disturbi del sonno, 6 soggetti hanno mantenuto punteggi entro i range di normalità pre e post avvio di ETI, mentre 13 hanno riportato una persistenza di pregresse problematiche del sonno, e 2 hanno sviluppato insorgenza di problemi a riguardo, in seguito all'avvio del trattamento. Da segnalare, infine, che nessun soggetto adolescente partecipante allo studio ha riportato risoluzione di disturbi del sonno post terapia ETI.

Al contrario una ricerca<sup>3</sup> condotta sempre in Australia su 149 bambini e adolescenti non ha evidenziato significativi cambiamenti nella salute mentale e nella qualità del sonno ad un mese dall'avvio del nuovo modulatore. Al contempo sono stati individuati sintomi neuropsichiatrici nel 12% dei soggetti.

I risultati contrastanti, e soprattutto il numero ridotto di ricerche in questo campo, ci portano a riflettere sulla necessità di implementare studi sistematici che possano rilevare in modo accurato e sistematico la salute mentale nei pazienti che hanno un'età inferiore ai 12 anni. Questi risultati, per quanto esigui, evidenziano l'importanza di effettuare valutazioni con follow-up a lungo termine per determinare se questi eventi avversi possano persistere e se possano influenzare il neurosviluppo. Occorre dunque prestare particolare attenzione riguardo il potenziale effetto sulla salute mentale e possibili effetti collaterali nella popolazione pediatrica, la fascia di età maggiormente da attenzionare, in tal senso, per lo sviluppo del cervello. Comprendere i meccanismi neurobiologici di ETI è cruciale, sia per identificare quali pazienti potrebbero sperimentare effetti avversi specifici, ma anche per sviluppare strategie adeguate per controllare e trattare tali effetti, mantenendo l'efficacia clinica del farmaco\*. Disponiamo di linee guida per gli adolescenti e adulti<sup>8</sup>, ma al momento non disponiamo di linee guida specifiche per l'età evolutiva. Si è resa pertanto necessaria la messa a punto di un progetto ad hoc con l'obiettivo principale di individuare un protocollo valido ed internazionalmente condiviso per la valutazione sistematica dei pazienti con fibrosi cistica che abbiano un'età inferiore ai 12 anni. Si tratta dello studio TIDES 2.0 (International Depression/Anxiety Epidemiological Study – 2.0) recentemente finanziato dalla Fondazione Americana per la Fibrosi Cistica (CFF), che coinvolgerà 600 partecipanti (300 bambini di età compresa tra 18 mesi e 5 anni e 300 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni). Saranno coinvolti 16 centri FC negli Stati Uniti. I membri appartenenti alle commissioni di tutela della salute mentale che fanno capo alla società americana (CFF) e alla società europea (ECFS) stanno lavorando per poter estendere lo studio in Europa.

\* È riconosciuto che ETI oltrepassi la barriera ematoencefalica, dunque i sintomi osservati potrebbero essere associati alla modulazione del farmaco sul trasporto del cloro dipendente dalla proteina CFTR nel cervello. Quest'ultima è ampiamente espressa a livello cerebrale, tra cui le aree dell'ipotalamo e dell'ippocampo, coinvolgendo il sonno, l'emotività, la memoria e l'apprendimento<sup>4</sup>.

Inoltre, ETI potrebbe alterare anche l'asse intestino-cervello, con implicazioni sulla disbiosi intestinale ed aumento dell'attività a livello dei recettori del glutammato<sup>5,6</sup>. Infine ivacaftor e i suoi metaboliti impattano vari recettori coinvolti nei processi emotivi, compreso il recettore  $\delta$ -oppioide, la serotonina (5-idrossitriptamina; 5-HT), i recettori 5-HT<sub>2C</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>, la cui disfunzione è collegata ad ansia, depressione e ideazione suicidaria, come identificato in vitro<sup>7</sup>. In particolare, non risulta chiaro come evidenziato dalla letteratura ad oggi disponibile, se questi meccanismi conducano verso effetti benefici o nocivi relativamente ai circuiti cerebrali.

**Riccardo Ciprandi, Coordinatore del Gruppo Professionale Psicologi della SIFC**  
(riccardociprandi@gaslini.org)

**Sonia Graziano, Coordinatore del Gruppo Salute Mentale della ECFS**  
(sonia.graziano@opbg.net)

### Bibliografia di riferimento:

1. Sermet-Gaudelus, I., Benaboud, S., Bui, S., Bihoué, T., Gautier, et al. (2024). Behavioural and sleep issues after initiation of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in preschool-age children with cystic fibrosis. *The Lancet*, 404(10448), 117-120.
2. Pham, H., Vandeleur, M., Mainzer, R. M., Ranganathan, S. (2024). Mental health, sleep, and respiratory health after initiating elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 59(10), 2606-2613.
3. Douglas T, Deery M, Kimball H, Cobham VE, Panochini S, et al. (2024). Mental health, behaviour and sleep quality in children 6-11 years before and after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor initiation. *J Cyst Fibros.*; 25:S1569-1993(24)01795-8.
4. Guo Y, Su M, McNutt MA, Gu J. (2009) Expression and distribution of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in neurons of the human brain. *J Histochem Cytochem*; 57: 1113–20



5. VanElzakker MB, Tillman EM, Yonker LM, Ratai EM, Georgiopoulos AM. (2023). Neuropsychiatric adverse effects from CFTR modulators deserve a serious research effort. *Curr Opin Pulm Med*; 29: 603–09
6. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. (2023). Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*; 90: 104527.
7. Schneider EK, McQuade RM, Carbone VC, et al. (2018). The potentially beneficial central nervous system activity profile of ivacaftor and its metabolites. *ERJ Open Res*; 4: 00127–2017
8. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, Marshall B, Sabadosa KA, Elborn S; International Committee on Mental Health; EPOS Trial Study Group. (2016). International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax*. Jan;71(1):26-34. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207488.

# CASO CLINICO

a cura di: M. Ros

## CASO CLINICO N. 48: LE BUGIE HANNO LE GAMBE CORTE...

I, età 8 anni, è una paziente affetta da FC con insufficienza pancreatica (genotipo: F508del/NI 303K), diagnosticata mediante screening neonatale. Il quadro clinico è caratterizzato da frequenti riacutizzazioni respiratorie sin dai primi anni di vita, talvolta richiedenti ospedalizzazione, broncopneumopatia cronica bronchiectasica con infezione intermittente da *Staphylococcus Aureus*, alterata tolleranza glicidica.

All'età di 7 anni la piccola iniziava terapia con ETI, con rapida riduzione del numero di riacutizzazioni respiratorie, riduzione dell'espettorazione spontanea e durante la fisioterapia respiratoria e miglioramento della funzione polmonare. La famiglia dichiarava di attenersi al seguente programma di terapia disostruente prescritto: aerosolterapia con soluzione ipertonica al 6% (1/die); dornase alfa (1/die); PEP MASK (2/die). Dopo un anno di trattamento l'HRTC mostrava un quadro stazionario rispetto all'anno precedente e il quadro spirometrico mostrava: ppFEV1: 136% (a T0: 103%), ppMMEF25/75: 128% (a T0: 121%).

All'età di 8 anni, per la comparsa di febbre e tosse produttiva la piccola praticava terapia antibiotica orale a domicilio, senza modifiche del programma di fisioterapia respiratoria. Si registrava una iniziale risposta clinica sebbene, alla sospensione della terapia antibiotica si osservava ricomparsa di febbre e tosse. Per tale motivo giungeva a ricovero e praticava radiografia del torace che mostrava atelettasia totale del lobo superiore destro (fig. 1A), documentata anche dall'ecografia polmonare, effettuata al letto della paziente. Il quadro spirometrico mostrava un decremento del MMEF 25/75 % e del FEV1% del 25% e del 6%, rispettivamente. All'approfondimento anamnestico emergeva che negli ultimi mesi la piccola, per il percepito benessere clinico, per la difficoltà all'espettorazione durante le sedute di disostruzione bronchiale, aveva mostrato una ridotta aderenza al programma terapeutico.

Alla luce del quadro radiologico e dell'ultima indagine microbiologica, che mostrava positività per *Staphylococcus Aureus* ed *Haemophilus Influenzae*, si iniziavano terapia antibiotica endovenosa con Meropenem e Trimetropim-Sulfometossazolo e terapia steroidea sistemica. Veniva, inoltre, modificato il programma di disostruzione bronchiale con introduzione della Ventilazione Percussiva Intermittente (IPV) (Frequenza 230 cicli/min; Pressione vie aeree 12 cm H<sub>2</sub>O), che appariva ben tollerata ed associata ad una immediata mobilizzazione delle secrezioni, documentata anche al bilancio fonoscoltorico effettuato dal fisioterapista al letto della paziente. Nel corso della degenza si osservavano risoluzione della febbre e della sintomatologia respiratoria, nonché un progressivo miglioramento dei parametri spirometrici che, tuttavia non ritornavano ai valori precedenti. L'ecografia polmonare mostrava una progressiva riduzione dell'area atelettasica. Dopo circa 10 giorni di trattamento si assisteva ad una completa risoluzione dell'atelettasia al controllo radiologico (fig. 1 B). La piccola veniva dimessa con il seguente schema di aerosolterapia e di disostruzione bronchiale: soluzione ipertonica al 6% ed IPV (1/die); dornase alfa e PEP MASK (1/die). L'esito dell'esame colturale dell'espettorato eseguito all'ingresso mostrava presenza di flora non patogena. Alla dimissione, si programmavano controlli ambulatoriali ravvicinati al fine di monitorare la funzione respiratoria e l'aderenza alla terapia prescritta.



**Fig 1A.** Radiografia del Torace a tempo 0: Atelettasia del lobo superiore destro



**Fig 1B.** Radiografia del Torace dopo 10 giorni: risoluzione completa

**Quesito clinico:** Nel caso che abbiamo illustrato quale iter diagnostico-terapeutico avreste intrapreso? Si possono individuare fattori di rischio per l'insorgenza di atelettasia in una paziente in età scolare in trattamento con ETI?

**Il quesito, che propone un confronto tra gli specialisti FC, può avere una o più risposte esatte. Il caso sarà riproposto sul sito web e ciò consentirà di visualizzare la percentuale di votanti per ogni risposta prescelta. Barrare perciò una o più risposte tra quelle di seguito indicate e considerate corrette.**

1. Nel corso del ricovero ospedaliero sarebbe stato opportuno eseguire broncoscopia per trattare l'atelettasia e per una valutazione microbiologica su BAL.
2. La terapia antibiotica, corticosteroidica sistemica associata alla modifica del programma di disostruzione bronchiale sono stati sufficienti per determinar la risoluzione del quadro clinico e radiologico senza necessità di ricorso ad esami invasivi.
3. Il caso non descrive il danno anatomico polmonare. La presenza di bronchiectasie, il loro grado, una eventuale retrazione dei lobi avrebbe potuto categorizzare la paziente come a rischio di esacerbazioni, anche con complicanze come l'atelettasia. La terapia con ETI riduce le esacerbazioni sintomatiche ma non la componente infettiva e perciò è giusto mantenere un atteggiamento prudente, come quello prescritto, che ha previsto la continuazione della terapia inalatoria e della fisioterapia drenante le secrezioni. Al fine di confermare l'atelettasia riscontrata all'Rx del torace era necessario ripetere HRTC, sebbene effettuata pochi mesi prima.
4. L'ecografia polmonare al letto della paziente ha permesso per questo caso di monitorare la risposta soddisfacente della atelettasia alla terapia e più che ripetere una HRTC alla fine della terapia è preferibile mantenere un monitoraggio periodico, almeno ogni 2 anni, del danno anatomico.
5. Non si riesce ad estrapolare il ruolo della pressione positiva, applicata nelle vie aeree, durante la fase acuta. Però il suo uso durante la fase stabile di malattia, dopo la dimissione, può fornirci qualche informazione sul suo impatto sull'espettorazione.
6. La scarsa aderenza al programma di disostruzione bronchiale della piccola potrebbe aver contribuito all'insorgenza dell'atelettasia nonostante la terapia con ETI in corso e va ipotizzata nelle persone con FC in età scolare.

**Angela Sepe, Paolo Buonpensiero, Centro Regionale Campano Fibrosi Cistica – Unità Pediatrica, AOU Federico II, Napoli  
(ornellasepe@hotmail.com)(buonpens@unina.it)**

### Bibliografia

1. Tosco A, Poli P, Casale A, De Gregorio F, Sepe A, Buonpensiero P, Di Pasqua A, Castaldo A, Cimbalo C, Buzzetti R, Raia V, Berlucchi M, Timpano S, Badolato R, Padoan R, Orlando C. The Role of Bronchoscopy in the Management of Children With Cystic Fibrosis. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2023 Jul 1;30(3):258-267. doi: 10.1097/LBR.0000000000000874
2. McLaughlin AM, McGrath E, Barry R, Egan JJ, Gallagher CG. Treatment of lobar atelectasis with bronchoscopically administered recombinant human deoxyribonuclease in cystic fibrosis? *Clin Respir J.* 2008;2:123-126
3. Hassanzad M, Kiani A, Abedini A, Ghaffaripour H, Emami H, Alizadeh N, Zoghi G, Hashemi S, Velayati AA. Lung ultrasound for the diagnosis of cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *BMC Pulm Med.* 2021 Nov 8;21(1):353. doi: 10.1186/s12890-021-01728-8

# ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro

## Tracheomalacia in Fibrosi Cistica

Femmina, 5 anni, diagnosi di FC da screening neonatale positivo (genotipo omozigosi F508del/F508del). Alla nascita trasferita presso il nostro Centro per occlusione intestinale da ileo da meconio trattato chirurgicamente. Dai primi mesi di vita, segnalato dai genitori respiro russante situazionale, durante il gioco o il pianto, con tosse a timbro laringeo, mai associato a difficoltà respiratoria e mai presente in sonno. Si programmava una fibrobroncoscopia che dimostrava quadro di tracheomalacia con compressione estrinseca della trachea all'incrocio con il tronco anonimo ed ipoplasia del bronco principale sinistro con pulsazione trasmessa sulla parete anteriore (figure 1-4).

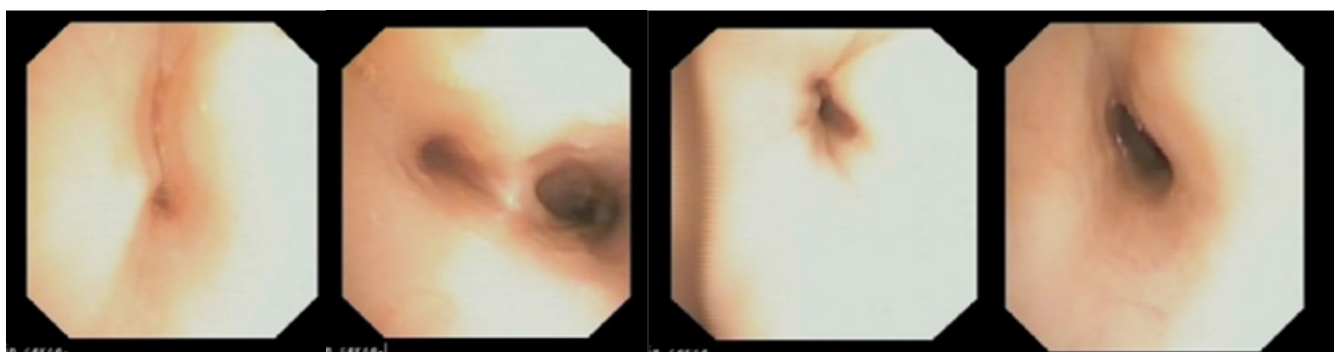


Figura 1

Figura 2

Figura 3

Figura 4

La TC torace confermava la spiccata ovalizzazione del lume della trachea all'incrocio con il tronco anonimo e la riduzione del lume del bronco principale sinistro all'incrocio dell'arteria polmonare sinistra con l'aorta toracica discendente (figure 5-7).

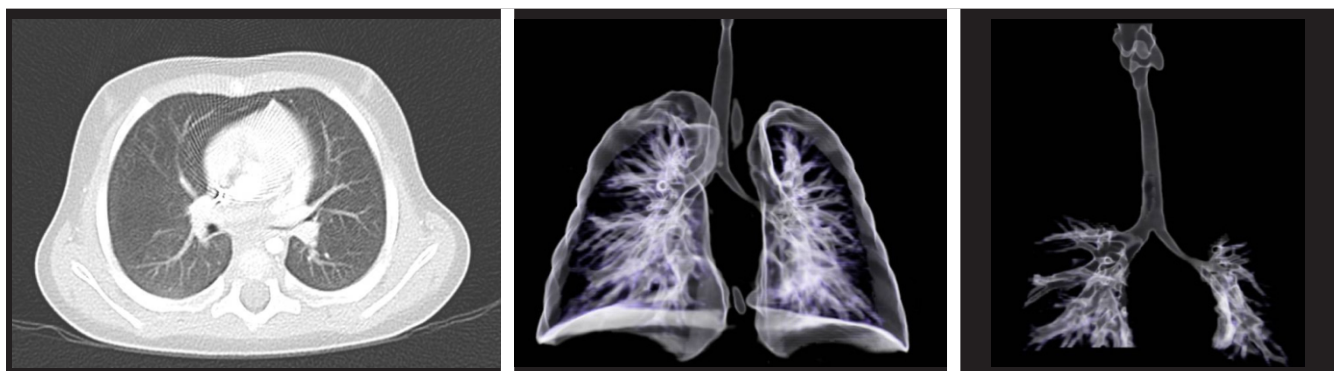


Figura 5

Figura 6

Figura 7

Alla luce delle indagini svolte, si dava indicazione ad eseguire intervento chirurgico di aortopessi anteriore, maggiormente indicata, nel caso della nostra paziente, in quanto affetta da FC, al fine di evitare il possibile maggior accumulo di secrezioni bronchiali e facilitarne l'espettorazione. Tale procedura veniva tuttavia rifiutata dai genitori e abbiamo quindi proseguito con il solo monitoraggio clinico. Il successivo decorso è stato caratterizzato da scomparsa della tosse a timbro laringeo, anche dopo sforzo. Abbiamo per contro assistito ad una ricorrenza di riacutizzazioni infettive richiedenti terapia antibiotica e predisposizione per episodi di broncospasmo. In aggiunta abbiamo registrato una precoce acquisizione di *Pseudomonas aeruginosa* con successiva condizione di colonizzazione cronica. Da circa due anni la paziente assume modulatore CFTR con beneficio clinico in termini di indici nutrizionali e ridotta frequenza di episodi di riacutizzazione infettiva.

*In letteratura vengono descritti pochi casi di tracheomalacia in FC; questa condizione sembra impattare negativamente sul decorso della patologia determinando anche una possibile precoce colonizzazione batterica (1). Nel caso della nostra paziente questi dati si confermerebbero; nello specifico la paziente ha avuto diversi episodi di riacutizzazione e acquisizione precoce di colonizzazione da P.*



aeruginosa. Nel nostro caso è **stato** determinante ascoltare la segnalazione dei genitori sulle caratteristiche della tosse permettendoci di avviare l'iter di approfondimento con ulteriori indagini ed arrivare quindi alla diagnosi di tracheomalacia da compressione estrinseca.

**Noemi Di Dio, Sara Manfredi, Tommaso Passarella, Dip. DINO GMI, Scuola Specializzazione in Pediatria, IRCCS Ist. G. Gaslini, Genova**  
(noemididio@icloud.com)(sara.manfredi2607@gmail.com)(tommasopassarella@gmail.com)

#### Riferimenti bibliografici:

- McDermott, Shaunagh et al. Tracheomalacia in adults with cystic fibrosis: determination of prevalence and severity with dynamic cine CT. Radiology vol. 252,2 (2009): 577-86. doi:10.1148/radiol.2522081956



# BIOETICA

a cura di: P. Funghi

## La grammatica della Bioetica: “progettare/non progettare”.

### Introduzione

PROGETTARE/NON PROGETTARE è il verbo che in questo numero di *Orizzonti FC* cercheremo di far emergere dalle narrazioni, dalle storie condivise. Come spesso accade, tendiamo ad associare le parole a particolari contesti, finendo così per ingabbiarle e limitarne l'uso; dobbiamo invece provare a “giocare” con esse, osservarle, ascoltarle, scomporle e ricomporle per poterle apprezzare in tutta la loro ricchezza. Ricostruire l'etimologia di una parola serve proprio a questo e come ripetiamo in ogni numero, dobbiamo partire da lì per poi poter procedere con l'ascolto delle narrazioni che l'hanno usata e successivamente con la loro analisi etica.

PROGETTARE è un verbo transitivo derivante dal latino *pro-iacere* (*intensivo di proicere*) il cui significato assume sfumature diverse asseconda del contesto e dell'oggetto: gettare innanzi, gettar via, spargere, seminare, emettere, fondare, costruire, innalzare, ecc.

PROGETTARE è quindi un verbo che, grazie al *pro*, profuma di futuro, un davanti che non è solo nello spazio ma anche nel tempo.

NON PROGETTARE per contro ci rimanda l'immagine di qualcosa di immobile, bloccato, ma vedremo anche attraverso le narrazioni quali altre sfumature potranno emergere.

### 1.1 Le storie del personale sanitario FC

#### MEDICO FC

**(Pietro Ripani, Centro di Riferimento Regionale per la cura della FC – ASL Teramo, P.O. “San Liberatore”, Atri - Abruzzo)**

*Ho vivo il ricordo del giorno in cui ho detto ad una mia cara paziente che il farmaco tanto agognato era stato approvato anche per lei. Lei che a causa delle sue mutazioni non ne aveva potuto avere accesso. Proprio quelle mutazioni che avevano reso la sua condizione di particolare gravità. Una teenager ossigeno dipendente, diabetica e continuamente sotto antibiotico terapia e con frequenti ricoveri ospedalieri.*

*In lei prevaleva la paura di un futuro lontano e incerto, seppur affrontava con coraggio tutte le prove che la vita le aveva messo davanti, il verbo progettare non era nel suo vocabolario, l'allegria tipica delle adolescenti lasciava spesso spazio alla tristezza. La certezza di essere oggetto d'amore della propria famiglia a volte lasciava lo spazio alla sensazione di solitudine, la solitudine peculiare del malato cronico.*

*Io, medico e padre, di fronte a lei cosa avevo per darle speranza? La scienza in primis, cercare di fare tutto quanto il possibile per curarla. Il prendermi cura di lei, cioè prendermi cura di tutta la persona, non solo della malattia, ma della persona in toto, delle sue preoccupazioni, delle difficoltà, della sua impossibilità a volte di fare “le cose che fanno tutti” e dei suoi dubbi sul futuro.*

*I dubbi però non erano solo i suoi ma anche i miei. Soprattutto quando sono usciti i nuovi farmaci modulatori che però non potevo utilizzare su di lei. Mi sono detto: e ora come posso aiutarla?*

*Anche io, insieme al mio team, ho iniziato a progettare un percorso che avrebbe potuto portare la paziente ad assumere il nuovo modulatore. Purtroppo, anche la via della sperimentazione clinica non è andata a buon fine, come non è andata a buon fine la via della richiesta diretta all'agenzia italiana del farmaco. Anche in me iniziava a prevalere lo sconforto e le difficoltà per l'accesso a questa nuova cura sembravano crescere sempre più. Fino al giorno in cui, dopo aver bussato a mille porte e compilato centinaia di documenti, abbiamo ottenuto l'accesso al farmaco fuori indicazione.*

*Il giorno che ho comunicato tale notizia alla paziente e a sua madre è stato come un raggio di sole dopo settimane di pioggia intensa. La tristezza si è volta in allegria e lo sconforto in speranza, il futuro non sembrava più così incerto e lontano. La non progettazione ha lasciato spazio alla progettazione, ricca e senza confini.*

*Oggi la paziente commossa ci ha ringraziato tutti, è letteralmente rinata, non fa più ossigeno, lavora, viaggia molto e soprattutto è tornata a fare quello che da ragazzina le piaceva di più, ballare. Balliamo anche noi sulle note di questa bellissima storia di rinascita con la speranza di poterne scrivere anche altre per chi non ha avuto ancora la possibilità di accedere alle nuove cure.*

#### INFERMIERA

**(Di Sabatino Maria, Centro di Riferimento Regionale per la cura della FC – ASL Teramo, P.O. “San Liberatore”, Atri - Abruzzo)**

*Sono passati quasi 16 anni da quando ho messo piede nel*



mondo della Fibrosi Cistica. Ero ancora allieva infermiera quando mi è stato proposto questo incarico, una sfida che all'epoca ho accettato con molta paura, non lo nego, ma allo stesso tempo con l'entusiasmo che contraddistingueva la mia età. Non avrei mai immaginato di avere di fronte pazienti e familiari che affrontavano quotidianamente tanta sofferenza, alcuni con il viso segnato dal dolore, altri con menefreghismo e altri con l'angoscia e l'incertezza del futuro; per me era tutto nuovo, un conto è la teoria un conto è la pratica. I miei progetti per questa nuova avventura erano tanti ma non mi sarei mai immaginata di scontrarmi contro una realtà che di progetti ne ha ben pochi.

I pazienti non progettavano altro che il loro ricovero, necessario per effettuare terapie endovenose, erano tanto minuziosi che avevano già impresso in mente l'evolversi della situazione e che non pensavano altro a come sarebbe stata la loro permanenza all'interno delle quattro mura della loro camera di degenza: monotona, noiosa e brutta. Dura avere di fronte qualcuno che ti dice "tanto a cosa serve? Tra due giorni sarò tutto come prima di iniziare! L'altra volta l'accesso venoso è durato quattordici giorni, fai in modo che duri anche questa volta!" ed io che dall'altra parte rispondevo "se fossi una maga mi guadagnerei da vivere diversamente!"

Di base sono una persona sempre positiva, ho accolto sempre i pazienti con il sorriso e sempre con la battuta pronta proprio per sdrammatizzare la loro giornata, in modo da alleviare il loro sconforto, anche se solo per pochi minuti. Sono dell'idea che chi convive con una patologia cronica ha bisogno di non sentirsi sempre un malato, sembra impossibile però regalare un buongiorno con un sorriso non costa nulla; quando ci è stata proposta la scuola all'interno del nostro Centro sono stata davvero felice pensando proprio ai piccoli pazienti che tra una visita e l'altra avrebbero potuto non pensare all'ospedalizzazione.

Ricordo quando nel 2020 è arrivato il COVID, le paure sono triplicate, non era facile gestire una patologia cronica già di per sé invalidante unita alla paura dell'ignoto, ma al contempo è arrivata la possibilità di iniziare, dapprima in uso compassionevole e poi tramite prescrizione, il KAFTRIO/KALYDECO...una svolta positiva in un momento buio per tutti noi.

Per i ragazzi che hanno iniziato l'uso compassionevole sotto pandemia ci siamo reinventati come reparto, abbiamo creato dei percorsi cuciti su misura per ognuno di loro e abbiamo visto per la prima volta come la non vita si sia trasformata in vita, come la disperazione si sia tramutata in speranza...la speranza di stare meglio e di iniziare a progettare il futuro che fino ad allora non esisteva, la possibilità di poter prendere per mano la propria vita e realizzare quello che fino a quel momento era sconosciuto o soltanto immaginato e desiderato. Negli ultimi anni siamo cambiati con loro, ci siamo adeguati ai loro nuovi stili di vita, abbiamo festeggiato con loro le nascite, i matrimoni, i nuovi lavori, i nuovi amori, abbiamo gioito per le loro conquiste, ci siamo arrabbiati con loro quando non hanno seguito i nostri consigli. Alla base di tutto ora vediamo lontani quei momenti bui che contornavano la loro ma anche la nostra esistenza, quando non avevamo molte armi per poter combattere assieme.

Per chi come me ha vissuto l'era pre e post modulatori, il cambiamento assistenziale è incredibile, sono cambiate così tante cose, quasi da vedere come un brutto ricordo quei momenti di sconforto che precedevano qualsiasi decisione terapeutica. Per alcuni sembrano ormai lontani quei momenti bui e senza fine che hanno reso difficile parte della propria vita, ma per altri, purtroppo, nulla è cambiato. A volte la vita è ingiusta e per loro sembra ancora irraggiungibile questa rinascita, ma noi non ci

arrendiamo, perché le sperimentazioni farmacologiche vanno avanti e possiamo ancora progettare il futuro.

Scrivo queste riflessioni con le mie figlie che mi girano attorno, non avrei mai immaginato che il futuro mi avrebbe regalato una famiglia ed è proprio per questo che credo che i prossimi anni ci possano riservare solo cose positive.

Sono una gran fan di un cantautore italiano e voglio dedicare a tutti i RAGAZZI affetti da fibrosi cistica una canzone scritta da lui parecchi anni fa, lui è Filippo Neviani in arte NEK: ogni volta che la ascolto, chiudo gli occhi e penso che qualsiasi cosa accada "LA VITA RIMANE LA COSA PIU' BELLA CHE HO". Non lo dimenticate mai!

## PSICOLOGA

(Giovanna Campagna, Centro di Riferimento Regionale per la cura della FC – ASL Teramo, P.O. "San Liberatore", Atri - Abruzzo)

Ho iniziato a lavorare nel Centro Regionale di Fibrosi Cistica qualche mese fa. Fin da subito, mi chiesi quale fosse il compito che dovevo ricoprire. Un po' perché è una mia necessità, quella di cercare di capire, se faccio parte di una squadra, come integrare il mio lavoro con quello dei colleghi; ma soprattutto per definire come meglio adoperarmi per aiutare i pazienti. In che cosa poteva consistere il mio contributo come psicologa? Non era un interrogativo da poco, per me. Dovevo dettare delle regole? Dovevo fare dei test? Dovevo semplificare il lavoro all'equipe acquisendo ulteriori informazioni dal paziente?

Mi interrogavo su come e quanto inserirmi in maniera consapevole, congrua ed efficace all'interno del contesto operativo, ma soprattutto all'interno della vita emotiva dei pazienti.

Per rispondermi, potevo, in quel primo momento, fare affidamento sulla mia formazione professionale. Possedevo nozioni teoriche sulla Fibrosi Cistica, la conoscevo come descritta sulle pubblicazioni scientifiche. Nel corso del tempo ho potuto conoscere e avvicinarmi a temi estremamente delicati grazie al lavoro su casi concreti e i colloqui effettuati durante il day hospital. I primi giorni di lavoro mi trovai davanti persone con problemi di salute molto seri, con storie di **trapianti**, con problemi respiratori importanti, con bambini ripetutamente ospedalizzati. Ho incontrato diffidenza, chiusura, sorrisi, lamentele, storie di **vita** caratterizzate da **paura e coraggio**, racconti tristi o legati a vittorie, **certezze o dubbi**, vissuti di **speranza** o di **disperazione, solitudine**.

L'incontro quotidiano con i pazienti mi ha, dunque, portato ad un nuovo punto di partenza, ad una "naturale destinazione": come direbbe Pablo Picasso, alla consapevolezza di integrare "Scienza e Carità". Ciò vuol dire non solo avvicinarsi al paziente con la tecnica e la teoria ma anche con qualità squisitamente umane, di cui, una fra tutte, la spinta propulsiva volta ad aiutare il paziente a **PROGETTARE**.

Ogni paziente ha bisogni specifici e ciascuno di loro chiede, esplicitamente o implicitamente, di aiutarli a risolverli. La fibrosi cistica è una patologia cronica, tutti i pazienti lo sanno. Non è possibile cambiare l'evoluzione della malattia ma sicuramente si può e si deve aiutare il paziente a **PROGETTARE** o **RIPROGETTARE** la **vita**.

È importante che il clinico, prima di tutto, abbia lui stesso piena volontà, disponibilità e capacità di motivare il paziente, con empatia ed entusiasmo, a **PROGETTARE** insieme a lui un percorso "normale" di **vita**. Bisogna, dunque, che il clinico possieda qualità professionali e morali specifiche come, in questo caso, la sua attitudine interna a **PROGETTARE**, che diventa,

di conseguenza, per il paziente, condizione necessaria per poter sostenere il carico emotivo della malattia.

Di seguito, riporto l'esempio di un colloquio in cui una giovane paziente viene aiutata a rimettersi in gioco e **PROGETTARE** la sua **vita** in modo diverso.

Pz: Sono contenta di essere qua.

T: Sì?

Pz: Sì, perché volevo tornare, ma nessuno mi portava e non sapevo come fare. La mia patologia mi sta logorando. Sono stata in ospedale per più di un mese. Mi hanno stremata con innumerevoli esami e hanno capito che i sintomi sono tutti legati alla Fibrosi Cistica. I pareri dei medici sono discordanti; alcuni mi dicono: "Ah lei non guarirà più!", altri mi dicono che starò meglio grazie alla terapia con i modulatori. E poi c'è chi mi dice che devo fare fisioterapia, altri che devo solo aspettare, e allora io sono qua, per mettermi alla prova, anche perché... ho deciso che voglio capire cos'è che serve per guarire; e anche vorrei sapere a cosa serve questa malattia...

T: Già, buona domanda, a cosa le serve questa malattia?

Pz: Non so. (Pausa) Non lo so; vorrei proprio saperlo! Voglio tornare alla mia normalità, voglio tornare a nuotare!

T: Intende dire che la sua normalità sia tornare a nuotare?

Pz: Sì...

T: Ok, sarebbe utile poter sospendere per un attimo la convinzione di sapere in che cosa consista la normalità...

Pz: Oh, no...no! Io non voglio rimanere così! È pesante, sai?

T: Non c'è dubbio... Sto proponendo di esplorare prospettive differenti per cercare di acquisire ulteriori informazioni rispetto a ciò che sta accadendo.

Pz: Mm...(con tono poco convinto).

T: Scelga lei se ha voglia di lavorarci su.

Pz: Va bene, proviamo....

T: Ok, come prima cosa mi dica tutti i contro, tutte le cose che le costano sacrificio o che la fanno stare male.

Pz: Mm... tutte le terapie da fare e... poi, forse, mi dà anche un po' fastidio il rapporto con le persone. Trovo che... sono diverse, mi trattano bene, però...

T: Non lo percepisce come un rapporto paritario?

Pz: Eh! alcune persone mi trattano come se fossi contagiosa, no? Quando mi parlano mi stanno lontano, soprattutto se tossisco....

T: Forse è solo il suo modo di percepirla. Sente che la presenza di questa malattia non le permette di vedere oltre... e così lei rimane ferma al desiderio di tornare a nuotare... Non si può pensare di **PROGETTARE** altro?

Pz: Probabilmente mi sono posta troppi limiti e mi sto piangendo addosso, io ho bisogno di aggrapparmi alle persone positive, come te, che mi aiutano a vedere il **bello** anche quando non c'è, che mi facciano respirare aria **buona**... Forse non sono così male... Voglio ricominciare a frequentare le mie amiche come un tempo, a fare le terapie senza troppi problemi, a volermi bene, e tornerò a nuotare quando starò meglio.

Il colloquio, in breve, mette in evidenza che non si può aiutare una persona malata a **PROGETTARE**, o riprogettare, la sua **vita** se prima non abbiamo fatto i conti, noi come clinici, con la nostra vera volontà e desiderio di **PROGETTARE**. Questo è quello che ci chiedono i pazienti ogni giorno, di avere uno spazio mentale per loro, un setting interno libero, disponibile e pronto a **PROGETTARE** "per" e "con" loro. Proprio per questo, volevo concludere la mia narrazione con un breve racconto che vuole servire da stimolo al pensiero etico:

– Tanti anni fa, un maestro giapponese ricevette la visita di un professore universitario che cercava risposte in merito all'antica

filosofia orientale. Il maestro lo invitò dentro casa. Appena entrato, il professore iniziò a porre molte domande al maestro. Ma questi, invece di rispondere, disse: "Sembri stanco per il viaggio, ti offro una tazza di tè".

Mentre aspettava, il professore pensava a quali altre domande avrebbe potuto porre al maestro. Quando questi tornò con la tazza di tè, il professore riprese a parlare e a chiedere.

Il maestro allora cominciò a versare il tè nella tazza. E, quando fu colma, continuò imperterrito a versare e la bevanda iniziò a fuoriuscire. A quel punto il professore gli urlò: "Non vede che è già piena?".

E il maestro rispose: "Questa è la situazione in cui ti trovi tu. La tua mente è così piena di pensieri e domande che non c'è spazio per le mie risposte. Per favore, vai via. Crea spazio nella tua mente e solo allora torna da me".

## 1.2 Le storie dei pazienti FC

### PAZIENTE FC

(Valentina Marchigiano, Abruzzo)

A pochi giorni dalla nascita sono stata sottoposta al test del sudore per avere la **certezza** della diagnosi di fibrosi cistica, da cui era affetto mio fratello.

Il responso fu negativo, con enorme sollievo di tutti.

Dopo pochi mesi, in seguito ad un ricovero per bronchiolite, i medici ritennero opportuno ripetere il test che purtroppo risultò positivo.

La **speranza** si è quindi trasformata in **disperazione**, di nuovo qualcosa di tremendo e **ingiusto** si era abbattuto sulla nostra famiglia.

Quando avevo circa sei anni sono venuta a conoscenza della nostra ridotta aspettativa di **vita**, ricordo ancora le lacrime e i mesi trascorsi ad essere terrorizzata dall'idea della morte, mia e dei miei cari.

Nonostante la **paura** però, fin da bambina ho incominciato a **PROGETTARE** quello che sarei diventata da grande, immaginare i luoghi che avrei visto, gli studi che avrei fatto, il lavoro che avrei scelto, la famiglia che avrei creato.

Mi impegnavo nello studio, spesso ero la migliore della classe o dell'istituto.

Dopo il liceo classico, l'università era una scelta naturale e quasi obbligata, per cui passavo pomeriggi a fare ricerche sulle varie facoltà, decidendo infine di trasferirmi a Roma.

All'inizio non è stato **facile** ma il raggiungimento della mia **autonomia** è sempre stata per me una priorità.

Quelli sono forse stati gli anni più allegri e spensierati della mia **vita**, la capitale aveva tanto da offrire, avevo conosciuto persone splendide, ero ormai lontana dalla monotonia del paesello di provincia.

Nello stesso tempo però era iniziato il periodo dell'incoscienza, della ribellione ai day hospital, della mancata aderenza alla fisioterapia, il tutto agevolato dalla mia buona situazione polmonare dietro la quale mi facevo scudo.

Pochissime persone sapevano della mia patologia, ero una ragazza "normale" che viveva una vita normale.

Il mio percorso di studi richiedeva un trimestre a Pechino per cui, con un po' di sana incoscienza, a ventidue anni sono partita per la Cina, nonostante la **paura** della mia famiglia.

Cosa avrei fatto se mi fosse successo qualcosa, se mi fossi sentita male?

I **dubbi** erano tanti, stare qualche mese dall'altro lato del



mondo e **lontano** da casa sarebbe sicuramente stato **difficile** ma d'altronde ero abituata a sognare in grande, ad alzare l'asticella, a superare limiti fisici e mentali.

Perché, per quanto mi impegnassi a non vederli, i limiti c'erano eccome: la **paura** di peggiorare, la mancata certezza del futuro, i ricoveri che arrivavano inaspettati con le mie continue pancreatiti.

Ne ricordo uno in particolare: ero da poco tornata dalla Cina dove avevo reperito il materiale per la tesi, bastava mettermi sotto e mi sarei laureata a ottobre, finalmente libera di ripartire.

I dolori allo stomaco però non passavano, così come la diarrea e il vomito.

Digiunare non bastava, la stanchezza era tanta, poi c'era la febbre.

Mi sono detta "ok, vado in ospedale e fra un paio di settimane sarò come nuova".

La mia visione ottimistica non aveva fatto i conti con i rischi del caso: la pancreatite era ormai sotto controllo ma in ospedale avevo contratto una broncopneumonia bilaterale, il ricovero è durato più di due mesi.

La sessione di laurea era praticamente saltata assieme ai miei programmi, ero delusa e arrabbiata.

A cosa era servito impegnarsi tanto? Avrei fatto bene a diventare come mio fratello, con i suoi eccessi e il suo vivere la vita giorno per giorno, lui che con la sua vita spericolata continuava a sbatterci in faccia il suo rabbioso "tanto a che serve?"

Ma io non ero lui, io avevo praticamente passato tutta la vita a **PROGETTARE**.

Allora mi ostinavo a essere ancora più focalizzata, ricordo medici e infermieri che mi dicevano che dovevo riposare, che non mi faceva bene battere al pc con le flebo su braccia e mani.

Ma io schedulavo le giornate e scrivevo capitoli di tesi, perché la progettualità è sempre stato il mio strumento per sopravvivere all'incertezza, alla malattia, al dolore.

Il **PROGETTARE** per me è sempre stato collegato al fare.

È se è vero che **PROGETTARE** mi ha aiutata a restare in piedi di fronte alle avversità della vita, è anche vero che il rovescio della medaglia si è trasformato presto in dover sempre fare per riempire un vuoto.

Un vuoto diventato ancor più grande dopo la perdita di mio fratello, in attesa di un **trapianto** mai arrivato.

Per me il non fare qualcosa di produttivo non era contemplato, la non attività era inconcepibile: mi sono ritrovata a seguire corsi e master universitari nonostante un lavoro a tempo pieno, la fisioterapia quotidiana e un bambino piccolo da accudire, con tutto lo stress e la stanchezza che ne conseguono.

Con l'aiuto della mia psicoterapeuta ho capito che il mio dover sempre **PROGETTARE** e fare è strettamente collegato all'impressione di dilatare il mio tempo a disposizione e solo chi vive una malattia cronica può comprendere quanto pesino quei granelli che scorrono **veloci** nella clessidra.

Ho guardato la mia prima serie tv senza sentirmi in colpa solo qualche anno fa, mentre facevo aerosol e pep mask. Da allora è diventata un'abitudine.

Perché, come scrive Chiara Gamberale nel suo libro "Qualcosa", fare e sentire troppo non va bene come fare o sentire niente.

Mi ci sono voluti anni di introspezione ma ho imparato a rallentare per accettare anche quei momenti vuoti, per godermi quanto costruito con fatica.

Ma di **PROGETTARE** non ho mai smesso, solo che ora lo faccio per me, per il mio futuro, per mio fratello che non c'è più e per il mio splendido bambino.

### 1.3 Le storie dei volontari FC

#### **VOLONTARIA LIFC**

**(Federica Forti, Lega Italiana Fibrosi Cistica -Abruzzo)**

Ognuno di noi nella vita coltiva sogni, ambizioni, progetti, impegnandosi il più possibile per renderli concreti e con delle solide basi nel quotidiano. Il mio sogno è sempre stato quello di avere una famiglia e dei figli. Samuele è stato un bambino tanto desiderato e, quando finalmente è arrivato, è stato come ricevere un raggio di luce che rende tutto caldo e luminoso. Nostro figlio riempiva di felicità ogni angolo della casa, e sia io che mio marito Luigi eravamo pronti a vivere con lui la vita che avevamo sempre immaginato, tenendolo per mano e aiutandolo a crescere nel lungo e spesso complicato sentiero della vita.

Eppure, fin dai primi giorni, in mezzo a tanta luce, intravedevo inspiegabilmente anche qualche ombra. Con il suo pianto Samuele sembrava volesse comunicarmi qualcosa di diverso dai normali e quotidiani bisogni di un bimbo appena nato. C'era qualcosa che mi trasmetteva inquietudine, ma pensavo fossero solo le paranoie di una neomamma troppo apprensiva. Eppure, Samuele, dopo averlo allattato, piangeva perché aveva di nuovo fame. Nonostante le poppate quasi continue, non assimilava nulla e non cresceva di peso. Mi resi conto che c'era qualcosa che non andava.

Lo screening neonatale fatto alla nascita rivelò la possibilità che potesse essere portatore sano di fibrosi cistica. Quelle due parole sul referto furono il mio primo incontro con la malattia, di cui non avevo mai sentito parlare.

A due mesi il bambino non arrivava ai tre chili. Il medico di famiglia mi indirizzò al Centro regionale per la fibrosi cistica della regione Abruzzo, presso l'ospedale San Liberatore di Atri. Samuele fu sottoposto ad una serie di esami e il giorno stesso il medico chiamò me e mio marito nel suo ufficio.

Il dottore ci faceva molte domande sul bambino, senza arrivare alla conclusione. Capii che dovevo prepararmi al peggio e mi salì un nodo alla gola. Strinsi la mano di mio marito proprio nel momento in cui il medico fece un respiro, quasi a prendere coraggio, e ci comunicò che Samuele era affetto da fibrosi cistica.

Da quel giorno la nostra vita è cambiata, e ci siamo ritrovati catapultati in una nuova realtà che non avevamo mai nemmeno lontanamente immaginato. Tutto era rimesso in discussione, ogni cosa appariva incerta, angosciante, a tratti spaventosa. Nostro figlio aveva una malattia che lo avrebbe condizionato per il resto della sua vita.

Samuele fu ricoverato per cinque giorni al San Liberatore e mi ritrovai da neomamma a gestire una situazione più grande di me: ero da sola con un bambino piccolo in ospedale per far fronte ad una malattia di cui ancora non conoscevo quasi nulla. La paura era tanta, ma la paura spesso è generata solo da situazioni che non conosciamo e che per questo ci mettono ansia.

In quei giorni mi trovai di fronte ad un punto di non ritorno: mi lascio alle spalle la vita che avevo sempre sognato per affrontarne una nuova del tutto sconosciuta, che non sapevo cosa ci avrebbe riservato. Nei primi giorni in ospedale ho imparato a dare medicine e pasticche al mio bimbo di due mesi, ho cominciato a prendere confidenza con la malattia, con i suoi sintomi, le cause, gli effetti sull'organismo. Ho imparato termini medici, i nomi dei farmaci, gli orari di somministrazione delle pasticche e delle altre terapie.

Quel mondo nuovo, in cui io e Samuele eravamo stati improvvisamente catapultati, a poco a poco è diventato familiare e faceva sempre meno paura. Ho avuto la fortuna di trovare

l'infinita disponibilità e la grande professionalità di medici e infermieri del reparto Fibrosi Cistica, che non ci hanno mai lasciati soli e che ci sono stati sempre vicino in ogni difficoltà. Ho conosciuto la dolcezza e il supporto di tante altre mamme che, come me, si trovavano in ospedale per curare i propri figli, ed erano sempre pronte a dare un aiuto, un consiglio, una buona parola. Ho avuto l'appoggio e la vicinanza degli amici. Nuovi raggi di luce si affacciavano nella nostra vita ad illuminare il buio che aveva portato la malattia.

Dopo il primo ricovero ne sono seguiti molti altri. Samuele per i primi tre anni è stato spesso in ospedale, anche per periodi molto lunghi. In queste circostanze ho conosciuto l'associazione Lega Fibrosi Cistica Abruzzo che offre supporto ai malati e alle loro famiglie. Anche in questo caso ho avuto modo di incontrare molte persone splendide che sono sempre state molto vicine a Samuele e alla nostra famiglia, a partire dal presidente. La LIFC Abruzzo offre assistenza in tanti modi, per aiutare i malati ad avere una vita serena ed evitando loro, quando possibile, i ricoveri ospedalieri in favore di terapie domiciliari.

Con il passare del tempo, quel mondo e tutte le persone che ne facevano parte sono diventati parte del nostro quotidiano. La malattia ormai aveva smesso di intimorirmi ed era diventata un elemento con cui convivere serenamente. La paura era svanita e al suo posto era arrivata la consapevolezza che il nostro progetto di vita con Samuele sarebbe stato forse più difficile, ma non per questo meno bello. La strada che abbiamo intrapreso è diversa da quella iniziale, ma la destinazione è sempre la stessa: offrire a nostro figlio una vita quanto più serena possibile.

La vita però ha deciso di metterci davanti ad un altro ostacolo da superare. Con l'ingresso nella scuola dell'infanzia le insegnanti notarono in Samuele comportamenti non consoni per un bambino

della sua età, e paure per rumori e luci. Fu sottoposto a test specifici con un neuropsichiatra e gli fu diagnosticato un disturbo dello spettro autistico. La nuova diagnosi, sommata alla malattia della fibrosi cistica, complicava ulteriormente la situazione.

In quei momenti si sono ripresentati di nuovo lo sconforto, i dubbi, le incertezze. Ma, memore delle esperienze pregresse, sapevo che potevamo farcela anche stavolta, con l'aiuto di medici, terapisti e il calore di tante persone che ci sono state sempre vicino.

Oggi Samuele ha 11 anni. La fibrosi cistica e l'autismo non gli impediscono di avere una vita serena, al pari di quella dei suoi coetanei: ha tanti amici, è conosciuto e amato da tutti, è un bambino solare ed è al centro di tante iniziative pubbliche di solidarietà, organizzate per la LIFC e per l'autismo. Ho cercato di far conoscere quanto più possibile la fibrosi cistica, perché la malattia di Samuele non deve essere limitante per lui, ma familiare per tutti. Samuele deve poter prendere le sue medicine o fare le sue terapie in compagnia degli amici senza doversi sentire a disagio, e vogliamo che la sua condizione sia un elemento di unione nella nostra comunità.

Ho capito negli anni che anche nelle cose più negative che ci succedono c'è sempre del buono da trovare e da cui ripartire. La fibrosi cistica e l'autismo non sono arrivati da soli nella vita di Samuele: con loro hanno portato tante situazioni e persone meravigliose che ci hanno accompagnato, e che ancora ci accompagnano, nel sentiero della vita, alleggerendo il peso delle difficoltà e consentendoci di vivere momenti di empatia e solidarietà che altrimenti non avremmo mai conosciuto.

## 2. ANALISI BIOETICA DELLE STORIE

### 2.1 Riflessioni scaturite dalle narrazioni

Di fronte alle narrazioni elaborate sullo stimolo di un verbo "eticamente sensibile" e comunque significativo per il mondo FC, mi pongo sempre la stessa domanda: "Da dove iniziare l'analisi?" La mia segreta speranza ogni volta è che le diverse storie, quasi per magia, riescano a dialogare in modo autonomo, mediante un linguaggio silenzioso, comprensibile a quanti vivono la stessa esperienza, seppur con ruoli esistenziali e professionali diversi. Non sempre questa aspettativa, forse un po' ingenua, si realizza in egual modo e quindi occorre sempre mettersi in ascolto, del detto ma anche del non detto, leggere tra le righe e portare alla luce quanto, pur presente, rischierebbe di restare in ombra.

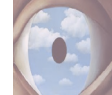
L'ordine in cui le narrazioni sono state sempre presentate non risponde ad un criterio logico particolarmente rigido, in quanto ogni narratore presenta una sua storia che solo casualmente potrebbe intrecciarsi con le altre. Si è scelto di iniziare con i contributi del personale sanitario a cui far seguire quelli dei pazienti e dei volontari FC, conformandosi, forse senza averci troppo pensato, allo schema abituale del linguaggio sanitario: "rapporto medico-paziente", espressione che nel tempo, sullo stimolo di cambiamenti culturali veicolati anche dalla bioetica, si è trasformata in "relazione tra curanti e persona assistita", in cui "il prendersi cura" ha sostituito il tradizionale e ben più limitato verbo "curare".

Questa volta però il verbo PROGETTARE/NON PROGETTARE è risuonato alla mia mente con una particolare intensità nell'ascolto delle narrazioni di Valentina (paziente) e della mamma/volontaria FC. È da esse che ho scelto di iniziare l'analisi, ritenendole dei potenti fari in grado di orientare il viaggio degli altri naviganti. Mi sono poi resa conto che anche le narrazioni dei sanitari sono costruite dando centralità al PROGETTARE dei loro assistiti: la magia a cui prima ho accennato, si è realizzata anche questa volta, la pista è tracciata e ci possiamo mettere in cammino.

### COSA PROGETTARE/NON PROGETTARE? CON QUALE FINALITÀ? CON QUALI MEZZI?

La relazione di cura si basa sicuramente sul PROGETTARE, ma questo può realizzarsi a più livelli: individuale, con la comunità scientifica (sperimentazione), con il proprio team e, cosa essenziale, con la persona assistita e con i familiari nel caso di soggetti minori. Non è però scontato che la direzione sia la stessa per tutti e che i progetti vadano sempre a buon fine. In questa rivista abbiamo spesso analizzato storie in cui i progetti degli assistiti divergevano da quanto i curanti ritenevano per loro appropriato; in questo tipo di scenario abbiamo constatato che le diverse autonomie si confrontano, si scontrano, ma l'obiettivo è sempre quello del rispetto della dignità di chi vive sulla propria carne la scelta.

Tale obiettivo è la traiettoria di ogni rotta della relazione



di cura, indipendentemente dall'epilogo. Così è anche nell'elaborazione dei progetti: non sempre un buon progetto si realizza e non sempre si realizza come lo avevamo sognato, desiderato e strutturato. Le narrazioni della paziente e della mamma volontaria accendono una grande luce sul valore della progettazione in sé e sulla necessità di riformulare continuamente la rotta. Nella vita tutto ciò che è rigido rischia di spezzarsi e di bloccare il flusso vitale che si realizza ed esprime solo sul presente. Il futuro progettato non è reale, è solo una calamita che attrae e traccia la rotta; solo il presente è vita ed è reale, a prescindere dal fatto che corrisponda o meno all'idea iniziale.

La narrazione della mamma volontaria ci regala il segreto per il successo di ogni progetto: saper leggere la realtà per quello che veramente contiene (luci ed ombre e non solo ombre) e non con gli occhiali del progettista a tavolino. Sinceramente vorrei sperare che per tutti sia possibile acquisire una così elevata competenza, anche per chi parte svantaggiato e condizionato da un'indole non particolarmente positiva e luminosa.

Dovremmo forse concentrare molte più energie ad aiutare le persone a RI-PROGETTARE la vita, piuttosto che a PROGETTARLA. Non esistono magie e non esistono ricette sicure, ma l'equipe curante ha sicuramente un ruolo importante anche in questo.

#### **VOLONTARIA:**

*“Da quel giorno la nostra vita è cambiata, e ci siamo ritrovati catapultati in una nuova realtà che non avevamo mai nemmeno lontanamente immaginato. Tutto era rimesso in discussione, ogni cosa appariva incerta, angosciante, a tratti spaventosa. Nostro figlio aveva una malattia che lo avrebbe condizionato per il resto della sua vita... La paura era tanta, ma la paura spesso è generata solo da situazioni che non conosciamo e che per questo ci mettono ansia. In quei giorni mi trovai di fronte ad un punto di non ritorno: mi lascio alle spalle la vita che avevo sempre sognato per affrontarne una nuova del tutto sconosciuta, che non sapevo cosa ci avrebbe riservato.*

*La strada che abbiamo intrapreso è diversa da quella iniziale, ma la destinazione è sempre la stessa: offrire a nostro figlio una vita quanto più serena possibile”.*

*“Ho cercato di far conoscere quanto più possibile la fibrosi cistica, perché la malattia di Samuele non deve essere limitante per lui, ma familiare per tutti. Samuele deve poter prendere le sue medicine o fare le sue terapie in compagnia degli amici senza doversi sentire a disagio, e vogliamo che la sua condizione sia un elemento di unione nella nostra comunità.*

*Ho capito negli anni che anche nelle cose più negative che ci succedono c'è sempre del buono da trovare e da cui ripartire. La fibrosi cistica e l'autismo non sono arrivati da soli nella vita di Samuele: con loro hanno portato tante situazioni e persone meravigliose che ci hanno accompagnato, e che ancora ci accompagnano, nel sentiero della vita, alleggerendo il peso delle difficoltà e consentendoci di vivere momenti di empatia e solidarietà che altrimenti non avremmo mai conosciuto”.*

La narrazione della paziente richiama la nostra attenzione su un aspetto del PROGETTARE che potrebbe passare inosservato e che invece può rappresentare un infido tranello per tutti: la progettazione non può sostituirsi alla vita, la vita può contenere un progetto e può realizzarlo, godendone in varia misura, ma non sempre è tempo di semina, occorre

fermarsi per veder germinare un seme, stupirsi della crescita della pianta e godere degli eventuali frutti. Il rischio, così ben descritto nella narrazione, è quello di non riuscire a fermarsi per paura del nulla o della morte. Quanta forza nelle parole che descrivono come pesanti anche i granelli di sabbia che scorrono nella clessidra del tempo! Ci vuole coraggio per attendere, è vero, perché non sempre i semi germogliano.

Seminare senza poter vedere il germoglio e magari anche i fiori o i frutti, è da folli? No, credo che sia una delle esperienze più profonde e di grande valore etico che possiamo fare: non si semina solo per sé stessi, ma anche per chi potrà guardare ciò che noi probabilmente non vedremo e gusteremo. C'è una grande forza nel presente che sa affacciarsi sul futuro, con tutte le incertezze prevedibili e imprevedibili, ma non nel futuro che divora il presente, che toglie il fiato all'oggi, sia rendendoci iper-progettisti che immobili, incapaci di progettualità.

Di fronte a questo rischio l'equipe di cura cosa può fare? Innanzitutto, essere consapevole che questo rischio esiste e quindi monitorare e supportare i propri assistiti, di volta in volta stimolando energie ideative equilibrate, senza castrare sogni nel nome di una prudenza che impone sempre di rinunciare, ma neppure regalando a buon mercato speranze preconfezionate. La strada della speranza va costruita insieme, ma ognuno ha un ruolo diverso in questo progetto e nessuno può sostituirsi all'altro in nome del buon senso e della prudenza.

La scienza procede anche per errori e così anche la vita, in cui si impara a camminare non per il camminare in sé, ma per raggiungere una meta. L'augurio è che, a prescindere dalle strade più o meno tortuose percorse, possiamo arrivare a raggiungere/trovare sé stessi. Da quel punto, da quel centro, sarà possibile scoprire una vasta prospettiva, incompatibile con un ripiegamento su sé stessi, e sarà possibile leggere i progetti con uno sguardo più profondo di quello che li cataloga sbrigativamente come realizzati, riusciti o falliti.

#### **PAZIENTE:**

*“Nonostante la paura però, fin da bambina ho incominciato a PROGETTARE quello che sarei diventata da grande, immaginare i luoghi che avrei visto, gli studi che avrei fatto, il lavoro che avrei scelto, la famiglia che avrei creato... Mi impegnavo nello studio...*

*La progettualità è sempre stato il mio strumento per sopravvivere all'incertezza, alla malattia, al dolore. Il PROGETTARE per me è sempre stato collegato al fare. È se è vero che PROGETTARE mi ha aiutata a restare in piedi di fronte alle avversità della vita, è anche vero che il rovescio della medaglia si è trasformato presto in dover sempre fare per riempire un vuoto.*

*Con l'aiuto della mia psicoterapeuta ho capito che il mio dover sempre PROGETTARE e fare è strettamente collegato all'impressione di dilatare il mio tempo a disposizione e solo chi vive una malattia cronica può comprendere quanto pesino quei granelli che scorrono veloci nella clessidra.*

*Mi ci sono voluti anni di introspezione ma ho imparato a rallentare per accettare anche quei momenti vuoti, per godermi quanto costruito con fatica.*

*Ma di PROGETTARE non ho mai smesso, solo che ora lo faccio per me, per il mio futuro, per mio fratello che non c'è più e per il mio splendido bambino”.*

#### **MEDICO:**

*“Io, medico e padre, di fronte a lei cosa avevo per darle*

speranza? La scienza in primis, cercare di fare tutto quanto il possibile per curarla. Il prendermi cura di lei, cioè prendermi cura di tutta la persona, non solo della malattia, ma della persona in toto”.

“Anche io, insieme al mio team, ho iniziato a progettare un percorso che avrebbe potuto portare la paziente ad assumere il nuovo modulatore”.

“Purtroppo anche la via della sperimentazione clinica non è andata a buon fine, come non è andata a buon fine la via della richiesta diretta all’agenzia italiana del farmaco...dopo aver bussato a mille porte e compilato centinaia di documenti, abbiamo ottenuto l’accesso al farmaco fuori indicazione”.

Con la possibilità di utilizzare i nuovi farmaci “tristezza si è volta in allegria e lo sconforto in speranza, il futuro non sembrava più così incerto e lontano. La non progettazione ha lasciato spazio alla progettazione, ricca e senza confini”.

#### INFERMIERA:

“I miei progetti per questa nuova avventura erano tanti ma non mi sarei mai immaginata di scontrarmi contro una realtà che di progetti ne ha ben pochi. I pazienti non progettavano altro che il loro ricovero”.

“Quando ci è stata proposta la scuola all’interno del nostro Centro sono stata davvero felice pensando proprio ai piccoli pazienti che tra una visita e l’altra avrebbero potuto non pensare all’ospedalizzazione”.

“Per i ragazzi che hanno iniziato l’uso compassionevole sotto pandemia ci siamo reinventati come reparto, abbiamo creato dei percorsi cuciti su misura per ognuno di loro e abbiamo visto per la prima volta come la non vita si sia trasformata in vita, come la disperazione si sia tramutata in speranza...la speranza di stare meglio e di iniziare a progettare il futuro che fino ad allora non esisteva, la possibilità di poter prendere per mano la propria vita e realizzare quello che fino a quel momento era sconosciuto o soltanto immaginato e desiderato”.

“A volte la vita è ingiusta e per loro sembra ancora irraggiungibile questa rinascita, ma noi non ci arrendiamo, perché le sperimentazioni farmacologiche vanno avanti e possiamo ancora progettare il futuro”.

#### PSICOLOGA:

“In che cosa poteva consistere il mio contributo come psicologa? Non era un interrogativo da poco, per me. Mi interrogavo su come e quanto inserirmi in maniera consapevole, congrua ed efficace all’interno del contesto operativo, ma soprattutto all’interno della vita emotiva dei pazienti”.

“Non è possibile cambiare l’evoluzione della malattia ma sicuramente si può e si deve aiutare il paziente a **PROGETTARE** o **RIPROGETTARE** la vita.

È importante che il clinico, prima di tutto, abbia lui stesso piena volontà, disponibilità e capacità di motivare il paziente, con empatia ed entusiasmo, a **PROGETTARE** insieme a lui un percorso “normale” di **vita**”.

La ragazza “sente che la presenza di questa malattia non le permette di vedere oltre... e così lei rimane ferma al desiderio di tornare a nuotare...Non si può pensare di **PROGETTARE** altro?”

“Questo è quello che ci chiedono i pazienti ogni giorno, di avere uno spazio mentale per loro, un setting interno libero, disponibile e pronto a **PROGETTARE** -per- e -con- loro”.

## 2.2 Conclusione...in fiaba

### Il viaggiatore e la mappa sbiancata

C’era una volta un giovane avventuriero che passava ore ed ore curvo sulla sua mappa, tracciando nei minimi particolari il percorso del viaggio dei suoi sogni. Aveva segnato ogni montagna da scalare, ogni fiume da attraversare, ogni città da visitare. La sua mappa era diventata un’opera d’arte ed appena terminata parti.

Le prime settimane furono meravigliose, proprio come aveva immaginato, ma una tempesta improvvisa rovinò la sua mappa, sbiancando l’inchiostro e rendendola illeggibile. Il giovane impaurito e disorientato, si ritrovò in un territorio sconosciuto. Seduto sotto un grande albero, tra le lacrime fece il punto della situazione: la mappa che aveva tanto amato era inutilizzabile e il suo percorso era diventato incerto. Alzando lo sguardo verso il cielo, vide un uccello posato su un ramo che lo guardò con tenerezza e, come se capisse la sua angoscia, iniziò a cantare una dolce melodia.

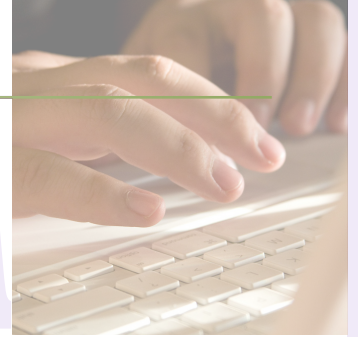
Ascoltando quel canto il giovane provò consolazione e capì di non essere perduto: la sua mappa era stata solo un punto di partenza, ma il vero viaggio era scritto dentro sé stesso, con un inchiostro indelebile. Decise così di rimettersi in cammino e incontrò persone straordinarie, visse avventure indimenticabili e scoprì luoghi che non aveva immaginato esistessero. La strada era piena di ostacoli, che imparò a superare con creatività e determinazione. Ogni volta che guardava la sua mappa sbiancata, invece di disperarsi sentiva nascere in sé la forza di adattarsi ai cambiamenti e cercare sempre nuove strade. Quel giovane è ancora in viaggio e sicuramente molti di noi lo hanno incontrato.

**Patrizia Funghi, bioeticista, Siena**  
(patfunghi@gmail.com)



# NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni



## MEDICAL HUMANITIES, CURA E FORMAZIONE

### *Il Dizionario di Medicina Narrativa*

**L**o scrittore Dino Buzzati si è spesso occupato di malattia nella sua produzione letteraria, attraverso storie che trattano di come medici e personale sanitario si relazionano con le persone malate. Rispetto a questo tema lo sguardo dell'autore è decisamente critico, perché i suoi racconti parlano perlopiù di situazioni in cui i malati non ricevono attenzioni adeguate e una cura rispettosa. Buzzati potrebbe in tal senso essere considerato un precursore delle Medical Humanities, perché si propone di concentrare l'attenzione sulle problematiche relazionali nei rapporti di cura, incoraggiando una implicita riflessione su cosa dovrebbe in realtà essere la medicina, ossia una pratica autentica e al servizio dell'essere umano.

Uno dei suoi racconti più noti, "Sette Piani", racconta ad esempio di quanto una delle principali paure dei malati siano l'ambiguità e l'ipocrisia del personale sanitario; il protagonista del racconto, Giuseppe Corte, viene ricoverato per una lievissima indisposizione in una clinica costruita in modo tale che ai piani più alti si curano i malati meno gravi e al primo quelli senza speranza. Corte viene quindi inizialmente collocato al settimo piano ma man mano che passano i giorni, e con motivazioni sempre più inverosimili, Corte scende di piano in piano, senza essere mai chiaramente informato dell'aggravarsi delle sue condizioni e dell'approssimarsi della morte. Le pietose scuse, la melliflua gentilezza e i modi subdoli dei sanitari, per quanto possano essere tesi a rassicurare il paziente, ottengono in realtà l'effetto opposto:

*"E allora, allora" fece Giuseppe Corte accendendosi tutto nel volto "lei a che piano mi metterebbe?"*

*"Oh Dio, non è facile dire, non le ho fatto che una breve visita, per poter pronunciarmi dovrei seguirla per almeno una settimana."*

*"Va bene" insistette Corte "ma pressa poco lei saprà."*

*Il medico, per tranquillizzarlo, fece finta di concentrarsi un momento in meditazione e poi, annuendo con il capo a sé stesso, disse lentamente: "Oh Dio! Proprio per accontentarla, ecco, ma potremmo in fondo metterla al sesto! Sì sì" aggiunse come per persuadere sé stesso. "Il sesto potrebbe andar bene."*

*Il dottore credeva così di far lieto il malato. Invece sul volto di Giuseppe Corte si diffuse un'espressione di sgomento: si accorgeva, il malato, che i medici degli ultimi piani l'avevano ingannato; ecco qui questo nuovo dottore, evidentemente più abile e più onesto, che in cuor suo – era evidente – lo assegnava, non al settimo ma al quinto piano, e forse al quinto inferiore! La delusione inaspettata prostrò il Corte. Quella sera la febbre salì sensibilmente.*

In questa storia l'atteggiamento dei medici, sebbene sembri teso a non spaventare il malato circa le sue reali condizioni di salute, costituisce in realtà un rifiuto difensivo di instaurare un dialogo autentico e sincero con lui, e tale rifiuto finisce per evocare in chi soffre un ulteriore senso di sconfitta e di perdita della propria dignità.

Ma perché dovrebbe essere utile per un operatore sanitario leggere brani letterari che parlino delle relazioni di cura e delle possibili distorsioni? Una risposta è rintracciabile nel recentissimo "Dizionario di Medicina Narrativa" edito da Morcelliana e curato da Massimiliano Marinelli, presidente della Società Italiana di Medicina Narrativa. Il volume costituisce una raccolta corale di contributi in cui medici, psicologi, sociologi e filosofi sono chiamati a definire le parole (il volume è a tutti gli effetti un dizionario) dove ciascun lemma costituisce il "farmaco" della medicina narrativa, nell'ottica che medicina molecolare e medicina narrativa non siano in contrapposizione bensì complementari.

Tra i tanti temi affrontati nel volume, di grande interesse sono appunto il rapporto tra opere letterarie e medicina e la formazione degli operatori sulle abilità narrative nel rapporto di cura. Alla voce "**Letteratura**" è descritto come le narrazioni (romanzi, racconti, pièce teatrali) possano abituare gli operatori a porre una diversa attenzione alle storie di malattia e ad essere più capaci di leggere tra le righe di quello che il paziente esprime, verbalmente e non. La letteratura, trattando temi universali (tra cui appunto anche la malattia, il dolore, le emozioni che ne derivano), amplia la nostra competenza sulle questioni esistenziali più cruciali, favorendo l'empatia; può essere quindi considerata propedeutica alle forme del soffrire che i professionisti possono incontrare nella loro pratica professionale, poiché è probabile ad esempio che un giovane studente in medicina non abbia mai fatto esperienza diretta della morte e che, per quanto magari capace sul piano teorico, possa trovarsi impreparato alle emozioni più dirompenti di una persona prossima alla fine o dei suoi cari, oltre ad essere impreparato rispetto al proprio stesso turbamento di fronte alla malattia e alla morte.

La questione della formazione del personale sanitario è un tema molto attuale, approfondito dal lemma “**Empatia**”: le ricerche ci dicono che il declino dell’empatia avviene soprattutto negli studenti occidentali, e più in particolare tra il secondo e il terzo anno del percorso universitario, sia per i medici che per gli infermieri. In Italia manca però quasi del tutto la formazione accademica in Medical Humanities, nonostante due review di letteratura abbiano dimostrato che con appositi training le doti empatiche dei sanitari in formazione possa essere favorita e potenziata. Fra i vari training quelli meglio studiati sono i corsi di comunicazione, efficaci soprattutto quando prevedono incontri a distanza di rinforzo; i risultati sono stati dimostrati sia mediante scale di autovalutazione che mediante osservazione nella pratica con pazienti reali.

Il tema della “**Formazione**” merita quindi un lemma dedicato, intesa come uno strumento per il cambiamento nei singoli soggetti, nei contesti e nelle pratiche. In Italia, come già accennato, la formazione per le professioni di cura ruota quasi esclusivamente intorno alle abilità tecniche e non è previsto uno spazio per l’approfondimento delle conoscenze relazionali, etiche, riflessive e specificatamente “narrative”.

Questo tipo di formazione è tutto da sviluppare, quando in realtà inserire la Medicina Narrativa nella formazione universitaria delle professioni sanitarie potrebbe essere il primo passo perché diventi realmente una pratica clinica abituale, indispensabile in ambito sanitario per affrontare la complessità, l’ambiguità e l’indeterminatezza delle relazioni di aiuto.

Quali potrebbero essere gli aspetti metodologici di una formazione ideale? Il testo propone qualche spunto: organizzare laboratori per piccoli gruppi multidisciplinari, meglio se di tipo esperienziale e con team che già sono operativi nello stesso ambito; dare continuità, poiché le formazioni non devono rimanere episodiche e frammentarie, ma organizzate e coordinate; garantire la valutazione attraverso un lavoro riflessivo sugli approcci e gli outcomes.

L’aspetto di “**Metodologia**” è di grande rilevanza, una metodologia basata sulla condivisione della narrazione, non solo di pazienti e famigliari ma anche degli operatori, in modo da favorire l’ascolto empatico e la comprensione del punto di vista dell’altro.

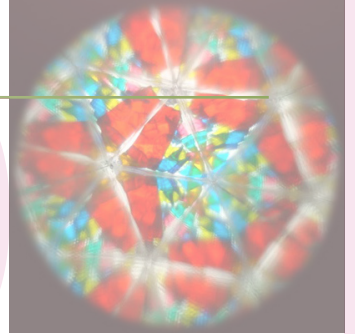
La scrittura riflessiva è un ottimo strumento formativo ma il suo utilizzo deve prevedere il contributo di personale formato alla ricerca qualitativa e all’analisi dei testi. La scrittura (come la creazione artistica) è una scoperta, un viaggio per trovare un senso all’esperienza, in particolare quella della “**Sofferenza mentale**”; raccontare è essenziale per mitigare la sofferenza e anche, entro certi limiti, per rendere più sopportabile il dolore fisico. Questa funzione riparativa della narrazione è legata al tentativo di dare ordine e senso alle angosce e al caos di emozioni, e di consolidare il senso di sé, solitamente a rischio di perdita di coesione in tutte le situazioni limite che ci troviamo ad affrontare, non ultima quella di malattia.

Nel complesso il volume è costituito da circa sessanta lemmi, che spaziano in vari ambiti attinenti la Medicina Narrativa e vengono reinterpretati in modo tripartito: spiegazione (origine del vocabolo), storia (sviluppo in rapporto alla MN), e prospettive (possibile evoluzione per l’etica medica). Uno strumento utile per non perdere di vista la volontà di istituire una medicina sempre più basata sulla cura di sé e del proprio operato con l’altro, che ancora fatica a diventare un metodo ma che occorre avere in mente come un obiettivo a cui tendere, sia come operatori sanitari che come esseri umani.

**Dioni Silvia, CRR per la Fibrosi Cistica, Parma**  
(sdioni@ao-pr.it)

### Bibliografia

- *Dino Buzzati, Sessanta racconti (1994), Oscar Classici Moderni, Ed. Mondadori*
- *Massimiliano Marinelli (a cura di) (2022) Dizionario di Medicina Narrativa. Parole e Pratiche, Ed. Scholé*



Anche in questo numero della rivista, come nei precedenti, abbiamo pensato che la rubrica *Caleidoscopio* potesse arricchirsi allargando il confronto a comprendere, oltre al clinico e al metodologo della ricerca clinica, anche il ricercatore o lo specialista per un problema clinico ben specifico. Il ricercatore-specialista può aiutarci a ragionare sullo specifico aspetto clinico, sulle diverse linee di ricerca, i loro vantaggi ed i loro limiti, nel settore della ricerca che ha prodotto il trial clinico che è oggetto di commento. Crediamo che questo confronto avvicini i tre interlocutori nella direzione della ricerca traslazionale.

Il Comitato di Redazione

## LONG-TERM OUTCOMES OF EARLY EXPOSURE TO REPEATED GENERAL ANAESTHESIA IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS (CF-GAIN): A MULTICENTRE, OPEN-LABEL, RANDOMIZED CONTROLLED PHASE 4 TRIAL.

Wainwright CE, Vidmar S, Anderson V, Bourgeat P, Byrnes C, Carlin JB, Cheney J, Cooper P, Davidson A, Gailer N, Grayson-Collins J, Quittner A, Robertson C, Salvado O, Zannino D, Armstrong FD for the ACFBAL and CF-GAIN Study Groups

*Lancet Respir Med* 2024; 12:703-713 (doi: 10.1016/S2213-2600(24)00170-X)

### RIASSUNTO DELLO STUDIO

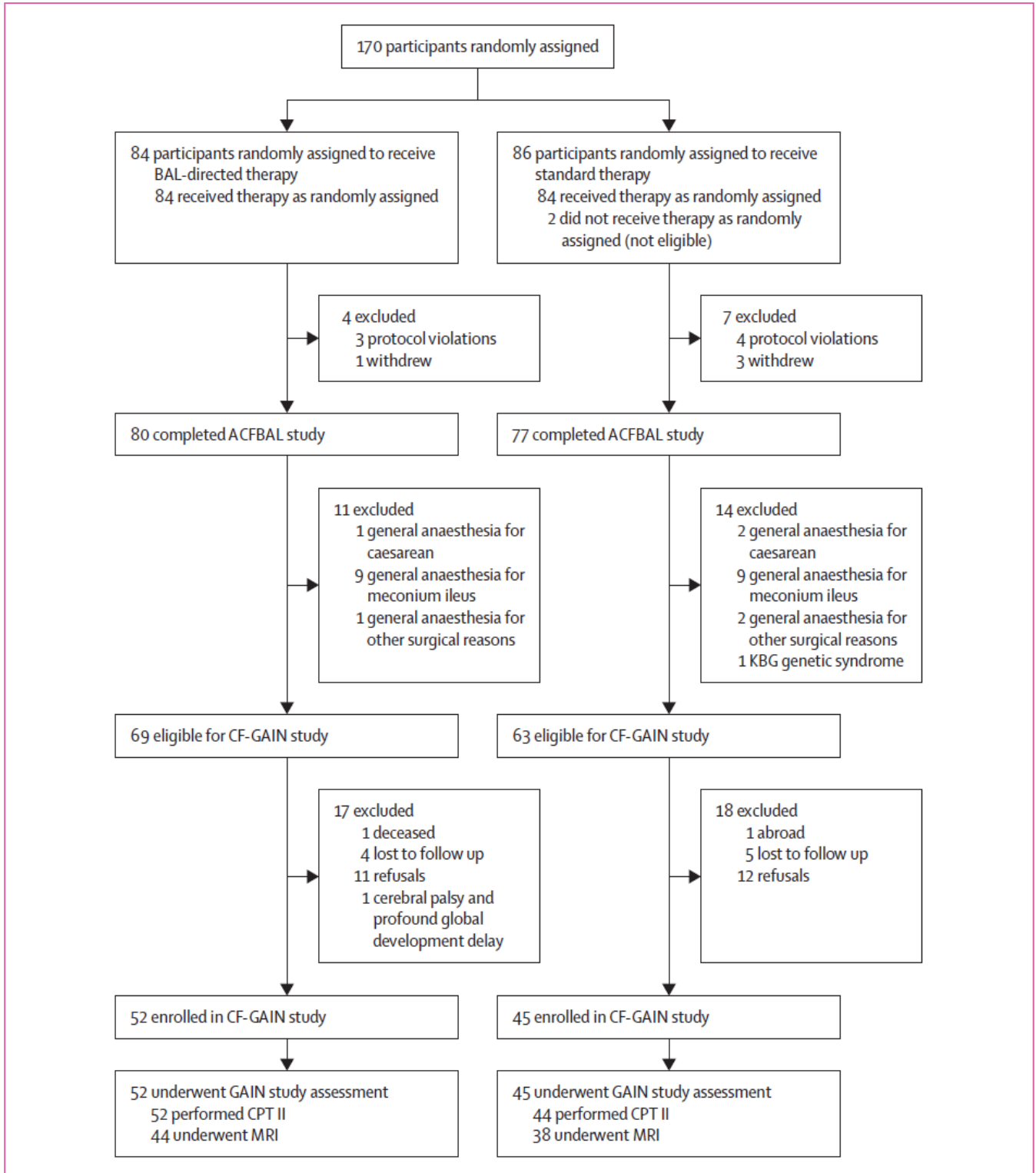
Si tratta di un trial in aperto, randomizzato di fase 4, multicentrico, eseguito in 3 ospedali Australiani ed uno neozelandese. Scopo dello studio era quello di valutare l'effetto di esposizioni ripetute ad anestesia generale sullo sviluppo neurocognitivo. La popolazione sottoposta allo studio deriva da quella che ha partecipato al trial ACFBAL, uno studio randomizzato che aveva come obiettivo di valutare differenze tra antibiotico terapia guidata dal BAL verso una scelta terapeutica basata sulla normale pratica clinica in pazienti pediatrici arruolati subito dopo la diagnosi screening. Il gruppo di trattamento attivo, i pazienti, cioè, sottoposti a BAL ripetuti a partire dai 3-6 mesi di vita fino a 5 anni, erano sottoposti a sedazioni procedurali ripetute in occasione dei BAL. Alla fine del trial ACFBAL la differenza in media di sedazioni procedurali era di 10 a 4 tra gruppo attivo e controllo, il protocollo originale prevedeva l'utilizzo di sevofluorano come anestetico.

Gli stessi pazienti sono stati arruolati per partecipare al trial oggetto dello studio (CF-GAIN) in un periodo di osservazione ulteriore di circa 3 anni e mezzo, durante i quali sono stati sottoposti a test psicometrici per la valutazione dello sviluppo neurocognitivo e ad indagini strumentali per valutazione strutturale del sistema nervoso centrale (MRI). Nella figura 1 dello studio riportata di seguito è descritto il processo di arruolamento dal precedente (ACFBAL) all'attuale trial (CF-GAIN): si può notare come dai 170 partecipanti al primo trial siano stati arruolati 97 pazienti nello studio in esame. Per tutti i pazienti arruolati sono stati estratti dalle cartelle cliniche i dati sul numero di procedure anestesologiche eseguite, sul tipo di anestetico utilizzato, sul tempo totale di esposizione all'anestesia. È stato valutato lo stato socioeconomico, lo stato di scolarizzazione e l'eventuale presenza di sostegno allo studio, come possibili fattori confondenti, sono stati registrati parametri clinici come BMI, FEV1, valutazione della qualità di vita attraverso somministrazione del questionario CFQ-R.

Come detto, l'obiettivo principale dello studio era la valutazione dell'impatto delle anestesi ripetute sullo sviluppo neurocognitivo. Per valutare questo aspetto i partecipanti allo studio sono stati sottoposti ad una serie di test psicometrici da un gruppo di psicologi addestrati e a studi di neuroimaging tramite risonanza magnetica. L'outcome principale dello studio era rappresentato da una differenza nella risposta al Conners' Continuous Performance Test (CCPT-II), un test che valuta diverse aree dell'attenzione tra cui attenzione sostenuta, disattenzione, impulsività e vigilanza in soggetti dai 6 anni in su. Altri test utilizzati per misurare i livelli di attenzione erano il NEPSY, Second Edition (NEPSY-II) e il Test of Everyday Attention for

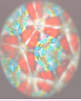
Children (Tea-Ch). Ulteriori test sono stati utilizzati per valutare altre funzioni cognitive per un totale di 229 minuti di durata di somministrazione di test psicometrici dopo che il protocollo iniziale, della durata di 284 minuti, era stato considerato troppo impegnativo per i pazienti ed i familiari.

Nella tabella 3 sono sintetizzati i risultati ottenuti nel gruppo BAL ed in quello di controllo rispetto ai vari test somministrati. Come si evince dalla tabella, per nessun test somministrato è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Anche relativamente agli studi di Neuroimaging non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nei due gruppi sebbene il volume medio della materia grigia fosse leggermente inferiore nel gruppo BAL ed il volume del corpo calloso era leggermente più alto.



**Figure 1: Trial profile**

ACFBAL=Australasian Cystic Fibrosis Bronchoalveolar Lavage. BAL=bronchoalveolar-lavage. CPT II=Conners Continuous Performance test, second edition.



	BAL-directed therapy, N	BAL-directed therapy, mean (SD)	Standard-care therapy, N	Standard-care therapy, mean (SD)	Difference (95% CI)	p value
<b>Unadjusted comparison</b>						
Conners Continuous Performance test, second edition composite score	52	51 (8)	44	53 (9)	-1.7 (-5.2 to 1.7)	0.32
Attention	48	10 (2)	42	9.6 (2)	0.5 (-0.2 to 1.3)	0.16
Executive functioning	48	10 (2)	42	9.5 (2)	0.5 (-0.5 to 1.5)	0.33
Memory	48	10 (2)	42	10 (2)	0.3 (-0.7 to 1.3)	0.54
Processing Speed Index	48	97 (14)	42	94 (14)	2.4 (-3.4 to 8.3)	0.42
FSIQ-2 total score	49	102 (16)	42	99 (14)	3.2 (-3.2 to 9.5)	0.32
Parent report measures						
Global Executive Composite	48	54 (10)	41	52 (11)	2.3 (-2.1 to 6.7)	0.31
Conners 3 Global Index	49	56 (11)	41	53 (10)	2.6 (-2.0 to 7.2)	0.27
Behavioural outcomes						
Externalising problems	47	49 (11)	43	48 (10)	1.4 (-3.0 to 5.7)	0.54
Internalisation problems	47	51 (9)	43	52 (11)	-0.6 (-4.8 to 3.6)	0.78
<b>Adjusted comparison*</b>						
Conners Continuous Performance test, second edition composite score	51	51 (8)	43	53 (9)	-1.9 (-5.4 to 1.6)	0.29
Attention	47	10 (2)	41	10 (2)	0.6 (-0.2 to 1.3)	0.13
Executive functioning	47	10 (2)	41	10 (2)	0.5 (-0.5 to 1.5)	0.30
Memory	47	10 (2)	41	10 (3)	0.4 (-0.7 to 1.4)	0.46
Processing Speed Index	47	96 (13)	41	94 (14)	3.0 (-2.7 to 8.7)	0.30
FSIQ-2 total score	48	102 (16)	41	99 (14)	2.8 (-3.5 to 9.0)	0.38
Parent report measures						
Global Executive Composite	47	54 (10)	40	52 (11)	2.0 (-2.5 to 6.5)	0.37
Conners 3 Global Index	48	55 (11)	40	53 (11)	1.9 (-2.6 to 6.3)	0.41
Behavioural outcomes						
Externalising problems	46	49 (11)	42	48 (10)	0.8 (-3.4 to 5.1)	0.69
Internalisation problems	46	51 (9)	42	52 (11)	-1.4 (-5.8 to 3.0)	0.54

ACFBAL=Australasian Cystic Fibrosis Bronchoalveolar Lavage. BAL=bronchoalveolar-lavage. \* Adjusted for maternal education at the time of the original ACFBAL trial and for the level of disadvantage at the time of measurement of CF-GAIN outcomes.

Table 3: Unadjusted and adjusted comparison of neurocognitive and behavioural outcomes

## Commento del clinico

Lo studio affronta un argomento molto importante in generale per chi si occupa di malattie croniche ed in particolare di fibrosi cistica. Il rischio eventuale di decadimento neurocognitivo legato alla sedazione procedurale è emerso in letteratura negli ultimi anni dopo alcune evidenze sperimentali su modelli animali ma tutt'oggi non ci sono evidenze solide a sostegno di questo rischio soprattutto per il fatto che la maggior parte degli studi clinici che hanno esplorato questo problema era di natura retrospettiva e quindi più a rischio di confondimenti dovuti ad altre variabili non eliminabili. Questo studio ha sicuramente il vantaggio di sfruttare la randomizzazione del precedente trial, quindi di analizzare due gruppi molto omogenei tra di loro che differiscono solamente per il numero e la durata delle procedure anestesologiche. L'altro punto di forza dello studio è sicuramente il fatto che il protocollo anestesologico era prestabilito e la maggior parte dei pazienti sono stati sottoposti allo stesso tipo di anestetico e hanno avuto tempi di sedazione simili. Questo permette di trarre informazioni di sicurezza sufficienti su una pratica di sedazione procedurale che potrebbe interessare i nostri pazienti pediatrici, da questo punto di vista lo studio risulta molto utile ed il risultato tranquillizzante.

Gli autori individuano 4 elementi che possono inficiare la solidità del risultato ottenuto:

- Lo studio è limitato ai pazienti con fibrosi cistica e non generalizzabile alla popolazione pediatrica, limite che per chi si occupa di FC ha poco significato
- Il tasso di drop-out dal primo all'attuale trial è stato del 42% anche se gli autori evidenziano come le caratteristiche dei pazienti arruolati nel CF-GAIN siano molto simili a quelle della popolazione arruolata nel trial originale ACFBAL
- Il numero totale di pazienti è relativamente piccolo e lo studio è limitato a centri Australiani e Neozelandesi quindi i risultati non automaticamente estensibili ad altre etnie.
- Il tempo totale di sedazione è stato ricavato retrospettivamente e quindi è un parametro soggetto a bias che potrebbero influenzare i risultati, lo studio quindi è più attendibile rispetto al dato sulla ripetizione delle sedazioni che rispetto al tempo totale di sedazione, considerando il fatto che la sedazione procedurale per il BAL solitamente è di breve durata

A mio avviso esistono altre importanti limitazioni. In primis gli autori dichiarano di aver eseguito un trial di fase quattro randomizzato in aperto. A me sembra piuttosto uno studio osservazionale che sfrutta il vantaggio non indifferente della

randomizzazione iniziale ma non lo definirei un trial di fase 4. Infatti, non è uno studio di estensione sull'efficacia o la sicurezza rispetto all'intervento del trial originale (terapia antibiotica guidata dal BAL versus terapia standard) ma piuttosto un'osservazione a distanza rispetto ad un'esposizione (la sedazione procedurale). Altra importante limitazione è legata alla numerosità campionaria. Nella sezione relativa all'analisi statistica gli autori sostengono di aver calcolato il potere dello studio (la capacità di trovare una differenza rispetto al punteggio del test CCPT-II) rispetto ad un numero stimato di pazienti da arruolare di 124. I pazienti arruolati e sottoposti al CCT-II sono stati 95, c'è quindi il rischio che lo studio sia stato sottodimensionato e quindi non sia emersa una differenza significativa per questo motivo. Altro dubbio che emerge leggendo lo studio è quello relativo alla scelta dell'outcome principale. Da non esperto in test psicometrici non mi è chiaro se sia sufficiente un test che valuta specificamente il deficit attentivo (è utilizzato prevalentemente nella diagnosi di ADHD) come esito principale di decadimento neurocognitivo nella fascia di età analizzata dallo studio tantopiù che gli articoli citati dagli autori e riportati in bibliografia hanno utilizzato sempre test multipli per la valutazione dello sviluppo neurocognitivo e non un singolo test come outcome principale. È pur vero che studi osservazionali recenti pongono il dubbio di una relazione tra ADHD e sedazioni ripetute nei primi 3 anni di vita e che anche gli altri test utilizzati nello studio non evidenziavano differenze significative ma non sono sicuro che relativamente al test utilizzato come misura di outcome principale e alla dimensione del campione si possa trarre la conclusione definitiva che la sedazione procedurale ripetuta non è associata ad un decadimento neurocognitivo in pazienti con fibrosi cistica.

**Stefano Costa, CRR Fibrosi Cistica, Policlinico G. Martino, Messina**  
(stefan.costa@gmail.com)

### Riferimenti bibliografici:

- Wainwright CE, Vidmar S, Anderson V, Bourgeat P, Byrnes C, Carlin JB, Cheney J, Cooper P, Davidson A, Gailer N, Grayson-Collins J, Quittner A, Robertson C, Salvado O, Zannino D, Armstrong FD; ACFBAL; CF-GAIN Study Groups. Long-term outcomes of early exposure to repeated general anaesthesia in children with cystic fibrosis (CF-GAIN): a multicentre, open-label, randomised controlled phase 4 trial. *Lancet Respir Med.* 2024 Sep;12(9):703-713. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00170-X. Epub 2024 Jun 5. PMID: 38851197
- McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, Grobler A, Stargatt R, Hunt RW, Sheppard SJ, Marmor J, Giribaldi G, Bellinger DC, Hartmann PL, Hardy P, Frawley G, Izzo F, von Ungern Sternberg BS, Lynn A, Wilton N, Mueller M, Polaner DM, Absalom AR, Szmuk P, Morton N, Berde C, Soriano S, Davidson AJ; GAS Consortium. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet.* 2019 Feb 16;393(10172):664-677. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32485-1. Epub 2019 Feb 14. Erratum in: *Lancet.* 2019 Aug 24;394(10199):638. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31958-0. PMID: 30782342; PMCID: PMC6500739.
- Callan PD, Swanberg S, Weber SK, Eidnes K, Pope TM, Shepler D. Diagnostic Utility of Conners Continuous Performance Test-3 for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. *J Atten Disord.* 2024 Apr;28(6):992-1007. doi: 10.1177/10870547231223727. Epub 2024 Feb 5. PMID: 38317541
- Song J, Li H, Wang Y, Niu C. Does Exposure to General Anesthesia Increase Risk of ADHD for Children Before Age of Three? *Front Psychiatry.* 2021 Nov 24;12:717093. doi: 10.3389/fpsy.2021.717093. PMID: 34899413; PMCID: PMC8652283

### Il commento del metodologo

Si tratta di uno studio molto complesso, che affronta un tema poco esplorato e dagli esiti non semplici da misurare.

L'esito primario era un punteggio composito dell'attenzione del bambino, della velocità di elaborazione e delle capacità di inibizione della risposta (test Conners Continuous Performance, seconda edizione, punteggio composito ottenuto dalla media di otto sotto-scale). Gli autori avevano calcolato che con una dimensione del campione di 62 partecipanti per gruppo (n=124), sarebbe stata giudicata significativa una differenza media nel punteggio composito CPT-II di 0,5 SD, con un intervallo di confidenza al 95% di ampiezza pari a 3,6 punti, e con una potenza dell'80%.

Nello studio, i soggetti esaminati sono stati 52 e 45 nei due gruppi (rispettivamente 16% e 27% in meno rispetto a quanto pianificato) e la differenza tra i due gruppi non risulta significativa, probabilmente per un effetto associato

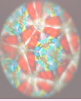
- di perdita di potenza e
- di maggiore variabilità (l'ampiezza dell'IC 95% è risultato circa 7 vs 3,6 previsto, vedi tabella 3).

Resta da capire se il risultato ottenuto (differenza tra i due gruppi pari quasi a 2 SD) possa essere considerato clinicamente rilevante, al di là della significatività statistica.

Gli esiti secondari includevano la funzione intellettiva, altre misure neuro-comportamentali e l'imaging cerebrale come esito esplorativo. A questo proposito, "non sono stati eseguiti aggiustamenti per confronti multipli perché non abbiamo eseguito alcun test di ipotesi formale". Questo rende poco opportuna la valutazione di eventuali differenze tra i due gruppi, dato l'elevato numero di test statistici condotti.

Sarebbe interessante poter ripetere l'analisi con un numero maggiore di soggetti.

**Roberto Buzzetti, Bergamo**  
(robuzze@gmail.com)



# A RANDOMIZED TRIAL OF ORAL PREDNISONE FOR CYSTIC FIBROSIS PULMONARY EXACERBATION TREATMENT

Water V, Shaw M, Perrem L, Quon BS, Tullis E, Solomon M, Rayment JH, Lavoie A, Tse SM, Daigneault P, Bilodeau I, Price A, Nicholson M, Chin M, Parkins M, McKinney ML, Tam JS, Stanojevic S, Grasmann H, Ratjen F, PIPI Study Investigators

Eur Respir J 2024; 63(&):2302278 (doi: 10.1183/13993003.02278-2023)

## RIASSUNTO DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio era quello di determinare se il trattamento adiuvante con prednisone orale avrebbe migliorato il recupero del volume espiratorio forzato in 1 secondo (ppFEV1) nei pazienti con FC non responsivi alla terapia antibiotica ev al settimo giorno di trattamento. Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo a cui hanno partecipato 14 centri FC canadesi su pazienti trattati per riacutizzazione respiratoria con antibiotici per via endovenosa.

Al giorno 7, i pazienti che non erano tornati al >90% ppFEV1 basale venivano randomizzati al trattamento adiuvante con prednisone 1 mg/kg due volte al giorno (dose massima 60 mg/die) o placebo per 7 giorni. L'outcome primario era la differenza nella proporzione di soggetti che recuperavano >90% del ppFEV1 basale al giorno 14 del trattamento antibiotico endovenoso. La definizione di riacutizzazione respiratoria era basata sul giudizio clinico, venivano arruolati i pazienti con la perdita di almeno il 10% del ppFEV1 rispetto al basale. Tra i vari fattori di esclusione dello studio c'erano presenza di infezione da Burkholderia cenocepacia e Mycobacterium abscessus, trattamento con lumacaftor/ivacaftor (lo studio è partito nel 2017), diabete trattato con insulina (criterio di esclusione successivamente eliminato), aspergilloso broncopolmonare allergica, asma legato alla riacutizzazione.

Come si può vedere dalla figura 1, 839 pazienti sono stati screenati. Sono stati arruolati 173 soggetti, di cui 76 randomizzati. Il 50% dei soggetti nel gruppo prednisone ha recuperato il FEV1 basale al giorno 14 rispetto al 39% dei soggetti del gruppo placebo, per una differenza dell'11% (IC 95% -11,34%, p=0,34) (Figura 2). La variazione media (DS) del ppFEV1 dal giorno 7 al giorno 14 era pari al 6,8% (8,8) nel gruppo prednisone e 4,6% (6,9) nel gruppo placebo (differenza media 2,2%, IC al 95% -1,5, 5,9%, p=0,24). L'intervallo di tempo prima di una nuova riacutizzazione non era aumentato nei soggetti trattati con prednisone (HR 0,83, IC 95% 0,45, 1,53; p=0,54).

Nel corso dello studio sono stati valutati altri outcome secondari come il recupero del FEV1 a 30 giorni, alcuni patient reported outcome valutati attraverso il CFQ-R ed CRIS (chronic respiratory infection symptom score). Sono stati inoltre valutati biomarker di infiammazione su siero (globuli bianchi, neutrofili, proteina c reattiva) e su escreato (Il-8, elastasi neutrofila). Sono stati osservati neutrofilia e diminuzione degli eosinofili nei pazienti del gruppo prednisone mentre si è osservato un trend in diminuzione dell'elastasi neutrofile nel gruppo dei trattati anche se questa valutazione è sta eseguita solo su un sottogruppo di pazienti. Relativamente agli eventi avversi non sono state osservate differenze significative nei due gruppi. In particolare, i soggetti arruolati sono stati monitorati soprattutto per l'insorgenza di ipertensione e di alterazioni della glicemia monitorando la glicosuria.

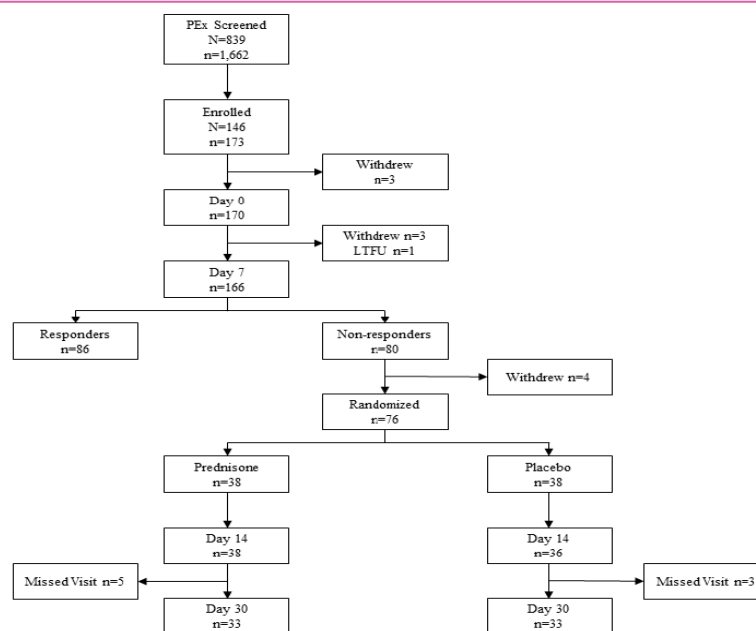


Figura 1

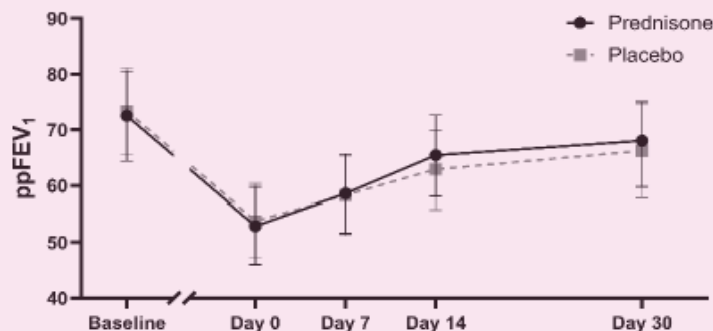


Figura 2

### Commento del clinico

Il trial in esame affronta un argomento molto importante per chi si occupa di FC. L'outcome scelto come primario mi sembra solido, sappiamo bene come le riacutizzazioni incidano sulla deflessione del FEV1 e di come recuperare i valori basali dopo una riacutizzazione sia fondamentale. Gli steroidi, anche in assenza di evidenze a riguardo, vengono spesso utilizzati per gestire le riacutizzazioni respiratorie nei nostri pazienti. A conferma di ciò se si guardano i dati supplementari dello studio si evince che una quota non indifferente di pazienti è stata esclusa dallo studio perché già sottoposta a terapia steroidea.

Il limite maggiore dello studio risiede nella scarsa numerosità campionaria, non tanto come numero assoluto quanto piuttosto come sottodimensionamento rispetto al calcolo del potere dello studio. Infatti gli autori avevano previsto di arruolare 84 pazienti per poter stimare una differenza di recupero di ppFEV1 >90% del 60% dei pazienti nel gruppo prednisone rispetto ad un recupero stimato del 30% dei pazienti nel gruppo placebo. Lo studio si è interrotto dopo l'arruolamento di 76 pazienti su indicazione del Data and Safety Monitoring Board (DSMB) per i tempi di arruolamento troppo lenti. Per tale motivo non è sbagliato ipotizzare che una giusta campionatura avrebbe potuto mettere in luce una differenza significativa.

Un'altra importante limitazione a mio avviso risiede nella mancata definizione secondo criteri oggettivi di riacutizzazione respiratoria, ad esempio utilizzando i criteri di Fuchs, che sono quelli più frequentemente considerati nei trial clinici. Se da un lato, infatti, criteri più stringenti di definizione di riacutizzazione avrebbero influito negativamente sulla capacità di arruolamento, dall'altro lato avremmo avuto, verosimilmente, una condizione più omogenea di partenza. Allo stesso tempo non abbiamo nessuna informazione, nemmeno consultando il materiale supplementare, circa la microbiologia dei pazienti arruolati e non sappiamo se determinati germi possano o meno causare riacutizzazioni più o meno responsive alla terapia steroidea. Gli autori stessi fanno notare che anche la scelta sul tipo di steroide da utilizzare e sulla via di somministrazione potrebbero aver influenzato il risultato finale.

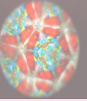
La sensazione dopo aver analizzato lo studio è che nonostante uno sforzo significativo non ci troviamo di fronte ad una ricerca in grado di modificare o confermare la nostra pratica clinica ed è un'occasione persa difficilmente ripetibile in quanto in piena era dei modulatori del canale del cloro il numero totale di riacutizzazione e di quelle che necessitano trattamento in vena dovrebbe essere sempre di meno.

**Stefano Costa, CRR Fibrosi Cistica, Policlinico G. Martino, Messina**  
(stefan.costa@gmail.com)

### Riferimenti bibliografici:

- Waters V, Shaw M, Perrem L, Quon BS, Tullis E, Solomon M, Rayment JH, Lavoie A, Tse SM, Daigneault P, Bilodeau L, Price A, Nicholson M, Chin M, Parkins M, McKinney ML, Tam JS, Stanojevic S, Grasemann H, Ratjen F; (PIPE Study Investigators). A randomised trial of oral prednisone for cystic fibrosis pulmonary exacerbation treatment. *Eur Respir J.* 2024 Jun 6;63(6):2302278. doi: 10.1183/13993003.02278-2023. PMID: 38697648.
- Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 012;40(1):61-66. <https://doi.org/10.1183/09031936.00159111>
- Almulhem M, Ward C, Haq I, Gray RD, Brodli M. Definitions of pulmonary exacerbation in people with cystic fibrosis: a scoping review. *BMJ Open Respir Res.* 2024 Aug 5;11(1):e002456. doi: 10.1136/bmjresp-2024-002456. PMID: 39147400; PMCID: PMC11331921





## Il parere del metodologo

Analoghe considerazioni si possono fare su quest'altro articolo. Limitandoci a considerare l'outcome primario (la proporzione di pazienti che, al giorno 14, recuperano almeno il 90% del valore di ppFEV1 rispetto al valore pre-esacerbazione), gli autori affermano che i valori attesi di tale proporzione erano 30% nel gruppo placebo e 60% nel gruppo dei trattati con prednisone; con queste stime, sarebbero stati necessari 84 soggetti (42 per braccio), con una potenza dell'80% e un livello di significatività del 5%.

I risultati differiscono dall'atteso: tra i 38 trattati con prednisone si è osservata una frequenza di successi del 50%, contro il 39% tra i 36 soggetti trattati con placebo. Con questi numeri, la potenza (calcolata a posteriori) sarebbe pari al 16% circa (cioè si avrebbe oltre l'80% di probabilità di NON giudicare significativa la differenza osservata). Per poter giudicare significativa questa differenza (50% - 39% = 11%) con una potenza pari all'80% sarebbero necessari 648 pazienti (324 per gruppo).

Ancora una volta, il lettore dovrebbe chiedersi se il guadagno ottenuto (+11% nella differenza tra i successi (pari a un NNT – Number Needed to Treat = 9) sia da considerarsi interessante dal punto di vista clinico. In questo caso la ripetizione dello studio con un numero decisamente più elevato di soggetti potrebbe essere consigliabile.

**Roberto Buzzetti, Bergamo**  
(robuzze@gmail.com)



# CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: F. Ascenzioni

Questa serie intende portare all'attenzione della comunità scientifica e laica nuovi sviluppi nelle scienze mediche e biologiche, non necessariamente e direttamente collegate alla fibrosi cistica. Alcune scoperte presentate da studi comunque rigorosi devono passare il vaglio, è vero, di conferme a breve e a largo raggio, in altri laboratori di ricerca e in studi clinici applicativi, ma possono presentare dei risvolti e delle conseguenze che, talvolta, non sono al momento prevedibili. Pertanto, questa rubrica vuole essere davvero una "capsula" del tempo, in cui chiunque è benvenuto a includere e conservare nuove scoperte o nuovi sviluppi di vecchi studi, in modo da prospettare un futuro avanzamento nella medicina, quando verrà aperta al momento giusto.

Nel lavoro, che ci viene raccontato dalla Dr.ssa Martina Pasqua, si sviluppa l'interessante ipotesi dell'esistenza di una relazione positiva tra capacità del batterio di percepire un gradiente di potassio, di produrre un canale per il potassio e la sua capacità di formare biofilm sulla superficie di un epitelio respiratorio. Inoltre, viene evidenziato come l'efflusso del potassio, da parte delle cellule epiteliali respiratorie, aumenta la formazione del biofilm di *Pseudomonas aeruginosa* sulla superficie degli epitelii respiratori. Poiché il biofilm è la forma batterica predominante nelle infezioni croniche polmonari, queste scoperte aprono la via all'identificazioni di nuovi bersagli terapeutici per lo sviluppo di specifici farmaci antibiofilm.

Fiorentina Ascenzioni, Dip. Biologia e Biotecnologie, Università La Sapienza, Roma  
(fiorentina.ascenzioni@uniroma1.it)

## *Pseudomonas aeruginosa* senses and responds to epithelial potassium flux via Kdp operon to promote biofilm

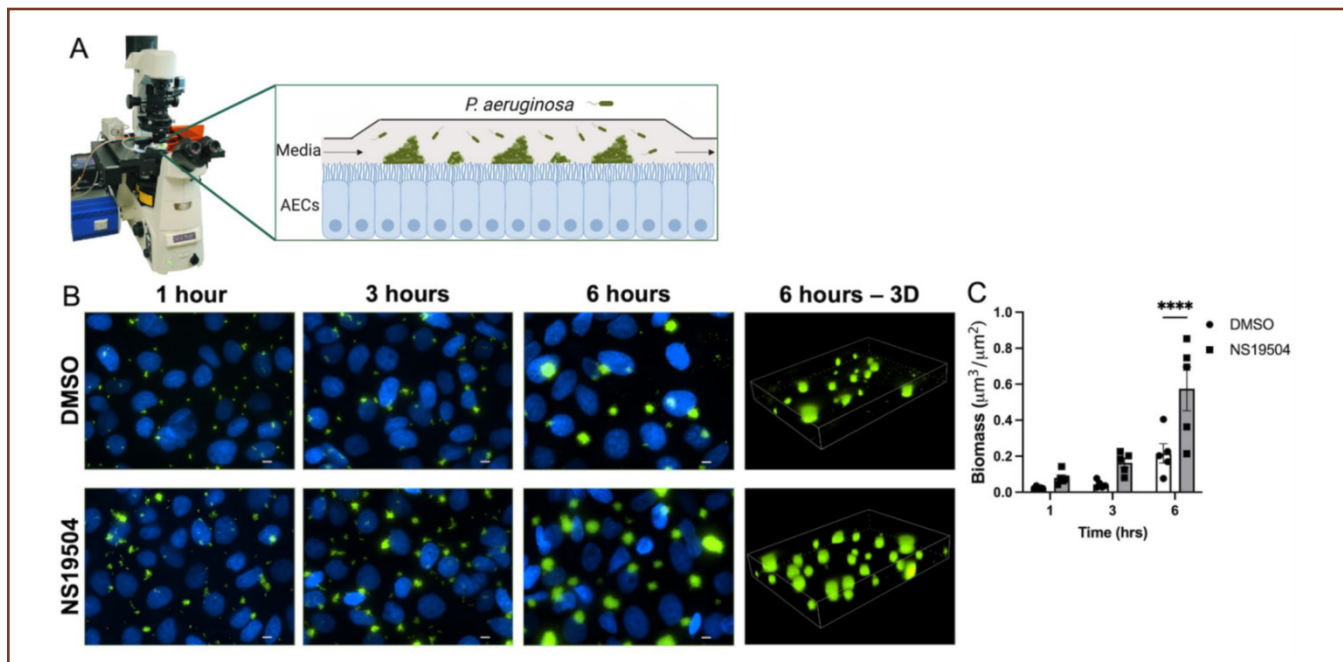
Rapsinski GJ, Michaels LA, Hill M, Yarrington KD, Haas AL, D'Amico EJ, Armbruster CR, Zemke A, Limoli D, Bomberger JM

*PLoS Pathog* 2024; 20(5):e1011453 (doi: 10.1371/journal.ppat.1011453)

*Pseudomonas aeruginosa* è un patogeno opportunistico responsabile di infezioni respiratorie croniche nei pazienti con fibrosi cistica (FC) (1,2). Un fattore determinante nello sviluppo di infezioni croniche è la capacità di *P. aeruginosa* di formare biofilm nei polmoni. I biofilm sono aggregati di batteri avvolti in una matrice di proteine, polisaccaridi e DNA extracellulare e sono associati alla capacità dei batteri di resistere al sistema immunitario, alla distruzione da parte delle difese immunitarie e ai trattamenti antibiotici (3-5). Sebbene l'architettura delle comunità batteriche che costituiscono il biofilm sia ampiamente studiata, i fattori dell'ospite che ne favoriscono la formazione rimangono ancora poco chiari. Tra questi, un ruolo significativo potrebbe essere svolto dal potassio, un elemento essenziale per il corretto funzionamento delle cellule dell'ospite, che può influenzare il comportamento batterico al di fuori dell'organismo. In molte specie, infatti, i trasportatori di potassio sono implicati nella regolazione dei fattori di virulenza, delle risposte allo stress e nella formazione di biofilm (6). Inoltre, studi precedenti hanno dimostrato l'attrazione di *P. aeruginosa* e la sua integrazione nei biofilm di *Bacillus subtilis*, una specie batterica non correlata, in risposta a correnti di potassio provenienti da *B. subtilis* (7).

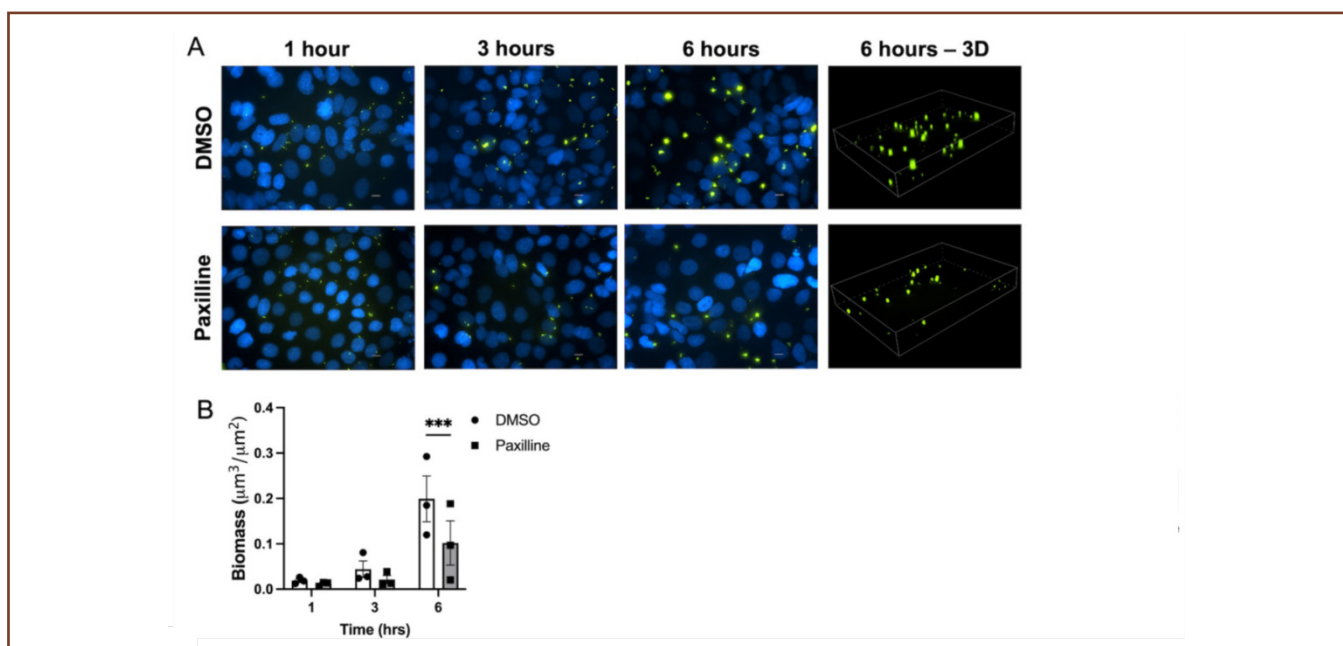
Gli autori di questo lavoro si sono dunque chiesti se l'efflusso di potassio dalle cellule epiteliali dell'ospite potesse in modo simile attrarre *P. aeruginosa* e potenziare la formazione di biofilm sulla superficie epiteliale, utilizzando un modello di co-cultura di cellule dell'epitelio respiratorio e biofilm (Figura 1A).

Per rispondere a questa domanda, l'efflusso di potassio dalla linea cellulare epiteliale bronchiale di fibrosi cistica, CFBE41o-, utilizzata nel saggio di co-cultura sopra descritto, è stato aumentato mediante il trattamento con NS19504 ovvero un agente che induce l'apertura dei canali del potassio BKCa. I risultati mostrano un aumento della biomassa di biofilm formatosi dopo 6h quando le cellule sono trattate con NS19504 rispetto al biofilm formatosi su cellule non trattate (DMSO) (Figure 1B e 1C), suggerendo che l'efflusso di potassio dalle cellule epiteliali delle vie aeree sia responsabile dell'aumento della crescita del biofilm di *P. aeruginosa*.



**Figura 1.** L'aumento dell'efflusso di potassio dalle cellule epiteliali delle vie aeree tramite l'apertura dei canali BKCa favorisce la formazione di biofilm di *P. aeruginosa*. (A) Rappresentazione schematica del saggio di co-cultura epiteliale respiratoria con biofilm utilizzato per tutti gli studi di imaging. (B) Le cellule CFBE41o- sono state infettate con *P. aeruginosa* produttore di GFP (verde) e trattate con NS19504, un potenziatore del canale BKCa, oppure con DMSO come controllo (cellule non trattate). Le immagini sono state acquisite tramite microscopia a fluorescenza a 1, 3 e 6 ore. I nuclei delle cellule CFBE41o- sono stati colorati con Hoescht33342 (blu). La barra della scala rappresenta 10  $\mu\text{m}$ . (C) Misurazioni della biomassa ( $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$ ) a 1, 3 e 6 ore post-inoculo, basate su cinque esperimenti indipendenti. La linea nella barra indica il valore medio, mentre le barre di errore rappresentano l'errore standard della media. (\*\*\*\*  $p < 0,0001$ ). Immagine modificata dall'originale.

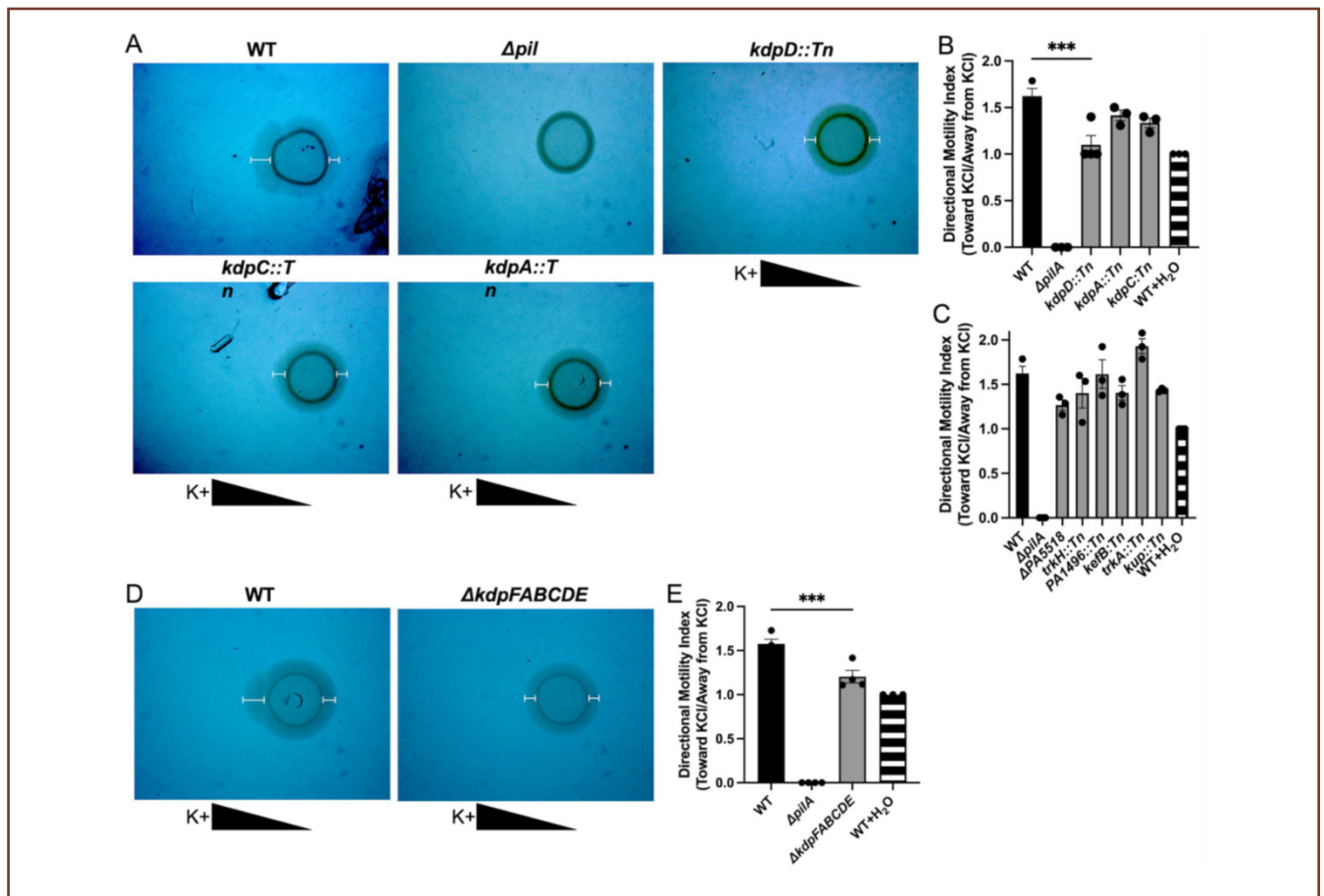
Dopo aver scoperto che l'efflusso di potassio dalle cellule epiteliali delle vie aeree è responsabile dell'aumento della crescita del biofilm di *P. aeruginosa*, gli autori hanno ipotizzato che la riduzione di tale flusso potesse invece ostacolarla. Per bloccare l'efflusso di potassio, sono disponibili inibitori specifici dei canali BKCa, come la paxillina (8). Esperimenti di co-cultura epiteliale respiratoria in presenza o in assenza di inibitore dei canali BKCa mostrano una riduzione della biomassa del biofilm nelle cellule trattate con paxillina rispetto ai controlli non trattati (DMSO) (Figure 2A e 2B).



**Figura 2.** La formazione di biofilm di *P. aeruginosa* è ridotta bloccando l'efflusso di potassio dalle cellule epiteliali delle vie aeree tramite l'inibizione dei canali BKCa. (A) Le cellule CFBE41o- sono state infettate con *P. aeruginosa* produttore di GFP (verde) e trattate con paxillina, un inibitore dei canali BKCa, oppure con DMSO come controllo. (B) Misurazioni della biomassa ( $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$ ) a 1, 3 e 6 ore post-inoculo, basate su tre esperimenti indipendenti.

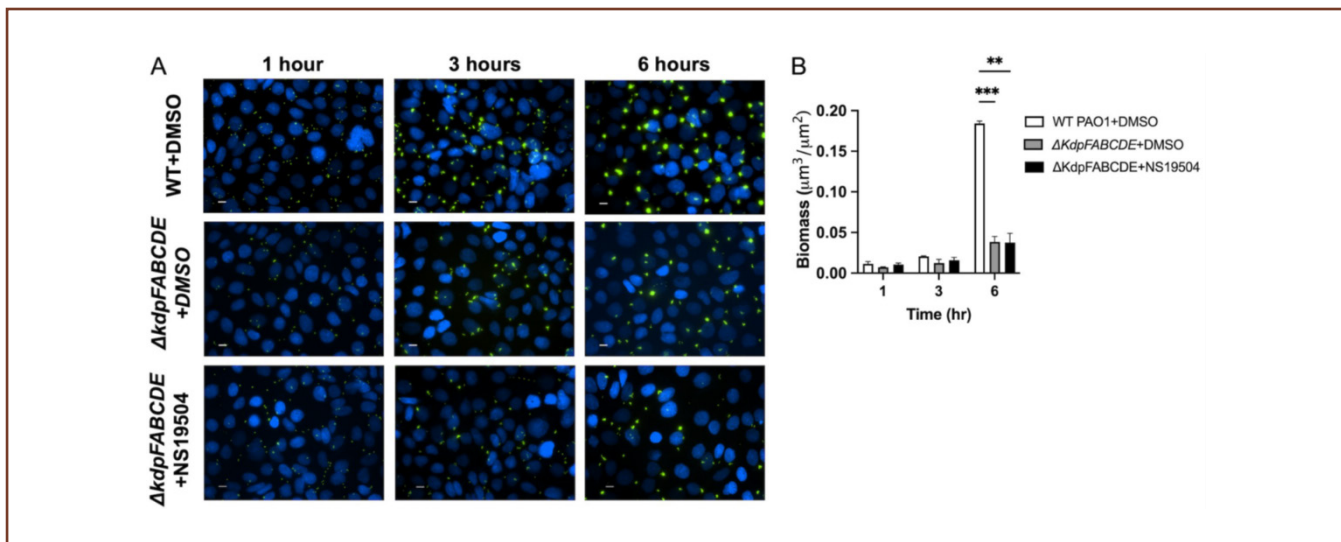
In che modo *P. aeruginosa* sente e risponde al potassio? Quale meccanismo utilizza? Sulla base di dati presenti in letteratura e sui risultati di questo studio, gli autori hanno ipotizzato che il potassio sia responsabile di un aumento della motilità batterica

verso la corrente di potassio, un fenomeno chiamato chemiotassi. In effetti, un ceppo di *P. aeruginosa* privo della capacità di muoversi (PAOI  $\Delta pilA$ ) rispetto ad un ceppo selvatico (PAOI) non mostra alcuna risposta chemiotattica al potassio. Questo si può osservare con una maggiore espansione dei batteri verso il gradiente di potassio sul lato sinistro dell'anello di crescita nel ceppo selvatico PAOI (primo pannello) e l'assenza di espansione in qualsiasi direzione nel ceppo  $\Delta pil$  (secondo pannello) (Figura 3A). Ma quali sono i geni legati al trasporto di potassio? Uno studio del genoma di *P. aeruginosa* ha portato all'identificazione di 12 geni annotati per essere associati al trasporto di potassio. 6 di questi fanno parte del locus genico *kdpFABCDE* codificante per un canale di assorbimento del potassio ad alta affinità (KdpFABC) e per il sistema a due componenti KdpDE composto da un sensore intracellulare per il potassio, KdpD, e un regolatore di risposta, KdpE, fosforilato da KdpD. Mutanti sia per trasposizione (inserzione di un trasposone nel gene con conseguente silenziamento) sia per delezione dei geni appartenenti al suddetto cluster sono stati valutati per la loro capacità di rispondere con il movimento in presenza di una fonte di potassio nel mezzo di coltura. I risultati mostrano come sia i mutanti per trasposizione (in particolare il mutante *kpdD*) (Figure 3A, 3B, 3C) sia il ceppo decto dell'intero locus genico (*kdpFABCDE*) (Figure 3D, 3E) mostrino una chemiotassi ridotta verso il potassio.



**Figura 3.** Riduzione della chemiotassi di *P. aeruginosa* verso un gradiente di potassio in seguito alla delezione dei geni *kdp*. (A) Immagini al microscopio stereoscopico mostrano che il ceppo WT MPAOI di *P. aeruginosa* ha motilità direzionale verso il gradiente di cloruro di potassio (KCl). I mutanti per trasposizione nei geni *kdp* (*kdpD*, *kdpC*, *kdpA*) mostrano una ridotta chemiotassi verso il potassio. Il mutante  $\Delta pilA$  è usato come controllo negativo per la motilità. I triangoli sotto le immagini indicano il gradiente di KCl, e le linee bianche migliorano la visualizzazione della motilità. (B) Indice di motilità direzionale calcolato per i mutanti nei geni *kdp*. Il WT con acqua è usato come controllo negativo. Significatività statistica testata con ANOVA ( $p < 0.01$ ). (C) Indice di motilità direzionale misurato per altri geni legati al potassio nella libreria di mutanti. (D) Immagini al microscopio stereoscopico mostrano una motilità direzionale verso il gradiente di potassio ridotta del ceppo decto del locus *kdpFABCDE* rispetto al ceppo selvatico PAOI di *P. aeruginosa*. (E) Confronto dell'indice di motilità direzionale tra il WT PAOI e il ceppo  $\Delta kdpFABCDE$ . Significatività statistica testata con t-test non appaiato ( $p < 0.01$ ).

Infine, per determinare se l'operone *kdp* possa essere coinvolto nella formazione di biofilm indotta dal potassio in associazione con l'epitelio delle vie aeree affette da FC, è stata valutata la capacità del mutante decto dell'intero locus genico *kdp* ( $\Delta kdpFABCDE$ ) di biogenesi del biofilm nel sistema di co-coltura di biofilm con epitelio respiratorio. Le Figure 4A e 4B mostrano chiaramente una ridotta formazione del biofilm del ceppo  $\Delta kdpFABCDE$  rispetto al selvatico (wt+DMSO) in associazione con le cellule epiteliali, come evidenziato da un segnale GFP ridotto nelle immagini (Figura 4A, seconda riga di pannelli) e da una minore biomassa del biofilm (Figura 4B). Inoltre, il trattamento con NSI9504 non ha determinato il recupero del fenotipo (Figure 4A, terza riga di pannelli, e 4B) suggerendo che l'operone *kdp* sia necessario per rilevare i gradienti di potassio dell'epitelio respiratorio e rispondere stimolando la crescita del biofilm. L'importanza del locus genico *kdp* in *P. aeruginosa* è stata ulteriormente dimostrata dall'elevato grado di conservazione in ceppi clinici di *P. aeruginosa* isolati da pazienti affetti da fibrosi cistica.



**Figura 4.** La mancanza di KdpFABCDE in *P. aeruginosa* riduce la formazione di biofilm sulle AEC. (A) Le cellule CFBE41o sono state infettate con *P. aeruginosa* WT PAO1 o  $\Delta kdpFABCDE$  produttore di GFP, trattate o meno con NS19504, e analizzate tramite microscopia a fluorescenza a 1, 3 e 6 ore. (B) Biomassa ( $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$ ), misurata a 1, 3 e 6 ore dall'inoculo in quattro esperimenti indipendenti.

Gli autori, dunque, avendo dimostrato che il cluster genico *kdp* di *P. aeruginosa*, un presunto sistema di assorbimento del potassio insieme al suo sensore e regolatore, sia necessario per la crescita del biofilm in associazione con l'epitelio delle vie aeree, fanno luce su un nuovo aspetto delle interazioni ospite-patogeno, in cui la biogenesi del biofilm batterico è favorita dal gradiente elettrochimico sulla superficie mucosale. I promettenti risultati di questo studio aprono la strada all'identificazione di nuovi potenziali bersagli terapeutici per contrastare le infezioni batteriche croniche nelle malattie associate a biofilm sulla mucosa, focalizzandosi sul controllo del flusso di potassio epiteliale.

**Martina Pasqua, Dip di Biologia e Biotecnologie, Università La Sapienza, Roma (martina.pasqua@uniroma1.it)**

### Riferimenti bibliografici

1. Parkins MD, Somayaji R, Waters VJ. Epidemiology, Biology, and Impact of Clonal *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31(4). Epub 2018/08/31. <https://doi.org/10.1128/CMR.00019-18> PMID: 30158299.
2. Morin CD, Deziel E, Gauthier J, Levesque RC, Lau GW. An Organ System-Based Synopsis of *Pseudomonas aeruginosa* Virulence. *Virulence.* 2021; 12(1):1469–507. Epub 2021/06/29. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1926408> PMID: 34180343.
3. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14(9):563–75. Epub 2016/08/12. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94> PMID: 27510863.
4. Costerton JW. Cystic fibrosis pathogenesis and the role of biofilms in persistent infection. *Trends in Microbiology.* 2001; 9(2):50–2. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(00\)01918-1](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(00)01918-1) PMID: 11173226
5. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* 2019; 37(1):177–92. Epub 2018/12/01. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013> PMID: 30500353.
6. Do EA, Gries CM. Beyond Homeostasis: Potassium and Pathogenesis during Bacterial Infections. *Infect Immun.* 2021; 89(7):e0076620. Epub 2021/04/21. <https://doi.org/10.1128/IAI.00766-20> PMID: 33875474.
7. Humphries J, Xiong L, Liu J, Prindle A, Yuan F, Arjes HA, et al. Species-Independent Attraction to Biofilms through Electrical Signaling. *Cell.* 2017; 168(1–2):200–9 e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.014> PMID: 28086091.
8. Zhou Y, Lingle CJ. Paxilline inhibits BK channels by an almost exclusively closed-channel block mechanism. *J Gen Physiol.* 2014; 144(5):415–40. Epub 2014/10/29. <https://doi.org/10.1085/jgp.201411259> PMID: 25348413.



# NOVITÀ DALLA SIFC

## FUORI TUTTO

### *La vita con la Fibrosi Cistica tra sintomi e sogni*

**S**i tratta di una mostra ispirata alle testimonianze di dieci pazienti che hanno raccontato la loro storia di malattia. Ognuna delle dieci storie è stata interpretata da un giovane illustratore che ha realizzato la sua opera su uno specchio; la mostra vuole aiutare i pazienti che convivono con la fibrosi cistica a sentirsi meno soli nella lotta contro la malattia, dare voce alle loro diverse esperienze tra sfide e vittorie e aiutare le persone ad immedesimarsi e interpretarle, scoprendole con delicatezza, passo dopo passo, attraverso immagini, forme e colori.

Negli ultimi anni i pazienti hanno avuto accesso a terapie che hanno migliorato l'aspettativa e la qualità della loro vita, ma è importante parlare e informare su una condizione che spesso non ha manifestazioni visibili, per migliorare ancora di più la qualità di vita di chi ne soffre.

È una campagna che continuerà a vivere online, sui canali social di LIFC, e offline, grazie alla mostra e ad una serie di materiali di informazione che verranno distribuiti in occasione delle esibizioni nelle diverse città. La fibrosi cistica è una malattia spesso dimenticata anche perché nasconde i suoi sintomi. È quindi fondamentale raccogliere il bisogno di chi ne soffre di far venire alla luce questa condizione e dare quindi supporto alla comunità di pazienti e caregiver.

Per questo motivo la Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica ha deciso di impegnarsi al fianco di LIFC in questa campagna, che vuole far conoscere al grande pubblico sogni e aspettative di chi vive con la malattia. Gli illustratori che hanno partecipato sono Alessandro Baronciani, Davide Bonazzi, Francesco Bongiorno, Manfredi Ciminale, Camilla Falsini, Ale Giorgini, Giovanna Giuliano, Grazia La Padula, Elisa Seitzinger e Marta Signori.

La SIFC si prefigge di realizzare alcuni importanti scopi, tra cui diffondere la cultura e le conoscenze sulla Fibrosi Cistica, promuovere studi e ricerche, con un forte impulso ai rapporti inter- ed intra-disciplinari, alla cooperazione multicentrica oltre a favorire lo sviluppo e la standardizzazione di metodologie innovative di diagnosi, cura e di ricerca. Collabora, inoltre, con gli organismi e le istituzioni sanitarie pubbliche, allo scopo di sviluppare e potenziare l'assistenza, l'insegnamento, la ricerca e coinvolge nelle proprie attività culturali e organizzative tutti gli operatori delle strutture sanitarie regionali, comprese quelle del "territorio". Si occupa, inoltre, di promuovere forme di cooperazione scientifica con l'industria, enti, associazioni di volontariato, società di servizi per la realizzazione degli scopi istituzionali.

LIFC è l'Associazione di pazienti nata più di 40 anni fa, grazie alla forza di volontà di gruppi di genitori che, uniti, si sentivano più forti e meno soli. Questo, ancora oggi, è il motore che guida la cooperazione tra SIFC e LIFC, che ascolta e dà voce alle esigenze di pazienti e famiglie per migliorare le cure disponibili, le opportunità sociali, i diritti e la qualità di vita di ogni persona colpita da Fibrosi Cistica.

**Vincenzo Carnovale, Vicepresidente SIFC**  
(vincenzo.carnovale@uniuna.it)

# NOVITÀ DALLA LIFC



## 12° FORUM ITALIANO SULLA FIBROSI CISTICA



“Pazienti e centri di cura insieme dall’infanzia all’età adulta” è questo il tema scelto dalla LIFC, Lega Italiana Fibrosi Cistica, per la 12.ma edizione del Forum Italiano sulla Fibrosi Cistica che quest’anno si è svolto presso il Grand Hotel Arenzano, ad Arenzano (GE), il 16 e 17 Novembre.

Due giorni di confronto e aggiornamenti che ha visto protagonisti clinici, ricercatori e rappresentanti delle istituzioni, con l’obiettivo di migliorare la qualità della vita e l’accesso alle cure per le persone con fibrosi cistica.

Queste due giornate sono state l’occasione per approfondire vari aspetti clinici della patologia e per informare la platea sugli aggiornamenti scientifici

provenienti dai Congressi internazionali. Alle varie sessioni organizzate hanno partecipato anche alcuni pazienti che hanno raccontato il loro rapporto quotidiano con la malattia e l’esperienza vissuta all’interno del **Laboratorio dei Pazienti Adulti LIFC**.

Sono stati toccati molti aspetti della patologia tra i quali l’analisi dell’ultimo **Rapporto del Registro Italiano sulla Fibrosi Cistica** con la presentazione dei dati demografici e clinici della popolazione italiana affetta da FC, che ha fornito una panoramica aggiornata delle caratteristiche clinico-epidemiologiche della malattia, utile alla programmazione sanitaria e all’implementazione dei progetti di miglioramento nella gestione, cura ed assistenza dei pazienti. Il Forum è stato anche l’occasione per approfondire molti aspetti legati al **trapianto d’organi**.

**Oggi in Italia si contano oltre 6.000 pazienti affetti da fibrosi cistica:** si tratta della malattia genetica grave più diffusa, per cui purtroppo ancora non esiste ancora una cura.

Attualmente, grazie ai continui progressi terapeutici ed assistenziali, oltre il 50% dei pazienti in Italia ha raggiunto l’età adulta. Un traguardo importante che richiede di **porre l’attenzione sui nuovi bisogni** legati a questo gruppo di **pazienti** tra i quali l’assistenza multidisciplinare e l’incremento di Centri di Cura dedicati all’adulto con FC. Per questo motivo LIFC, con questo evento istituzionale, ha voluto condividere con Istituzioni, clinici, pazienti e famiglie, i cambiamenti avvenuti nel corso degli anni nel mondo della FC. Ha permesso un confronto che ha approfondito il tema della qualità della vita delle persone con fibrosi cistica e come viene affrontata la malattia oggi in relazione a questi cambiamenti; ha inoltre messo in rilievo l’importanza dei Centri di Cura e, nuovamente, l’aspetto, sempre delicato e attuale, della diagnosi della malattia oggi.

A più di 30 anni dalla loro istituzione, con la legge 548 del '93, **il ruolo dei Centri di Cura diventa oggi sempre più cruciale**, al punto tale dal dover attenzionare l’evoluzione del percorso di cure del paziente FC e chiedersi di conseguenza come, la collaborazione tra la LIFC, SIFC, le Associazioni regionali LIFC e i Centri di Cura, possa e debba stare al passo con questa trasformazione per assicurare a tutte le persone con FC un sostegno, un’assistenza costante e mirata ai bisogni dei pazienti durante tutte le fasi di vita.

Ampio spazio è stato dato a queste tematiche durante una Tavola Rotonda dedicata, dal titolo “**LIFC incontra SIFC**” un’occasione significativa in cui ci si è confrontati su temi importanti quali il futuro dei Centri di cura e la loro rimodulazione alla luce dell’evoluzione della patologia, con l’impegno ad una collaborazione fattiva tra Lega e la Società scientifica.

Molto è stato discusso anche sulla necessità di offrire ai pazienti, pur appartenenti a diversi Centri, le stesse opportunità ad esempio di partecipare ai trials clinici, questo nell’ottica di fare sempre più rete tra Centri di cura e con l’obiettivo comune, più volte sottolineato, di essere uniti, **LIFC e SIFC**, per una soluzione per i pazienti ancora orfani di cura.

Dati gli aspetti approfonditi durante questi due giorni, il Forum rappresenta un momento di riferimento per tutta la comunità FC, un appuntamento per focalizzare l’attenzione sulla patologia e lanciare uno sguardo al futuro con nuove prospettive.

In occasione del Forum è stato eletto il **nuovo Presidente LIFC Antonio Guarini**, che segue alla presidenza di Gianna Puppo Fornaro. Il suo sarà un mandato focalizzato sempre di più sui bisogni dei pazienti e sulle nuove prospettive della fibrosi cistica, una malattia in continua evoluzione e che per questo necessita **di nuove progettualità e nuovi obiettivi**. Per maggiori informazioni sull’evento è possibile visitare il sito [www.fibrosicistica.it](http://www.fibrosicistica.it)



**Antonio Guarini, Presidente della Lega Italiana Fibrosi Cistica**  
([antonio.guarini@fibrosicistica.it](mailto:antonio.guarini@fibrosicistica.it))



## NOVITÀ DALLA FFC

### IL PROGETTO GENDEL-CF DI FFC RICERCA

#### Contesto

Grazie all'approvazione in Italia dei modulatori ad alta efficacia la vita delle persone con fibrosi cistica (FC) è migliorata considerando le principali misure di efficacia, come la FEVI, il numero di esacerbazioni e l'esclusione dalle liste di attesa di trapianto polmonare. Nel luglio del 2021, con l'approvazione e messa in commercio in Italia di Kaftrio (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor o ETI) molte persone con FC hanno vissuto un punto di svolta. Secondo la più recente letteratura gli effetti di Kaftrio sono generalmente positivi su gran parte delle persone che lo assumono, con effetti collaterali che sono sotto indagine. Il report del Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) riferito al 2022, riporta che delle 6077 persone con FC censite nel nostro paese, il 39,4% assume Kaftrio. Questa percentuale, presumibilmente, nel 2023 e nel 2024 è maggiore perché nel settembre del 2022, AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha approvato la somministrazione di Kaftrio a tutti i soggetti con FC di età pari e superiore ai 6 anni con almeno una mutazione F508del (e qualsiasi mutazione come seconda). Considerando che, almeno nel 2022, la percentuale di malati portatori di almeno una mutazione F508del era del 67,91%, ne consegue che circa il 32% di persone con FC in Italia non può assumere Kaftrio. Come sappiamo il background genetico e altri fattori non del tutto chiariti possono influire sull'efficacia dei modulatori, pertanto la percentuale di persone con FC senza alcuna disponibilità di farmaci che agiscono sul difetto di base è in realtà superiore al 32%.

I farmaci che agiscono sul difetto di base sono quelli che hanno come target la proteina CFTR o il gene che la codifica. Il potenziatore ivacaftor aumenta l'attività della proteina CFTR facilitando l'apertura del canale mentre i correttori lumacaftor, tezacaftor ed elexacaftor correggono il ripiegamento errato della proteina, aumentando la quantità di CFTR funzionale sulla superficie cellulare. La combinazione di un potenziatore (ivacaftor) e due correttori (elexacaftor, tezacaftor) è la chiave del funzionamento di Kaftrio. Gli amplificatori, che mirano invece ad aumentare la quantità di proteina CFTR prodotta sono ancora in fase di studio, e in futuro potrebbero essere utili in combinazione con gli altri modulatori per massimizzare la presenza e il funzionamento della proteina CFTR. Agire sul difetto di base ricopre perciò un ruolo importante nella cura della FC.

Un'altra opzione terapeutica, ancora a livello sperimentale per la FC, è la terapia genica che mira a correggere direttamente il gene CFTR difettoso o il suo RNA messaggero. A differenza dei modulatori, la terapia genica per la FC ha il vantaggio di correggere il difetto di base indipendentemente dalla mutazione, e questo aspetto la rende particolarmente interessante nella cura di quelle

persone portatrici di mutazioni rare, complesse o che non rispondono ai modulatori.

#### Obiettivi

Da diversi anni la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC Ricerca) porta avanti la propria linea strategica chiamata "Una cura per tutti", che consiste in una serie di investimenti in ricerca atti a identificare e sviluppare approcci terapeutici per tutte le persone con FC indipendentemente dal genotipo. Nel 2023 ha così preso forma un grande progetto strategico che va in questa direzione, focalizzato sullo sviluppo di approcci di terapia genica e il loro rilascio nelle cellule (*delivery*). È nato perciò il progetto GenDel-CF che ha il duplice obiettivo di sviluppare tecnologie basate sulla terapia genica per agire sulle mutazioni di CFTR e di identificare le migliori modalità per fare arrivare nelle cellule target queste strategie. GenDel-CF significa infatti *gene delivery in lungs for the treatment of cystic fibrosis*, proprio perché una parte rilevante del progetto è dedicata allo studio e allo sviluppo delle strategie di *delivery*.

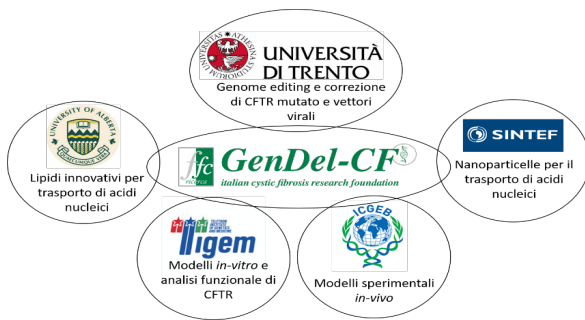
Si tratta di un progetto multicentrico internazionale, della durata di 3 anni per il quale è previsto un investimento di oltre 1,8 milioni di euro e coordinato dalla professoressa Anna Cereseto del Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrata (CIBio) dell'Università di Trento, esperta internazionale di *genome editing*. Il team di ricerca è costituito anche da due unità che si occupano delle strategie di *delivery*, l'Università dell'Alberta (Canada) e la Fondazione per la ricerca industriale e tecnica (SINTEF) di Trondheim (Norvegia), una unità che si occupa di testare gli approcci a livello cellulare, il Tigem di Pozzuoli (NA) e una che si occupa dei test *in vivo*, presso l'International Center for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB) di Trieste.

#### Il progetto GenDel-CF

Negli ultimi anni, la terapia genica ha dimostrato un potenziale straordinario per offrire soluzioni definitive a malattie finora considerate incurabili, grazie soprattutto ai continui progressi nell'efficienza e nella sicurezza dei sistemi di somministrazione. Per la fibrosi cistica permangono delle barriere per l'utilizzo di approcci di terapia genica, pertanto il progetto GenDel-CF mira a superare le attuali difficoltà, concentrandosi sul miglioramento della somministrazione diretta di strumenti basati su CFTR sfruttando diverse tecnologie per correggere le mutazioni. Il progetto prevede la correzione del DNA mutato attraverso il *gene editing*, ovvero la tecnica "taglia e cuci" CRISPR-Cas, ma segue anche strade alternative come l'inserimento



all'interno delle cellule dell'RNA messaggero (mRNA) di CFTR che porta l'informazione per la produzione della proteina CFTR funzionante. Un obiettivo del progetto



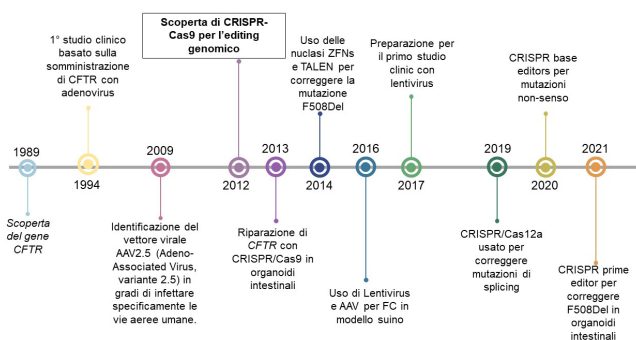
è proprio quello di comprendere approfonditamente la diversità biologica sia delle tecnologie di editing genetico (come le varie versioni di CRISPR-Cas) sia dei sistemi di somministrazione, oltre alla capacità di sfruttare meccanismi biologici complessi per ottenere il risultato terapeutico desiderato. La sfida più significativa per l'applicazione della terapia genica in FC consiste nella capacità di raggiungere specifici organi bersaglio, come i polmoni. Queste difficoltà derivano principalmente da limitata efficienza, possibili effetti tossici e incognite legate al ricambio cellulare nelle aree trattate, che ostacolano la possibilità di garantire una correzione stabile e duratura della malattia. Per questo motivo, sono necessari studi approfonditi e innovazioni tecnologiche per affrontare queste problematiche, che rappresentano uno degli ostacoli più grandi nel campo della terapia genica. I sistemi di editing genetico devono essere trasportati e rilasciati (*delivery*) all'interno del corretto tipo di cellule, che nel caso della fibrosi cistica sono quelle dell'epitelio polmonare. Il progetto ha l'obiettivo di individuare i più efficienti sistemi di *delivery* delle tecnologie di terapia genica, capaci di superare sia le barriere cellulari come la membrana sia quelle extracellulari come il microambiente polmonare, che in FC è particolarmente impenetrabile per la presenza di muco denso e stato di infiammazione cronica. Verranno sviluppati e testati diversi sistemi di *delivery*, a base di particelle virali o nanoparticelle lipidiche.

per il trasporto del complesso CRISPR-Cas utilizzate dal gruppo di ricerca sono vescicole derivate dal virus della stomatite vescicolare in grado di esprimere la glicoproteina fusogena G (VSV-G) che media l'ingresso del vettore virale nelle cellule bersaglio. L'altro metodo di *delivery*, alternativo ai vettori virali, è quello sviluppato dal gruppo coordinato dal dottor Sven Even Borgos, del SINTEF di Trondheim (Norvegia). Il gruppo, specializzato in nanoparticelle lipidiche (lipid nanoparticles o LNPs), ha il compito di mettere a punto dei sistemi delle dimensioni inferiori ai 100 nm formati da lipidi ionizzabili e in grado di trasportare acidi nucleici. Anche il gruppo coordinato dal professor Sheref Mansy dell'Università dell'Alberta (Canada) ha l'obiettivo di generare LNPs, ma seguendo un diverso approccio di sintesi. Le diverse formulazioni in grado di trasportare gli strumenti per il gene editing o l'RNA messaggero di CFTR (mRNA), saranno testati *in vitro* presso il Tigem di Pozzuoli dal gruppo di Luis J. V. Galiotta anche su cellule primarie derivate da persone con fibrosi cistica con diverse mutazioni. I test *in vivo* per valutare l'efficacia dei sistemi di correzione e *delivery* nei polmoni saranno invece svolti presso i laboratori del ICGEB di Trieste dal gruppo della prof.ssa Serena Zacchigna.

L'obiettivo finale è ottenere le migliori formulazioni per correggere il difetto genetico alla base della fibrosi cistica indipendentemente dal tipo di mutazione, per arrivare in futuro a un trattamento somministrabile per via inalatoria a persone con FC.

**Ermanno Rizzi, Direzione Scientifica, Fondazione Ricerca sulla Fibrosi Cistica – ETS**  
([ermanno.rizzi@fibrosicisticaricerca.it](mailto:ermanno.rizzi@fibrosicisticaricerca.it))

Terapia genica per la fibrosi cistica: le tappe principali



**I dettagli del progetto GenDel-CF e il team di ricerca**

Lo sviluppo di particelle virali è oggetto del gruppo coordinato dalla prof.ssa Cereseto, che ha anche il ruolo di identificare la migliore strategia di gene editing basata su CRISPR-Cas. Le particelle virali



# CINEFORUM

a cura di: **A. Bigalli**

## CAMPO DI BATTAGLIA

Regia di Gianni Amelio, Italia 2024

Sceneggiatura di Gianni Amelio e Alberto Taraglio, liberamente tratta dal romanzo "La sfida" di Carlo Patriarca

Con Alessandro Borghi, Gabriel Montesi, Federica Rosellini

## M\*A\*S\*H\*

Regia di Robert Altman, USA 1970

Sceneggiatura di Ring Lardner Jr dal romanzo di Richard Hooker

Con Donald Sutherland, Elliott Gould, Tom Skerritt, Sally Kellerman, Robert Duvall



Sul ruolo politico del cinema sono scorsi fiumi di inchiostro (anche di quello digitale). Questione non semplificabile in poche righe, ma si può annotare senza timore di confutazione che essendo il cinema una realtà culturale, inevitabilmente le sue realizzazioni, essenzialmente i film, mostreranno in ogni caso una visione politica, quella di autori e autrici: anche quando si sostiene che essa non esiste, si fa una scelta politica. Al di là delle osservazioni teoriche è comunque avvenuto: i regimi si sono serviti dell'industria cinematografica come officina per la costruzione del consenso. È interessante annotare come queste realtà, su cui sono confluite risorse ingenti, hanno dato modo anche al dissenso e alla rielaborazione storica di avere strumenti importanti. Il neorealismo, che con Rossellini e De Sica (ma tanti altri autori si dovrebbero citare) ha trovato il modo di contestare a posteriori il ventennio fascista, nasce dalla grande scuola cinematografica voluta e promossa dal regime. Le dissidenze nell'Est Europeo, parte del Patto di Varsavia, sono state rappresentate anche da una generazione di registi cresciuti alla scuola di cinematografia di Mosca: così in Iran il grande cinema resistente si è formato alla scuola nazionale governativa.



Premessa necessaria perché uno dei grandi temi di contestazione ai poteri politici, democratici e non, è sicuramente quello della guerra, virato in parte anche in quello della violazione dei diritti umani, per definire il rispetto della persona umana e della sua dignità. L'anti bellicismo ha prodotto opere egregie, che forse ben illustrano quanto vogliamo affermare: la cinematografia ha un ruolo importante per la formazione delle coscienze. Ci siamo eticamente definiti anche attraverso le emozioni vissute attraverso il grande schermo, dato che le istanze morali sono un umanesimo da apprendere su più livelli.

Nel mare magnum della filmografia contro la guerra ci si può permettere anche di selezionare. Per cui stavolta metto insieme il film di un grande maestro del cinema italiano, sugli schermi recentemente, e un classico del cinema USA che ha introdotto un modo diverso di parlare di guerra.

Prima guerra mondiale. Ne vediamo nelle scene iniziali la più drammatica delle conseguenze, uno stuolo impressionante di cadaveri: ma la macchina da presa coglie una mano che a fatica esce dal groviglio delle membra offese. Non vedremo battaglie, in *Campo di battaglia* di Gianni Amelio, nonostante il titolo: ma una storia tra le tante di chi deve operare per *riparare i viventi* in un contesto in cui di tali viventi ci si interessa solo in quanto numeri che compongono battaglioni, in un conflitto terribile in cui si gioca a far la guerra nel computo di quanta massa da trincea si può mettere insieme.

Protagonisti due medici militari che vivono il loro ruolo in modo assai diverso: Giulio non crede a quanto si chiede di ritenere sacrosanto e cerca di evitare il ritorno dei feriti al fronte, a costo di procurare loro malattie invalidanti: Stefano incarna lo spirito del dovere ed è inflessibile di fronte a questi poveri figli dei ceti più umili, avviati a un massacro classista nella ferocia dei regolamenti. Tra i due una figura femminile, Anna, già loro brillante compagna di studi, a cui però è stato impedito di diventare medico a sua volta, in quanto donna: lavora come infermiera, ed è sospesa tra due logiche così diverse, non solo tra due uomini.

Ma il campo di battaglia di cui parla il titolo si estende a quello di una intera collettività: i reduci saranno i principali responsabili della diffusione nell'intero Paese di una delle più virulente pandemie della storia europea, quella della influenza spagnola, 400.000 morti in Italia tra il 1918 e il 1920, circa 50 milioni nel mondo. Sia Giulio che Stefano, su questo fronte, saranno sconfitti dall'ottusità superba delle gerarchie militari: i loro allarmi resteranno inascoltati. Il grande male che attanaglia l'umanità è la logica militare – adesso ancora di più articolata sul versante economico finanziario, che va ben oltre quello politico - che porta comunque ad una *orribile e inutile carneficina*, come la definì il Papa Benedetto XV. Fa dimenticare il male che può ancora scaturire dalla natura e dalle pestilenze, ed è del tutto capace di consentire alla volontà umana di auto genocidio. Del resto, la figura di Stefano ci ricorda che in quel passaggio storico si definirà un altro tipo di pestilenza, quella della dittatura fascista, preparata dalla solerte sinergia della borghesia italiana con l'interventismo dei reduci.

La vicenda narrata definisce spunti rilevanti di riflessione, e Amelio si conferma regista capace di definire i passaggi storici con attenzione, grazie al lavoro significativo sul cast. Rispetto ai suoi film precedenti (*Il ladro di bambini*, *Lamerica*, *Hammamet*, *Così ridevano*, *La stella che non c'è*, *Il primo uomo*: titoli principali di una filmografia davvero rilevante), però il clima resta rappreso, nonostante l'ottima fattura tecnica: un bel film che fatica a generare empatia. Resta un messaggio cristallino, e ne scrivo qui proprio per i lettori di questa rivista: la professione medica deve provare a curare e salvare gli esseri umani, ma se ci sono dinamiche così forti, come vediamo nella cronaca odierna, che fanno di tutto per sterminarli, cosa resta degli sforzi e della volontà che mettiamo in atto per tutelare l'esistenza e l'esistente?

Sempre di medici militari (è questa la prospettiva in cui vi propongo queste righe) si parla in quel che è un classico del cinema anni 70, un vero cult che ha dato origine anche a una serie televisiva di grande successo. Guerra di Corea, anni 50: un ospedale militare da campo (M\*A\*S\*H\* è l'acronimo di *Mobile Army Surgical Hospital*) è il microcosmo in cui leggere una guerra feroce, dove i chirurghi protagonisti fanno il possibile per curare, ma anche per salvarsi non solo la vita, ma anche l'anima, trovando tutta una serie di scappatoie dalla disciplina militare e con una feroce ironia a tutelare da un mix di idiozia autoritativa e perbenismo, che governa anche un contesto in cui occorrerebbe certo un altro umanesimo.

Robert Altman dirige pensando ad un'altra guerra, che imperversava sugli schermi televisivi, primo conflitto del secolo ad essere così massivamente seguito dai media: M\*A\*S\*H\* non è solo in teoria un film sul Vietnam, le allusioni sono troppo dirette. In realtà il regista voleva fare un film proprio su quella guerra, così imbarazzante e controversa, capace di spaccare in due gli Stati Uniti. La produzione impose un altro contesto (la Corea aveva avuto un impatto relativo sulla società statunitense, anche perché fu un conflitto sotto l'egida dell'ONU): "Lo studio mi costrinse a mettere all'inizio la didascalia "E poi fu... la Corea" [...] però, per me, quello era il Vietnam [...] Tutti i riferimenti politici nel film erano a Nixon e alla guerra del Vietnam". Questo film operò nel suo genere una sorta di terremoto: si può parlare di guerra – e non mancano scene molto crude degli interventi chirurgici: la produzione cercò di convincere Altman a tagliarne una parte – con toni anche farseschi, mostrando come si conservi umanità in mezzo al delirio con una buona dose di allegra e sfottente dissidenza?

Il film ebbe grande successo, anche di critica: vinse l'Oscar alla migliore sceneggiatura non originale, ma soprattutto la Palma d'Oro al festival di Cannes del 1970. È a tutt'ora un film godibilissimo, che non risente affatto della fatica che si prova a volte a vedere un'opera cinematografica degli anni 70. Va letto in rapporto ad un'altra pellicola di quell'anno, *Comma 22* di Mike Nichols: la sceneggiatura è tratta dal libro omonimo, di Joseph Heller. Qui il contesto è la seconda guerra mondiale, l'esperienza di Heller come pilota di bombardieri diviene occasione dell'analisi di un conflitto come sommatoria di tutte le istanze di follia che l'umano possa riassumere. Un gruppo di aviatori cerca di sopravvivere a una serie di missioni il cui numero designato per poter tornare a casa aumenta sempre di più, con una tendenza inversamente proporzionale alla possibilità di sopravvivere. In ogni caso il comma 22 del regolamento militare non dà vie di uscita: *chi è pazzo può chiedere di essere esentato dalle missioni di volo, ma chi chiede di essere esentato dalle missioni di volo non è pazzo*. Molta logica di guerra si riassume in questa norma, in realtà mai esistita, ma assai verosimile. Il film di Nichols ebbe molto meno successo di M\*A\*S\*H\* (meriterebbe una rilettura, è un buon film, ma non ha certo la genialità di quello di Altman): esprimeva toni molto più amari, nonostante anch'esso utilizzi dinamiche comiche per far capire la disumanità delle istanze contestate.



Il Vietnam ha cambiato il volto della società americana: negli anni 80 – a partire dal 1979 di *Apocalypse now* di Francis F. Coppola – ci saranno i film direttamente legati a quel conflitto, ma tutto origina da queste opere che hanno il coraggio di aprire la questione fuori dai toni propagandistici (*Berretti verdi* di John Wayne è del 1968). Qui mi ricollego alle considerazioni iniziali. Il cinema nasce subito come espressione commerciale con tratti artistici: ma nel corso di pochi anni diventerà uno strumento politico fortissimo. Può motivare alla guerra (come in Germania, Italia e Stati Uniti nel corso della II Guerra mondiale), ma al contempo, narrando il dolore di chi ne è vittima, può esprimere un umanesimo prezioso. Dipende da chi lo produce, soprattutto: e poi direttamente di chi lo realizza concretamente, a partire da chi sceneggia e dirige. Ma anche di chi ne usufruisce. Di questo si tratta poco, di solito. Gli spettatori hanno un ruolo non da poco: con le nostre sensibilità, il successo che promuoviamo per le cose valide o neghiamo a ciò che riteniamo indegno, possiamo ancora costringere le produzioni a film migliori. E se educiamo a ciò le generazioni che stanno arrivando davanti agli schermi, potremo pensare che certe culture di dominio e violenza possono essere contestate. E cambiate o messe in minoranza.

**Andrea Bigalli, Firenze**  
([andrea.bigalli@gmail.com](mailto:andrea.bigalli@gmail.com))

# MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo



## GLI ETRUSCHI DEL 900

Mart, Rovereto, 6 dicembre 2024-16 marzo 2025

Fondazione Luigi Rovati, Milano 2 aprile 2025-3 agosto 2025

È nel Novecento che l'arte etrusca ottiene un'attenzione particolare e vive una stagione di un'eccezionale fortuna critica, non solo nello specifico dell'ambito archeologico. Nuovi scavi e scoperte rilevanti aprono il mondo etrusco alla curiosità e attenzione da parte di scrittori e artisti contemporanei

Due scoperte sensazionali inaugurano questa fortunata stagione: nel 1916, in piena Prima guerra mondiale, a Veio vengono rinvenute la testa di Turms, il Mercurio etrusco e una splendida scultura raffigurante Apollo, poi chiamato l'Apollo di Veio. Esse si rivelano al pubblico nella loro sfiorante quanto misteriosa bellezza nel 1920, nel nuovo allestimento di Villa Giulia a Roma. In questo museo passeranno vario tempo due fra i massimi protagonisti dell'arte italiana nel 900, Massimo Campigli e Arturo Martini, che ottennero dei permessi speciali per trattenerli nelle sale etrusche anche negli orari di chiusura; così come molti anni dopo, anche un giovanissimo Mario Schifano che era figlio di un archeologo che li operava.

Non stupisce dunque che lo scultore novecentesco Arturo Martini realizzi possenti opere in terracotta ispirate alla figura della Chimera e Mario Schifano nel 1985 dipinga un'enorme tela di 10 metri x 4 intitolata *Amare Chimere*, realizzata in mezzo a una ala di folla in piazza Ss. Annunziata a Firenze nella notte del 16 maggio 1985, l'anno degli Etruschi.

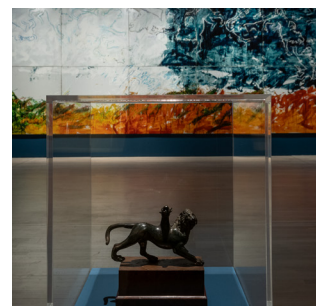
Così anche il 2025 sta per configurarsi come un anno degli Etruschi grazie alla mostra dedicata alla fortuna degli Etruschi nel corso del Novecento, aperta al Mart lo scorso 6 dicembre, curata da Anna Mazzanti, Lucia Mannini, Alessandra Tiddia con l'etruscologo Giulio Paolucci, in collaborazione con la Fondazione Luigi Rovati di Milano, che dal 2 aprile ospiterà la seconda tappa della mostra.

La mostra si apre nelle sale del Mart con un invito a entrare nel mondo degli Etruschi, a ammirare le opere dei principali siti etruschi in Italia, scandito dal gesto della copia de *L'arringatore* posto davanti a uno dei suoi specchi da Michelangelo Pistoletto. L'opera che fu realizzata nel 1976 utilizzando una copia in bronzo della celeberrima statua conservata al Museo archeologico di Firenze, costituisce qui una sorta di portale che introduce il visitatore in un tempo e in uno spazio del tutto inediti.

Il percorso è segnato da continui confronti fra le opere etrusche provenienti dalle principali raccolte pubbliche italiane, da Volterra a Cerveteri, Roma, Bologna, Firenze, Arezzo, Cortona, e le opere di artisti del 900 che agli Etruschi si sono ispirati. Fra queste spicca un prestito eccezionale, quello appunto della Testa di Turms, raramente visibile al di fuori di Villa Giulia.

Il progetto espositivo *Etruschi del Novecento* è la mostra della presenza degli Etruschi nella contemporaneità: non si tratta di un dialogo fra antico e moderno, ma della loro simultaneità nella dimensione dell'anticlassico. Tale dimensione si rivela, nei manufatti etruschi come nelle opere dei maestri del Novecento, nel ricorso a materiali anticlassici come la terracotta o il bucchero, nella preferenza a forme estremamente plastiche, a volte quasi distorte nel segno del grottesco, e nell'uso del graffito per incidere e disegnare alcuni tratti dei volti, allo scopo di rivelare alcune particolarità fisiognomiche dell'individuo.

È dunque nella "scorrettezza formale" dell'arte etrusca rispetto al classicismo, nella sua declinazione espressionista *ante litteram* che si rinvengono le maggiori corrispondenze con l'arte moderna, evidenti nelle opere antiche e moderne esposte in sezioni tematiche che si riferiscono alla produzione etrusca: dalle teste in terracotta di Marino Marini o di Arturo Martini ai canopi moderni di Manzù, dalle figure recumbenti delle urne etrusche ai recumbenti moderni di Severini e Campigli, non dimenticando la plastica raffinatamente moderna dei bronzetti etruschi, che nella esile sintesi delle loro forme allungate sembrano aver ispirato le figure allungate che hanno reso celebre Alberto Giacometti. Le ispirazioni etrusche passano anche per un insospettabile Picasso che nelle sue ceramiche cita gli askoi etruschi a forma di anatra, animale che per gli Etruschi rivestiva un ruolo particolare in quanto creature che vive nei tre elementi, l'aria, la terra e l'acqua.



A cura di Lucia Mannini, Anna Mazzanti, Giulio Paolucci, Alessandra Tiddia



# CFDB ... PER TUTTI

<http://www.cfdb.eu/>

The screenshot shows the CFDB website homepage. At the top, there is a green navigation bar with the logo of the 'Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus' and contact information: '+39 045 812.34.38' and 'info@cfdb.eu'. The main header features the title 'CFDB - Cystic Fibrosis DataBase' in a large, bold, green font. Below the header, there is a search section titled 'SEARCH ARTICLES (7)' with a search input field, radio buttons for 'at least one term' (selected) and 'all terms', and a green 'Search' button. To the right of the search section, a welcome message reads: 'Welcome in CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)! This is a web-based, free access tool for health care professionals, researchers and students to evaluate in real time what are the current evidences about clinical efficacy of interventions in CF. You'll find more than 2,000 studies divided in 8 sections, including Cochrane reviews, Cochrane protocols, DARE, HTA and Economic reviews, published RCT, published non-RCT, congress abstracts and ongoing trials.' Below this, the 'Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)' is listed: 'CFDB is a database and was ideated to classify clinical studies to get answers to specific questions: which interventions are effective, in which groups of CF patients and for which outcomes? to what extent do the results of the literature allow to make decisions for specific clinical issues? What issues need to be studied further? This tool may help clinicians, researchers, students to have a faster updated view of clinical research in CF by using queries on the main topics in CF care. It could also be helpful to anyone going to design new studies, as it provides a concise description of what is currently known and what issues, on the contrast, need additional research.' A 'QUICK MENU' is located on the left side, listing 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. At the bottom of the main content area, there is a section for 'Latest articles'.

Il sito è stato completamente ridisegnato ed anche il sistema di ricerca delle informazioni è stato modificato, in modo da essere più rapido ed intuitivo.

Saranno disponibili le schede su numerosi topics, che riassumono le conoscenze su specifici argomenti e che verranno aggiornate più volte nell'anno, nonché gli articoli più recenti e rilevanti sulle terapie in FC. E' inoltre possibile iscriversi ad una newsletter che invierà periodicamente notizie sulle novità della letteratura scientifica relativa alle terapie della FC.

