

Orizzonti

FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



In questo numero

Iconografia

- *ABPA in FC misconosciuta*

Medicina delle evidenze

- **CFDB – Cystic Fibrosis DataBase** (www.CFDB.eu). Che cosa è e come funziona

La capsula del tempo

- *In vivo correction of cystic fibrosis mediated by PNA nanoparticles*

sommario

EDITORIALE Pag.2

Il coinvolgimento delle persone con fibrosi cistica nella ricerca: “pazienti” o “pazienti esperti”?

Cesare Braggion

OPINIONI..... Pag.4

A cura di F. Cresta, P. Iacotucci, A. Macchiaroli, M.C. Russo

Il Centro FC ed il territorio

A. Bulfamante. Dispensazione sul territorio di alimenti a fini speciali

CENTRI A CONFRONTO Pag.6

A cura del Comitato Scientifico e del Comitato Tecnico del RIFC

Utilizzo degli inibitori di pompa protonica (PPI) nei diversi Centri FC Italiani: qualche spunto di riflessione dai dati del RIFC

SAPER FARE.....Pag.10

A cura di N. Cirilli

Il referto del test del sudore

N. Cirilli, CRR Fibrosi Cistica, Ancona

CASI CLINICIPag.13

A cura di M. Ros

Caso clinico n. 42: Non è sempre colpa di Pseudomonas...

P. Poli, M. Salvi, SS Fibrosi Cistica, Brescia

ICONOGRAFIA.....Pag.15

A cura di R. Casciaro

ABPA in FC misconosciuta

M. Pasquinucci, E. Baldioli, C. Puzzaghera, F. Baudi, DINO GMI, Ospedale Gaslini, Genova

BIOETICAPag.16

A cura di P. Funghi

La grammatica della Bioetica: “rischiare/non rischiare”

Narrazioni di C. Spaggiari (biologo), G. Scopelliti (fisioterapista), S. Dioni (psicologa),

G. Moscatelli (paziente), Loredana (volontaria LIFC)

NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag.22

A cura di S. Dioni

La comunicazione come strumento di cura

S. Dioni, CRR Fibrosi Cistica di Parma

CALEIDOSCOPIO.....Pag.25

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Efficacia del supporto all’aderenza alla terapia/Il trapianto combinato polmoni-isole pancreatiche

V. Galici, CRR Fibrosi Cistica, Firenze

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

P. Tabarini, CRR Fibrosi Cistica, Osp. Ped. Bambino Gesù, Roma

A. Battezzati, Dip. Scienze Alimenti, Nutrizione e Ambiente, Università di Milano, Milano



In copertina, Buttercups (1968) di Lucien Freud (1922-2011); Collezione privata

MEDICINA DELLE EVIDENZE Pag.33

A cura di R. Buzzetti, L. Minicucci, N. Cirilli, V. Raia, D. Salvatore, A. Daniele - CFDB
CFDB – Cystic Fibrosis DataBase (www.CFDB.eu). Che cosa è e come funziona

LA CAPSULA DEL TEMPO Pag.37

A cura di M. Conese
In vivo correction of cystic fibrosis mediated by PNA nanoparticles
S. Castellani, Patologia Generale, Università di Bari, Bari

NOVITÀ DALLA SIFC Pag.41

Un bilancio del triennio trascorso
M. Cipolli, Presidente Società Italiana Fibrosi cistica

NOVITÀ DALLA LIFC Pag.42

Un impegno costante per la tutela dei pazienti
Gianna Puppo Fornaro, Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica

NOVITÀ DALLA FFC Pag.43

Nuovo bando della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica in memoria del Prof. Gianni Mastella
E. Rizzi, Direzione Scientifica, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

CINEFORUM Pag.45

A cura di A. Bigalli

- **Crimes of the future – Regia di David Cronenberg, Francia, Grecia, Canada, Regno Unito 2022**
- **Titane – Regia di Julia Ducornau, Francia, Belgio 2021**

MEDICINA, CULTURA ED ARTE Pag.48

A cura di E. Baldo

- **Via dalla Piazza Guerra – Un ragazzo in fuga dall'Afganistan**
E. Baldo, Rovereto
- **El mascarón de Santa Maria Formosa a Venezia: un esempio di paralisi del facciale in una scultura del XVII secolo**
R. Padoan, Gianfrancesco Fiorini, Milano

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo
Natalia Cirilli
Massimo Conese
Rosaria Casciaro
Federico Cresta
Silvia Dioni
Paola Iacotucci
Annamaria Macchiaroli
Maria Chiara Russo
Giuseppe Vieni
Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Marco Cipolli

Consiglio Direttivo:
Vicepresidente: Francesco Blasi,
Segretario: Claudia Giust
mail: sifc@sifc.it; segreteria@sifc.it
Tel. +39 0702082143

Proprietario della Testata:
Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione, Amministrazione:
Sardinia COCS s.r.l.
Via N. Sauro, 5 -09123 Cagliari
Tel. 0702082143 Fax 0702081558
sardiniacocs@tiscali.it

Progetto grafico e impaginazione
Alessandro Tosi
at@alexandrotosi.name

Stampa:
Tipografia Pesatori s.n.c.,
Via Varalli, 1
20089 Vallembrosia di Rozzano MI,
Tel. 0258011931 Fax 0258011951

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

IL COINVOLGIMENTO DELLE PERSONE CON FIBROSI CISTICA NELLA RICERCA: “PAZIENTI” O “PAZIENTI ESPERTI”?

È stato recentemente pubblicato dal gruppo australiano dell'Università di Perth, guidato da McLeod C., il protocollo di uno studio internazionale che ha un duplice obiettivo: proporre un set minimo condiviso di misure di esito relative alle esacerbazioni polmonari, in modo che i futuri progetti di ricerca siano più omogenei nella metodologia, e coinvolgere nella scelta e nel consenso su questo set minimo anche le persone con FC ed i loro familiari (1).

Questa proposta è stata preceduta da una serie di studi che avevano le stesse finalità (2-5). Tra questi vorrei porre l'attenzione su due studi in particolare (4, 5). Per le persone con FC le misure di esito per il trattamento delle esacerbazioni polmonari hanno valore se riflettono come si sentono le persone con FC, come e quanto le esacerbazioni polmonari incidono sul loro funzionamento, sulla loro vita quotidiana e perciò quanto sono ritenute importanti per la loro salute. Attraverso un coinvolgimento di persone con FC, genitori e medici esperti della malattia, che si sono incontrati in gruppi di lavoro misti e sono stati sottoposti ad interviste sono state selezionate 10 misure di esito e perciò *patient-related outcomes* (PRO) (4). È stato poi utilizzato un particolare metodo per pesare l'importanza relativa di ciascuna di queste 10 misure di esito (5). Ne è risultato che le misure più rilevanti sia per le persone con FC che per i genitori sono state la difficoltà a respirare ed i sintomi gastrointestinali, in particolare il meteorismo o la tendenza alla stipsi. Questi ultimi sintomi potrebbero sorprendere in questo contesto, ma occorre sottolineare che di fatto rappresentano degli effetti collaterali, attribuibili agli antibiotici somministrati per os o ev per il trattamento delle esacerbazioni polmonari. Il peso relativo di alcune misure di esito è stato diverso nelle persone con FC rispetto ai genitori: più rilevanti per i primi sono stati l'ostacolo a fare le cose quotidiane più gradite, per i secondi il dolore o il malessere non legati al respiro ed il senso di sentirsi sopraffatti dalla malattia. Meno rilevanti sono risultati la febbre o la sudorazione notturna, l'assenza da scuola o lavoro, la tosse e la facilità di espettorare, la stanchezza e la faticabilità, la disappetenza. Questa pesatura delle misure di esito contribuisce a caratterizzare meglio le PRO, utilizzate per le esacerbazioni polmonari, altrimenti rappresentate da una semplice lista di sintomi e segni.

Il nuovo protocollo di studio, condotto da un comitato internazionale, avrà l'obiettivo di proporre un set minimo di misure di esito per caratterizzare l'entità ed il trattamento delle esacerbazioni polmonari (1). Queste dovranno derivare dalle priorità condivise dei diversi “stakeholders”, coinvolti nello studio. Il metodo utilizzato dal comitato internazionale seguirà ciò che è stato proposto dal *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET – Misure di esito essenziali per le ricerche sull'efficacia di una terapia) (6-7). In sintesi, il metodo di lavoro proposto consisterà di 3 fasi.

La prima fase coinvolgerà 200 persone con FC, 25 genitori di bambini con FC e 25 operatori sanitari in due round di interviste condotte con il metodo Delphi, allo scopo di dare un giudizio di importanza (punteggio da 1 a 9 – scala di Likert) su una serie di misure di esito, estratte dalla letteratura sull'argomento. Dai risultati dei punteggi ottenuti in questa fase saranno estratte 3-5 misure di esito con i punteggi maggiori (>7). La seconda e terza fase consisterà in gruppi di lavoro di discussione che in video-conferenza esprimeranno un consenso definitivo sul set minimo di misure di esito e sui metodi di misura da utilizzare per ciascuna di esse.

Il metodo di lavoro descritto è certamente coerente alla questione di fondo sollevata: per scegliere le misure di esito essenziali e soprattutto quelle che hanno valore per le persone con FC è essenziale il loro coinvolgimento. Un limite di questa esperienza è però che le persone con FC o i genitori di bambini con FC potranno fare una scelta con i limiti dovuti alla mancanza di un background tecnico-scientifico che consente loro di comprendere ed entrare nel merito delle caratteristiche della ricerca clinica, di definire le priorità tra le misure di esito e il conseguente disegno della ricerca, di comprendere gli scopi e lo sviluppo nel tempo del COMET. I limiti descritti peseranno ancor di più sulla possibilità che le persone con FC ed i genitori di bambini FC possano proporre delle misure di esito non incluse tra quelle proposte. Se è vero che le PRO utilizzate per la terapia delle esacerbazioni sono poche e poco definite per le loro caratteristiche e proprietà, servirebbe investire su nuove PRO, proposte e sviluppate dalle persone con FC.

Una iniziativa come quella proposta da McLeod è certamente di grande valore, poiché riconosce il ruolo delle persone con FC nella progettazione della ricerca clinica, ma i risultati potrebbero essere ben diversi e migliori se l'iniziativa seguisse una fase di apprendimento dei principi alla base della ricerca clinica da parte delle persone con FC ed i loro familiari e perciò vi fosse da parte di tutti una più attiva e consapevole partecipazione ai lavori proposti. In definitiva, il contributo delle persone con FC e dei genitori dei bambini con FC può essere un contributo come “pazienti” e “genitori” di pazienti o un contributo come “pazienti esperti”. Ottenere quest'ultimo contributo, che pone le persone con FC ed i genitori di bambini FC alla pari



di quello degli operatori sanitari, è l'unica modalità per uscire dall'atteggiamento paternalistico che governa l'assistenza ma anche la ricerca. L'aspirazione ad avere "pazienti esperti" è, in qualche misura, analoga a quella di coinvolgere dei cittadini "attivi", responsabili, consapevoli nelle decisioni sulle scelte delle comunità locali, come i quartieri. Il problema di fondo ancora da affrontare rimane quello di quale percorso (solo formativo?) va proposto e implementato per poter contare domani su "pazienti" e "cittadini" "esperti".

Cesare Braggion, Redazione di Orizzonti FC
(cesarebraggion.133@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

1. McLeod C, et al. Protocol for establishing a core outcome set for evaluation in studies of pulmonary exacerbations in people with cystic fibrosis. *BMJ Open* 2022; 12:e056528
2. McLeod C, et al. Outcomes and endpoints reported in studies of pulmonary exacerbations in people with cystic fibrosis: a systematic review. *J Cyst Fibros* 2020; 19:858-867
3. McLeod C, et al. The measurement properties of test and tool used in cystic fibrosis studies: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2021; 30:200354
4. McLeod C, et al. Novel method to select meaningful outcomes for evaluation in clinical trials. *BMJ Open Respir Res* 2021; 8:e000877
5. McLeod C, et al. Preferred health outcomes states following treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022; 21:581-587
6. Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) database [Internet], 2020. Available: <http://www.comet-initiative.org/>
7. Smith A. The core outcome set Taskforce for CF (COST-CF): core outcome measures in effectiveness trials (COSMIN), 2017. Available: <https://www.comet-initiative.org/Studies/Details/882>



OPINIONI

a cura di: F. Cresta, P. Iacotucci, A. Macchiaroli, M. C. Russo

IL CENTRO FC ED IL TERRITORIO

In risposta alla fragilità del nostro sistema sanitario nell'attività territoriale di presa in carico, diagnosi e tracciamento dell'infezione virale, di prescrizione e monitoraggio della terapia domiciliare, nella presa in carico e supporto per le malattie croniche, riscontrate durante la pandemia di Covid-19, il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) propone la "Missione 6 – Salute", che ha l'obiettivo di riorganizzare le Cure Primarie. La riorganizzazione della medicina territoriale fa perno sulla Casa della Comunità, che "diventerà lo strumento attraverso cui coordinare tutti i servizi offerti, in particolare ai malati cronici. Nella Casa della Comunità sarà presente il punto unico di accesso alle prestazioni sanitarie. La Casa della Comunità sarà una struttura fisica in cui opererà un team multidisciplinare di medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, medici specialisti, infermieri di comunità, altri professionisti della salute e potrà ospitare anche assistenti sociali...". Molti dettagli di questa riorganizzazione devono essere ben definiti, specie per l'integrazione tra ospedale e territorio.

Anche i Centri specialistici di riferimento per la Fibrosi Cistica, istituiti dalla legge 548/1993, dovranno avviare una riflessione per organizzare la rete di supporto domiciliare, che dovrà rilanciare la terapia domiciliare, la telemedicina, un ruolo più attivo e coordinato dei medici di medicina generale, dei pediatri di libera scelta, degli infermieri di comunità. La Rubrica "Opinioni" intende ospitare perciò le riflessioni e le proposte che vengono dai membri del team multidisciplinare intorno a questo tema, in modo che si pianifichi e si realizzi una vera integrazione tra Centro e territorio.

La dispensazione sul territorio di alimenti a fini medici speciali

Gli "alimenti a fini medici speciali" sono alimenti per gruppi specifici (FSG) ai sensi del Regolamento (UE) 609/2013 e sono attualmente disciplinati (AFMS) dal Regolamento (UE) 2016/128 della Commissione. Il Regolamento (UE) 609/2013 definisce gli AFMS: "un prodotto alimentare espressamente elaborato o formulato e destinato alla gestione dietetica di pazienti, compresi i lattanti, da utilizzare sotto controllo medico; è destinato all'alimentazione completa o parziale di pazienti con capacità limitata, disturbata o alterata di assumere, digerire, assorbire, metabolizzare o eliminare alimenti comuni o determinate sostanze nutrienti in essi contenute o metaboliti, oppure con altre esigenze nutrizionali determinate da condizioni cliniche e la cui gestione dietetica non può essere effettuata esclusivamente con la modifica della normale dieta".

Per quanto riguarda la composizione, gli AFMS vengono catalogati dal regolamento (CE) 2016/128 (art. 2.1) in 3 categorie:

1. alimenti completi dal punto di vista nutrizionale con una formulazione standard dei nutrienti
2. alimenti completi dal punto di vista nutrizionale con una formulazione in nutrienti adattata ad una specifica malattia, un disturbo o uno stato patologico
3. alimenti incompleti dal punto di vista nutrizionale con una formulazione standard o adattata ad una specifica malattia, un disturbo o uno stato patologico, che non rappresentano l'unica fonte alimentare giornaliera

Gli AFMS devono essere conformi alle Linee guida sugli

alimenti a fini medici speciali (revisione luglio 2022) e devono essere notificati ai fini dell'immissione in commercio. Rientrano tra gli AFMS i prodotti erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale per soggetti affetti da malattie metaboliche congenite o da fibrosi cistica (FC).

Ogni regione italiana presenta alcune peculiarità e differenze del sistema di erogabilità, in questo articolo si porterà l'esempio della attuale situazione della Lombardia.

Il sistema socio-sanitario della Lombardia comprende 8 Agenzie di Tutela della Salute (ATS), ventisette Aziende Socio Sanitarie Territoriali (ASST), per effetto della legge regionale n. 23 dell'11 agosto 2015, nonché diversi altri tipi di strutture soggette alla programmazione socio-sanitaria regionale. Le ASST afferiscono alle ATS territorialmente competenti e partecipano insieme agli altri soggetti erogatori all'erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e di eventuali livelli aggiuntivi definiti dalla Regione con risorse proprie, nella logica della presa in carico della persona.

Le ASST si articolano in due settori aziendali, che rispondono direttamente alla direzione generale: **rete territoriale e polo ospedaliero**.

La prescrizione di AFMS è a carico del Centro FC contestualmente alla visita o in un altro momento in base alle necessità. Il dietista, in accordo con il medico del Centro FC, valuta il fabbisogno di apporti calorici e di macronutrienti e quindi il tipo di AFMS adeguato al singolo paziente, scegliendolo all'interno dell'elenco di prodotti disponibili in base alle gare di appalto.

La distribuzione degli alimenti a fini medici speciali è a carico dei presidi ospedalieri territoriali (POT), strutture multi servizio deputate all'erogazione di prestazioni residenziali sanitarie e sociosanitarie a media e bassa intensità per acuti e cronici e prestazioni ambulatoriali e domiciliari ai quali viene inviata (tramite fax o e-mail) la prescrizione con cadenza semestrale.



La fornitura al paziente avviene attraverso due modalità in base all'organizzazione delle singole ASST: ritiro presso il presidio ospedaliero o consegna al domicilio tramite corriere. Alcune volte vengono segnalati tempi lunghi o ritardi nella dispensazione, ma in generale, il servizio viene giudicato dai pazienti intervistati efficiente, soprattutto perché spesso si instaura una ottima collaborazione tra il servizio farmaceutico, la famiglia del paziente e il paziente stesso.

Per effetto del decreto n. **14274** del **25/10/2021** nascerà in Lombardia una piattaforma digitale regionale unica per prescrizioni, monitoraggio e raccolta dati sulla Nutrizione artificiale domiciliare (NAD). Ogni struttura sanitaria sta formando team nutrizionali multidisciplinari (TNM) con l'obiettivo di creare una rete lombarda della nutrizione clinica che coordinerà le Unità di Dietetica e Nutrizione Clinica (UNC) e i TNM regionali al fine di assicurare uniformità e qualità del servizio all'interno della rete regionale.

Il TNM comprenderà diverse figure sanitarie: Medici prescrittori; Dietiste/i e Infermiere/i dedicate/i opportunamente formati; Farmacista di riferimento. Un Pediatra dovrà essere inoltre a disposizione del TNM per le prescrizioni di competenza.

Anna Bulfamante, CRR Fibrosi Cistica Pediatrico, Milano
(anna.bulfamante@policlinico.mi.it)



CENTRI A CONFRONTO

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

Utilizzo degli inibitori di pompa protonica (PPI) nei diversi Centri FC Italiani: qualche spunto di riflessione dai dati del RIFC

Obiettivo degli articoli che il comitato Scientifico e Tecnico del RIFC sono stati invitati a redigere per la rubrica **Centri a Confronto** della rivista Orizzonti della SIFC è mostrare dati, differenze, statistiche e *benchmarking*, al fine di evidenziare gli esiti migliori e cosa li determini. Così è stato per i precedenti articoli pubblicati dal comitato scientifico RIFC nel corso degli ultimi due anni. Questo nuovo articolo è stato pensato con un taglio diverso: in particolare, facendo anche seguito ai recenti e proficui dibattiti tenuti in occasione dei meeting e congressi della Società Italiana FC, attraverso il commento ai dati che presentiamo e partendo dal confronto fra i diversi Centri, vorremmo suscitare domande, stimolare possibili discussioni e proposte di studi e approfondimenti su specifici dati estrapolabili dal registro FC che, attualmente, possono risultare poco chiari o controversi. In particolare, in questo articolo speriamo di offrire diversi spunti di riflessione a partire dalla valutazione dell'utilizzo degli inibitori di pompa protonica (PPI) nelle diverse realtà italiane, come risultano dai dati inseriti nel RIFC.

Come noto, la terapia con anti-acidi (PPI, altri farmaci) è in uso corrente da decenni nei pazienti con FC per innalzare il pH nel lume intestinale e migliorare così l'attività degli enzimi pancreatici al fine di correggere la maldigestione (1). Un diverso scopo per il quale viene usata la terapia con PPI è quello di trattare la malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (MRGE), complicanza riscontrata nel 20-50% dei pazienti con FC di qualsiasi età (1). Un recente studio di Zazzeron del CRR di Milano (2), ha messo in luce il possibile coinvolgimento dell'uso prolungato del PPI nel favorire la colonizzazione batterica da *Pseudomonas* nonché le riacutizzazioni respiratorie, senza peraltro influire in modo positivo sul miglioramento dello stato nutrizionale. Alla luce di questo studio si è deciso di valutare come i Centri italiani utilizzano la terapia con PPI, estrapolando per l'anno 2021 i dati di utilizzo dei PPI, nelle tre coorti di pazienti di età compresa fra 0-24 mesi; $\geq 2-18$ anni; ≥ 18 anni. Abbiamo successivamente preso in considerazione il loro *stato nutrizionale* (centile mediano di Peso/Lunghezza per la coorte 0-24 mesi; il centile BMI mediano per la coorte 2-18, il BMI mediano per gli adulti), rispetto ai soggetti che non assumono PPI e la presenza di *infezione cronica di Pseudomonas* nei soggetti sottoposti a terapia con PPI rispetto a coloro che non la assumono.

Prescrizione del PPI nelle diverse classi di età

Nella Tabella 1, sono presentati i dati complessivi italiani per le tre fasce d'età: i soggetti in terapia con PPI nel corso del 2021 ammontano al 30% della popolazione totale.

Fasce di età	n. (%)	Terapia PPI SI n. (%)	Stato Nutrizionale (§)	Pseudomonas cronico n. (%)	Terapia PPI NO n. (%)	Stato Nutrizionale (§)	Pseudomonas cronico n. (%)
0-2	124 (2.1)	9 (7.3)	6.2*	0 (0.0)	115 (92.7)	41.8*	2 (1.7)
$\geq 2-18$	2106 (35.2)	360 (17.1)	39.9**	59 (16.4)	1739 (82.8)	50.5**	103 (5.9)
≥ 18	3747 (62.7)	1394 (37.4)	21.8 ^{°°}	668 (47.9)	2333 (62.6)	22.5 ^{°°}	723 (30.9)
totale	5977 (100.0)	1763 (30.0)		727 (41.2)	4187 (70.0)		828 (19.8)

§: * = centile mediano del rapporto Peso/lunghezza; ** = centile mediano del BMI; °° = BMI mediano

Tabella 1 – Numero e percentuale di pazienti in terapia o meno con PPI, relativi stato nutrizionale e presenza di infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa*.



Età 0-24 mesi

I Centri che nel 2021 hanno seguito soggetti di età fino ai due anni sono 21, per un totale di 124 soggetti pari al 2.07% della popolazione CF italiana. A fronte di un dato di letteratura che quantifica in circa il 20% la presenza di reflusso gastroesofageo patologico nel primo anno di vita del bambino con FC (3), nella classe 0-2 anni meno di un terzo dei Centri (6/21) hanno prescritto il farmaco in nove soggetti in totale. Vista l'esiguità del numero dei soggetti trattati non è possibile trarre conclusioni o fare confronti o commenti.

Età ≥2-18 anni

I Centri che nel 2021 hanno seguito soggetti di età ≥2-18 anni sono 24. L'87.50% (21 centri) prescrive PPI con un range di prescrizione compreso tra l'1.15% (del Centro ID 1) e il 62.21% (del Centro ID 0). Nel grafico 1 è presentata la diversa percentuale di soggetti in terapia con PPI nei Centri, per la fascia età ≥2-18 anni

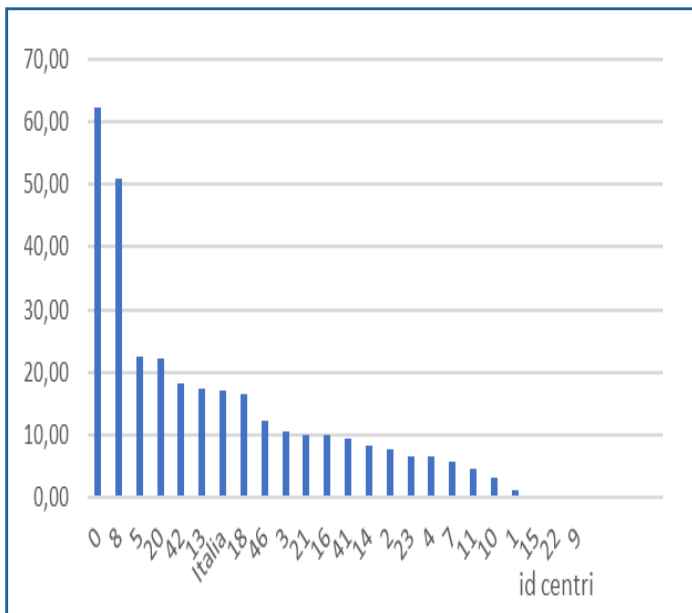


Grafico 1. Percentuale di soggetti della fascia età 2-18 anni in terapia con PPI nei diversi Centri

Il centile mediano di BMI per i soggetti che assumono PPI è 44, mentre è pari a 50.50 per coloro che non assumono PPI.

≥ 18 anni

27 centri seguono i soggetti di età >18 anni, tutti tranne uno prescrivono PPI (96.30%). Anche per questa classe di età si osserva una disparità di frequenza di trattamento, infatti la percentuale di prescrizione varia dal 6.67% (del centro ID 15) al 63.36% (del Centro ID 0).

Nei pazienti adulti la percentuale di prescrizione di PPI è circa del 40%, e questa maggiore prescrizione rispetto alle classi di età inferiore potrebbe essere spiegata con una più alta percentuale di soggetti in condizioni di gravità tali da richiedere l'uso dei PPI per complicanze (ernia iatale, MRGE, esofagite) o per evitare effetti collaterali da terapia con corticosteroidi o FANS.

Nel grafico 2 è presentata la diversa percentuale di prescrizione di PPI nei diversi Centri per la fascia età ≥18 anni.

Anche in questa coorte il dato nutrizionale è migliore nei soggetti che non assumono PPI (centile mediano BMI 22.5 versus 21.80 per i soggetti che assumono PPI).

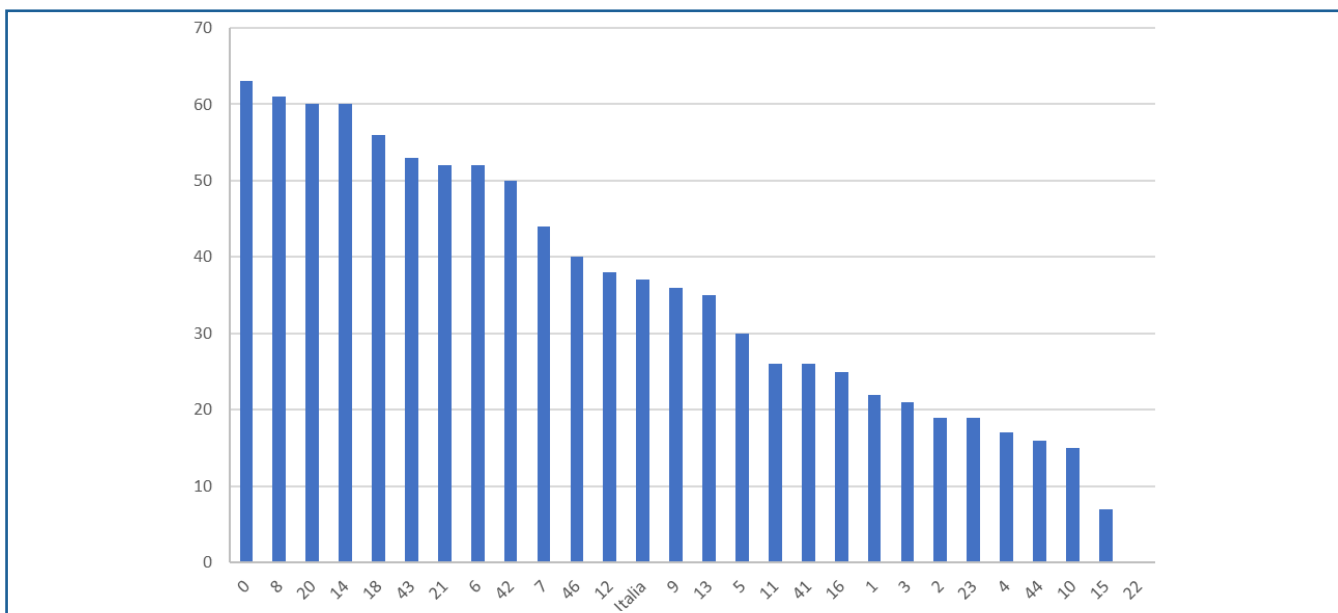


Grafico 2. Percentuale di soggetti della fascia di età adulta in terapia con PPI nei diversi Centri

VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE

In conclusione, per quanto riguarda lo stato nutrizionale, nelle due classi di età considerate, i due indicatori (centile mediano BMI e BMI) risultano migliori nel gruppo che non assume PPI.

COLONIZZAZIONE CRONICA DA PSEUDOMONAS

Abbiamo infine valutato la eventuale correlazione fra terapia con PPI e presenza dell'infezione cronica da *Pseudomonas* nelle due coorti ≥ 2 -18 anni e sopra i 18 anni.

Nella classe di età ≥ 2 -18 su 360 pz che assumono PPI, 59 (16.39%) sono cronicamente colonizzati da *Pseudomonas* mentre solo 103/1739 (5.92%) che non lo assumono hanno *Pseudomonas* cronico. La differenza tra le due proporzioni è statisticamente rilevante: $p < 0.0001$ (test z delle proporzioni a due code).

Nella classe di età dei pz ≥ 18 anni su 1394 pz che assumono PPI 668 (47.91%) sono cronicamente infetti da *Pseudomonas* mentre su 2336 che non assumono PPI, 723 (30.95%) sono infettati da *Pseudomonas* cronico. Come in precedenza si evidenzia una differenza tra le due proporzioni ($p < 0.0001$).

Commento ai dati

Ogni studio condotto su dati ricavati da un registro di patologia ha punti di forza e punti di debolezza, e questo breve articolo non si sottrae a questa affermazione. I punti di forza in questo articolo sono la facilità di reperire i dati, i grandi numeri che rispecchiano l'intera popolazione FC italiana, annullando le differenze genetiche regionali e la prassi terapeutica del singolo Centro di cura. I punti di debolezza sono legati alle poche variabili presenti nel RIFC rispetto ad uno studio ad hoc sulla terapia con PPI: per esempio manca ogni informazione sulla presenza di malattia da reflusso gastro-esofageo, o su un diverso trattamento (anti-acidi diversi? procinetici?) come manca anche il dato sul numero di infezioni/riacutizzazioni per anno.

Il primo dato evidente è la grande eterogeneità nell'uso dei PPI nei diversi Centri: nessun paziente seguito nel Centro ID 22 riceve PPI, mentre viene prescritto in più del 60% dei soggetti seguiti dal Centro ID 0 (che non riporta pazienti nella fascia d'età 0-24 mesi). Alla luce di questo dato sarebbe utile una discussione approfondita con i Centri sulle motivazioni che portano o no alla prescrizione del PPI.

Il dato dello scarso utilizzo nella fascia d'età 0-24 mesi merita un paio di riflessioni:

- Non si ritiene opportuno utilizzarlo per ritardare la degradazione degli enzimi pancreatici?
- In un Centro (ID 13) viene prescritto al 33% dei bambini: vi è una maggiore attenzione o capacità diagnostica della malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE)?

Sarebbe auspicabile un approfondimento di questa tematica, della prevalenza di MRGE, delle problematiche che può comportare a livello polmonare e nutrizionale, del trattamento messo in atto.

Dai dati riportati nel database del RIFC appare una correlazione evidente tra assunzione del PPI e infezione cronica da *Pseudomonas*, confermando sull'intera casistica italiana quanto osservato da Zazzeron *et al.* Questa osservazione dovrebbe portare ad un ripensamento nell'utilizzo dei PPI.

Per quanto riguarda lo stato nutrizionale, abbiamo verificato che gli indicatori di stato nutrizionale sono migliori nei pazienti che non ricevono PPI.

Spunti di riflessione

Il primo è legato alla problematica della *malattia da reflusso gastro esofageo* (MRGE) nei soggetti con FC. Come noto, il reflusso gastroesofageo è un evento molto comune nella fibrosi cistica ed è particolarmente frequente e importante nei pazienti FC che hanno subito trapianto polmonare (4). Questo disturbo si presenta in maniera più frequente nei soggetti con FC rispetto a quanto osservato a livello della popolazione generale (5).

Ad oggi, nel RIFC non è possibile annotare e descrivere la presenza di MRGE. A lungo il comitato scientifico si è posto la domanda se fosse ipotizzabile e utile l'inserimento di questa variabile nell'attuale dataset di dati raccolti. L'eventuale integrazione, infatti, porterebbe ad aprire una voragine correlata a tutta una serie di condizioni aggiuntive tipo: "RGE con diagnosi clinica?"; "diagnosi clinica effettuata con metodologia strumentale?"; "tipo di metodologia impiegata?", ecc.

A tal proposito proponiamo un breve estratto da un articolo di van Horck *et al.* del 2018 su *Eur Respir J* (6): "According to European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) recommendations, empirical proton pump inhibitor (PPI) therapy should not be used for atypical GERD symptoms. In CF patients, in particular, it is often difficult to confirm the causal relationship between GERD and these symptoms. Most often, the diagnosis of GERD is made only on the basis of confirmation of excessive acid esophageal exposure by 24-hour pH-metry or 24-hour multichannel intraluminal impedance with pH-metry (24hr MII/pH). The main group of medications used in GERD treatment are PPIs. Although their safety profile is encouraging, the long-term use of PPIs is suggested to have potential adverse effects. Those include the increase of the number of respiratory infections or CF exacerbations".

Come si nota sono molte le variabili da considerare/aggiungere, che inevitabilmente farebbero aumentare il lavoro di compilazione / raccolta di un registro che, per definizione, deve essere rapido ed efficace. Allo stesso tempo, l'osservazione più spesso avanzata è che, con molta probabilità, questo tipo di informazioni sono più appropriate quando si conduce un lavoro scientifico di natura più specifica e puntuale.

Ad oggi, invece, il RIFC raccoglie informazioni solo sulla terapia con farmaci inibitori della pompa protonica (PPI). Il dato, come facile intuire, solo in parte offre indicazioni sull'appropriatezza dell'impiego in caso di MRGE essendo, la stessa terapia, utilizzata anche per favorire un ambiente più adatto al funzionamento degli estratti pancreatici, sopperendo alla mancanza di bicarbonato, proteggendo gli enzimi pancreatici dalla degradazione a livello dello stomaco.

Il secondo spunto di riflessione, in parte collegato al primo, si riferisce alla *terapia anti-acidi* (ad esempio ranitidina) o con *procinetici*. Anche in questo caso, attualmente, il RIFC non colleziona informazioni in merito.

In letteratura ci sono alcune importanti segnalazioni circa i potenziali effetti collaterali (aumento di infezioni respiratorie,



riduzione emoglobina) derivanti dall'uso prolungato di PPI. Anche in questo caso riportiamo di seguito un breve estratto da Gifford *et al.* su *Pediatr Pulmonol* del 2021 (4) in cui, partendo dai dati del registro USA CFF, si riporta: “Proton pump inhibitors (PPIs) and histamine H2-receptor antagonists (H2RAs) are commonly prescribed to people with cystic fibrosis (PwCF) to treat gastroesophageal reflux disease (GERD) and/or protect pancreatic enzymes from degradation in the stomach. Acid suppressive medications (ASMs) could theoretically reduce hemoglobin (Hgb) levels by restricting enteral iron absorption, but evidence of an association between use of ASMs and lower Hgb levels is lacking in PwCF. Males and females with cystic fibrosis (CF) who used PPIs and females with CF who concurrently used PPIs and H2RAs had lower Hgb levels than never-users of ASMs of the same sex in the CFFPR from 2011 to 2017”.

Il dato di infezione da *Pseudomonas* è maggiormente rilevante in chi prende PPI: anche in questo caso, offriamo al lettore una serie di spunti di riflessione che, ci auguriamo, possano in un futuro prossimo concretizzarsi nella realizzazione di uno studio specifico. In particolare: il dato osservato è frutto di un effetto collaterale dei PPI? Esiste veramente un maggior rischio di infezioni? È dovuto alla presenza di MRGE che favorisce l'aspirazione? (5)

A cura del Comitato Scientifico (Rita Padoan, Serena Quattrucci, Vincenzo Carnovale, Donatello Salvatore, Giovanna Florida, Domenica Taruscio, Marco Salvatore) e del comitato Tecnico (Annalisa Amato, Fabio Majo, Gianluca Ferrari, Giuseppe Campagna) del Registro Italiano Fibrosi Cistica (info@registroitalianofibrosicistica.it)

Riferimenti bibliografici

1. Gifford AH, Sanville JL, Sathe M, Heltshe SL, Goss CH. Use of proton pump inhibitors is associated with lower hemoglobin levels in people with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56(7):2048-2056
2. Zazzeron L, Alicandro G, Daccò V, Lanfranchi C, Bulfamante A, Sciarrabba CS, Corti F, Colombo C. Effects of prolonged proton pump inhibitor treatment on nutritional status and respiratory infection risk in cystic fibrosis: A matched cohort study. *Dig Liver Dis* 2022; S1590
3. Heine RG, Button BM, Olinsky A, Phelan PD, Catto-Smith AG. Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 78(1):44-8
4. Sabati AA, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010; 9(5):365-7
5. Blondeau K, Pauwels A, Dupont LJ, Mertens V, Proesmans M, Orel R, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux and potential risk of gastric content aspiration in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:161-166
6. van Horck M, van de Kant K, Winkens B, Wesseling G, Gulmans V, Hendriks H, et al. Risk factors for lung disease progression in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2018; 51:1702509



SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli

Cari lettori nel corso dei 3 numeri di Orizzonti FC per l'anno 2022 la Rubrica "Saper Fare" si occuperà di Test del Sudore in Fibrosi Cistica (FC). Questo argomento è centrale nell'iter diagnostico di un soggetto con familiarità positiva per fibrosi cistica, o un neonato con screening neonatale positivo, o un soggetto con segni/sintomi suggestivi di fibrosi cistica.

Il test del sudore è molto diffuso, si può eseguire ad un costo ragionevole e non è invasivo, pertanto può essere praticato su tutti i soggetti, di qualunque età tenendo conto di alcune condizioni. Oggi il test del sudore viene proposto sul mercato con diverse metodologie/strumenti, non tutti validati in ambito clinico. Trattandosi inoltre di un test complesso, perlopiù dipendente dall'expertise degli operatori che lo eseguono, è indispensabile conoscere le corrette pratiche che garantiscono una standardizzazione del test ed un miglioramento costante della sua performance.

Il Gruppo di Lavoro della SIFC sul test del sudore presenterà alcuni contenuti salienti derivati dal recente documento del Gruppo Diagnostico della Società Europea Fibrosi Cistica (European Cystic Fibrosis Society, <https://www.ecfs.eu/>). Questo documento fa parte di un progetto più ampio e di lungo termine iniziato nel 2015 con la prima survey europea sul test del sudore e costituisce una guida per i laboratori del test del sudore in Europa. Obiettivo principale di questo documento consiste nel migliorare la performance del test. Vengono forniti dettagli tecnici sulla esecuzione del test del sudore con metodo Gibson-Cooke e con metodo Macroduct e sull'interpretazione dei risultati. I contenuti si prestano come strumento di audit (interno ed esterno), proponendo requisiti su due livelli: accettabili (minimi) ed ottimali (ulteriori).

In questo ultimo articolo della serie tratterò dell'importante tema della refertazione. Non dimentichiamo infatti che la qualità di un test di laboratorio è determinata non solo da fattori tecnici (metodica robusta, controllo di qualità, expertise dell'operatore, ecc) ma anche dalla capacità di comunicare in modo comprensibile, corretto e tempestivo i risultati del test (López Yeste, M Libòria, Silvia Izquierdo Álvarez, et al. Management of postanalytical processes in the clinical laboratory according to ISO 15189:2012 Standard requirements: considerations on the review, reporting and release of results. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio* 2 (2021):51-9). Questo articolo è curato dalla sottoscritta, in qualità di Coordinatore del Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore.

IL REFERTO DEL TEST DEL SUDORE

Il test del sudore è a tutti gli effetti un test afferente alla branca della medicina di laboratorio, pertanto deve essere eseguito in ottemperanza alle GLP (Good Laboratory Practice) ed il servizio che lo eroga deve essere in linea con la normativa di riferimento (1) oltre che con i requisiti di legge specifici a livello di ogni singola nazione.

Come è noto il test del sudore si compone di 3 fasi:

- fase pre-analitica
- fase analitica
- fase post-analitica

In questo articolo ci concentreremo sulla fase post-analitica che diventa determinante per la comunicazione e la comprensione dei risultati del test.

Da quanto emerso sia nell'ultima survey italiana del 2009 (2) che nella prima survey europea (2015) (3) il test del sudore può essere eseguito in setting diversi:

- interamente in laboratorio
- fase pre-analitica in reparto e fase analitica e post-analitica in laboratorio
- interamente in reparto

Inoltre i soggetti che si sottopongono al test del sudore possono essere:

- neonati positivi allo screening neonatale
- soggetti con segni/sintomi sospetti per fibrosi cistica (FC) inviati da pediatri di famiglia, medici di medicina generale o medici specialisti
- fratelli di soggetti affetti

Da qualche anno a queste categorie si aggiungono anche i soggetti FC che devono avviare o sono in trattamento con farmaci "modulatori del CFTR". Questo test si rende necessario per tutti i pazienti che sono iscritti al registro AIFA, ma può e viene di fatto eseguito anche a tutti i pazienti che assumono modulatori del CFTR sia per verificarne l'efficacia sia per verificare la compliance del paziente alla terapia.



A prescindere che il laboratorio/centro FC sia certificato e/o accreditato dal SSN chi è responsabile del test del sudore deve rispettare gli standard minimi previsti dalle raccomandazioni internazionali e nazionali (4-8) per tutte le fasi del test del sudore.

Il referto in Medicina di Laboratorio

In base alla norma ISO 15189 (1) il laboratorio è tenuto a documentare la procedura di revisione dei risultati analitici ed assicurare che ogni test di laboratorio sia eseguito da personale formato ed autorizzato.

Dopo aver rivisto i risultati analitici anche rispetto ai controlli di qualità interni, le informazioni cliniche del paziente e precedenti risultati, il risultato del test può essere refertato unitamente con un commento che aiuta ad interpretare il dato analitico.

Se necessario il referto deve riportare indicazioni circa la necessità di eseguire ulteriori test di approfondimento diagnostico. I risultati di un test possono essere comunicati al richiedente con varie modalità:

- in formato cartaceo
- in formato elettronico
- in forma verbale (sempre seguita da un referto cartaceo o elettronico)

Se i risultati del test sono trascritti, il processo di trascrizione deve essere documentato per garantire il rilievo e la minimizzazione di possibili errori. I risultati riportati da laboratori esterni devono essere identificati come tali nel referto per garantirne la tracciabilità.

In alcuni laboratori i risultati del test del sudore sono refertati a video, laddove esiste un collegamento in rete tra il reparto ed il servizio di laboratorio. In questi casi i risultati sono validati elettronicamente ma è necessario che il servizio responsabile del test definisca, documenti ed approvi i criteri di revisione e di validazione dei risultati consultabili a video.

Sia che il risultato sia consultabile da remoto, sia che sia stampato ed inviato per posta il servizio responsabile del test deve garantire un'affidabile trascrizione dei risultati del test e fornire tutte le informazioni necessarie per la corretta interpretazione. È necessario riportare sul referto anche tutti i requisiti di legge (se previsti) e le linee guida di riferimento.

Il laboratorio deve garantire che il referto raggiunga il medico richiedente o il paziente (come preventivamente concordato con il medico) garantendo la riservatezza dei dati. Allo stesso modo, il laboratorio deve stabilire una procedura per informare il richiedente di eventuali ritardi nella consegna dei risultati, se tale ritardo può interferire con la fornitura di cure mediche o compromettere la sicurezza del paziente.

Il modello di referto deve rispettare i requisiti minimi atti a garantire un'efficace consegna dei risultati affinché i richiedenti ricevano tutte le informazioni di cui hanno bisogno. Ciò include i dati sul campione, l'identificazione di valori di allarme ed i commenti interpretativi.

La norma ISO 15189 inoltre stabilisce che il laboratorio rediga una procedura per la comunicazione di risultati patologici che comprenda anche i tempi di consegna del referto e le modalità di conferma di ricezione da parte del richiedente.

In caso di riscontro di valori di allarme e prima di consegnare il referto, il laboratorio è tenuto a verificare che il test sia stato eseguito in condizioni analitiche ottimali (calibrazione, controllo di qualità interno, diluizione, ecc). Inoltre deve confrontare il valore di allarme con eventuali risultati precedenti per verificarne la consistenza. Il laboratorio deve verificare potenziali errori di identificazione del campione e stabilire se il campione è idoneo all'analisi. Il laboratorio deve anche stabilire i criteri per non riportare nel referto i valori patologici.

Per quanto concerne gli intervalli di riferimento è raccomandato che ogni laboratorio definisca i propri intervalli di riferimento per ogni test che devono essere approvati dal Direttore di Laboratorio in accordo con i medici specialisti. Il laboratorio è tenuto a conservare una lista dei valori di allarme con tutti i dettagli relativi a: data, chi ha comunicato a chi, quale risultato. Nella procedura va infine dettagliato quale azione intraprendere in caso il richiedente non fosse raggiungibile.

La comunicazione del risultato di un test di laboratorio deve quindi essere strutturata e non improvvisata.

Nel caso in cui un referto debba essere modificato è necessario registrare il motivo della modifica, chi è responsabile della modifica e la data in cui viene effettuata la modifica. Le modifiche devono essere comunicate al richiedente.

In Italia, dall'entrata in vigore del Decreto Gelli (9), ogni professionista sanitario è tenuto ad indicare esattamente le linee guida di riferimento per l'esercizio della propria professione. Nel caso di un test di laboratorio questo documento di riferimento deve essere riportato nel referto.

Il referto del test del sudore

Tenuto conto quindi dei requisiti minimi di un referto di laboratorio e dei vincoli normativi che regolamentano la refertazione di un test di laboratorio, il Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore aveva elaborato già nella 1° Edizione della Raccomandazioni SIFC sul Test del Sudore (10) un modello di referto che nel tempo è stato aggiornato.

Nella 3° Edizione (8) il referto del test del sudore viene proposto in 2 versioni a seconda che il test del sudore venga eseguito a scopo diagnostico o per monitorare l'efficacia della terapia con modulatori del CFTR.

Infatti, a partire dalla commercializzazione del primo farmaco modulatore del CFTR (2011) il test del sudore viene utilizzato anche per verificare *in vivo* la capacità di questa classe di molecole di correggere il difetto di base.

Le principali differenze tra il modello di referto del test del sudore a scopo diagnostico ed il modello di referto del test del sudore a scopo di monitoraggio della terapia con modulatori sono qui di seguito riassunte:

	Modello a scopo diagnostico	Modello per monitoraggio terapia con modulatori
Motivo della richiesta	Specificare se per screening neonatale positivo, familiarità, sintomi suggestivi, ecc.	Specificare il modulatore in atto e la data di avvio
Analita misurato	Cloro e/o sodio, Equivalenti di NaCl	Cloro
Intervalli di riferimento	Distinti per età	Non distinti per età
Interpretazione dei risultati	Interpretare il risultato analitico alla luce delle indicazioni al test, delle condizioni del paziente e, se necessario, indirizzare il paziente ad un centro specializzato in FC, richiedere ripetizione del test o di altri test di approfondimento	Limitare il commento al risultato analitico ed alle condizioni che indicano la ripetizione del test

Nel documento SIFC è inoltre dettagliato cosa riportare nel referto in casi specifici:

- campione non idoneo all'analisi (sudore insufficiente)
- possibile interferenza da farmaci
- valori dell'analita non fisiologici.

Ricordando che il test del sudore non è né un test urgente, né emergente (11) è tuttavia raccomandato che il referto sia reso disponibile entro 24 ore dal prelievo o al massimo entro 72 ore.

Natalia Cirilli, Coordinatore del Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore, CRR Fibrosi Cistica di Ancona
(natalia.cirilli@ospedaliriuniti.marche.it)

Riferimenti bibliografici

1. International Organization for Standardization (2012). ISO 15189 Medical laboratories - Requirements for quality and competence. 3rd ed. Geneva: The Organization
2. Cirilli N, Padoan R, Raia V. Audit of sweat test quality in Italian Cystic Fibrosis centres. *The Online Journal of Clinical Audits* 2012; Vol 4(2)
3. Cirilli N, Southern KW, Buzzetti R, Barben J, Nährlich L, Munck A, Wilschanski M, De Boeck K, Derichs N; of the ECFS Diagnostic Network Working Group. Real life practice of sweat testing in Europe. *J Cyst Fibros.* 2017 Sep 27;S1569-1993(17)30881-0. doi: 10.1016/j.jcf.2017.09.002. Epub ahead of print. PMID: 28964647
4. Guidelines for the performance of sweat test for the investigation of Cystic Fibrosis in the UK 2nd version. An evidence-based guideline (March 2014) (www.acb.org.uk)
5. Massie J, Greaves R, Metz M, Wiley V, Graham P, Shepherd S, Mackay R. Australasian Guideline (2nd Edition): an Annex to the CLSI and UK Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Clin Biochem Rev.* 2017 Nov;38(3):115-130. PMID: 29332976; PMCID: PMC575916
6. LeGrys VA, Briscoe D, McColley SA. Sweat Testing: Specimen Collection and Quantitative Chloride Analysis. CLSI Guideline C34. 2019
7. Cirilli N, Southern KW, Barben J, Vermeulen F, Munck A, Wilschanski M, Nguyen-Khoa T, Aralica M, Simmonds NJ, De Wachter E; ECFS Diagnostic Network Working Group. Standards of care guidance for sweat testing: phase two of the ECFS quality improvement programme. *J Cyst Fibros.* 2022 Jan 19;S1569-1993(22)00025-X. doi: 10.1016/j.jcf.2022.01.004. Epub ahead of print. PMID: 35063396
8. Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore. Test del Sudore: raccomandazioni per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati (Terza Edizione). Aprile 2022 (www.sifc.it)
9. LEGGE 8 marzo 2017, n. 24 Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. (17G00041), G.U. n.64 del 17-03-2017
10. Gruppo di Lavoro SIFC sul Test del Sudore. Test del Sudore: raccomandazioni per una corretta esecuzione ed interpretazione dei risultati (Prima Edizione). Luglio 2007 (www.sifc.it)
11. DECRETO 15 maggio 1992. Criteri e requisiti per la codificazione degli interventi di emergenza, G.U. Serie Generale n.121 del 25-05-1992)

CASO CLINICO

A cura di: M. Ros



CASO CLINICO N. 42: NON È SEMPRE COLPA DI PSEUDOMONAS...

B.V. è un'adolescente di 14 anni affetta da FC con insufficienza pancreatica (mutazioni CFTR: F508del/L1077P), diagnosticata per screening neonatale. Alla nostra osservazione nell'ottobre 2014, all'età di 13 anni, aveva una situazione clinica soddisfacente (BMI tra 25°-50° percentile; FEV₁: 115% pred.); l'infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa* (PA) era in trattamento continuo con colimicina per via inalatoria e cicli di itraconazolo e prednisone per os per episodi ricorrenti di aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA). Nell'anno precedente alla nostra prima valutazione, B.V. aveva presentato sei esacerbazioni polmonari, caratterizzate da febbre, dolore toracico, tosse persistente con espettorato copioso e purulento, tutte trattate con cicli di antibiotici, per via endovenosa, anti-PA. Durante questo periodo la ragazza era stata costretta a sospendere la frequenza scolastica e l'attività fisica agonistica.

Nel gennaio 2015, dopo l'ennesima esacerbazione polmonare con un rapido declino del FEV₁ (77% p.v.) credendo l'ABPA responsabile, si decideva di introdurre omalizumab. Nei successivi 5 mesi e fino al ricovero nel nostro reparto a maggio 2015, nonostante la nuova terapia, non si assisteva ad una significativa riduzione della frequenza delle riacutizzazioni. La TC toracica mostrava un consolidamento parenchimale nei segmenti laterali del lobo medio e a sinistra nella porzione più craniale del segmento apico-posteriore del lobo superiore (figura 1). Dopo 7 giorni di terapia anti-PA in vena (meropenem e tobramicina) senza alcun miglioramento clinico, decidevamo di effettuare una broncoscopia con lavaggio alveolare (BAL), nel sospetto che né PA né ABPA fossero la causa delle continue recidive. La coltura del BAL infatti isolava una specie di actinomicete MDR (multi drug resistant), successivamente identificato con analisi molecolare (DNA ribosomiale 16S) come una *Nocardia otitisdiscauarium*. La terapia antibiotica è stata integrata con minociclina, attiva all'antibiogramma, con risoluzione di febbre e dolore toracico, miglioramento dei parametri laboratoristici, miglioramento della TC toracica (Fig. 1). La minociclina è stata somministrata per ulteriori 12 mesi, accompagnandosi ad assenza di esacerbazioni e ricoveri, ripresa dell'attività scolastica e sportiva, recupero della funzione polmonare. Nelle colture dell'espettorato la *Nocardia* è risultata presente anche successivamente, pur senza sintomatologia evidente.

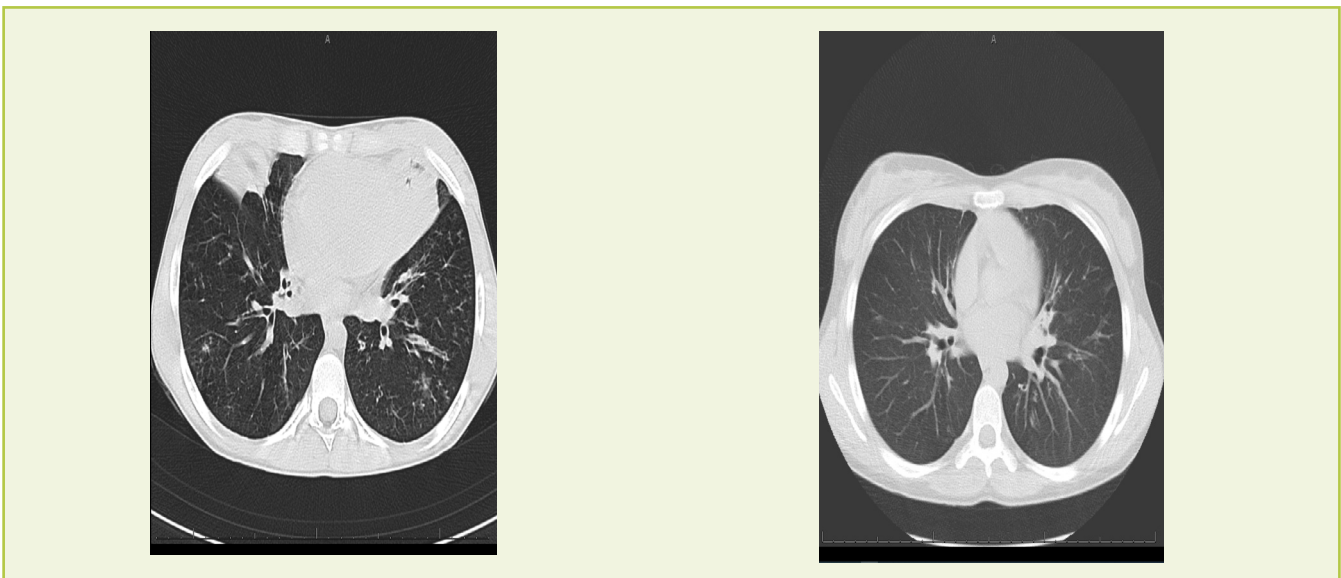


Figura 1 – Quadro in fase acuta sulla sinistra e controllo dopo 6 mesi, in terapia con minociclina, a destra.

Quesito clinico: È corretto l'inquadramento diagnostico proposto?

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. Il trattamento con Minocin è stato avviato ben prima di avere il risultato della coltura del BAL. L'antibiotico per os è stato probabilmente utile per l'infezione da PA, che non era adeguatamente trattata cronicamente con la sola terapia inalatoria con colimicina.
2. La non risposta alla terapia antibiotica ev somministrata per 1 settimana avrebbe dovuto far ipotizzare una recidiva di ABPA, che può verificarsi anche in corso di terapia con omalizumab. La terapia con quest'ultimo impedisce di fare un monitoraggio delle IgE e quindi della risposta alla terapia. Considerata la storia, quella di ABPA è l'ipotesi diagnostica più probabile, anche se non sappiamo se è stata fatta o meno una terapia anche steroidea.
3. L'inquadramento diagnostico proposto è corretto e ben documentato. L'esecuzione del BAL è stata provvidenziale per l'identificazione del patogeno.
4. Le scarse evidenze sulla nocardiosi in fibrosi cistica fanno propendere che l'isolamento di *Nocardia* spp. sia più una colonizzazione che una infezione (Thorn ST). Più probabile che sull'andamento dell'infezione nel caso descritto abbia pesato di più un non adeguato trattamento dell'infezione cronica da PA.
5. Risultano pochi casi descritti con infezione polmonare da *Nocardia* in fibrosi cistica. In genere il battere Gram positivo risponde alla terapia con trimetoprim-sulfametossazolo, l'amikacina, l'imipenem e le cefalosporine di terza generazione, che devono essere somministrati per parecchie settimane fino ad una terapia anche per 6 mesi. La suscettibilità del battere alla sola minociclina è piuttosto improbabile.
6. L'infezione cronica in FC si è modificata nel tempo: a PA o *Staphylococcus aureus* si sono aggiunti, a seconda dell'età e della gravità della malattia, altri patogeni, per ultimi i micobatteri. Non c'è da stupirsi che la *Nocardia* possa rappresentare un "nuovo" patogeno, che si incontrerà sempre più frequentemente. In questo caso la diagnosi è stata genetica e perciò sicura. Inoltre la risposta alla terapia rende molto probabile un ruolo patogeno della *Nocardia*.

Piercarlo Poli, Marta Salvi, Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Brescia
(piercarlo.poli@gmail.com)

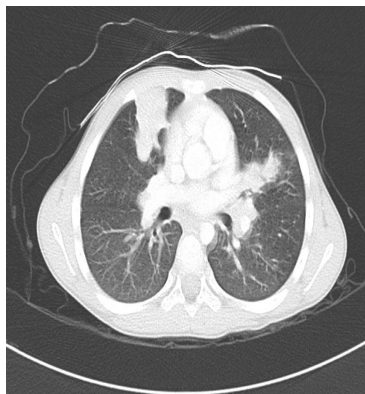
Riferimenti bibliografici

1. Cohen T.S., Prince A., Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome. *Nat Med*, 2012; 18(4):509-19.
2. Menuet M., et al. First isolation of two colistin-resistant emerging pathogens, *Brevundimonas diminuta* and *Ochrobactrum anthropi*, in a woman with cystic fibrosis: a case report. *J Med Case Rep*, 2008; 2:373
3. Hong G., et al., Fatal disseminated *Rasamsonia* infection in cystic fibrosis post-lung transplantation. *J Cyst Fibros*, 2017; 16(2):e3-e7
4. Jat K.R., Walia D.K., Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(11): CD010288
5. Brown-Elliott B.A., et al. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev*, 2006; 19(2):259-82
6. Corti M.E., Villafane-Fioti M.F. Nocardiosis: a review. *Int J Infect Dis*, 2003; 7(4):243-50
7. Thorn ST., et al. Pulmonary nocardiosis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009 Sep; 8(5):316-20

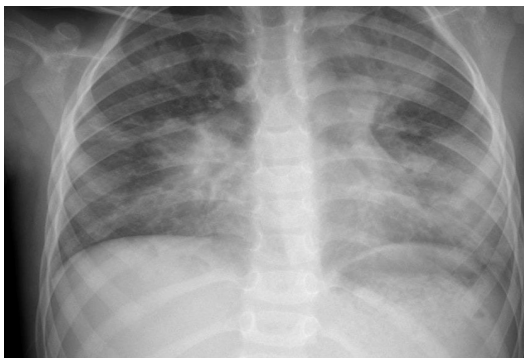


ABPA in FC misconosciuta

Bimbo di 6 anni di origine tunisina. Storia di infezioni delle vie aeree, tosse cronica, difficoltà nello sforzo da 1 anno; al torace ipofonesi della base dx e wheezing. Ricovero per quadro radiologico con multiple opacità parenchimali a sx e alla base dx. Eosinofilia, IgE tot. > 5000, atopia con allergia documentata (Prick test e Rast) per *Dermatophagoides* e alternaria. Scarsa risposta alla terapia antibiotica per os e ev, indagata l'eziologia tubercolare risultata negativa (Mantoux, Quantiferon, ricerca BK su aspirato gastrico). Test del sudore negativo (Cloro 35 mEq/L). Comparsa di febbre nonostante la terapia antibiotica anche ev. Eseguiti Prick test per *Aspergillus fumigatus*, risultati positivi. L'avvio di terapia steroidea e antibiotica porta a miglioramento clinico e dei



...grossolane linfadenomegalie confluenti in sede Mediastinica antero-sup. sx ed ilare bilaterale, sottocarenali e ascellari... plurime aree di addensamento parenchimale al lobo sup. dx, con bronchiectasie da trazione nel contesto, e a sx in tutti i lobi... bronco ectasico nel contesto del segmento apico-posteriore del lobo superiore sx... tutti gli addensamenti descritti sono disposti "a raggiera" a partenza dal mediastino...



Peggioramento del quadro radiologico con comparsa di febbre, dopo l'avvio della terapia antibiotica anche ev. e modificata per scarsa risposta.

parametri bioumorali. La diagnosi genetica per fibrosi cistica porta alla diagnosi in presenza di genotipo F508del/D1152H.

Aspergillus fumigatus è un patogeno ubiquitario che, nei pazienti immunocompetenti, non dà generalmente adito a sequele rilevanti. Nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica non ancora diagnosticata e quindi non avviata a terapie disostruttive/drenanti, le spore di *Aspergillus* possono essere difficili da eliminare dalle basse vie aeree a causa dell'aumentata viscosità delle secrezioni bronchiali; questo quadro facilita innanzitutto un'aumentata sensibilizzazione al patogeno, riscontrabile mediante i RAST specifici per *A. Fumigatus*. In seguito alla sensibilizzazione, non è infrequente che si sviluppi una risposta immunitaria di tipo TH2 mediata, che esita in un quadro di Aspergillosi Bronco-polmonare Allergica (ABPA), caratterizzata, come nel nostro caso, da un quadro radiologico con addensamenti plurimi, wheezing, allergia ad *Aspergillus fumigatus*, e soprattutto non risposta alla terapia antibiotica. La prevalenza di ABPA nei soggetti affetti da FC si attesta intorno al 9%. In considerazione della bassa prevalenza di ABPA nel paziente immunocompetente e come dimostra il caso descritto, è fondamentale ipotizzare la diagnosi di Fibrosi Cistica in tutti i pazienti con ABPA o pneumopatia cronica non responsiva a terapia antibiotica endovenosa prolungata. Il nostro bambino proveniva da paese in cui non viene effettuato screening neonatale per FC e la sua condizione di sufficienza pancreatica con una condizione nutrizionale adeguata, in assenza di una evoluzione recente come quella descritta, non aveva fatto ipotizzare in precedenza il sospetto diagnostico.

Pasquinucci M., Baldioli E., Puzanghera C., Baudi F., DINOGMI, Ospedale Gaslini, Genova
(mattia.pasquinucci@gmail.com), (edobaldioli@gmail.com), (geropuzanghera@gmail.com), (francesca.baudi@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

1. Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med.* 2017; 12(2):74-82. (doi: 10.4103/atm.ATM_231_16)
2. Sunman B, Ademhan Tural D, Ozsezen B, Emiralioğlu N, Yalcin E, Özçelik U. Current approach in the diagnosis and management of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Front Pediatr.* 2020; 8:582964 (doi: 10.3389/fped.2020.582964)
3. Antunes J, Fernandes A, Borrego LM, Leiria-Pinto P, Cavaco J. Cystic fibrosis, atopy, asthma and ABPA. *Allergol Immunopathol.* 2010; 38(5):278-84 (doi: 10.1016/j.aller.2010.06.002)
4. Walicka-Serzysko K, Sands D. The clinical presentations of pulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis - preliminary report. *Dev Period Med.* 2015; 19(1):66-79
5. Vitte J, et al. Multivariate analysis as a support for diagnostic flowcharts in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: a proof-of-concept study. *Front Immunol.* 2017; 8: 1019



BIOETICA

a cura di: P. Funghi

La grammatica della Bioetica: “rischiare/non rischiare”

Introduzione

Come preannunciato nel precedente numero di *Orizzonti FC*, continueremo la nostra riflessione sul verbo RISCHIARE/NON RISCHIARE. Nuove narrazioni ci offriranno spunti per continuare ad approfondire le molteplici dimensioni del RISCHIO, dandoci la possibilità di leggere frammenti di Vita altrui in grado di parlare ad ognuno di noi, a condizione che decidiamo di correre il RISCHIO dell'ascolto. Ascoltare è come compiere un viaggio avventuroso e quindi non esente da RISCHI: equivale ad uscire da se stessi e poi fare ritorno a “casa” trasformati, in grado di guardare il proprio mondo con uno sguardo diverso, sicuramente più profondo. Dopo aver vissuto un'Odisea, il ritorno ad Itaca non può che concludersi, come per Ulisse, con un'ulteriore partenza verso nuovi orizzonti. Eccoci pronti a salpare di nuovo. Cercheremo, come sempre, di valorizzare le narrazioni pervenuteci, mettendole in relazione tra loro in una sorta di dialogo virtuale tra il mondo del personale sanitario e quello di chi, consapevole di correre il RISCHIO di identificarsi con la malattia, si assume ogni giorno il RISCHIO di Vivere.

1.1 Le storie del personale sanitario FC

BIOLOGO FC (Spaggiari Cinzia, Centro Fibrosi Cistica di Parma)

*Quando nel 2006 mi fu proposto di prendere in carico la fase di diagnosi di Fibrosi Cistica presso il nostro centro, non nascondo di aver esitato prima di accettare questo passaggio, non volevo accettare senza valutare attentamente tutti gli aspetti di questo ruolo, perché sentivo tutto il peso di quel possibile RISCHIO. RISCHIO di sbagliare e mancare una diagnosi, RISCHIO di sbagliare e porre una diagnosi inesatta. Mi sono presa alcune settimane di tempo per decidere: sapevo non sarebbe stato **facile** affrontare soprattutto me stessa, superarmi e fronteggiare il nuovo compito con **certezza**.*

Alla fine ho accettato e ora sento che la diagnosi di Fibrosi Cistica mi appartiene, l'ho fatta mia e in questi anni è diventata la mia professione, l'aspetto della patologia che posso affrontare, in cui posso essere di aiuto al paziente, alla sua famiglia, al team di clinici, al mio Centro.

Sono sempre consapevole, ogni volta, ogni nuova diagnosi, del rischio di traumatizzare una neo-famiglia.

*Ogni volta empatizzo con i genitori che ho di fronte: stringono tra le loro braccia il neonato cui hanno appena dato la vita, hanno una luce diversa negli occhi, sono entusiasti e allo stesso tempo frastornati, devono ritrovare un nuovo equilibrio familiare ed ecco che un'ombra si staglia su di loro, e quell'ombra sono le mie parole, sono io. Lo sento quel sorriso che si spegne, lo vedo quello sguardo che piano piano si offusca e percepisco, quasi come poterla toccare, quella **disperazione** che li sta pervadendo.*

Ogni volta, in questo esatto momento, mi assumo il RISCHIO. Il RISCHIO di cercare di equilibrare disperazione e speranza, dubbi e certezze. Il RISCHIO di spezzare la loro solitudine con la mia solidarietà.

Spiego che negli anni le cure per i malati di Fibrosi Cistica hanno fatto passi da gigante, la ricerca ha portato allo sviluppo e all'uso di particolari farmaci modificatori del difetto del prodotto genico, la proteina CFTR. Sì, è vero, non sarà una via semplice da percorrere, ma quello che voglio loro abbiano chiaro è che negli ultimi anni la qualità di vita dei pazienti FC ha fatto passi da gigante, la loro prognosi è migliorata.

*Il messaggio che voglio infondere a queste famiglie è che la diagnosi di FC non è la fine: la diagnosi è e deve essere l'inizio del percorso di cura, a volte non semplice, a volte più difficile di altre, ma pur sempre l'inizio della consapevolezza della patologia e la presa di coscienza che si può affrontare, che va affrontata, oggi con molta più **speranza** di qualche anno fa.*

FISIOTERAPISTA FC (Giuseppe Scopelliti, Centro Fibrosi Cistica di Parma)

RISCHIARE è una parola che spesso contiene, nella testa di chi la scrive, di chi la pronuncia, di chi la pensa, il concetto di errore. Tutti RISCHIAMO e tutti sbagliamo, operatori, pazienti, caregiver, proprio tutti.

Il testo che segue si pone l'intento di alleggerire questa parola, questo pensiero dello sbagliare, e magari di rendere più



leggero anche il poter RISCHIARE. Quanti di noi possono dire di avere avuto un secondo primo giorno di lavoro?

Ognuno avrà la propria risposta a questa domanda; io, la mia risposta, proverò a raccontarvela.

Ho avuto un primo giorno di lavoro assoluto, nel quale ero davvero inesperto, sia per quanto riguarda le competenze professionali, che quelle relazionali. In realtà ero inesperto in tutto: prima esperienza fuori casa, lontano dalla mia città, in un posto ancora sconosciuto; un bel cambio di **vita**, una nuova **vita** e anche un **bel RISCHIO**.

Quanto era spaventosamente e splendidamente grande il Centro Fibrosi Cistica quel giorno o forse quanto ero solo piccolo e sopraffatto io! In realtà quelle sensazioni ancora oggi, a distanza di anni, non sono ancora così chiare. Ero felice per la nuova esperienza, entusiasta di cominciare a lavorare. Non era certo il primo lavoro della mia **vita** ma di certo quello che volevo. Alla gioia di aver raggiunto quel parziale obiettivo si mescolava l'ansia di riuscire a fare bene, l'adrenalina e il timore che accompagnano i grandi eventi, la voglia di imparare, la **speranza** di riuscire ad aiutare quei pazienti, che, dopo anni di tirocinio sotto la guida di un fisioterapista formato, erano, questa volta e da questa volta, interamente una mia responsabilità.

Poi c'è stato, diversi anni dopo, un altro primo giorno, in un altro Centro Fibrosi Cistica, quello della mia città, quello di casa. A casa si è più sicuri, si conoscono cose e persone, l'ambiente è più rassicurante, grazie agli anni passati dell'esperienza ora la hai e forse hai anche qualche **certezza**. Così si potrebbe pensare che questo primo giorno sia stato completamente diverso da quello descritto qualche riga sopra. Eppure, se potessi riuscire a spiegare quelle sensazioni, quello che ho provato, sembra la copia di quel primo giorno "assoluto": la stessa voglia di imparare, lo stesso entusiasmo di lavorare ed anche la stessa ansia e **paura** di sbagliare, la stessa **speranza** di essere all'altezza di quei pazienti che a te si affidano.

Poi c'è un altro primo giorno che si ripete ogni giorno, ma non è mai uguale: il domani. Sì, perché anche domani andrai a lavoro, farai la fisioterapia con un tuo paziente in reparto o farai una rivalutazione in ambulatorio o semplicemente avrai un colloquio con questo paziente e/o il suo caregiver; il paziente magari è lo stesso di ieri oppure è un altro, sta bene oppure sta male, forse farete le stesse cose del giorno prima o forse proverete qualcosa di totalmente nuovo. Una cosa è certa, metterete tutti quanti in campo ogni **speranza**, ogni **paura**, ogni sforzo, ogni sensazione vi appartenga e vi accompagni in quel momento; vi darete supporto oppure vi contrasterete, ma vi darete in ogni modo lo stimolo di continuare domani, dopo oggi ed ancora prima, dopo ieri.

Vi ritroverete domani o dopo qualche mese ed insieme lavorerete, vi darete anche il diritto di RISCHIARE, di osare, di sbagliare oggi per fare o non fare domani, per ricominciare, come se fosse il primo giorno; in fondo domani è un solo un altro primo giorno.

Ecco la mia personale risposta alla domanda iniziale: quando ognuno di noi inizia o re-inizia o semplicemente continua un lavoro, non sa mai cosa aspettarsi. E che tu abbia iniziato oggi, ieri, 30 anni fa è sempre il primo giorno, è sempre un nuovo inizio. Ogni giorno, indipendentemente da che lato della Fibrosi Cistica tu sia, sei sempre tu, con la tua esperienza, le tue sensazioni, il tuo percorso che ti rendono ogni giorno una nuova persona, con nuove idee, nuovi atteggiamenti, nuove **speranze** perse e ritrovate, nuove prospettive, nuovi pensieri, nuove **paure**, nuovi sbalzi d'umore, nuove cose da fare, nuove persone con cui avere a che fare, perché in fondo anche loro, gli altri, le altre persone che passano e fanno parte dello spettacolo della tua **vita**, con le loro **certezze** e le loro **incertezze**, i loro pensieri, le loro esperienze, sono come te: nuovi rispetto a ieri e pronti a RISCHIARE.

Buon inizio a tutti...pardon, buon RISCHIO a tutti!

PSICOLOGA (Silvia Dioni – Psicologa Centro Fibrosi Cistica di Parma)

Nella mia esperienza a fianco dei pazienti con Fibrosi Cistica ho spesso avuto la percezione di quanto il tema del RISCHIO sia cruciale. È un tema che condiziona costantemente la loro **vita** e che si ripercuote sul rapporto che instaurano con i medici, sul modo in cui assumono o meno i **farmaci** e aderiscono alle prescrizioni, sulla loro decisione se accettare o meno un intervento chirurgico o il **trapianto**. È come se il concetto di RISCHIO tenesse acceso un riflettore su qualcosa che i pazienti faticano consapevolmente ad ammettere, ma che è comunque ben presente sullo sfondo, ovvero i limiti della medicina stessa.

Proprio per questo, proprio perché qualunque intervento medico e chirurgico è potenzialmente gravato da seri danni, transitori o permanenti, oggi vige un modello per cui pazienti e familiari hanno pieno diritto di essere adeguatamente informati sui pro e contro delle proposte terapeutiche, affinché sia tutelata non soltanto la loro **autonomia** decisionale, ma in un senso più ampio il loro diritto di scegliere anche se e come vivere la propria **vita**.

Un tema complesso che si complica ulteriormente quando il paziente è un minore, quindi un soggetto ancora subordinato alla responsabilità genitoriale, ma che ha tutto il diritto di poter esprimere le proprie opinioni rispetto alla sua salute e di pretendere che queste opinioni vengano prese in considerazione e valorizzate, in base alla sua età e al grado di maturità.

Ricordo a questo proposito il caso di un giovane paziente e della sua famiglia a cui i medici avevano proposto, viste le gravi e persistenti difficoltà di accrescimento, il posizionamento di una PEG, per poter garantire quantomeno l'alimentazione enterale.

Si trattava di un nucleo familiare che già presentava di per sé alcuni fattori di RISCHIO in termini di fragilità genitoriale e di sofferenza psichica, sociale ed educativa; l'immediata reazione dei genitori alla proposta dell'intervento chirurgico fu di grande **paura**, **dubbio** e scetticismo rispetto al fatto che l'intervento fosse davvero necessario in quel momento. Il ragazzo fu più

categorico ed espresse un netto rifiuto, accompagnato da un'ostentata indifferenza a tutti gli sforzi che noi operatori facevamo per informarlo e coinvolgerlo attivamente nella decisione, quasi ritenesse tali sforzi già un subdolo tentativo di influenzare la sua scelta.

Quel rifiuto ostinato e rabbioso assumeva a tratti toni di **disperazione**, quando piangendo non sapeva fare altro che urlare il proprio no, con il timore mai espresso che qualcun altro **ingiustamente** finisse per decidere al posto suo, senza considerare le sue **paure**, l'angoscia, il timore di dover tornare a scuola con qualcosa di bizzarro attaccato alla pancia, di non poter più giocare a calcio, di perdere la capacità di mangiare come i suoi coetanei; più in generale, il doloroso rifiuto di aggiungere l'ennesimo dispositivo a tutto l'arsenale di macchinari e **farmaci** che già erano disseminati nella sua vita di adolescente gravemente malato.

Per quanto mi riguarda oscillavo inquieta tra la consapevolezza che fosse prioritario accogliere il suo punto di vista e l'amarezza di percepire quel comportamento come dettato in buona parte dai suoi vissuti di minaccia, sospetto e sfiducia.

Ho anche potuto osservare quanto sia stato **difficile** per i medici assumersi la responsabilità di proporre una simile opzione terapeutica ad un nucleo familiare fragile; talvolta certe osservazioni facevano dubitare di quanto tutto ciò che faticosamente si era cercato di trasmettere loro fosse stato adeguatamente recepito. Occorreva fare i conti col fatto che non vi era **certezza** di come e se certi aspetti del paziente e del funzionamento familiare avrebbero potuto compromettere la buona riuscita dell'intervento e la traiettoria post-operatoria, col **RISCHIO** di inasprire una situazione già di per sé gravata da disagi e difficoltà.

Si è trattato di un consenso a procedere con l'intervento ottenuto con grande fatica e in cui tutti noi attori coinvolti abbiamo accettato di intraprendere quel percorso con la chiara percezione di correre un **RISCHIO**; una scelta coraggiosa, premiata dal buon esito dell'intervento e del decorso successivo e soprattutto da una rinnovata **speranza** per il nostro giovane paziente.

1.2 Le storie dei pazienti FC

PAZIENTE FC (Giacomo Moscatelli, Reggio Emilia)

Può sembrare un controsenso ma la **vita** quando hai la fibrosi cistica diventa più semplice: in ogni ambito ognuno è chiamato a compiere una serie infinita di scelte; fin da piccolo. Devi scegliere che sport fare, che amici avere, che studente vuoi essere, se ubbidire o disobbedire ai genitori e così via. Crescendo le scelte diventano più importanti, ma il concetto di scelta rimane: le scelte che fai da piccolo sono una sorta di "allenamento" per le scelte che farai da grande.

La Fibrosi cistica ti aiuta a fare le scelte giuste mettendoti fin da piccolo davanti a una cruda verità: le cose che vuoi te le devi sudare. Ogni bambino con FC vuole solo una cosa: essere il più simile possibile ai suoi amici; per farlo non ha tante scelte possibili. Deve fare quello che il centro e i genitori suggeriscono: fare le terapie, prendere le pastiglie, andare in piscina. All'inizio è dura da accettare, ma crescendo capisci che è l'unica strada percorribile.

Io penso di essere fortunato perché nella sfortuna di avere la FC, ho la fortuna di avere trovato un piano di cure vincente che mi permette di fare la vita che voglio. Ora (24 anni) è così, ma da piccolo so che per i miei genitori non è stato semplice; infatti, ci sono stati dei momenti dove, nonostante loro mi curassero secondo le indicazioni del centro, le mie condizioni di salute non erano positive. Questo sicuramente genera stress, deve essere molto frustrante lavorare e impegnarsi per la salute di un figlio senza vedere miglioramenti.

La fibrosi cistica mi ha insegnato a capire cosa voglio e a capire come ottenerlo, me lo ha insegnato da piccolo, quando a differenza di ora, non potevo fare le cose che facevano i miei coetanei.

Capire quello che vuoi è molto utile per stare bene. Sapere quello che vuoi e come ottenerlo crea una sorta di meccanismo di gratificazione. Faccio un esempio: io so che almeno una volta al giorno devo fare qualcosa per me, una cosa che mi faccia stare bene e non che "devo" fare. Quella cosa, che può essere vedere una serie tv, uscire con la mia ragazza, bere una cosa con gli amici, leggere qualche pagina di un libro, ci deve essere nella mia giornata. È il premio per essere andato al lavoro o in università, avere fatto la terapia, avere preso le pastiglie, essere andato in piscina. Tutto questo discorso si basa sul concetto "se fai quello che devi fare per raggiungere qualcosa, la otterrai". Io dico di essere fortunato perché a me è andata così e la fibrosi cistica mi ha insegnato questa lezione, ma capisco che ci sono molte persone che pur cercando di curarsi al meglio, non ottengono i risultati sperati. Parlando di "RISCHIARE o non RISCHIARE" io penso che il malato FC non abbia alternativa: sei obbligato a RISCHIARE, sei obbligato a fare tutto quello che i dottori dicono di fare per provare a essere il più simile possibile agli altri e avere una vita normale, pur sapendo di non essere sicuro di raggiungere il risultato.

1.3 Le storie dei familiari-volontari FC

VOLONTARIA FC (Loredana, LIFC Reggio Emilia)

Sono Loredana, ho 42 anni e sono la madre di Mattia, 19 anni, con fibrosi cistica e Beatrice, 10 anni. Mattia aveva solo pochi mesi quando, a giugno 2003, la fibrosi cistica è entrata a far parte delle nostre vite e da quel momento tutto è un po' cambiato. La



disperazione ha inizialmente preso il sopravvento: le parole alla diagnosi sono state dure ed inaspettate. Della fibrosi cistica non ne avevo mai sentito parlare prima di allora e mi faceva davvero tanta paura!

Abbiamo iniziato insieme a percorrere questa strada buia, un passo alla volta, pur non sapendo esattamente dove saremmo arrivati. L'unica mia "certezza" era eseguire esattamente tutto quello che mi era stato detto di fare per poter, forse, far sentire meglio mio figlio.

Un giorno, guardando una trasmissione televisiva locale, ho ascoltato un'intervista dove una giovane paziente raccontava la sua storia personale e quello che era il suo percorso all'interno dell'associazione emiliana. Quelle parole mi hanno scrollata, mi hanno toccata dentro, mi hanno dato **speranza** e fatto sentire un po' meno sola, perché c'era qualcun altro che viveva la nostra stessa storia.

Così, più o meno da quel momento, ho preso **coraggio**, sono uscita dal guscio e ho iniziato a collaborare con l'associazione.

La prima volta che ho organizzato un piccolo banchetto di raccolta fondi lo ricordo perfettamente: era una domenica di metà novembre in occasione della Fiera di San Martino, nel paese in cui vivo. Che ansia! Dovevo scendere in "piazza" e fare una cosa che fino ad allora non avrei mai pensato di fare: uscire allo scoperto e raccontare la nostra storia. Ho avuto paura perché non era solo una raccolta fondi, era sicuramente molto di più. Sono arrivata al termine della giornata stanca ma più leggera. Ho capito che condividere mi avrebbe fatto stare meglio.

Ho iniziato così, con l'aiuto di parenti ed amici, ad organizzare qualche evento: da banchetti di sensibilizzazione e raccolta fondi a pranzi e feste, fino all'organizzazione di una camminata con la partecipazione di centinaia di persone. Proprio quel giorno, quando ci siamo ritrovati alla partenza, ho avuto un brivido, perché quando mi sono guardata intorno ho visto tutte quelle persone lì per Mattia, per noi, ma soprattutto per aiutarci a combattere questa dura battaglia. Mi sono sentita al sicuro e ho capito che non saremmo di certo mai rimasti soli!

È stata un'esperienza difficile che ha richiesto tantissime energie, ma la gioia nel vedere tanta **condivisione**, tanta **solidarietà** e tanta **partecipazione** è stata immensa.

Mattia così è cresciuto tra momenti belli e momenti difficili, ma con la serenità nel cuore di chi non si nasconde e vive una vita non sempre semplice ma ricca e felice. Da lui ho imparato tanto, soprattutto a non perdere la speranza e a vivere la vita con **dolcezza** e **tenacia**.

2. ANALISI BIOETICA DELLE STORIE

2.1 Riflessioni scaturite dalle narrazioni

Il rischio dei rischi: scegliere e sperare

A conclusione del precedente numero di *Orizzonti* abbiamo ricordato la frase di Bernanos che identifica la speranza con il RISCHIO dei RISCHI, un RISCHIO da correre. Questo stesso concetto sembra emergere dalla narrazione di Giacomo che con i suoi 24 anni ha già maturato una speciale saggezza.

Questo ragazzo si presenta a noi con una frase dirompente: "la Vita quando hai la Fibrosi cistica diventa più semplice". Mah... se lo dice lui!

Quale idea di semplicità potrà mai essere trasmessa da chi dalla nascita ha dovuto lottare ogni giorno per respirare? Non è sicuramente un sinonimo di vita facile, senza troppi problemi, fatiche, paure; il suo contrario non credo possa essere il termine *complesso*, perché la complessità nel vivere con la FC è inevitabile.

La narrazione di Giacomo ci porta direttamente al cuore dell'etica, dove un verbo pulsa come fulcro di ogni successiva riflessione: *scegliere*. Non esiste etica senza una scelta e non avrebbe alcun senso affaticarsi per identificare comportamenti giusti o sbagliati se il soggetto che agisce non fosse libero di agire.

Per essere liberi occorre essere consapevoli delle certezze e delle incertezze, dei benefici e dei rischi possibili e probabili derivanti dalle nostre scelte. Tale consapevolezza però non è sufficiente a garantire la libertà che è a fondamento di ogni etica; occorre infatti conquistare anche una sufficiente maturità del nostro volere (la formula giuridica associata ad un soggetto maggiorenne responsabile delle proprie azioni è infatti la "capacità di intendere e di volere").

Tutto questo è presente in modo molto efficace nelle parole di Giacomo. La semplicità da lui associata alla vita con la FC è quella relativa alla scelta: "La Fibrosi cistica ti aiuta a fare le scelte giuste mettendoti fin da piccolo davanti ad una cruda verità: le cose che vuoi te le devi sudare". Gli obiettivi diventano raggiungibili solo attraverso itinerari *semplici*, ossia non caratterizzati da numerosi bivi che possono rendere complicata una scelta; le possibilità si riducono così tanto che alla fine scegliere è più semplice.

Questo non è sarcasmo, ma lucidità di chi ha già compiuto un precedente e faticoso itinerario per selezionare gli obiettivi: Giacomo attribuisce alla FC il merito di avergli insegnato a capire cosa volere veramente e questa consapevolezza a suo parere è già di per sé fonte di benessere. Fin qui il discorso sembra filare, ma credo che sia inevitabile formulare una timida obiezione: messi a fuoco gli obiettivi, scelta in libertà e con determinazione la strada per raggiungerli, cosa può garantirne il successo?

Avere garanzie è un lusso da non inseguire, la partita della Vita descritta da Giacomo si basa sul RISCHIO: "io penso che il malato FC non abbia alternativa: sei obbligato a RISCHIARE".

Quindi la nostra vera scelta è "prendere il rischio di non morire ancora" - consapevoli che questa scommessa alla fine la perderemo - "ma dopo aver attraversato con maggiore o minore pienezza e gioia, e soprattutto intensità, questa vita" ("Il rischio di attraversare l'inferno", in *Elogio del rischio*, Vita e Pensiero, Milano p. 1/18).

L'arte di imparare ogni giorno a sperare equivale dunque ad una consapevole e libera assunzione del "rischio di non morire ancora".

Fare squadra per non correre il rischio di diventare tenebra con le tenebre

Per attraversare con intensità la vita, occorre un ben organizzato gioco di squadra, in cui i giocatori (curanti/curati, familiari, volontari, ecc.) sanno bene che la vittoria di uno è la vittoria di tutti.

Si tratta però di fare squadra anche nel “non senso” della perdita, quando non si riesce a centrare l’obiettivo condiviso: in quello spazio di campo tutti sono travolti dallo scandalo, ossia da ciò che non è riconducibile a senso, a razionalità e diventa fondamentale per tutti *stare, re-stare*, per arginare il non senso e azzerare il RISCHIO di diventare tenebra con le tenebre.

Questo concetto emerge con chiarezza nella narrazione della Biologa in cui si delineano alcuni tratti della delicata fase della diagnosi di FC. Mettere la propria professionalità non solo in relazione agli enzimi, ma anche alle persone coinvolte, interessate, apre scenari di responsabilità in cui anche il RISCHIO di uno sbaglio assume caratteri particolarmente intensi. Questa consapevolezza conduce il professionista sanitario ad una scelta, ad un’assunzione di RISCHIO: fare in modo che la diagnosi di FC si associ ad un concetto positivo: dare aiuto a quanti si ritrovano all’improvviso catapultati in un mondo oscuro, nebuloso dove i RISCHI e le certezze si rincorrono a perdifiato, senza dare la possibilità di dominare la corsa.

Chi si occupa di diagnosi di una malattia, corre il RISCHIO di identificarsi con il dolore degli altri e di diventare tenebra con le tenebre: *“ed ecco che un’ombra si staglia su di loro e quell’ombra sono le mie parole, sono io”*.

Percepire il dolore altrui è il primo passo per poter portare aiuto, ma a patto di non farsi risucchiare dal buio; questo, come ben emerge dalla narrazione, è il momento di RISCHIARE: *“Ogni volta, in questo esatto momento, mi assumo il RISCHIO. Il RISCHIO di cercare di equilibrare disperazione e speranza, dubbi e certezze. Il RISCHIO di spezzare la loro solitudine con la mia solidarietà”*.

Ecco cosa può voler dire *stare, re-stare* nello scandalo: una solidarietà professionale nutrita di competenza a servizio di un obiettivo comune e non individuale: *“la diagnosi di FC non è la fine: la diagnosi è e deve essere l’inizio del percorso di cura... l’inizio della consapevolezza della patologia e la presa di coscienza che si può affrontare, che va affrontata, oggi con molta più speranza di qualche anno fa”*.

Concetti simili emergono anche dalla narrazione del fisioterapista, in cui il concetto di RISCHIO si associa a parole come responsabilità, ansia e paura di sbagliare. In questo scenario mi ha colpito anche *“la speranza di essere all’altezza di quei pazienti che a te si affidano”*: questa frase è la testimonianza di quella rivoluzione culturale compiuta almeno in parte dalla bioetica, che ogni giorno cerca di difendere il mondo della sanità dal RISCHIO di paternalismo e dal RISCHIO di smarrire la consapevolezza dei propri scopi prioritari.

Nella narrazione emerge con forza il plurale: il professionista non è sulla scena da solo, carico delle sue responsabilità e poteri terapeutici, ma in azione con colleghi e pazienti, in una danza in cui passato, presente e futuro si intrecciano continuamente, generando sempre un *“primo giorno”* per tutti, *“indipendentemente da che lato della Fibrosi Cistica tu sia”*.

Dal lavorare insieme emerge anche l’opportunità di darsi reciprocamente *“il diritto di RISCHIARE, di osare, di sbagliare oggi per fare o non fare domani, per ricominciare, come se fosse il primo giorno”*. Occorre essere sempre aperti al nuovo, vedere e riconoscere il nuovo in sé, negli altri e nelle cose che ci circondano per poter essere sempre *“pronti a RISCHIARE”*. L’augurio con cui si conclude la narrazione del fisioterapista è proprio *“buon RISCHIO a tutti”*, lanciandoci verso un domani i cui contorni, pur sconosciuti a tutti, possono essere immaginati insieme con il colore della speranza.

La ricchezza di questo gioco di squadra emerge anche dalla narrazione della mamma-volontaria FC: la forza della parola e della testimonianza di un paziente, sono state in grado di rompere il cerchio opprimente del suo dolore e di restituirle forza, speranza e spingerla all’esterno per collaborare come volontaria in un’associazione FC. L’apertura ha generato uno slancio fertile, aperto scenari in cui dare ed avere si confondono e dove addirittura le madri possono crescere alla scuola dei propri figli: *“Da lui ho imparato tanto, soprattutto a non perdere la speranza e a vivere la vita con dolcezza e tenacia”*.

Consenso e dissenso dei pazienti/familiari: la complessa valutazione del rischio è alla base sia del sì che del no

Nelle narrazioni ricevute si percepisce un atteggiamento di armonia tra curanti e curati, ma questo non è sempre un punto di partenza, né una caratteristica costante del processo di cura.

Alcuni malati e familiari si affidano con grande fiducia al personale sanitario e si impegnano con costanza e diligenza a seguire le terapie prescritte, sentendo che questa è l’unica possibilità per raggiungere gli obiettivi sperati. Così è per Giacomo, identikit di un paziente ideale per i curanti; le narrazioni raccolte in questi anni però ci hanno offerto anche scenari diversi, in cui contrasti di opinioni e dissensi veri e propri hanno reso più complesso il processo di cura, mettendo in crisi, talvolta, le certezze dei curanti perfino sul proprio ruolo.

Non tutti i dissensi dei pazienti o dei loro familiari presentano le stesse caratteristiche e quindi il personale sanitario deve ogni volta ascoltare, comprendere, interpretare le posizioni altrui che si discostano dalle proprie.

Non è semplice ascoltare i dubbi, i timori sui RISCHI, potendo rispondere prevalentemente con lo stesso linguaggio: incertezze *versus* incertezze, informazioni sui RISCHI del fare *versus* RISCHI del non fare quanto suggerito.

Su quali debbano essere i comportamenti dei curanti di fronte ad un dissenso di un paziente minore e/o dei familiari, l’etica, la deontologia professionale e la norma giuridica forniscono indicazioni che necessitano di essere non solo conosciute ma soprattutto ben comprese; i principi in quanto tali possono orientare, ma ai professionisti sanitari resta sempre il difficile ruolo di applicarli alla realtà, dove le scelte non risultano mai a costo zero e dove i RISCHI restano in genere predominanti sulle certezze.

Nel numero precedente di Orizzonti queste regole sono state analizzate ed illustrate, ma il contributo della Psicologa ora ci invita di nuovo a riflettere sul tema del dissenso, partendo però dal concetto di RISCHIO: il rischio condiziona costantemente la vita dei pazienti e accende una luce inclemente sui limiti della Medicina stessa.



La narrazione ci presenta un paziente minore che dissente con forza alla proposta di una PEG ritenuta appropriata dai curanti (gravi e persistenti difficoltà di accrescimento). I genitori vengono presentati come presi da paure, dubbi e scetticismo verso la proposta terapeutica, ma anche nella loro fragilità, sofferenza psichica, sociale ed educativa.

Questo aspetto complica la questione: il dissenso presenta una ferita sul piano della validità e quindi ai curanti si pone un RISCHIO ETICO: è giusto accogliere un dissenso genitoriale che nasce da un contesto di scarsa consapevolezza? Esiste un confine e come lo si individua?

È interessante la reazione del paziente minore: egli si difende dalle informazioni con ostentata indifferenza. I curanti generalmente credono di essere neutri nel loro ruolo informativo che precede ogni dissenso o consenso, ma anche qualora lo fossero, questo non basta ad essere percepiti come tali.

Che differenza c'è tra un medico che ti propone una PEG e un assicuratore che ti propone un'assicurazione sulla vita? Di chi ci fidiamo di più istintivamente e perché?

I medici vengono associati sempre all'idea del fare, come se fare fosse sempre meglio di non fare (il movimento della *Slow Medicine* ha contribuito a sfatare questo mito: *fare di più non vuol dire fare meglio*).

Il ragazzo identifica la PEG con la perdita di una vita normale, come quella dei suoi coetanei e soprattutto compatibile con lo sport e la vita sociale, di cui anche il mangiare è una parte significativa. Il suo dissenso urlato con rabbia, con pianti e a tratti con disperazione non può essere ignorato dai curanti: ascoltarlo vuol dire anche cercare di comprenderlo e non accettarlo acriticamente.

Anche il dissenso del ragazzo mostra una ferita sul piano della validità, in quanto, oltre alla minore età, le paure e la rabbia inquinano l'ascolto delle informazioni e di conseguenza la consapevolezza della scelta.

La Psicologa descrive se stessa come inquieta nell'oscillare "tra la consapevolezza che fosse prioritario accogliere il suo punto di vista e l'amarezza di percepire quel comportamento come dettato in buona parte dai suoi vissuti di minaccia, sospetto e sfiducia".

I curanti corrono un grande RISCHIO sul piano della responsabilità: una PEG in teoria appropriata, non è detto che lo sia in quel particolare contesto fragile, dove si corre il "RISCHIO di inasprire una situazione già di per sé gravata da disagi e difficoltà".

In assenza di certezze, con la consapevolezza dei rischi presenti, ci si assume la responsabilità di corre il RISCHIO di entrare nel futuro di quella famiglia fragile, con la convinzione che il bene del ragazzo passi dalla PEG.

2.2 Conclusione

Negli ultimi due numeri di *Orizzonti FC* abbiamo cercato di indagare le varie immagini del RISCHIO che caratterizzano il mondo FC, sicuramente simile per certi aspetti a molti altri contesti di cura.

A conclusione di questo percorso vorrei sottolineare l'ultima tipologia di RISCHIO indagata, quello più propriamente etica, alla base di ogni decisione di quanti, curanti o genitori di un minore, si trovano a scegliere in vista del Bene di un altro.

Mettendoci in ascolto delle narrazioni pervenute, dobbiamo affinare l'udito per sentire anche le domande più scomode, quelle che emergono, flebili come tutti i sussurri della coscienza, dalle storie dei consensi e dei dissensi alla cura.

Proposta terapeutica appropriata? sproporzionata al contesto? atteggiamento paternalistico? responsabile? mancanza di rispetto dell'autonomia del minore e dei genitori? percorso faticoso verso un "consenso ferito" ma non per questo non valido?

Queste domande generano sempre utili inquietudini ed è doveroso correre il RISCHIO di porsele, ogni volta come se fosse la prima volta.

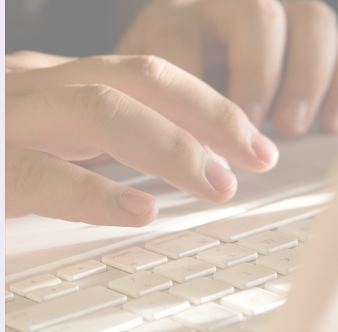
La risposta che ogni professionista coinvolto si darà, servirà ad accompagnarlo e sostenerlo, a prescindere dall'esito dell'intervento terapeutico proposto: il RISCHIO etico non è condizionato dal lieto fine ma neppure dal suo contrario (pensiamo ad esempio ai trapianti d'organo).

Ricordare questo, può generare una grande libertà nei curanti e può sostenerli anche nei momenti più dolorosi in cui il medico vorrebbe avere avuto la sfera di cristallo al posto di una coscienza in ebollizione.

Questa è la medicina: un'arte intessuta di RISCHIO, dove occorre imparare ad essere funamboli in equilibrio tra l'accettazione del limite ed il suo superamento, inseguendo il "RISCHIO DI NON MORIRE ANCORA".

Nati per vivere. Il paradiso può attendere, titolo di un bellissimo libro fotografico che ritraeva i volti delle relazioni di cura di un reparto di emato-oncologia pediatrica del San Gerardo di Monza (progetto realizzato dal fotografo Attilio Rossetti e dal medico Momcilo Jankovic, pubblicato nel 2014, Edizioni Contrasto), può essere forse una sintesi adatta a rappresentare l'avventura di cura di tutti coloro che con il RISCHIO hanno ormai sviluppato una familiarità profonda e non certo rassegnata.

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



NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni

LA COMUNICAZIONE COME STRUMENTO DI CURA

La natura sembra capace di dare soltanto malattie piuttosto brevi. Ma la medicina si è arrogata l'arte di prolungarle. I rimedi, la remissione che essi procurano, il malessere che la loro interruzione fa rinascere, compongono un simulacro di malattia che l'abitudine del paziente finisce col rendere stabile, con lo stilizzare, allo stesso modo che i bambini tossiscono regolarmente in maniera convulsa molto tempo dopo esser guariti dalla pertosse. Poi i rimedi agiscono di meno, se ne aumenta la dose, essi non fanno più alcun bene, ma hanno cominciato a fare del male grazie a quell'indisposizione durevole. La natura non avrebbe concesso loro una così lunga durata. È molto stupefacente che la medicina, quasi eguagliando la natura, possa forzare a restare a letto, a continuare, pena la morte, l'uso di un farmaco.

Da quel momento, la malattia innestata artificialmente ha messo radice, è divenuta una malattia secondaria ma vera, con la sola differenza che le malattie naturali guariscono, ma mai quelle create dalla medicina, perché essa ignora il segreto della guarigione.

Marcel Proust, *Alla ricerca del tempo perduto*

La relazione medico-paziente è un rapporto asimmetrico in continua evoluzione, in cui da una parte vi è un soggetto segnato dalla malattia e dalla sofferenza che si affida ad un altro soggetto competente che può farsi carico dei suoi bisogni e che opera per assisterlo e curarlo.

È una relazione in cui i valori, i principi e i diritti della persona malata devono poter emergere e avere spazio; la constatazione del ruolo centrale assunto dal paziente ha comportato pertanto un ripensamento circa la sua posizione all'interno della relazione di cura. Nel lungo percorso di democratizzazione della medicina e della scienza si è tentato di perseguire quel grado di autonomia che consente ai malati di fare scelte consapevoli, in linea con i propri valori, favorendo una migliore qualità della loro vita. Dalla sudditanza del paziente nel modello medico di stampo paternalistico si è passati al concetto di alleanza terapeutica, dove il buon esito delle cure scelte non è automaticamente connesso alle prescrizioni ma è il risultato complessivo di esiti clinici e soddisfazione del paziente.

I principi etici sui quali si basa il Processo Decisionale Condiviso sono il principio di autodeterminazione dell'individuo e quello dell'autonomia relazionale, cosa diversa dall'autonomia individuale. Non è sufficiente informare il paziente dei rischi e dei benefici a cui va incontro optando per un trattamento piuttosto che per un altro: è necessario che il medico condivida con il paziente tutte le eventuali possibilità terapeutiche e che decida con lui quella più indicata per il suo caso specifico. Accanto a decisioni cliniche piuttosto scontate ve ne sono infatti altre dubbie, dove gli esiti delle opzioni si equivalgono o quasi, ma cambiano le ricadute sulla vita dei pazienti e il bilancio rischi-benefici. In queste situazioni i trials suggeriscono che il dialogo clinico-paziente migliorino la soddisfazione, la tolleranza alle cure e a volte gli esiti sulla salute fisica.

Superare il paternalismo significa dunque superare l'idea che il medico sia l'unico ad avere diritto di decidere in nome del bene del malato. Il paziente è portatore di valori, preferenze, vissuto personale, dove il termine preferenza non sta ad indicare una sorta di desiderio generico bensì la volontà di essere curato in un modo piuttosto che in un altro (fermo restando l'appropriatezza e l'efficacia delle alternative), di correre alcuni rischi piuttosto che altri, di sopportare o meno alcuni piuttosto che altri disagi.

Per curare qualcuno dobbiamo sapere chi è, che cosa pensa e prova, che progetti ha, cosa gli consente di vivere bene e cosa no, poiché la malattia ha una storia, un ambiente, un soggetto in cui vive e si esprime: questa è la definizione della medicina in senso olistico relazionale.

Abbiamo raccolto la testimonianza di A.P., una paziente di 41 anni che ha sperimentato il passaggio alla terapia con il nuovo modulatore Kaftrio, farmaco di ultima generazione destinato ai pazienti portatori di almeno una mutazione F508del e il cui arrivo sul mercato è stato preceduto da un clima di grandi aspettative, sostenuto dagli incoraggianti risultati ai trials clinici. Il suo racconto narra di un'esperienza soggettiva non del tutto sovrapponibile alle aspettative e narra dell'importanza che il dialogo con il team di cura abbia tenuto in considerazione la sua esperienza, i suoi bisogni e difficoltà, il vissuto personale.

Mi racconti della sua esperienza di paziente con Fibrosi Cistica: da dove le piacerebbe iniziare?

Ah, partiamo da lontano! Posso dire di avere avuto un'infanzia a suo modo difficile, per un lungo periodo non ho saputo di avere questa malattia, l'ho scoperta solo a dodici anni.

Avevo sempre la tosse, una tosse costante, perenne, i compagni di classe mi chiedevano perché avessi continuamente quella tosse; ero sempre la più bassa, la più magra, quella con la pancia gonfia e questo suscitava in chi mi era intorno domande e curiosità.

Anche gli anni successivi sono stati un po' complicati, vedevo i miei coetanei iniziare la loro vita di adolescenti, andavano in motorino e in discoteca, cose che i miei genitori non mi hanno mai permesso di fare perché non volevano che prendessi freddo o che frequentassi locali in cui si fumava. In quel periodo sono rimasta quindi un po' tagliata fuori dalla vita dei miei coetanei.

Alle superiori ho trovato la mia dimensione, sono uscita dal ristretto ambiente di paese, ho cominciato ad avere a che fare con ragazzi più maturi e quindi la parte di curiosità e domande si era molto ridimensionata; soprattutto nel frattempo avevo finalmente ricevuto una diagnosi ed iniziato le cure, avevo acquistato peso e altezza, non c'era più quel grande divario tra me e gli altri.

Mi ero irrobustita anche come carattere e di lì in poi sono riuscita ad affrontare la malattia abbastanza serenamente, ho raggiunto i miei obiettivi, mi sono diplomata, ho trovato un lavoro che mi piace, ho avuto le mie storie d'amore e d'amicizia, ho una casa, ho viaggiato tanto.

La mia teoria è sempre stata curarmi per vivere bene e non vivere per curarmi, questa è la base essenziale della mia vita, mi curavo perché avevo tante cose da fare, lavorare, uscire con gli amici, viaggiare e non certo starmene a casa.

Quali sono stati i momenti più difficili dell'esperienza di malattia?

La prima emottisi nel 2011 mi ha radicalmente cambiato la vita, ho cominciato a vivere nella paura. I viaggi erano la mia grande passione e mi sono dovuta ridimensionare, non mi sentivo più così sicura a spostarmi lontano da casa. Quello che mi ha mandato in crisi è stato l'esordio totalmente inaspettato di questa complicanza, era un periodo in cui ero stabile e stavo bene.

Anche le persone intorno a me avevano una grande paura che potesse ricapitare da un momento all'altro, lì per lì avevano avuto anche paura di perdermi, sia mio marito che i miei genitori.

Poi i medici ci avevano spiegato che nonostante il forte impatto le emottisi non costituivano necessariamente un pericolo per la vita, quindi ci eravamo un po' tranquillizzati ma dall'emorragia successiva abbiamo capito che poteva capitare in qualsiasi momento, quindi abbiamo iniziato a vivere sul chi va là, in allerta, non mi lasciavano mai da sola, c'era sempre qualcuno con me.

Nel frattempo il medico aveva stabilito di ridurmi l'orario di lavoro da sei a quattro ore per permettermi di riposare; anche in ufficio l'atmosfera era un po' cambiata, ogni volta che tossivo c'era un clima di grande apprensione e di accudimento.

Se prima vivevo la malattia con leggerezza l'emottisi ha decretato un prima e un dopo, sempre con l'ansia del "se ricapita cosa facciamo" e da lì il tentativo, consapevole o meno, di vivere in una zona di comfort, sempre un po' a portata di mano di qualche ospedale o pronto soccorso.

Lei è tra i pazienti che hanno potuto accedere alla terapia con il modulatore Kaftrio: com'è andato il passaggio alla nuova cura, anche in termini di condivisione della decisione con il suo team di cura?

Io ero già in terapia con Orkambi, che era stata la prima, vera rivoluzione in fibrosi cistica. All'epoca (era il 2017) ero stata sottoposta ad una serie di esami e approfondimenti ed ero stata considerata una paziente ideale per la cura con un modulatore: la mia patologia era di media gravità, le mutazioni erano quelle classiche, avevo tante secrezioni e quindi avrei potuto percepire in pieno i benefici del trattamento.

Ero molto contenta, i medici mi avevano spiegato nel dettaglio in che cosa consisteva la cura con un farmaco di quel tipo, le analisi da fare prima di iniziare e i possibili effetti avversi che ero stata incoraggiata a monitorare, anche se in generale i medici erano abbastanza fiduciosi che non avrei corso grossi rischi.

Nel complesso con Orkambi sono sempre stata bene, per tutti i due anni e mezzo che è durata la terapia, fino a che ad un certo punto purtroppo l'effetto si è quasi completamente esaurito. È stato in quella fase che mi è stato proposto il passaggio a Kaftrio e considerando che il principio attivo dei due farmaci era analogo non mi erano state fatte particolari, ulteriori raccomandazioni.

Com'è stata la tua esperienza con la nuova cura e il bilancio tra aspettative e realtà?

La mia vita era già obiettivamente cambiata con il primo modulatore, il bisogno di terapie antibiotiche si era già drasticamente ridotto. Poi a gennaio 2020 gli effetti si erano appunto esauriti e avevo ricominciato ad avere necessità di cure antibiotiche frequenti; ad agosto 2021 ho iniziato la cura con il nuovo farmaco e recuperato una buona qualità di vita, senza più tosse né catarro.

Quello che forse mi condiziona è il confronto con l'esperienza che avevo avuto con Orkambi; con Kaftrio il miglioramento è stato meno significativo e le differenze, per quanto non radicali, le percepisco bene nella vita quotidiana.

Orkambi mi aveva dato tantissima energia, ora sono più stanca, di sera sento proprio l'esigenza di riposarmi e anche fare sport mi risulta più faticoso.

Ad ottobre si sono aggiunti alcuni effetti collaterali: un grande affaticamento muscolare, soprattutto alle gambe, fiato corto e battito cardiaco sempre sopra i 100/120 anche a riposo, oltre ad un forte mal di testa pressoché costante.

Ho ragionato per un po' con i medici per cercare una soluzione, fino a che non si è optato per una riduzione del dosaggio, come se io avessi un malfunzionamento epatico.

In termini di aspettative potrei ammettere una certa delusione, già aver dovuto rinunciare ad Orkambi era stato per me un grande dispiacere; l'arrivo del nuovo farmaco era ovviamente carico di speranze, forse addirittura maggiori che con Orkambi, ma anche gli esiti ai test strumentali (spirometria, risonanza) nel mio caso non hanno mai raggiunto quelli ottenuti col primo modulatore.

Nel complesso la mia qualità di vita attuale è comunque buona e non certo paragonabile a quella pre modulatori, se non facessi il confronto con Orkambi potrei dire che va molto bene, ovviamente mantenendo questo nuovo dosaggio ritagliato sulla mia personale risposta alla terapia.

Chi del personale sanitario è stato un punto di riferimento in questa esperienza e quale è oggi la sua maggiore preoccupazione?

Gli operatori sono stati un un po' tutti un valido punto di riferimento, i medici, la psicologa, la biologa, l'infermiera Rita che aveva assistito ad un mio momento di grande crisi quando avevo intuito che qualcosa non stava andando nel verso giusto con la nuova terapia ed io ero molto in ansia per questo; lei lo aveva notato e l'avevo sentita vicina e affettuosa.

Oggi devo ammettere che mi preoccupa l'idea che anche questo farmaco ad un certo punto smetta di funzionare e che questa volta non ci sia una valida alternativa pronta.

Più che preoccupazione direi un vago senso di precarietà, ma sono fiduciosa che la ricerca vada avanti e ottenga buoni risultati.

Qual'è il ricordo più brutto legato all'esperienza di malattia? E il più bello?

Il ricordo più brutto restano senz'altro le emottisi, che sono esperienze del tutto scioccanti.

Quello più bello è un ricordo dello stesso anno, la festa dei miei trent'anni con tutto lo staff medico, un traguardo enorme perché all'epoca pre modulatori quell'età era un gran traguardo, oltretutto considerando che io all'epoca stavo anche abbastanza bene.

Eravamo tutti molto contenti e ricordo con affetto il Prof. Grinzich, che aveva sempre preparato i miei genitori al fatto che forse non avrei raggiunto la maggiore età, quindi in quell'occasione l'avevamo preso un po' in giro.

Ricordo meraviglioso di una festa con la mia famiglia e gli operatori insieme.

Come immagina il suo futuro e cosa le dà speranza?

La speranza è che la ricerca vada avanti con scoperte sempre più all'avanguardia.

La mia vita è già come vorrei che fosse, ho la mia casa, il mio lavoro, sono un'orgogliosa volontaria della Protezione Civile (esperienza solidale che mi gratifica moltissimo), viaggio, ho tanti amici, la mia famiglia vicina.

Non mi aspetto certo di stravolgerla, così come è ora mi va già molto bene.

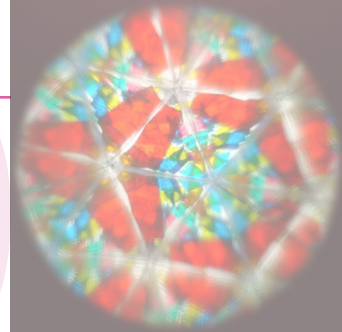
**Dioni Silvia, Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Parma
(sdioni@ao-pr.it)**

Riferimenti bibliografici

- Elwyn G, Coulter A, Laitner S, Walker E, Watson P, Thomson R. Implementazione del processo decisionale condiviso nel SSN. BMJ 2010; 341:c5146 (doi: 10.1136/bmj.c5146)
- N.M. Di Luca e T. Feola, Medicina Legale, Rapporto Medico-Paziente e Responsabilità Professionale Del Medico, Edizioni Minerva Medica, 2017
- Marcel Proust, Alla ricerca del tempo perduto, Mondadori 1987

CALEIDOSCOPIO

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura



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

SELF-MANAGEMENT INTERVENTION TO REDUCE PULMONARY EXACERBATIONS BY SUPPORTING TREATMENT ADHERENCE IN ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Wildman MJ, O’Cathain A, Maguire C, Arden MA, Hutchings M, Bradley J, Walters SJ, Whelan P, Ainsworth J, Buchan I, Mandefield L, Sutton L, Tappenden P, Elliott RA, Hoo ZH, Drabble SJ, Beever D, CFHealthHub Study Team

Thorax 2022; 77:461-469 (doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217594)

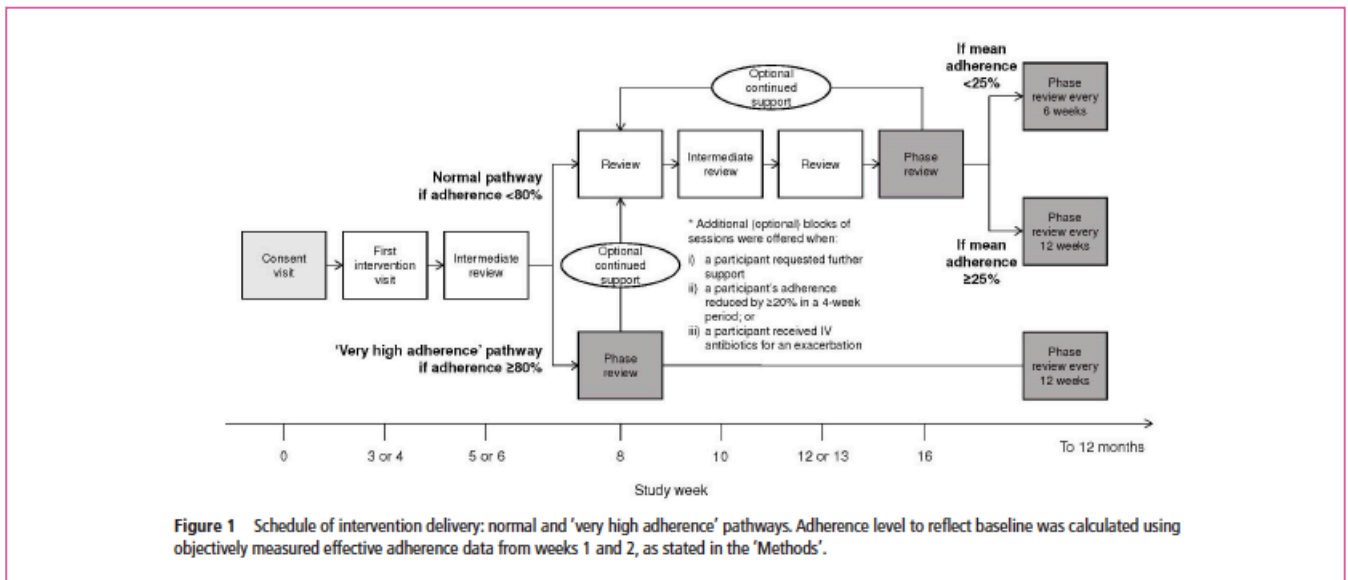
RIASSUNTO DELLO STUDIO

Lo studio pubblicato su Thorax da Wildman e colleghi ha l’obiettivo di valutare se un miglioramento dell’aderenza alla terapia aerosolica riduca il tasso di riacutizzazione polmonare nei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC)

Si tratta di uno studio multicentrico randomizzato controllato, in aperto, a due gruppi paralleli, in cui sono stati previsti un braccio di intervento, che prevede l’utilizzo di nebulizzatori con registrazione dei dati in una piattaforma digitale e una sessione di cambiamento comportamentale (vedi tabella 1 e figura 1) e un braccio di controllo con pazienti che seguono usuale terapia e follow-up. Tra ottobre 2017 e maggio 2018 sono stati arruolati 608 pazienti affetti da fibrosi cistica di età superiore a 16 anni afferenti ai 19 centri FC del Regno Unito in terapia inalatoria antibiotica e mucolitica con dispositivo E-flow: 305 sono stati randomizzati al braccio di intervento e 303 pazienti al braccio di trattamento usuale.

Table 1 Description of the intervention	
TIDieR category	Description of the CFHealthHub intervention
	CFHealthHub digital platform (website and smartphone application) that: (1) displays real-time objective adherence data from the nebulisers to the participant and care team, (2) provides behavioural change tools and content (comprises of six modules, see 1)) in a 'My Toolkit' area designed to increase motivation for adherence, to address capability and opportunity barriers and to build habits for taking treatments, and (3) includes an intervention manual, with procedures and worksheets for use by clinical interventionists in their interactions with participants. Behaviour change sessions where the content and behaviour change techniques within each of the six modules were delivered through the participant interactions with site's interventionist.
Why	CFHealthHub aims to support adults with CF to increase adherence to nebuliser treatment using the COM-B framework and to build habits for treatment to enable maintenance.
Who	Interventionists were healthcare professionals employed for the trial (n=32), 18 of whom job shared (with clinical roles in the CF team) and 26 were existing members of the centre's CF multidisciplinary team. There was the WTE of eight physiotherapists, three psychologists, six specialist CF nurses, one pharmacist and one dietitian; that is, one WTE interventionist per centre.
How and where	All intervention sessions were structured by a worksheet to guide delivery and delivered with a person-centred communication style. First intervention sessions were always face to face; review sessions were face to face or by telephone.
When and how much	Intervention participants had access to the digital platform and received tailored flexible support from the interventionist throughout the 12-month trial period. All intervention participants received a first and intermediate review visit, thereafter support was tailored according to response (figure 1; further details in online supplemental 1 appendix A). Participants with baseline objectively measured effective adherence \leq 80% underwent a normal pathway of six sessions (1x first intervention visit 40–60 min; 2x intermediate reviews 5–15 min; 2x reviews 30–45 min; 1x phase review 20–30 min) over 12 weeks, with phase reviews every 12 weeks thereafter, or every 6 weeks for participants with baseline adherence <25%. Participants with baseline objectively measured effective adherence >80% followed a 'very high adherence' pathway of three sessions (1x first intervention visit; 1x intermediate review; 1x phase review), with phase reviews every 12 weeks thereafter. Following these initial pathways, additional blocks of sessions were offered when: (1) a participant requested further support; (2) a participant's adherence reduced by \geq 20% in a 4-week period; or (3) a participant received intravenous antibiotics for an exacerbation.
Tailoring	Each session was tailored to an individual's needs based on: their nebulised medication prescription; their necessity and concern beliefs (BMQ-Specific); and their discussions with interventionists about their motivation and specific capability and opportunity barriers to adherence. For example, the goal setting and review and treatment plan modules are used only for participants who are motivated to increase their treatment adherence and participants with very low motivation spend more time focusing on the my treatment module and on relationship building with the interventionist. While the entire content of the digital platform was available for participants to browse, tailored/personalised aspects were added to the 'My Toolkit' area. For example, content addressing particular participant concerns about treatment, and personal action and coping plans.
Modifications	There were no major changes to the delivery of the intervention through the study.
How well	Fidelity of intervention delivery was assessed throughout the study with two reviewers independently assessing a sample of audio-recording and worksheets from sessions (first intervention session, review, phase review) using a scoring sheet (further details in online supplemental appendix A).

BMQ-Specific, beliefs and medications questionnaire-specific; CF, cystic fibrosis; COM-B, capability opportunity motivation-behaviour; TIDieR, template for intervention description and replication; WTE, whole time equivalent.

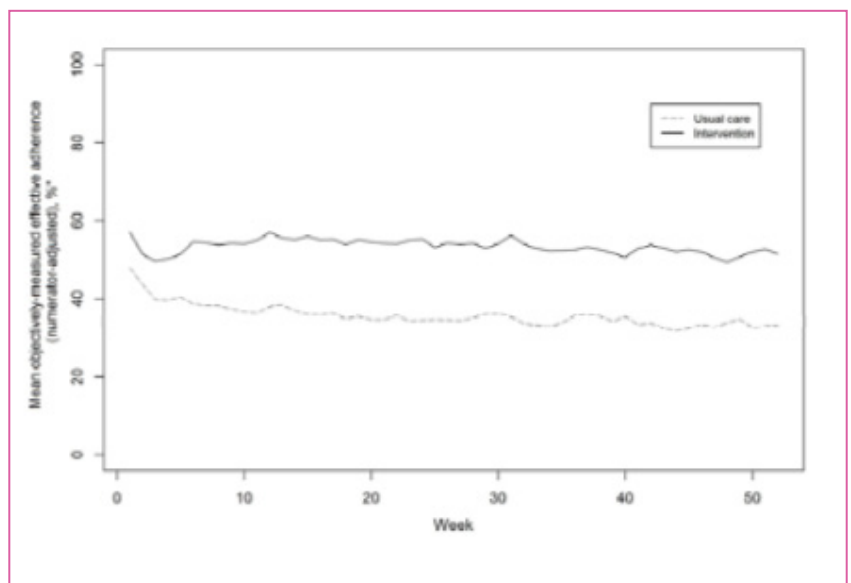


Al momento dell'arruolamento è stato fornito a tutti i partecipanti un dispositivo per la registrazione e campionamento dei dati del nebulizzatore, il quale, a sua volta, inviava le serie storiche relative all'utilizzo del nebulizzatore stesso ad un collettore di dati. I pazienti nel braccio di trattamento avevano accesso alla piattaforma digitale *CF HealthHub* e potevano ricevere ulteriore supporto personalizzato durante i 12 mesi del trial clinico; invece per i pazienti nel gruppo di trattamento usuale e per il personale che li assisteva non erano visibili i risultati dell'aderenza.

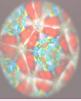
Come *outcome* primario dello studio è stata scelta l'incidenza di esacerbazioni polmonari che necessitavano di terapia antibiotica per via endovenosa nei successivi 12 mesi; tra gli *outcome* secondari sono stati scelti il FEV₁ in percentuale predetto, il BMI e i questionari su qualità di vita (CFQ-R), aderenza alla terapia (BMQ, SRBAI, CHAOS-6, PAM-13) ansia e depressione (GAD7).

Dall'analisi dei dati non è stata documentata alcuna differenza significativa nell'*outcome* primario e nel FEV₁ tra soggetti in studio e soggetti in regolare follow-up, mentre è stata registrata una differenza statisticamente significativa in termini di miglioramento di BMI, aderenza complessiva alla terapia (rapporto tra dose assunta/dose prescritta) e riduzione del carico terapeutico percepito, senza aumento dei livelli di ansia del paziente.

Figure 3 Medication adherence over 12 months, by randomised group (usual care n=295; intervention n=293). *Objectively measured effective adherence (sum of doses taken/sum of doses prescribed) was calculated on a weekly basis, with adjustments made against what may be considered an ideal treatment for effectiveness, as based on the following rules: all participants should receive at least a mucoactive agent; and all participants with chronic *Pseudomonas* should receive at least both a mucoactive agent and an antibiotic. Adherence data were aggregated and plotted weekly for the purpose of detecting whether adherence is actually changing to smooth out daily fluctuations that may just be noise, for example, due to weekday versus weekend differences in adherence.⁴⁰



In entrambi i bracci di studio è stato registrato un rapido declino dell'aderenza alla terapia durante le prime tre settimane di osservazione; declino che è proseguito fino alla 12^o settimana per poi stabilizzarsi (figura 3) nel gruppo di trattamento usuale; mentre migliora dopo 3 settimane nel gruppo di intervento.



COMMENTO DEL CLINICO

Lo studio non mostra variazioni statisticamente significative nel suo *outcome* primario e nella funzionalità respiratoria tra i due gruppi di pazienti, pur registrando un miglioramento di BMI e aderenza nel gruppo di intervento, senza percezione di un maggiore carico terapeutico. Gli stessi autori sottolineano che l'*outcome* riacutizzazione respiratoria non è semplice da utilizzare negli studi in aperto, in quanto non essendo stato preso in considerazione il dato delle riacutizzazioni gestite con terapia antibiotica orale (in quanto prescrivibili nel Regno Unito anche dal medico del territorio e non sempre registrabili), il risultato potrebbe essere sottostimato.

Risultato collaterale, ma di importante conferma per i clinici, è l'oggettivazione del declino di aderenza alle terapie inalatorie via via che ci si allontana temporalmente dal momento della visita con parziale miglioramento della stessa nel gruppo in cui vengono adottate misure oggettive di monitoraggio dell'aderenza al trattamento.

Come noto l'aderenza alla terapia, in particolare a quella inalatoria, per i pazienti affetti da fibrosi cistica rappresenta da sempre una sfida per gli operatori sanitari. La comunicazione della difficoltà a perseguirla viene meno da parte dei pazienti e viene poco indagata da parte degli operatori che spesso la sottintendono nel loro piano di cura. La mancanza di aderenza è stata un po' più verbalizzata e resa esplicita dai pazienti in questi ultimi anni con l'avvento della terapia con farmaci modulatori, per i quali il miglioramento globale funzionale e di qualità di vita ha creato una "sorta di giustificazione" alla sospensione della terapia in particolare quella inalatoria.

Valeria Galici, Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica, Firenze
(valeria.galici@meyer.it)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Lo studio sembra molto valido dal punto di vista del disegno, della conduzione e del reporting. Nel box dei "Key messages" è delineato con chiarezza il quesito clinico. Criteri di inclusione, interventi, *outcomes* sono altrettanto chiari e lo stesso si può dire delle modalità di randomizzazione, *allocation concealment* e cecità. L'analisi dei dati è stata condotta secondo il criterio dell'intenzione al trattamento. Molto precisa anche la descrizione dei metodi statistici.

Per quanto riguarda i risultati, si legge testualmente che, **al baseline**, "il gruppo di intervento aveva un numero di giorni di somministrazione endovenosa nell'ultimo anno **leggermente inferiore** e un'aderenza effettiva misurata oggettivamente **leggermente superiore**".

In realtà, **all'inizio dello studio**:

- media dei giorni di somministrazione endovenosa nell'ultimo anno:
 - 27.7±33.0 nel gruppo di controllo
 - 24.2±27.9 nel gruppo trattamento (8% in meno)

Durante i 12 mesi dello studio

- esacerbazioni (outcome primario)
 - 1,77 esacerbazioni / (anno x persona) nel gruppo controllo vs
 - 1,63 esacerbazioni / (anno x persona) nel gruppo trattamento (8% in meno)
 (adjusted ratio = 0.96 (95% CI 0.83 - 1.12), NS).

Analogamente, per l'**aderenza all'inizio dello studio**

- Aderenza effettiva misurata oggettivamente ogni settimana = somma delle dosi assunte/somma delle dosi prescritte; percentuale media e deviazione standard:
 - 45.5±34.1 nel gruppo controllo
 - 54.1±33.0 nel gruppo trattamento (absolute difference = 9,4 in più...)

Durante i 12 mesi dello studio

- Aderenza
 - 34.9±31.7 nel gruppo controllo
 - 52.9±31.4 nel gruppo trattamento (absolute difference = 18 in più; adjusted difference in means = 9.5 in più (95% CI 8.6 - 10.4))

Pur in presenza di significatività statistica, non sembra dunque di cogliere modifiche rilevanti neppure nell'aderenza: nei controlli questa scende da 45,5% (inizio studio) a 34,9% (fine studio); nei trattati da 54,1% a 52,9%. Ci saremmo invece aspettati un aumento dell'aderenza, anche per il fatto di sentirsi strettamente controllati durante lo svolgimento di un trial clinico (*cosiddetto effetto Hawthorne*), oltretutto sapendo che la conta delle inalazioni veniva registrata centralmente, grazie al tipo di device utilizzato per la terapia inalatoria.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)



IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

I risultati dello studio sono stati riassunti nel modo seguente:

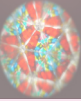
1. Chi ha usato l'app. ha avuto un miglioramento nell'aderenza oggettivamente misurata (*calcolata come rapporto tra il numero di inalazioni effettuate e quelle prescritte ai partecipanti in un dato intervallo di tempo*)
2. L'uso dell'app. e degli interventi per migliorare l'aderenza non ha inciso sull'*outcome* primario, cioè il numero delle esacerbazioni
3. L'uso dell'app. e degli interventi per migliorare l'aderenza hanno prodotto: i) aumento del BMI; ii) una minore percezione del "carico del trattamento" (misurato mediante sottodomini del test CFQ-R)
4. Non sono presenti differenze nelle misure di screening di Ansia e Depressione tra i 2 gruppi (pre e post). Gli autori segnalano che comunque essere nel gruppo di intervento non ha aumentato i sintomi di ansia.

Gli autori hanno discusso i seguenti aspetti:

1. Nelle prime 3 sett. entrambi i gruppi hanno mostrato una riduzione nell'aderenza oggettivamente misurata per poi evidenziare nel gruppo di intervento un aumento fino all'anno.
2. L'obiettivo dell'intervento è stato quello di ridurre la frequenza delle esacerbazioni polmonari tra adulti in relazione all'aderenza alla somministrazione degli agenti inalatori come i mucolitici e gli antibiotici.
3. Aumentare l'aderenza di un paziente al trattamento può migliorare la sua accettazione del trattamento antibiotico inalatorio ma un più attento monitoraggio può rilevare un maggior numero di esacerbazioni.
4. Non è stato misurato il numero delle esacerbazioni meno rilevanti e trattate per os: ciò potrebbe aver portato ad una sottostima del numero delle esacerbazioni.
5. Nel corso delle 49 settimane di intervento c'è stata una maggiore aderenza del 18.9% in favore del gruppo di intervento.
6. Nel gruppo di controllo (cura tradizionale) il declino dell'aderenza oggettiva misurata è continuato nei 12 mesi seguenti fino al 35%.
7. Coloro che hanno una minore aderenza possono trovare minaccioso non essere aderenti. Mentre quelli che seguono l'intervento dell'app. non aumentano l'ansia relativa all'intervento stesso
8. Non tutti partono con la stessa aderenza: quelli del gruppo di intervento hanno una aderenza maggiore rispetto all'altro gruppo.
9. L'aderenza nello studio è misurata, non riferita.

Le mie considerazioni sullo studio si possono così riassumere:

- Il campione in studio è troppo poco omogeneo. Si parte dagli adolescenti (16 aa) e si arriva agli adulti di 30-40aa, quando sappiamo che per gli adolescenti la "non aderenza è la norma" (Quittner AL, 2000).
- La relazione operatore/paziente è sempre asimmetrica e questo conta sull'aderenza.
- In questo studio si parla di *aderenza*, ma da come è impostato lo studio si dovrebbe parlare di *compliance*. L'aderenza è adesione e deve partire da sé stessi, dalla consapevolezza di sé e della necessità di cura, pertanto si deve "aderire" alle prescrizioni, attraverso una sorte di contratto tra le parti (paziente-equipe). La compliance è invece osservanza, obbedienza, compiacenza; essa è incentrata sul controllo da parte dell'altro (operatore), su l'"obbedienza" a ciò che viene chiesto.
- Si ritiene che il presente studio non valuti l'aderenza, ma piuttosto quanto i pazienti rispondano alle richieste fatte dal medico, pertanto, come detto prima, si riferiscono a modalità ormai superate di "compliance" rispetto alle indicazioni del medico. In tempi attuali in cui si parla di "paziente esperto", che deve essere protagonista della sua cura, siamo con questo studio piuttosto arretrati.
- Inoltre si parla di aderenza oggettiva cioè quantitativa, che fa riferimento cioè al numero di volte che si usa il device, in una sorta di controllo, anche se dichiarato, del comportamento del paziente. Quindi non si tratta di trovare strategie in accordo con il paziente per aiutarlo nel riuscire a curarsi (aderenza), ma piuttosto di controllare il suo comportamento = *se fai tutto questo stai bene... e tra le righe sei bravo!*
- Infatti non si raggiungono gli *outcomes* che sono di fondamentale importanza ai fini dell'aderenza (diminuzione del numero delle esacerbazioni, miglioramento del FEV1 e della QoL).
- La diminuzione invece del "peso del trattamento" (dominio della QoL) presumibilmente si può spiegare con il fatto che il paziente si sente sostenuto attraverso i controlli, che è una modalità infantile di percepire il sostegno.
- Se l'aderenza si considera come un'adesione a ciò che è bene per il paziente e le cure proposte sono con lui concordate, si presuppone che il rapporto, la relazione con il paziente, tenda ad essere il meno possibile asimmetrica (anche se sempre un po' lo è). Pertanto per aiutare il paziente a migliorare la cura per sé stesso non bisogna, come nello studio, usare il controllo, ma si dovrebbe coinvolgere il paziente, rendendolo consapevole della sua malattia, aiutandolo a conoscerla (la conoscenza sappiamo dagli studi che migliora l'aderenza): ciò dovrebbe portarlo ad essere aderente alle cure concordate con il clinico.
- L'uso del termine aderenza in questo studio non è appropriato, anche perché uno dei suoi significati è attaccamento. L'attaccamento può essere sano e favorire nel tempo il distacco e, nel nostro caso, l'assunzione della cura in prima persona con l'aiuto del clinico, oppure patologico, che mantiene una condizione di dipendenza e perciò non aiuta l'indipendenza e la cura autonoma.



- In uno studio recente che valuta i fattori che favoriscono l'aderenza, pubblicato nel 2019 e dal titolo "Medication adherence influencing factors - an (updated) overview of systematic reviews" (Syst Rev 2019;8(1):112, doi: 10.1186/s13643-019-1014-8) Alina Gast and Tim Mathes segnalano che tra questi fattori ci sono: 1. La relazione con il clinico; 2. Il supporto sociale; 3: i fattori socio-economici; 4. Tipo di patologia; 5. Età; 6. La presenza o meno di depressione; 7. Compresenza di altre patologie. Pertanto l'aderenza è multifattoriale ma prevalentemente si deve considerare, a mio avviso, la salute psichica dei pazienti (prevalentemente la depressione). Pertanto se i pazienti riescono, sostenuti adeguatamente dall'equipe di cura, nonostante la malattia, a mantenere una buona salute psichica, mantengono anche una cura adeguata e quindi una buona aderenza.

Paola Tabarini, CRR Fibrosi Cistica, Ospedale Bambino Gesù, Roma
(paola.tabarini@opbg.net)

FEASIBILITY AND EFFICACY OF COMBINED PANCREATIC ISLET-LUNG TRANSPLANTATION IN CYSTIC FIBROSIS-RELATED DIABETES – PIM STUDY: A MULTICENTER PHASE I-2 TRIAL

Rakotoarisoa L, Wagner C, Munch M, Picard BR, Grenet D, Olland A, Greget M, Enescu I, Bouilloud F, Bonnette P, Guth A, Bosco D, Mercier C, Rabilloud M, Berney T, Benhamou PY, Massard G, Camilo C, Collin C, Arnold C, Kessler R, Kessler L, on behalf of the GRAGIL-TREPID

Am J Transplant 2022; 1861-1872 (doi: 10.1111/ajt.17058)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Lo studio pubblicato sulla rivista Am J Transplant da Rakotoarisoa e colleghi ha l'intento di descrivere fattibilità ed efficacia del trapianto combinato polmoni-isole pancreatiche dallo stesso donatore in pazienti affetti da fibrosi cistica in insufficienza respiratoria terminale con scarso controllo del diabete FC correlato.

Si tratta di uno studio pilota multicentrico prospettico di fase I e 2 che ha coinvolto 4 ospedali universitari francesi ed una unità operativa di preparazione delle isole pancreatiche in Svizzera: tra febbraio 2012 e dicembre 2019 sono stati arruolati 14 pazienti al momento dell'inserimento nella lista combinata di trapianto polmoni-isole pancreatiche; dei 14 pazienti arruolati 10 sono stati sottoposti al trapianto polmoni-isole pancreatiche da stesso donatore in quanto un paziente è uscito dalla lista di trapianto per miglioramento clinico e tre sono stati sottoposti al solo trapianto polmonare.

Le caratteristiche dei 10 pazienti che hanno proseguito lo studio sono riportate nella **tabella I**. 7/10 pazienti arruolati erano trattati, prima del trapianto di cellule insulari, con una pompa insulinica esterna e 3/10 pazienti erano trattati con iniezioni insuliniche multiple.

TABLE 1 Characteristics of CF patients and islet grafts before islet-lung transplantation

	Patient										Median [IQR]
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	
Sex	F	F	F	M	M	F	F	F	F	M	n/a
Age	16	35	22	35	27	41	21	21	20	35	24 [17-31]
Mutation	ΔF508-/-	ΔF508-/-	W1282X-/-	ΔF508-/-	ΔF508-/-	ΔF508-/-	ΔF508-/-	ΔF508-/-	ΔF508/G542X	ΔF508-/-	n/a
Age at CF diagnosis (years)	4	1	0	4	0	7	0	3	0	1	1 [0-4]
Diabetes duration (years)	3	12	4	12	10	25	8	4	5	8	8 [4-12]
BMI (kg/m ²)	20.7	19.7	19.3	21.3	17.3	18.6	14.5	19.1	16.3	15.6	18.9 [16.6-19.36]
Fasting glycemia (mg/dl)	149	128	133	135	137	164	80	94	86	138	134 [103-138]
HbA1c (%)	6.5	8.3	5.8	8.8	8.2	7.5	6.5	9.1	6.5	8.1	7.8 [6.5-8.3]
C-peptide (µg/L)	1.8	0.52	1.4	0.97	0.32	1.6	0.68	0.92	0.33	0.89	0.91 [0.56-1.29]
Insulin requirement (IU/kg/day)	0.7	0.5	0.4	0.2	0.7	0.6	0.6	1.7	1.1	1.9	0.65 [0.21-1.74]
FEV1 (% predicted)	22	29	21	29	29	17	25	26	13	18	24 [19-28]
FVC (% predicted)	38	55	32	58	76	44	53	34	17	27	41 [33-55]
Total IEQ	513,750	245,339	100,183	100,792	110,083	124,292	314,417	229,000	243,875	278,333	236,438 [110,083-278,333]
IEQ per kg	8422	2708	1680	1550	2293	2645	8734	3075	5672	6185	2892 [2293-6185]
Islet culture duration (day)	3	3	5	4	6	3	2	8	8	7	4.5 [3-7]
Islet purity (%)	73	31	35	31	77	43	47	53	70	66	50 [35-70]

Abbreviations: -/-, homozygous mutation; BMI, body mass index; FEV1, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; IEQ, islet equivalent; n/a, not applicable.

Come *outcome* primario dello studio è stata scelta l'efficacia metabolica valutata come raggiungimento di almeno 3 dei seguenti criteri dopo un anno di follow-up: 1) incremento ponderale superiore al 5% del basale; 2) glicemia a digiuno <110 mg/dl; 3) riduzione del 30% della richiesta insulinica rispetto al basale; 4) riduzione dello 0,5% dell'emoglobina glicata rispetto al basale.

Dall'analisi dei dati ottenuti è emerso che 7 dei 10 pazienti arruolati hanno raggiunto l'*outcome* primario dopo un anno di follow-up; dei restanti tre pazienti uno ha presentato rigetto del trapianto e mancato controllo metabolico legato ad una scarsa compliance alla terapia, uno aveva ricevuto poche insule pancreatiche, per il terzo paziente non è stato identificato nessun evento correlato a insufficienza metabolica. L'*outcome* metabolico è stato analizzato anche nei tre pazienti che hanno ricevuto il solo trapianto di polmone ed è stato raggiunto in 1 di 3 pazienti.

Anche il raggiungimento degli *outcome* secondari ad un anno dal trapianto (incremento medio del C-peptide ematico; riduzione del valore di emoglobina glicata; riduzione della glicemia a digiuno) ha confermato l'efficacia del trapianto di insule pancreatiche.

Per quanto riguarda la modalità di trattamento dopo il trapianto 6/7 pazienti hanno continuato ad usare la pompa insulinica esterna, 1 è passato alle iniezioni multiple di insulina e dei 3 pazienti che usavano iniezioni insuliniche 1 ha interrotto del tutto il trattamento. Oltre al miglioramento dei parametri nutrizionali (in termini di aumento del BMI e dell'albuminemia) sono migliorati anche i parametri respiratori in termini di fev1 (dal 24% del valore predetto al 71%); quest'ultimo parametro è migliorato anche nei 3 soggetti che hanno ricevuto il solo trapianto polmonare. Le risposte al questionario CFQR hanno mostrato miglioramento delle aree di funzionamento fisico, l'immagine corporea, le limitazioni fisiche, la sensazione di vitalità, il funzionamento emozionali (vedi **tabella S6**).

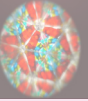
Table S6. Health-related quality of life parameters assessed by SF-36, DQOL, and CFQ-14+ questionnaires in participants at baseline, 6 (6M) and 12 (12M) months after combined islet-lung transplantation.
For all parameters, an increase in the score indicates an improvement. No tests of statistical significance were carried out owing to the low number of participants.

	Baseline	6M	12M
SF-36			
Physical functioning (PF)	26.19 [18.54–37.10]	52.39 [48.02–54.58]	52.39 [50.21–56.76]
Role limitations, physical (RP)	25.97 [25.97–37.07]	55.56 [48.17–55.56]	55.56 [48.17–55.56]
Bodily pain (BP)	44.27 [31.11–60.40]	44.27 [43.85–49.37]	51.49 [35.36–60.40]
General health perceptions (GH)	24.11 [21.63–35.02]	44.94 [35.02–49.89]	38.74 [32.54–52.37]
Vitality (VT)	41.21 [30.23–49.20]	47.70 [41.71–53.69]	55.18 [44.70–62.67]
Social functioning (SF)	43.36 [34.99–51.74]	46.16 [34.99–57.33]	43.36 [34.99–57.33]
Role limitations, emotional (RE)	45.57 [25.39–55.66]	55.66 [45.57–55.66]	55.66 [55.66–55.66]
Mental health (MH)	44.88 [40.37–51.48]	53.56 [50.09–60.50]	53.61 [40.92–54.92]
Physical component score (PCS)	28.14 [21.61–45.12]	50.29 [41.53–52.95]	54.08 [46.34–56.29]
Mental component score (MCS)	51.06 [37.41–55.23]	52.65 [45.54–59.32]	53.61 [40.92–54.92]
DQOL			
Satisfaction	62.50 [56.46–67.50]	76.67 [58.33–88.33]	71.67 [46.67–78.33]
Impact of diabetes	73.68 [67.59–77.50]	76.25 [72.22–83.75]	77.08 [67.59–81.25]
Social worry	68.57 [60.00–77.14]	65.71 [60.00–85.81]	77.14 [57.14–80.00]
Diabetes-related worry	75.00 [70.00–80.00]	75.00 [70.00–80.00]	75.00 [70.00–80.00]
CFQ-14+			
Physical functioning (PF)	16.00 [4.10–33.00]	77.00 [64.00–87.00]	79.00 [58.00–100.00]
Role limitations (RL)	25.00 [25.00–25.00]	75.00 [50.00–100.00]	62.00 [25.00–87.00]
Energy/well-being (EBW)	33.00 [25.00–66.00]	58.00 [41.00–70.50]	66.00 [25.00–66.00]
Mental status (EM)	73.00 [40.00–83.00]	69.50 [59.50–76.50]	73.00 [46.00–93.00]
Social limitations (SL)	50.00 [33.00–58.00]	66.50 [50.00–79.00]	66.00 [33.00–83.00]
Eating disturbances (ED)	58.00 [33.00–83.00]	83.00 [66.00–100.00]	100.00 [66.00–100.00]
Embarrassment	44.00 [22.00–77.00]	82.50 [66.00–94.00]	77.00 [55.00–100.00]
Self image (SI)	22.00 [11.00–33.00]	60.50 [49.50–71.50]	44.00 [22.00–88.00]
Treatment burden (TB)	41.50 [33.00–83.00]	91.50 [74.50–100.00]	83.00 [50.00–100.00]
Respiratory problems (RP)	49.50 [28.00–71.00]	97.00 [91.00–100.00]	100.00 [100.00–100.00]
Digestive problems (DP)	83.00 [66.00–83.00]	74.50 [66.00–83.00]	66.00 [66.00–100.00]
Body weight problems (BWP)	66.00 [33.00–66.00]	100.0 [33.00–100.00]	100.00 [66.00–100.00]
Health perception (HP)	18.00 [9.00–36.00]	76.50 [67.50–90.00]	72.00 [45.00–100.00]

COMMENTO DEL CLINICO

Gli autori sottolineano nella discussione che il trapianto di isole pancreatiche non ha l'obiettivo di portare a guarigione diabete e insulino-dipendenza, ma quello di migliorare il controllo glicemico e quindi il controllo clinico postoperatorio a medio termine, senza modificare il profilo di sicurezza del trapianto.

Dai dati dello studio effettivamente emerge un miglioramento del controllo metabolico e anche dell'*outcome* respiratorio, ma quest'ultimo migliora anche nei 3 pazienti che hanno ricevuto il solo trapianto polmonare; così come 1 dei 3 pazienti con trapianto polmonare isolato presentava analogo miglioramento dei parametri metabolici. Purtroppo, come sottolineato



dagli stessi autori, non essendoci un gruppo di controllo non si possono trarre ulteriori conclusioni in merito. Anche l'analisi del questionario sulla qualità di vita non mostra evidenti miglioramenti dei parametri che possano essere attribuiti al miglior compenso metabolico; in questo caso la linea di separazione tra il miglioramento della qualità di vita legata al trapianto di polmone e quella legata al trapianto combinato è sottile e proprio in relazione alle domande sull'impatto del diabete le variazioni prima e dopo il trapianto sono minime. Dall'analisi dei dati non ho inoltre notato variazioni nell'incidenza delle infezioni polmonari nei pazienti con trapianto combinato.

Chiaramente l'infusione di isole pancreatiche è da preferire al trapianto dell'intero pancreas per una minore morbilità (anche se il trapianto del pancreas in toto correggerebbe del tutto l'insulino-dipendenza e l'insufficienza del pancreas esocrino).

In conclusione, dall'analisi dei dati dello studio, considerata la breve durata del follow-up, la mancanza di un gruppo di controllo, la piccola entità del gruppo in studio e i pochi benefici anche relativi alla qualità di vita del paziente, l'opzione del trapianto combinato non è da ritenersi utile nel paziente affetto da fibrosi cistica con insufficienza respiratoria e diabete Fc relato.

Valeria Galici, Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica, Firenze
(valeria.galici@meyer.it)

IL PARERE DEL METODOLOGO

Questo studio, molto interessante per la tematica affrontata, presenta tuttavia vari aspetti critici.

- **L'outcome primario** (riportato alla tabella 2 del materiale supplementare!) è **stato modificato dopo** l'insuccesso constatato nell'analisi ad interim. Inizialmente, l'esito primario dello studio era l'efficienza metabolica del trapianto di isole-polmone, misurata dal rapporto tra il livello di C-peptide a 6 minuti dopo l'iniezione endovenosa di 1 mg di glucagone e quello misurato a livello basale, e considerata OK in caso di ΔC -peptide >2 . Ma l'analisi ad interim dei primi cinque pazienti da parte del comitato di monitoraggio indipendente ha mostrato che nessuno di questi aveva raggiunto l'endpoint primario, nonostante quattro pazienti su cinque avessero avuto dal trapianto un beneficio metabolico, basato sui marcatori del controllo glicemico. Su proposta del comitato di monitoraggio indipendente, l'endpoint primario è stato modificato nella misurazione dell'efficienza metabolica mediante il nuovo punteggio composito.
- Il fatto che in quasi 8 anni sono riusciti ad avere solo 10 pazienti validi dovrebbe suggerire delle multicentriche molto più ampie.
- Non è valutabile il **beneficio aggiuntivo** del trapianto di isole associato a quello di polmone, rispetto al solo polmone. Nonostante all'inizio della discussione gli autori dicano "in this pilot study, we **demonstrate the efficacy and feasibility of combined pancreatic islet-lung transplantation in CF patients with end-stage respiratory failure and CFRD**", l'assenza di un gruppo di controllo non permette di affermare questa efficacia. A fronte dei 7 successi su 10 raggiunti con il doppio trapianto, il solo trapianto di polmone raggiunge il successo in un paziente su 3, e oltretutto questi sembrerebbero i pazienti in condizioni peggiori. Sarebbe invece importante valutare come vanno i soggetti trapiantati con i soli polmoni esaminando in proposito la letteratura scientifica. Gli autori citano in discussione la ref 14 (Valour et al. *Outcome of Cystic Fibrosis-Related Diabetes Two Years after Lung Transplantation. Respiration. 2013;86(1):32-38-doi: 10.1159/00033 9928*). In questo studio retrospettivo su pazienti diabetici CF in trattamento con insulina e sottoposti a trapianto polmonare, Valour et al. hanno trovato il 60% di successi.
- Infine, a dispetto di alcune "acrobazie" statistiche, come la presentazione dei quartili su soli 10 pazienti, e i metodi molto sofisticati di statistica bayesiana, affermano poi nella tabella S6, che presenta gli apparentemente ottimi risultati sulla qualità della vita, "no tests of statistical significance were carried out owing to the low number of participants".

L'importanza del tema impone la conduzione di studi di "real world" su numeri più ampi.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

Riportando l'esperienza a un anno dal trapianto di dieci pazienti studiati tra il 2012 e il 2019, il lavoro di Rakotoarisoa et al. fornisce un contributo piuttosto limitato alle nostre conoscenze sull'efficacia del trapianto combinato di isole pancreatiche e polmone nei pazienti con fibrosi cistica complicata da diabete e insufficienza polmonare terminale. È infatti difficile definire quale possa essere il ruolo di questa procedura per un insieme di ragioni.

Il primo motivo è che l'effetto del trapianto di isole aggiunto a quello di polmone dovrebbe essere valutato rispetto a quello del solo trapianto di polmone: nel breve termine quest'ultimo generalmente induce diabete o ne peggiora il controllo glicemico, ma nel lungo termine riduce lo stato infiammatorio e migliora le condizioni generali con potenziali benefici metabolici. Dallo

studio esaminato risulta unicamente che dopo un anno è improbabile raggiungere l'insulino-indipendenza, ma che è frequente il miglioramento del controllo glicemico con la riduzione del fabbisogno insulinico rispetto al periodo precedente il trapianto. Purtroppo non si può valutare se questo sia o meno un significativo miglioramento nel breve e nel lungo termine rispetto al decorso di chi riceve solo trapianto di polmone e terapia insulinica.

In ogni caso, questa serie si aggiunge a pochi altri casi di trapianto isole-polmone riportati a partire dagli anni 90, che hanno avuto il simile esito di ridurre ma non di eliminare il fabbisogno insulinico in fibrosi cistica. D'altra parte, nel mondo sono state finora eseguite poche migliaia di trapianti di isole in pazienti con diabete di tipo 1, prevalentemente associati a trapianto di rene. Meno della metà dei riceventi è risultato indipendente da insulina a 5 anni anche nei centri con maggiore esperienza e il principale vantaggio è dato dalla correzione di ipoglicemie gravi, che ne costituiscono la principale indicazione. Il trapianto di isole pancreatiche è ancora problematico per le difficoltà di approvvigionamento di un numero sufficiente di isole vitali (spesso si ricorre a più donatori) e la ricerca di un'efficace terapia immunosoppressiva. Sono all'orizzonte significative innovazioni tecnologiche per superare queste difficoltà e includono tra l'altro l'utilizzo di cellule staminali pluripotenti ma sono tutte in fase preclinica. Per il momento non si può quindi prevedere che il trapianto di isole possa garantire una duratura insulino-indipendenza.

In secondo luogo, ci si deve domandare quali pazienti con fibrosi cistica potrebbero essere considerati in futuro i destinatari di trapianto combinato di isole e polmoni. La triplice terapia modulatrice sta cambiando fortemente il decorso clinico dei pazienti con fibrosi cistica e in particolare sta riducendo la probabilità di andare incontro a trapianto di polmoni. Non sono ancora chiari i suoi effetti sul controllo glicemico di chi ha il diabete o sulla possibilità di prevenirlo, anche se alcuni dati preliminari sembrano promettenti. Ragionevolmente il trapianto di isole sarà in futuro riservato a quei pazienti che nonostante la terapia con triplice modulatore progrediscono nel decadimento polmonare fino ad avere necessità di trapianto di polmone in presenza di diabete. Ad oggi non sappiamo ancora individuarli e comprendere quali saranno le loro caratteristiche, ma è chiaro che è in questi specifici pazienti che la valutazione di efficacia e di rapporto costi benefici dovrà essere eseguita.

In definitiva, la valutazione dello spazio di questo intervento va posta in relazione al rapporto costi/benefici rispetto alle alternative terapeutiche. Le alternative terapeutiche sembrano al momento essere costituite dalla terapia insulinica (multi iniettiva o con infusione continua) oppure dal trapianto di pancreas. In relazione alla terapia insulinica, il vantaggio del trapianto di isole potrebbe essere dato da un migliore controllo glicemico in pazienti che mostrano una marcata instabilità glicemica con la sola terapia insulinica. È noto che i pazienti con fibrosi cistica possano esperire ipoglicemia, anche se è infrequente che questa causi quadri clinicamente severi. In ogni caso, non ci si può al momento aspettare che la terapia insulinica possa essere discontinuata. Dal punto vista dei costi, l'immunosoppressione è comunque necessaria per il concomitante trapianto di polmone, e le complicanze cliniche sono limitate anche se non nulle, trattandosi sostanzialmente di una procedura di radiologia interventistica in cui la vena porta viene incannulata per via percutanea. I costi economici però sono elevati, in particolare per la preparazione delle isole pancreatiche, il che incide negativamente sulla prospettiva di rimborsabilità per le istituzioni che realizzano queste procedure.

Rispetto al trapianto di pancreas, il trapianto di isole ha lo svantaggio di non correggere l'insufficienza pancreatica esocrina. Tuttavia, comporta il vantaggio di una procedura molto meno invasiva. Infatti, il trapianto di pancreas richiede una chirurgia addominale che risulta decisamente impegnativa in concomitanza del trapianto di polmone. Sono stati comunque riportati casi di trapianto di pancreas in associazione o successivi a trapianto di polmone oppure contemporanei a trapianto di fegato in pazienti con fibrosi cistica. L'insufficienza epatica terminale è infatti la seconda causa di trapianto in pazienti con fibrosi cistica. In caso di trapianto di fegato, l'impatto della procedura di trapianto di pancreas è sicuramente più accettabile. I pazienti con fibrosi cistica e diabete che hanno ricevuto il trapianto combinato di fegato e pancreas hanno generalmente ottenuto l'indipendenza a lungo termine da terapia sostitutiva con enzimi pancreatici e da insulina.

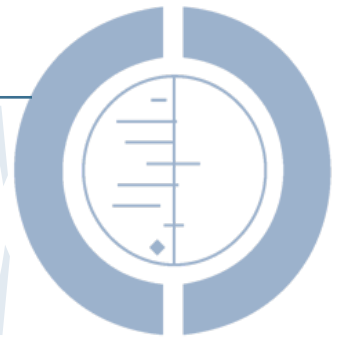
Si può concludere che in caso di diabete in fibrosi cistica, il trapianto di isole associato al trapianto di polmone, non permette di garantire l'indipendenza da insulina ma può migliorare il controllo glicemico. I dati non permettono di valutare se questo miglioramento sia sostanziale rispetto alla condizione di chi riceve solo il trapianto di polmone e se sia superiore ai costi della procedura in termini clinici ed economici. Bisogna anche considerare che le nuove terapie modulatrici hanno cambiato il decorso clinico della fibrosi cistica e bisognerà focalizzare la valutazione sui residui candidati a trapianto di polmone.

Al momento, una potenziale alternativa chirurgicamente più invasiva ma efficace sia per il diabete che per l'insufficienza pancreatica esocrina è data dal trapianto di pancreas, particolarmente in associazione con il trapianto di fegato. In futuro si attendono avanzamenti tecnologici connessi all'utilizzo di cellule staminali che potrebbero cambiare radicalmente le prospettive del trapianto di isole in termini di efficacia e necessità di immunosoppressione.

Alberto Battezzati, International Center for the Assessment of Nutritional Status, Dipartimento di Scienze per gli alimenti, la nutrizione e l'ambiente, Università di Milano
(alberto.battezzati@unimi.it)

MEDICINA DELLE EVIDENZE

a cura di: R. Buzzetti, L. Minicucci, N. Cirilli, V. Raia, D. Salvatore, A. Daniele - CFDB



CFDB – CYSTIC FIBROSIS DATABASE www.CFDB.eu CHE COSA È E COME FUNZIONA

Francesco, giovane medico che lavora presso un Centro per la cura della Fibrosi Cistica (FC), si chiede quale terapia antibiotica utilizzare per Anna, una piccola paziente di 3 anni, alla terza infezione da *Pseudomonas Aeruginosa*.

Carla, specialista pneumologa, deve rispondere a un gruppo di colleghi che le pongono dei quesiti sull'efficacia della soluzione ipertonica in pazienti affetti da FC.

Giovanni, fisioterapista presso un Centro FC, fa parte di un gruppo nazionale multidisciplinare per la produzione di raccomandazioni sulle tecniche di disostruzione delle vie aeree in FC. Ha il compito di condurre una ricerca preliminare sulla letteratura scientifica.

Chi si occupa di fibrosi cistica, perché ha dei malati da assistere o perché a volte è interessato a condurre una ricerca, desidera trovare il più rapidamente possibile le risposte corrette ai vari quesiti; ma in genere il tempo di noi tutti è scarso...

Oltre alla telefonata a un collega più esperto, o alla ricerca affannosa di libri o riviste, le banche dati biomediche sono la pista più battuta, ma a volte con problemi insormontabili.

Un esempio per capirci. Se Francesco, il medico alle prese con la *Pseudomonas*, facesse una ricerca in PubMed, la più celebre banca dati biomedica, con la stringa di ricerca ("*Cystic Fibrosis*"[Mesh]) AND ("*Pseudomonas aeruginosa*"[Mesh]) troverebbe quasi 3.800 citazioni bibliografiche.

Né migliore sarebbe il destino di Carla, di Giovanni, e, perché no, dei genitori della piccola Anna: oggi Internet è infatti patrimonio di tutti e accessibile gratuitamente.

Per semplificare la vita dei nostri amici (che di fittizio hanno il nome, ma che forse esistono per davvero), abbiamo progettato e costruito, con il decisivo sostegno della Fondazione per la Ricerca in Fibrosi Cistica, uno strumento che potrebbe aiutare ad affrontare i quesiti in ambito FC: il "CFDB" (*Cystic Fibrosis DataBase*). **Si tratta di una banca dati, ormai attiva da 11 anni, che classifica in un sistema ordinato e facilmente fruibile (database) le pubblicazioni sull'efficacia degli interventi in FC:** Revisioni Sistematiche (RS) della letteratura scientifica, studi clinici terminati e anche studi in corso; in totale quasi 1.400 pubblicazioni.

Il database è accessibile gratuitamente da un sito web (www.cfdb.eu) a disposizione di tutta la Comunità Scientifica internazionale e consultabile anche su apparecchi mobili come smartphone e tablets. In pochi minuti CFDB mette a disposizione tutta l'informazione disponibile su un argomento. Vediamo dunque, proseguendo sull'esempio della terapia dell'infezione da *Pseudomonas*, come funziona in pratica.

L'utente può eseguire delle interrogazioni attraverso delle parole chiave o con parole di testo libero, e leggere sia il numero di pubblicazioni trovate per ogni categoria che l'elenco delle citazioni bibliografiche. Nel nostro caso, dopo avere selezionato il pulsante "Database", si potrebbe scrivere "*Pseudomonas aeruginosa*" e "*Anti-bacterial agents*" nella barra di ricerca: se i termini introdotti sono utilizzati dal sistema come parole chiave, si avrà l'auto-completamento dei termini stessi durante la scrittura. Si veda in proposito la figura qui riportata. Spuntando l'opzione "*all terms*" i termini verranno utilizzati in "AND": il programma identificherà tutte le pubblicazioni pertinenti che corrispondono ad entrambi i criteri di selezione (mentre scriviamo sono 193) secondo i criteri di inclusione predefiniti (riportati nella Tabella 1). L'opzione "*at least one term*" corrisponde invece all'operatore "OR", ovvero saranno selezionate tutte le 341 pubblicazioni che soddisfano almeno uno dei criteri di selezione.

Cliccando su ognuna delle pubblicazioni trovate ("*Details*") sarà possibile leggere i principali risultati in un abstract strutturato, con i seguenti items: *Source*, *Study design* (per le review, *Criteria of inclusion for studies*), *List of included studies*, *Participants*, *Interventions*, *Outcome measures*, *Main results*, *Authors' conclusions*.

È anche possibile la ricerca per parole contenute nel titolo, per anno e per autore.

Per alcuni argomenti particolarmente rilevanti, si possono inoltre selezionare, con analogo procedura di ricerca, delle **schede** (pulsante "*Topics*") che sintetizzano criticamente lo stato dell'arte delle evidenze disponibili. Le schede sono state realizzate, per una cinquantina di temi, dai professionisti che collaborano al progetto CFDB (Tabella 2). Aggiornate ogni mese circa, permettono una rapida ma efficace sintesi del tema trattato: dopo un breve *background*, si possono apprezzare in particolare due paragrafi significativi, quello del "*What is known*" e quello dei problemi non ancora risolti ("*Unresolved questions*").

Tabella I - Criteri di inclusione nel database CFDB – www.cfdb.eu

Criterio guida del CFDB: [studi sull'efficacia clinica degli interventi in FC](#)

Studi inclusi:

- Revisioni sistematiche CDSR, ultima edizione
- Altre review in *Cochrane* (DARE, HTA, revisioni economiche)
- Studi primari da PubMed. Per farmaci: solo studi randomizzati e controllati, per interventi non farmacologici anche disegni di tipo osservazionale. Qualche eccezione: studi sui farmaci nei trapianti anche se non randomizzati, studi di *real life effectiveness* di farmaci.
- Abstract di congressi (da *Cochrane Library*)
- Ongoing trials da tre registri:
 - clinicaltrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>),
 - registro WHO (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) e
 - registro europeo (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>),
- di fase 2, 3, 4,
- di tipo interventistico, con disegno parallelo e con randomizzazione

Date: per review e studi pubblicati, qualsiasi data. Per abstract di congressi e ongoing trials solo ultimi 5 anni.

Studi esclusi:

Vecchie versioni di revisioni.

Studi non prettamente di efficacia clinica (studi pre-clinici, studi aventi per outcome solo parametri di fisiopatologia o di laboratorio, studi sulla farmacocinetica o solo sulla tossicità, studi su eziologia o su associazioni tra fattori di rischio, studi su prevalenza o incidenza di FC, editoriali, lettere, ecc).

Linee guida.

Studi *ongoing* di fase I, Studi *ongoing* osservazionali, o interventistici ma con *single group assignment*.

Protocolli di studi non ancora terminati (PubMed, OK per gli *ongoing* da registri).

Studi eseguiti su più malattie, tra le quali la FC.

Abstract di congressi e *ongoing trials* vecchi di più di 5 anni.



Tabella 2 - Le 50 schede tematiche

Nome	Categoria
Screening in cystic fibrosis	Prevention
General nutrition recommendations in cystic fibros...	Diet
Calorie supplements in cystic fibrosis	Diet
Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fi...	Pancreatic enzyme supplementation
Agents which reduce gastric acidity in cystic fibr...	Pancreatic enzyme supplementation
Vitamin D supplementation	Vitamin - mineral and other supplementation
A, E, K vitamins supplementation	Vitamin - mineral and other supplementation
Antioxidants in cystic fibrosis	Vitamin - mineral and other supplementation
Omega-3 fatty acids, zinc and probiotics supplemen...	Vitamin - mineral and other supplementation
Exercise and physical training in cystic fibrosis	Physical therapy
Chest physical therapy in cystic fibrosis	Physical therapy
Oscillating devices in cystic fibrosis	Physical therapy
Active cycle of breathing technique in cystic fibr...	Physical therapy
Positive expiratory pressure in cystic fibrosis	Physical therapy
Non-invasive ventilation (NIV)	Non Invasive Ventilation
Oxygen therapy	O2 therapy
Psychological interventions for cystic fibrosis pa...	Counseling
Chronic use of dornase alfa (pulmozyme) in patient...	Inhaled medication other than antibiotics
Chronic use of inhaled hypertonic saline	Inhaled medication other than antibiotics
Inhaled bronchodilators	Inhaled medication other than antibiotics
Inhaled antibiotics in cystic fibrosis	Antibiotics for prevention of respiratory exacerba...
Antibiotic treatment of early pseudomonas aerugino...	Antibiotics for prevention of respiratory exacerba...
Prophylactic use of oral antistaphylococcal antibi...	Antibiotics for prevention of respiratory exacerba...
Scheduled antibiotics every 3-4 months / symptom-b...	Antibiotics for prevention of respiratory exacerba...
MRSA eradication in CF	Antibiotics for prevention of respiratory exacerba...
Antibiotics for pulmonary exacerbations	Antibiotics for pulmonary exacerbations
Antibiotic treatment for stenotrophomonas maltophi...	Antibiotics for pulmonary exacerbations
Mycobacteria in cystic fibrosis	Therapy for lung infection by agent other that bac...
Fungi in cystic fibrosis	Therapy for lung infection by agent other that bac...
Azithromycin	Anti-inflammatory therapy
Oral steroids in cystic fibrosis	Anti-inflammatory therapy
Inhaled corticosteroids	Anti-inflammatory therapy
Non-steroidal anti-inflammatory therapy	Anti-inflammatory therapy
Palivizumab for the prevention of rsv infection in...	Immunizations
Vaccination program in cystic fibrosis	Immunizations
Pneumothorax in cystic fibrosis	Bronchopulmonary complications therapy
Hemoptysis in cystic fibrosis	Bronchopulmonary complications therapy
Allergic bronchopulmonary aspergillosis (abpa) in...	Bronchopulmonary complications therapy
Pancreatitis in cystic fibrosis	Gastrointestinal complications therapy
Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis	Gastrointestinal complications therapy
Liver diseases	Hepathobiliary therapy
Abnormal glucose metabolism therapy	Abnormal glucose metabolism -CFRD- IGT therapy-
Bisphosphonate therapy	Osteoporosis-osteopenia therapy
Sinusitis therapy	Otorinolaryngologic therapy
Nasal polyposis therapy	Otorinolaryngologic therapy
Arthropathy therapy	Management of osteo arthritis
Growth hormone therapy	Other interventions
Lung transplantation	Lung transplantation
CFTR modulators therapy	CFTR therapy
Gene therapy	Gene therapy

CFDB: Punti di forza

Raccoglie e classifica gli studi sull'efficacia clinica degli interventi clinici in FC. Un team di specialisti in FC, coordinati da un esperto in epidemiologia e ricerca clinica, effettua una ricerca nelle principali banche dati (Medline, Embase, Cochrane Library e registri di trials clinici). Sono inclusi nel database tutti gli studi, quali revisioni sistematiche e studi primari, senza restrizioni di anno o di lingua.

Viene pre-filtrato e dunque, a differenza delle normali banche dati, tende a raccogliere soltanto articoli riguardanti il focus per cui è stato costruito, l'efficacia clinica degli interventi, e a escludere quelli non pertinenti. Questo sulla base di rigidi CRITERI di INCLUSIONE degli studi (Tabella 1).

Gli studi sono suddivisi in categorie e classificati secondo un dizionario di parole chiave costruito *ad hoc*.

Il database è aggiornato mensilmente con regolarità. È consultabile gratuitamente.

È consultabile un breve manuale di istruzione.

CFDB: Alcune criticità

CFDB è rivolto ai professionisti e non ai pazienti. Il linguaggio è tecnico, anche se sappiamo come il livello di molti pazienti FC e dei loro genitori sia spesso elevato.

È in inglese, in quanto è indirizzato a tutto il mondo e non solo a un pubblico italiano.

Richiede un minimo di conoscenza dei metodi della ricerca clinica, ad esempio dei diversi disegni di studio, e a questo proposito sarebbe utile poter affiancare a CFDB un adeguato sostegno formativo, inteso non nel senso di insegnarne il funzionamento (per questo bastano pochi minuti), ma piuttosto su come interpretare la ricerca clinica.

Non tutti infatti hanno completa dimestichezza con termini quali *Cochrane Review*, report di *Health Technology Assessment*, studio randomizzato, ecc. Questa non è una debolezza di CFDB, ma una carenza culturale. Nonostante si parli ormai da trenta anni di Medicina fondata sulle Evidenze, poco tempo viene dedicato ad acquisire quella metodologia che consente di distinguere, nella vastità dell'attuale produzione letteraria scientifica, l'articolo rilevante da quello poco importante, o lo studio condotto con i crismi della qualità (ad esempio corretta randomizzazione, cecità, analisi dei dati...) da un'attività di ricerca scientifica approssimativa e sbrigativa.

Conclusioni

Questo strumento può fornire in tempi rapidi a medici, ricercatori e studenti e, perché no, anche ai pazienti, un quadro aggiornato dello stato dell'arte della ricerca clinica in ambito FC. Può inoltre essere utile a chiunque intenda proporre nuovi studi o produrre raccomandazioni cliniche, in quanto fornisce informazioni concise ed aggiornate su ciò che è stato sufficientemente studiato e ciò che merita di essere approfondito con ulteriori studi.

Ci auguriamo che il database, che con tanta fatica è stato costruito e che viene costantemente aggiornato, possa servire al maggior numero possibile di utenti fornendo una rapida ed esauriente guida online in grado di aiutare i professionisti nelle corrette decisioni assistenziali ed i ricercatori a cimentarsi in aree che necessitano di ulteriori studi per ottimizzare le risorse disponibili.

Roberto Buzzetti, Laura Minicucci, Natalia Cirilli, Valeria Raia, Donatello Salvatore, Alessio Daniele
(robuzze@gmail.com)

Riferimenti bibliografici

Buzzetti R, Cirilli N, Minicucci L, Raia V, Salvatore D, Maffei P. Cystic Fibrosis Database (CFDB): A new web-based tool for cystic fibrosis specialists. *Pediatr Pulmonol*, 2014 Sep;49(9):938-40. doi: 10.1002/ppul.22954. Epub 2014 Feb 16.

CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: M. Conese



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.

In questo nuovo articolo viene discussa da Stefano Castellani una strategia di terapia genica della Fibrosi Cistica a base di particolari acidi nucleici ibridi, i PNA, mediante una somministrazione sistemica e non locale. Sebbene l'editing genomico mediante CRISPR/Cas9, assunto a dignità di Premio Nobel conferito a Jennifer Doudna e Emmanuelle Charpentier nel 2020, sia una piattaforma versatile utilizzata in molti campi relati alla salute ed alla cura delle malattie, alcuni importanti aspetti non sono stati ancora pienamente risolti, come la modificazione di siti di DNA aspecifici con conseguente emergenza di possibili effetti collaterali. Un altro problema, anch'esso irrisolto, inerente alla Fibrosi Cistica, è invece la difficoltà di ottenere un efficace trasferimento genico a livello di un epitelio respiratorio ricoperto da muco disidratato e ispessito, in seguito ad una somministrazione locale. Di qui la proposta di intervenire a livello sistemico, via attraverso la quale si potrebbe riuscire a coinvolgere il compartimento progenitore/staminale delle vie aeree.

Stefano Castellani, attualmente Professore Associato di Patologia Generale presso l'Università degli Studi di Bari "A. Moro", ha lavorato lungamente con vettori virali per la terapia genica e si è occupato di fisiopatologia dei difetti cellulari nella Fibrosi Cistica. Da alcuni anni è impegnato nello sviluppo di sistemi nanoparticellari per la veicolazione di farmaci e sostanze naturali in diverse condizioni patologiche.

Massimo Conese

In vivo correction of cystic fibrosis mediated by PNA nanoparticles

Alexandra S Piotrowski-Daspit 1, Christina Barone , Chun-Yu Lin , Yanxiang Deng , Douglas Wu , Thomas C Binns , Emily Xu , Adele S Ricciardi , Rachael Putman , Alannah Garrison , Richard Nguyen , Anisha Gupta , Rong Fan , Peter M Glazer , W Mark Saltzman , Marie E Egan

Sciences Advances 2022 Oct 7;8(40):eabo0522. doi: 10.1126/sciadv.abo0522.

Negli ultimi anni gli sforzi per correggere in maniera mirata le mutazioni che causano le patologie ereditarie come la fibrosi cistica hanno beneficiato del miglioramento delle tecnologie di correzione genomica. Questi metodi ricadono principalmente in due tipologie: 1) approcci basati sull'utilizzo di nucleasi (quali ad esempio nucleasi a dito di zinco, TALEN, così come i sistemi CRISPR-Cas9) e 2) strategie basate su oligo/polinucleotidi come gli oligonucleotidi che formano triple eliche (TFO) [1]. Sebbene il primo approccio porti ad un efficiente editing genomico, possono comparire degli effetti collaterali indesiderati (off-target) a causa di un'attività nucleasica aspecifica [2]; inoltre la somministrazione in vivo di costrutti di grandi dimensioni per veicolare il sistema CRISPR-Cas9 finora si è rivelata difficoltosa [3].

Gli autori dell'articolo qui presentato hanno sviluppato un approccio di modifica del DNA endogeno che non prevede l'intervento di nucleasi ma utilizza molecole di PNA (acidi nucleici peptidici) ovvero strutture con uno scheletro peptidico in grado di appaiarsi con DNA o RNA [4]. I PNA vengono introdotti con un DNA "donatore" a singolo filamento contenente la sequenza specifica da modificare [5] e sono in grado di formare strutture a tripla elica PNA/DNA/PNA che modificano il DNA endogeno mediante sistemi intracellulari quali NER (riparazione con escissione di nucleotidi) e HDR (riparazione diretta dall'omologia) [6, 7]. Un ulteriore vantaggio è dato dalle piccole dimensioni del sistema che ne permettono l'incapsulamento in veicoli polimerici quali le nanoparticelle [8].

La terapia genica per la fibrosi cistica ha avuto finora un successo limitato dovuto in parte al raggiungimento difficoltoso

degli organi bersaglio ovvero polmoni e tratto gastrointestinale. Gli autori affermano inoltre che i recenti studi di terapia genica non hanno affrontato l'aspetto sistemico della malattia, limitandosi ad un intervento locale. La fibrosi cistica è infatti una malattia multiorgano che potrebbe beneficiare delle terapie di correzione genica a livello sistemico. Scopo del lavoro è quindi quello di somministrare per via sistemica nanoparticelle veicolanti i PNA/DNA per correggere la mutazione F508del. Gli autori hanno modificato dei PNA chiamati "Tail-clamp PNA", già utilizzati precedentemente [6] inserendo un gruppo di polietilene-glicole (PEG) in posizione gamma (γ PNA) che aumenta l'efficienza di legame al DNA [9]. Questi γ PNA erano stati già preventivamente testati con successo nella linea cellulare bronchiale epiteliale umana omozigote per la mutazione F508del (CFBE). I γ PNA sono stati quindi combinati con un DNA "correttore" lungo 61 nucleotidi contenente la sequenza di tre nucleotidi mancante nella mutazione in posizione 508, e successivamente incapsulati in nanoparticelle polimeriche di Poli-acido lattico-co-glicolico (PLGA) già utilizzate dagli autori [10-12]. Le nanoparticelle sono state quindi testate sia in vitro, in colture di cellule respiratorie primarie cresciute in condizioni aria-liquido, e in vivo tramite somministrazione intravenosa in topi con la mutazione F508del (Figura 1 A e B).

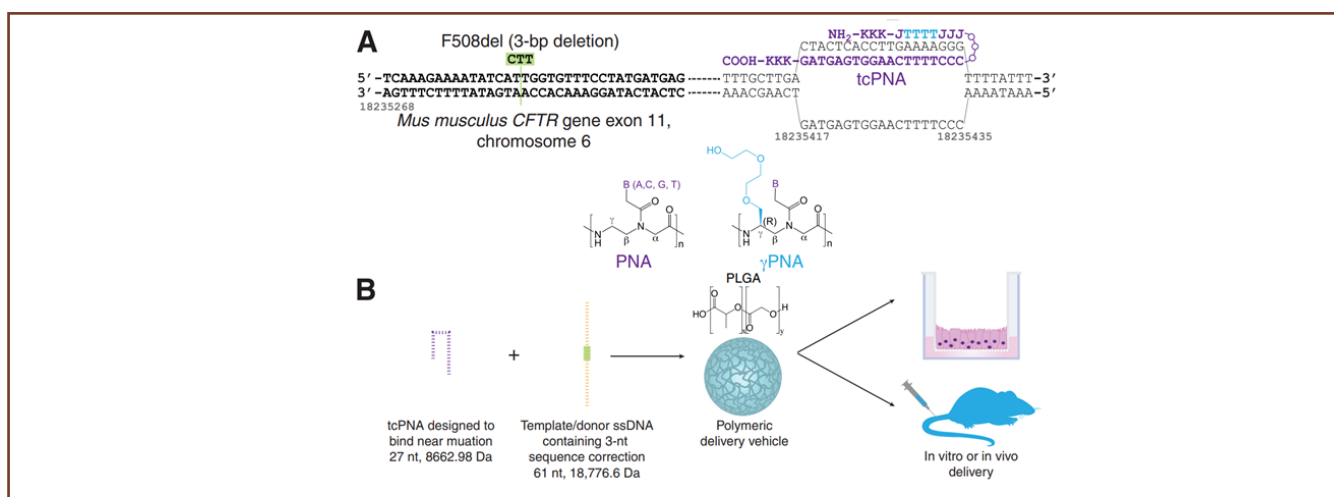


Figura 1. (A) Rappresentazione schematica della progettazione dei PNA per correggere la mutazione F508del. (B) Strategia di incapsulamento dei PNA e DNA donatore nelle nanoparticelle lipidiche di PLGA ai fini della somministrazione in vitro e in vivo. Tratto da Piotrowski-Daspiet et al, *Science Advances* 2022 [13].

In seguito a somministrazione intravenosa di nanoparticelle marcate con una sonda fluorescente (Cy5), è stata esaminata inizialmente la loro biodistribuzione dopo 3, 6 e 24 ore tramite uno strumento di imaging in vivo. Buona parte delle nanoparticelle si localizzavano nei polmoni, così come nel fegato e nella milza a tutti i tempi esaminati mentre livelli inferiori sono stati ritrovati nel tratto gastrointestinale. Un ulteriore approfondimento dello studio tramite citofluorimetria a flusso ha rivelato quali popolazioni cellulari specifiche avessero internalizzato le nanoparticelle. In particolare a livello polmonare le nanoparticelle sono state rinvenute nei macrofagi CD45+, nelle cellule endoteliali CD31+, nelle cellule epiteliali EpCAM+ e nelle cellule basali NGFR+, queste ultime particolarmente importanti ai fini di una correzione genica della patologia, in quanto presunte cellule progenitrici/staminali dell'epitelio respiratorio [14]. Inoltre le nanoparticelle erano presenti anche nell'epitelio nasale e nel retto.

Successivamente l'attività terapeutica delle nanoparticelle veicolanti i PNA/DNA è stata valutata in vitro, su cellule epiteliali nasali primarie isolate da topi F508del, cresciute in condizioni aria-liquido su pozzetti transwell che, nel giro di poche settimane, consentono il completo differenziamento cellulare riproducendo la normale organizzazione dell'epitelio in vivo [15]. Le cellule sono state trattate con nanoparticelle veicolanti PNA/DNA o γ PNA/DNA ogni 2 giorni per un totale di 3 dosi e due giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose è stata valutata l'attività del CFTR tramite camera di Ussing, un sistema che permette di rilevare il trasporto di ioni attraverso il tessuto epiteliale utilizzando specifiche soluzioni a livello apicale e basolaterale e misurando la cosiddetta corrente di cortocircuito (Isc) [16]. Il trattamento ha rivelato un significativo aumento dell'attività del canale, mostrando anche che il trattamento con γ PNA/DNA fosse più efficace rispetto al trattamento con PNA/DNA. Infine, dopo il trattamento, è stato effettuato il sequenziamento di 11 siti genomici con omologia parziale al PNA/DNA e quindi possibili bersagli aspecifici, rivelando che il livello di mutazioni off-target era paragonabile ai campioni trattati con nanoparticelle vuote.

L'efficacia terapeutica delle nanoparticelle veicolanti γ PNA/DNA è stata successivamente testata su topi F508del tramite somministrazione endovenosa (2 mg per quattro volte nell'arco di due settimane). Due settimane dopo l'ultima somministrazione sono state valutate la differenza di potenziale nasale (NPD) e rettale (RPD), metodi utilizzati per la misurazione del trasporto di ioni [17] e indici di una corretta attività del CFTR. Se il CFTR funziona correttamente, a seguito della stimolazione tramite forskolina (FSK)/3-isobutil-1-metilxantina (IBMX), i quali aumentano i livelli di cAMP, è possibile osservare una iperpolarizzazione ovvero una variazione del PD (Δ NPD) negativa. Nei topi trattati è stato osservato un parziale miglioramento della risposta all'AMP ciclico nell'epitelio nasale, indice di una risposta funzionale da parte del CFTR, con alcuni topi che mostravano una differenza di potenziale nasale negativa in risposta alla stimolazione del CFTR, paragonabile ai controlli sani (Figura 2).

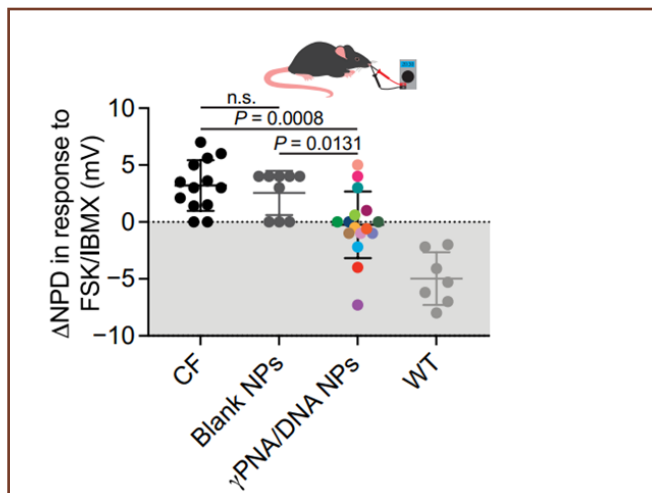


Figura 2. Misura della differenza di potenziale nasale (Δ NPD) nei diversi gruppi sperimentali murini utilizzati nello studio. Tratto da Piotrowski-Daspit et al, Science Advances 2022 [13].

Tuttavia è stata riscontrata una certa variabilità di risultati, con alcuni topi non responsivi. In generale confrontando la Δ NPD in risposta all'AMP ciclico prima del trattamento e dopo il trattamento per ogni topo la variazione percentuale era -118% per quelli trattati con nanoparticelle veicolanti γ PNA/DNA e +28% per i trattati con nanoparticelle vuote. L'effetto sulla RPD era invece non significativa se paragonata ai controlli non trattati anche se alcuni topi mostravano una differenza di potenziale simile ai controlli sani. In questo caso la RPD in risposta all'AMP ciclico prima e dopo il trattamento per ogni topo mostrava una variazione percentuale di -50% nei topi trattati con γ PNA/DNA e -6% nei topi trattati con nanoparticelle vuote. Ulteriori misurazioni dei potenziali nasali a due settimane dalla prima analisi hanno evidenziato un'attenuazione della risposta, un dato coerente con quanto visto in precedenza in un lavoro riguardante la longevità della correzione genica [18]. Un secondo round di trattamento identico al primo, iniziato subito dopo la seconda analisi, ha portato a risultati simili (Figura 3).

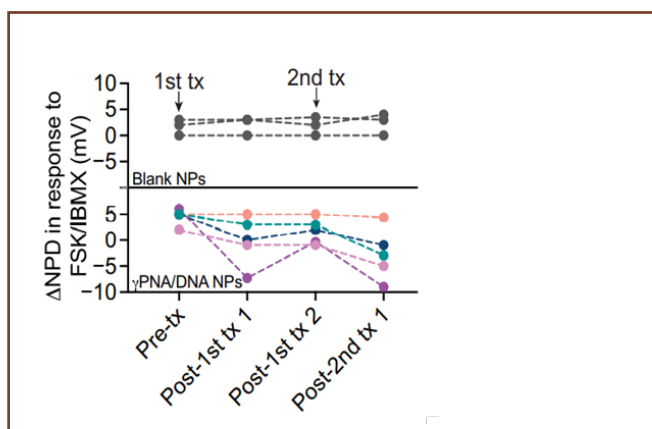


Figura 3. Differenza di potenziale nasale (NPD) misurata in topi trattati con nanoparticelle vuote (Blank NPs) o con nanoparticelle veicolanti Δ PNA/DNA nell'arco di due cicli consecutivi di trattamento. Pre-tx: pre-trattamento; Post-1st tx 1: post-trattamento in seguito al primo ciclo di trattamento; Post-1st tx 2: post-trattamento in seguito al primo ciclo di trattamento, dopo 2 settimane dalla fine del trattamento; Post-2nd tx 1: post-trattamento in seguito al secondo ciclo di trattamento. Tratto da Piotrowski-Daspit et al, Science Advances 2022 [13].

La percentuale di correzione genica in diversi organi, valutata tramite digital droplet PCR, ha raggiunto il 2% nell'epitelio nasale, 0.3% nella trachea, 0.1% nei polmoni, 0.5% nell'ileo, 0.7% nel colon e 0.2% nel retto. Gli autori hanno infine osservato un numero significativamente inferiore di cellule infiammatorie nei lavaggi broncoalveolari di topi trattati con le nanoparticelle veicolanti γ PNA/DNA ed è stata valutata l'attività del CFTR ex-vivo tramite camera di Ussing, con i tessuti derivati dai topi trattati con PNA/DNA che mostravano valori più alti di corrente di corto circuito.

In conclusione il lavoro di Piotrowski-Daspit e collaboratori [13] ha dimostrato la sicurezza del sistema basato sulle nanoparticelle veicolanti PNA/DNA con bassi livelli di mutazioni genomiche aspecifiche ed è la prima prova di somministrazione sistemica in vivo di agenti di editing genetico per correggere mutazioni in più organi contemporaneamente. Gli autori documentano i pochi studi che fino ad oggi hanno descritto la somministrazione per via sistemica di agenti di editing genetico in modelli animali di malattia: uno studio recente con ribonucleoproteine Cas9 incapsulate in nanoparticelle lipidiche somministrate per via endovenosa in topi wild-type per modificare il locus PCSK9, ha rilevato dal 5 al 7,3% di inserzioni/delezioni nel fegato [19], mentre un altro studio preclinico sull'amiloidosi da transtiretina, ha dimostrato un importante editing del fegato (fino a ~60%) tramite il sistema CRISPR-Cas9 [20]. Gli autori fanno notare, tuttavia, la differenza tra le precise correzioni ottenute tramite le nanoparticelle veicolanti PNA/DNA e la "distruzione" genica da parte di CRISPR-Cas9. Sebbene la risposta al trattamento nella coorte di topi studiati fosse variabile e la frequenza degli alleli modificati modesta, è stata osservata una correlazione tra i livelli di correzione genotipica e i livelli di correzione fenotipica. Poiché è stato stimato in diversi studi che correggendo CFTR nel ~ 5 -15% di cellule si dovrebbe ripristinare una secrezione di cloruro vicino ai livelli wild-type suggerendo che la correzione in vivo anche di una frazione di cellule potrebbe fornire benefici terapeutici [21-25], e sebbene gli autori non abbiano osservato questi livelli di correzione, è possibile che livelli modesti di editing genetico possano determinare un parziale ripristino del trasporto di cloruro. La somministrazione sistemica può quindi essere considerata una strategia valida, e per aumentarne l'efficienza di incapsulamento e il tropismo tissutale potrebbero essere apportati diversi miglioramenti nella progettazione del veicolo modificando la superficie per mirare a specifici tipi di cellule, così come le tecniche di formulazione per variare la dimensione, la carica superficiale e la composizione delle nanoparticelle.

La longevità della risposta al trattamento è un altro parametro da tenere in considerazione per le terapie basate su editing genetico. Gli autori hanno osservato un'attenuazione della risposta al trattamento nel tempo che è stata però ripristinata da ulteriori cicli di trattamento, e concludono che le cellule staminali potrebbero essere i bersagli chiave per ottenere una cura definitiva. I dati presentati in questo studio sono sicuramente promettenti e tenendo in considerazione diversi punti di intervento sopraccitati, la strategia può essere migliorata ottenendo risultati ancora più significativi, con la speranza che tale approccio possa finalmente essere applicato ai pazienti FC.

Stefano Castellani, Patologia Generale, Università di Bari (stefano.castellani@uniba.it)

Riferimenti bibliografici

1. PIOTROWSKI-DASPIT, A.S., P.M. GLAZE, and W.M. SALTZMAN, Debugging the genetic code: non-viral in vivo delivery of therapeutic genome editing technologies. *Curr Opin Biomed Eng*, 2018. 7: p. 24-32.
2. FU, Y., et al., High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. *Nat Biotechnol*, 2013. 31(9): p. 822-6.
3. WANG, L., et al., CRISPR/Cas9-mediated targeted gene correction in amyotrophic lateral sclerosis patient iPSCs. *Protein Cell*, 2017. 8(5): p. 365-378.
4. NIELSEN, P.E., PNA Technology. *Mol Biotechnol*, 2004. 26(3): p. 233-48.
5. MCNEER, N.A., et al., Polymer delivery systems for site-specific genome editing. *J Control Release*, 2011. 155(2): p. 312-6.
6. MCNEER, N.A., et al., Nanoparticles that deliver triplex-forming peptide nucleic acid molecules correct F508del CFTR in airway epithelium. *Nat Commun*, 2015. 6: p. 6952.
7. MCNEER, N.A., et al., Nanoparticles deliver triplex-forming PNAs for site-specific genomic recombination in CD34+ human hematopoietic progenitors. *Mol Ther*, 2011. 19(1): p. 172-80.
8. SCHLEIFMAN, E.B., et al., Site-specific Genome Editing in PBMCs With PLGA Nanoparticle-delivered PNAs Confers HIV-1 Resistance in Humanized Mice. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2013. 2(11): p. e135.
9. BAHAL, R., et al., Sequence-unrestricted, Watson-Crick recognition of double helical B-DNA by (R)-miniPEG-gammaPNAs. *ChemBiochem*, 2012. 13(1): p. 56-60.
10. BAHAL, R., et al., In vivo correction of anaemia in beta-thalassemic mice by gammaPNA-mediated gene editing with nanoparticle delivery. *Nat Commun*, 2016. 7: p. 13304.
11. MCNEER, N.A., et al., Systemic delivery of triplex-forming PNA and donor DNA by nanoparticles mediates site-specific genome editing of human hematopoietic cells in vivo. *Gene Ther*, 2013. 20(6): p. 658-69.
12. RICCIARDI, A.S., et al., In utero nanoparticle delivery for site-specific genome editing. *Nat Commun*, 2018. 9(1): p. 2481.
13. PIOTROWSKI-DASPIT, A.S., et al., In vivo correction of cystic fibrosis mediated by PNA nanoparticles. *Sci Adv*, 2022. 8(40): p. eabo0522.
14. ROCK, J.R., S.H. RANDELL, and B.L. HOGAN, Airway basal stem cells: a perspective on their roles in epithelial homeostasis and remodeling. *Dis Model Mech*, 2010. 3(9-10): p. 545-56.
15. GENTZSCH, M., et al., Pharmacological Rescue of Conditionally Reprogrammed Cystic Fibrosis Bronchial Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017. 56(5): p. 568-574.
16. BRUSCIA, E.M., et al., Assessment of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) activity in CFTR-null mice after bone marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(8): p. 2965-70.
17. WEINER, S.A., et al., Rectal potential difference and the functional expression of CFTR in the gastrointestinal epithelia in cystic fibrosis mouse models. *Pediatr Res*, 2008. 63(1): p. 73-8.
18. NELSON, C.E., et al., Long-term evaluation of AAV-CRISPR genome editing for Duchenne muscular dystrophy. *Nat Med*, 2019. 25(3): p. 427-432.
19. WEI, T., et al., Systemic nanoparticle delivery of CRISPR-Cas9 ribonucleoproteins for effective tissue specific genome editing. *Nat Commun*, 2020. 11(1): p. 3232.
20. FINN, J.D., et al., A Single Administration of CRISPR/Cas9 Lipid Nanoparticles Achieves Robust and Persistent In Vivo Genome Editing. *Cell Rep*, 2018. 22(9): p. 2227-2235.
21. DANNHOFFER, L., et al., Functional properties of mixed cystic fibrosis and normal bronchial epithelial cell cultures. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009. 40(6): p. 717-23.
22. FARMEN, S.L., et al., Gene transfer of CFTR to airway epithelia: low levels of expression are sufficient to correct Cl- transport and overexpression can generate basolateral CFTR. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005. 289(6): p. L1123-30.
23. JOHNSON, L.G., et al., Efficiency of gene transfer for restoration of normal airway epithelial function in cystic fibrosis. *Nat Genet*, 1992. 2(1): p. 21-5.
24. KRISHNAMURTHY, S., et al., Engineered amphiphilic peptides enable delivery of proteins and CRISPR-associated nucleases to airway epithelia. *Nat Commun*, 2019. 10(1): p. 4906.
25. ZHANG, L., et al., CFTR delivery to 25% of surface epithelial cells restores normal rates of mucus transport to human cystic fibrosis airway epithelium. *PLoS Biol*, 2009. 7(7): p. e1000155.

NOVITÀ DALLA SIFC



UN BILANCIO DEL TRIENNIO TRASCORSO

Al termine di ogni mandato della Direzione della SIFC emerge spontanea la riflessione sull'attività svolta e il tentativo di delinearne un bilancio oggettivo, al fine di mettere in luce le dinamiche positive e le possibili mancanze. A tale riguardo ritengo che in particolare due eventi abbiano caratterizzato il triennio della mia presidenza.

Il Covid ha influenzato le scelte organizzative proprio all'inizio del nuovo mandato rendendo estremamente complesso il lavoro del nuovo Direttivo ma anche di tutti i Centri FC, alcuni di questi trasformati in centri Covid. In tutto questo gli operatori della FC hanno cercato di mantenere la qualità del loro lavoro per non far mancare il loro supporto ai pazienti. La Società ha proposto la sua presenza costante attraverso la promozione e il sostegno di studi clinici e di ricerca che hanno permesso di valutare l'andamento e alcune caratteristiche della pandemia tra i nostri pazienti.

A seguire, la seconda parte del triennio è stata caratterizzata dall'arrivo del nuovo farmaco modulatore del difetto della CFTR: Kaftrio + Kalideco. È doveroso ricordare il lavoro comune di SIFC, LIFC e FFC nelle trattative intercorse con AIFA per rendere disponibile il farmaco il più velocemente possibile. Un ringraziamento deve essere rivolto all'Agenzia del Farmaco che ha colto le necessità e le speranze dei pazienti di fronte a una terapia in grado di modificare la loro prospettiva di vita.

Investire nelle risorse per la ricerca e nella tecnologia avanzata ha portato a traguardi imprevedibili fino a pochi anni fa, si pensi, nel periodo recente, al vaccino per il SARS-COV2 e alle nuove terapie per la Fibrosi Cistica. Rimane quindi a noi proseguire verso questa direzione, raggiungere e consolidare le molteplici competenze necessarie per comprendere al meglio le risposte cliniche anche relative all'inserimento del nuovo farmaco, fornendo supporto alla ricerca farmacologica.

La collaborazione assume pertanto fondamentale valenza nel raggiungere obiettivi anche tra i più complessi; operare seguendo una comune logica di pensiero scientifico facilita il percorso verso la realizzazione di nuove terapie per tutti coloro che ancora rimangono in attesa.

Il difficile non è conoscere la verità, ma sostituirla all'errore (Ernst Haeckel)

Marco Cipolli, Presidente Società Italiana Fibrosi Cistica

(marco.cipolli@aovr.veneto.it)



NOVITÀ DALLA LIFC

UN IMPEGNO COSTANTE PER LA TUTELA DEI PAZIENTI

Un altro anno si sta per chiudere ed in questo periodo è quasi scontato tracciare il bilancio delle attività portate a termine e segnare in agenda per l'anno venturo i nuovi obiettivi. Il 2022 è stato un anno ricco di novità positive per i pazienti con fibrosi cistica: per alcuni l'arrivo dei nuovi modulatori ha rappresentato infatti l'inizio di una vita diversa, con una 'compagna di viaggio' meno invadente rispetto al passato. Ma come Associazione Pazienti, seppure consideriamo questi come dei progressi importantissimi per la cura della fibrosi cistica, sappiamo che saremo pienamente soddisfatti solo quando per tutti i pazienti, a prescindere dal loro corredo genetico, sarà disponibile una terapia. Un messaggio forte e chiaro emerso anche dal **10^o Forum Italiano sulla FC**, che si è svolto a Roma lo scorso ottobre: in tutte le testimonianze dei pazienti che hanno accolto il nostro invito a portare la loro esperienza, era evidente il desiderio di condividere la gioia del cambiamento con chi ancora, al momento, non può beneficiare dei modulatori disponibili.

Migliorare la qualità di vita e delle cure delle persone con FC: la nostra missione e il fulcro delle nostre attività, ciò che ricordiamo ogni giorno come valore imprescindibile e che condividiamo con tutti coloro che a vario titolo ci aiutano e ci sostengono. I clinici naturalmente, ai quali sono affidate le cure dei pazienti, la presa in carico e la gestione di una patologia così complessa come la Fibrosi Cistica; i nostri volontari che instancabilmente fanno conoscere la malattia e sono capaci di catalizzare l'attenzione di molti attorno alla nostra complessa realtà; le Istituzioni e gli stakeholder con cui ci confrontiamo, con i quali siamo riusciti ad instaurare negli anni dei rapporti di collaborazione seppure nelle difficoltà, con l'unico scopo di lavorare in sinergia per superare le criticità esistenti. Penso ad esempio al recente episodio legato al *Test del Sudore*, il principale strumento di diagnosi per la FC, che per diversi mesi non è stato possibile effettuare in diversi Centri FC a causa della mancanza di un reagente non conforme alla normativa UE vigente. È stato proprio in questo frangente che, uniti da un profondo spirito di collaborazione, insieme alla Società Scientifica abbiamo potuto far sentire la voce del paziente e risolvere una criticità che sembrava dover durare molto più a lungo e pregiudicare non solo la presa in carico precoce delle nuove diagnosi a seguito di screening neonatale ma anche il monitoraggio dei pazienti in cura con i nuovi modulatori.

Questo è per me il significato più importante dell'impegno dell'Associazione Pazienti: *dare forza alla voce di chi da solo fa fatica ad essere ascoltato, amplificare il bisogno e trovare una risposta concreta che abbia una valenza più ampia possibile*. Rinnovo l'invito a pazienti e famiglie a mettersi in contatto con i nostri uffici, a partecipare ai numerosi eventi informativi sia sul territorio che online, ad informarci, sia a livello locale tramite le Associazioni Regionali che attraverso i nostri Servizi Gratuiti di Assistenza Sociale, Legale e Psicologica delle loro necessità e problematiche, per poter intervenire e portare un beneficio a tutta la comunità FC.

Per il 2023 abbiamo in programma numerose iniziative, ma su due temi in particolare vorrei soffermarmi: il progetto **LAVORO**, che ci vede impegnati con importanti realtà del settore del collocamento mirato per favorire l'ingresso dei pazienti nel mondo del lavoro ed una collocazione adeguata alle loro capacità e necessità e il progetto **SPORT**, per favorire la conoscenza delle diverse discipline e dei benefici dell'attività fisica per i pazienti, condividere esperienze e racconti, agevolare la pratica sportiva affinché ne possa beneficiare anche chi si trova in una condizione di difficoltà.

Gianna Puppo Fornaro, Presidente Lega Italiana Fibrosi Cistica – LIFC
(presidente@fibrosicistica.it)

NOVITÀ DALLA FFC



“Ho creduto molto e mi sono appassionato all’idea di affrontare la malattia in termini più decisi ed efficaci. È stata una scelta importante che ha acceso un fervore di idee, stimolato persone, spinto diversi professionisti e scienziati a impegnarsi nella ricerca. Sono orgoglioso di avere dato il via a questo progetto. In un momento in cui la ricerca sta davvero cambiando il volto della fibrosi cistica, il nostro impegno per sostenerla è più determinato che mai. Una cura per tutti è il traguardo a cui dobbiamo arrivare”.
Gianni Mastella

NUOVO BANDO DELLA FONDAZIONE PER LA RICERCA SULLA FIBROSI CISTICA IN MEMORIA DEL PROF. GIANNI MASTELLA

Nel 2022 la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC Ricerca) ha inaugurato una nuova iniziativa di finanziamento chiamata “Gianni Mastella” Starting Grant (GMSG) dedicata a giovani ricercatori e ricercatrici che vogliono consolidare la propria carriera nel campo della fibrosi cistica (FC). La Fondazione ha voluto intitolare l’iniziativa alla memoria del prof. Gianni Mastella ad un anno dalla sua scomparsa. Il prof. avrebbe approvato un’iniziativa volta ai giovani per alimentare la ricerca sulla fibrosi cistica, malattia per la quale nel 1997 ha voluto creare la Fondazione con l’intento di diffondere ed aumentare la conoscenza sulla malattia.

Nel febbraio del 2022 è stata perciò lanciata la prima edizione del bando GMSG che si è aggiunto al consueto bando annuale di FFC Ricerca per il finanziamento dei progetti di rete, arrivato invece alla sua ventesima edizione.

La prima edizione del GMSG portava con sé diverse novità, infatti oltre ad essere dedicata a giovani under 35, metteva a disposizione un budget di 180.000 euro da utilizzarsi per la copertura dei costi delle attività di ricerca e per pagare il salario del giovane ricercatore per la durata di tre anni. L’obiettivo del bando è stato pertanto quello di facilitare il giovane ricercatore nel coltivare la propria indipendenza scientifica e per questa ragione è stata prevista anche la copertura dei costi di un periodo formativo di sei mesi in un laboratorio italiano o straniero scelto dal candidato. La valutazione delle *application* ricevute ha seguito il consueto processo di *peer-review* adottato dalla fondazione per selezionare i migliori progetti proposti. I progetti presentati sono stati esaminati e valutati dalla direzione scientifica della fondazione con il supporto di revisori esterni scelti *ad-hoc*. I progetti che hanno superato questa prima selezione sono stati infine discussi durante la riunione plenaria nella quale hanno preso parte, oltre alla direzione scientifica anche i 9 membri del comitato scientifico della fondazione.

La prima edizione del GMSG ha visto la partecipazione di 15 giovani, 11 donne e 4 uomini, dell’età media di 31 anni e provenienti da 12 diversi centri di ricerca italiani. La vincitrice è stata Giulia Maule del dipartimento di biologia cellulare, computazionale e integrata (CIBio) dell’Università di Trento che ha proposto un progetto sul gene editing dal titolo “Sviluppo di sistemi di trasporto per la tecnologia CRISPR-Cas per la cura della fibrosi cistica”. Il progetto ha il doppio obiettivo di migliorare la tecnologia di editing genomico basato sulla tecnologia del CRISPR-Cas e di sviluppare un sistema efficiente per la sua distribuzione (*delivery*) nell’organismo. Il progetto testerà nuove nucleasi, come la Cas12a per migliorare l’efficienza di editing e minimizzare eventuali tagli non specifici sul DNA. Il gruppo di ricerca prevede inoltre di testare particolari nanoparticelle chiamate VESiCas in grado di veicolare il sistema di editing verso l’epitelio polmonare, valutandone l’efficacia sia *in-vitro*, in cellule polmonari primarie, sia *in-vivo* in modelli murini. Il progetto è iniziato a settembre del 2022 e terminerà nel 2025 ed è stato presentato alla XX Convention dei ricercatori della Fondazione tenutasi a Verona dal 24 al 26 novembre 2022.

La seconda edizione dell’iniziativa, appena lanciata, è stata modificata e denominata bando “Gianni Mastella” che riunisce due opzioni di finanziamento: il GMSG, minimamente modificato rispetto alla precedente edizione ed il nuovo “Gianni Mastella” Research Fellowship o GMRF. La modifica effettuala al GMSG è relativa all’età minima richiesta che è stata alzata da 35 a 40 anni per adeguare il bando al concetto tutto italiano di “giovane ricercatore” e permettere così a più ricercatori di partecipare al bando. Il budget a disposizione è di 180.000 euro come in precedenza ed è stata mantenuta la possibilità di coprire i costi del periodo formativo di sei mesi. A questa opzione di finanziamento è stata aggiunta quella denominata “Gianni Mastella” Research Fellowship o GMRF che mette a disposizione un budget di 100.000 euro ad un giovane di età inferiore o uguale ai 33 anni.

Il budget permetterà la copertura salariale ed i costi delle attività di ricerca per un progetto della durata di tre anni. Anche per questa opzione è stata mantenuta la copertura dei costi del periodo di training di sei mesi in Italia o all'estero.

Le due possibilità di finanziamento, lo *starting grant* (GMSG) ed il *research fellowship* (GMRF) sono perciò le due alternative offerte dal bando "Gianni Mastella" che è stato aperto il 15 dicembre e si chiuderà il 15 febbraio, analogamente al bando dei progetti di rete. I progetti che possono essere presentati a questi bandi devono rientrare nelle 5 aree scientifiche d'intervento che sono quelle relative allo sviluppo di terapie e approcci innovativi per correggere il difetto di base, allo sviluppo di terapie personalizzate e per contrastare l'infezione e l'infiammazione broncopolmonare e alla ricerca clinica ed epidemiologica.

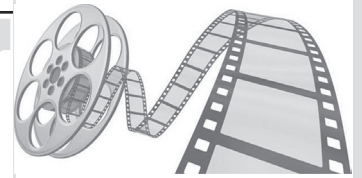
Crediamo che con queste iniziative di finanziamento, FFC Ricerca fornisca un importante contributo per aumentare le conoscenze sui meccanismi di base della malattia e per tracciare nuove strade che, auspicchiamo, possano accelerare la ricerca verso una cura per tutti.

Ermanno Rizzi, Gestione bandi e progetti di rete, Direzione scientifica FFC Ricerca
(ermanno.rizzi@fibrosicisticaricerca.it)

CINEFORUM

CINEFORUM

a cura di: A. Bigalli

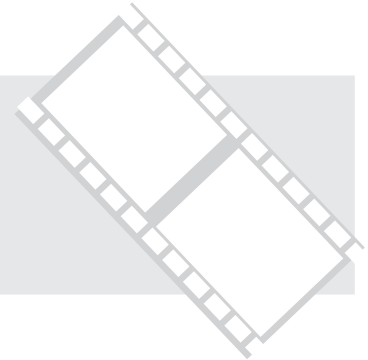


CRIMES OF THE FUTURE

Regia di David Cronenberg, Francia, Grecia, Canada, Regno Unito, 2022

Soggetto e sceneggiatura di David Cronenberg

Con Viggo Mortensen, Léa Seydoux, Kristen Stewart, Scott Speedman



Senza entrare in sofismi particolari, trattare della distinzione tra visione e rappresentazione ha il suo valore. Un artista rappresenta la realtà, nei vari livelli che si propone, con gli strumenti che sa padroneggiare. Su questa rappresentazione si proietta l'attenzione del fruitore\spettatore\lettore, che arriverà a definire i significati che può e vuole attribuire all'opera. La visione esprime un universo di linguaggio diverso, che va oltre ciò che usualmente si adopera per comunicare, si colloca sul piano dei simboli: spalanca prospettive di altro livello, ma per lo più paga in chiarezza comunicativa quel che di innovativo e profetico definisce ulteriormente, rispetto a quanto si sa già. Appunto, profezia: con i contenuti di oggi, letti con l'occhio giusto, ti illustro il presente con una efficacia che procede oltre, definendo elementi di futuro. Ma non è detto che il messaggio risulti univoco, va interpretato sul piano delle simboliche.

Abbiamo molti registi, maestri a vari livelli, ma non molti visionari.

Uno di questi è sicuramente il regista canadese David Cronenberg, classe 1943, che ha fatto del suo cinema una costante ricerca sul nuovo, capace di dire molto sul nostro presente. In contemporanea con l'assegnazione del Leone d'oro alla carriera alla mostra del cinema di Venezia del 2022, è stato distribuito in sala il suo ultimo film, Crimes of the future, vera e propria summa delle tematiche del suo percorso concettuale.

In un futuro prossimo, ambientato in scenografie che suggeriscono il senso di una dismissione che decontestualizza (anche se la location, estremamente suggestiva, è il vecchio porto di Atene), una coppia di artisti, Saul Tenser e Caprice, realizzano delle performance artistiche che seguono l'evoluzione umana in corso. Sono scomparse le malattie infettive e il dolore fisico non esiste più: Tenser produce spontaneamente tumori che danno origine a nuovi organi, che Caprice, a suo tempo chirurgo, prima tatta nel suo organismo, poi estrae senza anestesia, grazie a un macchinario informatizzato che denota l'alto livello tecnologico raggiunto. Nel contesto di una sorta di resistenza a un potere centrale che cerca di controllare le dinamiche di sovversione in atto in relazione all'evoluzione umana in corso, un gruppo di persone si sono indotte un cambiamento radicale di alimentazione, perché sono in grado di nutrirsi di materiale plastico di scarto, tossico per gli altri esseri umani. All'inizio del film assistiamo alla morte del figlio del leader di questo gruppo, Lang Dotrice, per mano della madre, sconvolta dal fatto che il bambino fosse in grado di mangiare la plastica: anch'egli ha subito un condizionamento esterno che lo ha

messo in grado di alimentarsi così o è il frutto di un ulteriore salto evolutivista, che denota un progressivo dis'umanizzarsi dell'homo sapiens sapiens? Oppure è una sorta di divinizzazione, a cui il potere non è in grado di opporre niente? Tenser si affaccia sull'orlo dell'abisso... Cronenberg torna su uno dei suoi temi usuali: come si sta definendo il post umano, a patto che esso poi possa sopravvivere alle sue stesse dinamiche evolutive? Queste ultime sono legate a vari fattori, esplorati dal regista canadese nel corso della sua produzione artistica: nei suoi primi film la malattia (*Il demone sotto la pelle*, *Rabid*, *Brood*), compare poi il tema della mutazione, peraltro indotta (*Scanners*), lo strapotere mediatico (*Videodrome*), la bioingegneria (*La mosca*), la medicina (*Inseparabili*), le sostanze stupefacenti (*Il pasto nudo*), la biomeccanica, le auto come espansioni del corpo (*Crash*), il virtuale (*EXistenZ*). Guidato talvolta da grandi romanzieri (Burroughs, Ballard), Cronenberg segue puntualmente la dimensione di ciò che cambia, inclusa la questione del genere (*M. Butterfly*), per poi tornare, apparentemente, a tematiche più usuali (*A history of violence*, *La promessa dell'assassino*), senza dimenticare il grande tema della follia (*Spider*, *A dangerous method*, quest'ultimo dedicato al rapporto tra Jung, Freud e Sabina Spielrein). L'affresco sulla contemporaneità si compie con una delle sue ultime opere, *Cosmopolis*, tratto dal romanzo di Don DeLillo, sul grande corpo mutante della finanza globale. Un film sull'annientamento degli individui, in un mondo in cui il controllo è impossibile anche da parte di chi sembra detenerne la funzione: occorre rassegnarsi alla vanità di ogni senso e di ogni significato.

Visioni, appunto. Il cinema di Cronenberg è difficile, faticoso nelle dinamiche estreme che illustra: esse sembrano mostrare solo devianze, ma sono in realtà già le linee guida del presente verso il futuro, elementi storici in cui annotare quanto sarà. A riguardo *Crimes of the future* può turbare e non ho dubbi che questo è l'intento che il nostro autore ha sempre perseguito. Nel suo tornare, in questo film, a questioni già affrontate, Cronenberg è, a mio parere, meno efficace che in passato, mostrando però il suo consueto stile cinematografico eccellente: soprattutto ci consegna materia di molta riflessione. Il futuro umano è comunque legato alla scienza, al pensiero critico, all'etica della responsabilità: non è detto che le visioni non possano essere al loro servizio.

TITANE

Sceneggiatura e regia di Julia Ducornau, Francia, Belgio 2021
Con Vincent Lindon, Agathe Rousselle, Garance Marillier

Un critico cinematografico può parlare solo dei film che ha apprezzato, gli sembrano importanti, in ultima istanza gli sono piaciuti? Ovviamente no. In ogni caso il nostro lavoro è analizzare, interpretare, riferire. Talvolta si stroncano – come si usa dire – dei film perché nel raccontare quel che portano alla cinematografia del tempo a cui appartengono, si deve segnalare cosa gli autori non sono riusciti a fare, quanto non si è riusciti ad esprimere. Fare un film è quasi sempre opera lodevole. Registe e registi fanno, noi critici no. O meglio, facciamo su altri piani. Cercando il salvabile in ogni opera, magari, la pagliuzza d'oro nel fango dello stajo.

I miei amici sono un po' esasperati quando vengono al cinema con me. Ti è piaciuto? Raramente ricevono risposte nette: no, però qui ci sono cose interessanti... sì, ma in ogni caso qui è debole... insomma, si stanno scocciando. Vorrebbero giudizi definitivi. A volte li pronunciano, con le responsabilità del caso e le conseguenti discussioni.

Con *Titane*, della regista francese Julia Ducornau, non riesco a essere indulgente. Forse perché ha vinto la Palma d'oro al Festival di Cannes 2021 e si diventa esigenti per forza... comunque non sono l'unico a pensare sia stato un film premiato ben oltre i propri meriti.

Alexia da bambina ha avuto un grave incidente in auto, che le ha portato come conseguenza una placca di titanio nel cranio. Divenuta adulta, si guadagna da vivere come ballerina, in un locale. Una sera ha un rapporto sessuale con un'auto (avete letto bene: un'automobile) e ben presto si rende conto di avere tutte le avvisaglie di uno stato di gravidanza. Ucciso un uomo che aveva tentato un approccio sessuale nei suoi confronti, farà lo stesso in circostanze analoghe con una ragazza, dovendo poi sterminare il gruppo degli amici presenti in casa al momento e che potrebbero testimoniare sul crimine. Tornata a casa dei suoi, li uccide incendiando lo stabile in cui vivono. In fuga, incontra Vincent, il cui figlio Adrien è scomparso quando era ancora piccolo: vista la sua somiglianza con l'identikit invecchiato del bambino, Alexia – che si è tagliata i capelli, fasciato il seno e deformato il volto colpendosi con violenza - fa credere a Vincent di essere suo figlio. L'uomo, capo di un distretto di vigili del fuoco, la porta con sé in caserma: sembra crederle senza riserve. Ci vorrà del tempo e varie circostanze perché si renda conto che la ragazza non è suo figlio: intanto i tempi di gestazione si compiono e ciò che nasce dalla donna, che muore dandolo alla luce, è difficile da definire. È comunque un essere vivente antropomorfo, metà organico e metà meccanico. Vincent ha di nuovo un figlio da allevare...



La frontiera dell'umano non corre solo sul piano storico delle trasformazioni sociali e culturali: il distinguo tra ciò che è e ciò che sarà, gli esseri umani se lo portano nella carne, nella propria fisiologia, in come l'evoluzione modella i termini della corporeità. Come ogni persona transita da una pubertà che la trasforma, così il genere umano non ha terminato il suo percorso evolutivo, e l'interazione con le tecnologie medico scientifiche elaborate nel corso dei secoli determinano dei cambiamenti che non sappiamo del tutto prevedere. L'intreccio della biologia umana con i dati dell'universo tecnico informatico di cui siamo parte amplia non solo gli orizzonti della conoscenza, ma anche quelli dell'identità. Si parla in modo non velleitario della possibilità di trascrivere gli elementi di una personalità in dati informatici, un data base trasferibile su di una piattaforma digitale che garantirebbe eternità all'autocoscienza personale, così tradotta oltre la corporeità. Per adesso, solo teorie. Il cinema registra tutto in ciò in opere, più o meno risolte e efficaci, che intanto provano a ipotizzare, magari in chiave artistica, quel che avverrà.

Sinceramente, però, non mi pare il caso del nostro *Titane*. La regista Julia Ducournau possiede strumenti espressivi di livello e il film ha il coraggio di tornare su problematiche difficili, che chiedono uno sguardo di autrice che ella sicuramente possiede. Quel che non mi convince è la rappresentazione esasperata della violenza (questo è però anche un problema mio, della mia sensibilità) perché come elemento di provocazione mi sembra esaurito, ma soprattutto la tematica di una evoluzione in chiave biomeccanica mi pare archiviata da tempo, già da *Crash* di Cronenberg, che in tal senso è un film ultimativo, capace di dire a riguardo il dicibile.

Sappiamo a mala pena quel che siamo stati, nei vari passaggi evolutivi del genere umano; sicuramente quel che diverremo lo scorgiamo per tessere, che faticiamo a organizzare in un disegno compiuto. Quel che comprendiamo bene è che non possiamo rinunciare alla nostra umanità. Nel quadro di ciò che detta empatia, senso di giustizia, tenerezza e attenzione a chi è fragile (noi stessi compresi) questo concetto di umanità non è poi così vago e indistinto come vorrebbero farci credere. Restiamo – ostinatamente, deliberatamente, in piena consapevolezza – *umani*. Sono le parole con cui chiudeva i suoi articoli l'attivista per i diritti umani Vittorio Arrigoni, morto a Gaza per mano dei fondamentalisti. È un modo per ricordarlo, insieme a tutti i martiri per la pace, e rammentare che l'umanesimo non è ancora morto. Anzi.

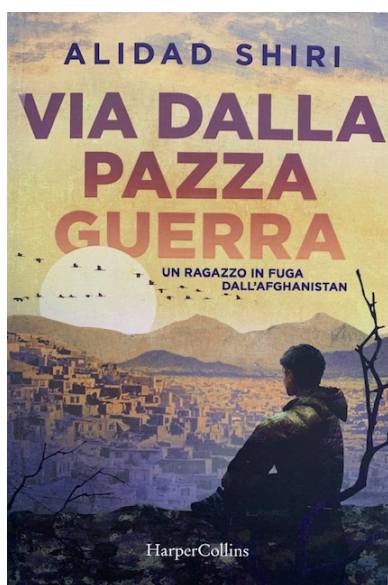


MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo

VIA DALLA PAZZA GUERRA

Un ragazzo in fuga dall'Afganistan



Un libro da leggere e da meditare. Questo mi pare vada raccomandato introducendo questo testo. Ho conosciuto Alidad Shiri nel contesto di un premio letterario in cui come invitato ha raccontato di sé e del suo libro. Si è presentato con un testo che inizia con alcune considerazioni sulla poesia e il suo ruolo nella cultura del suo paese, ma anche con la presentazione della sua storia che voglio almeno in parte riprendere qui:

“Nella nostra lingua e nella nostra cultura afgana la poesia ha un’importanza fondamentale: fa bene all’anima, al cuore, alla vita. Spesso accade che persone anche analfabete, recitano dei versi di poesia imparati a memoria, o li completino con parole loro, anche se fanno fatica a riportarle nello scritto. La poesia è molto familiare alla gente afgana perché la si studia fin dai primi anni di scuola – anche nelle scuole coraniche; persino i pastori spesso accompagnano i loro animali cantando poesie. Anche nei viaggi difficili recitare poesie o inventarle fa superare tanti dolori, difficoltà, paure, perché ci si apre a un mondo diverso, più bello, senza violenza: perché sono parole, non armi che uccidono. Ogni parola fa vibrare i sentimenti più diversi: gioia, dolore, nostalgia, speranza, affetto, senso di lontananza dal proprio nido – anche se era un nido povero, sotto la guerra; ma anche speranza di libertà, rabbia, delusione, impotenza e amore. La poesia ti fa fuggire dalla fatica del mondo reale per buttarti in un mondo ideale, almeno mentalmente. Spesso i ragazzi, partiti da soli quasi bambini come è successo a me, portano con sé foglietti con versi di poesie che li aiutano a superare il dolore e la fatica del viaggio.”

“Sono nato e cresciuto a Ghazni, città culturalmente importante dell’Afganistan, in una famiglia benestante: Mio padre era laureato e, amava la cultura e mi incoraggiava sempre a studiare. Ricordo ancora bene il mio primo giorno di scuola, accompagnato dalla nonna, tutta fiera di me, e io di lei, mentre saltavo di gioia. Vicino al nostro quartiere c’era una collina che bisognava superare per raggiungere la scuola. Era un momento molto bello l’inizio dell’anno scolastico che coincideva con l’inizio della primavera per tutti i fiori che sbocciavano ai lati della strada. Questo è uno dei ricordi più cari della mia vita che fino a 9 anni è stata serena, con l’affetto dei miei familiari e tanti amici. La guerra però bruscamente in pochi mesi ha distrutto la mia famiglia, costringendomi a fuggire in Pakistan con la zia e dopo due anni a intraprendere da solo un lunghissimo e pericolosissimo viaggio fino ad arrivare in Italia nell’agosto 2005.

A 11 anni soprattutto nel nostro paese si è ancora bambini, ma Alidad Shiri, racconta la sua storia, la sua fuga dalla guerra, i due anni in Pakistan e poi l’inizio del suo viaggio verso occidente attraverso l’Iran e la Turchia, verso la Grecia e l’Europa dove è approdato in una stazione di servizio lungo l’autostrada del Brennero, quando è sbucato da sotto un TIR. Si era legato all’asse di quel grande camion in un porto greco ed era arrivato fino in Alto Adige vicino a Bressanone. La sua è la storia di un miracolo che non crederemmo possibile, una storia di guerra e di dolore, ma anche del valore dell’accoglienza. Oggi dopo essersi laureato in Filosofia all’Università di Trento lavora come giornalista a Bolzano ed il suo racconto è la testimonianza non solo di un viaggio incredibile, un’odissea durata quattro anni e 6 mesi, il tempo in cui un bambino è diventato adolescente, ma anche di come è riuscito a sopravvivere alla fatica ed al dolore e di quanto importanti siano la solidarietà e l’accoglienza. Questo libro è alla sua seconda edizione, perché dopo la fuga degli occidentali da Kabul nel 2021, questo racconto aveva bisogno di essere completato con la testimonianza della nuova vita del suo autore, con le sue considerazioni sull’importanza dell’accoglienza e dell’integrazione ma anche con le sue dolorose annotazioni su quanto è successo in Afganistan con la vittoria dei Talebani ed il ritorno di un regime che fa la guerra alle minoranze e alle donne, portando allo stremo il suo popolo.

Ad Alidad Shiri ho posto due domande:

Il racconto della sua vita, della sua fuga e del suo viaggio sono stupefacenti, anche perché i ricordi sono quelli degli occhi e dello stupore di un bambino, che è diventato adolescente attraversando dolorosamente il medio oriente ed il sud dell’Europa. Inevitabilmente credo, le viene spesso richiesto di ripetere questa sua storia, ma ora le chiederei se possibile di reinterpretare quel suo viaggio e quelle esperienze alla luce della visione del mondo e delle persone, ora che ha studiato e come giornalista descrive ed interpreta tutti i giorni le persone e le loro storie



E' vero che in questi anni sono maturato e mi sono a lungo formato, quindi posso rivedere la mia storia in un contesto ampio, storico, filosofico, geopolitico. Però vorrei mantenere il mio sguardo di bambino innocente che soffre e si meraviglia, ma anche lasciare che il lettore o l'ascoltatore dia la sua interpretazione. Il mio racconto in modo semplice, vuole parlare direttamente a tutti, bambini, giovani, adulti e anziani, ricchi e poveri, di diverse idee politiche o religiose, vuole lasciare emergere l'umanità presente in ciascuno.

L'altra osservazione, a cui le chiedo un commento, è legata a quell'integrazione possibile di cui ha scritto: "la mia storia dimostra che inclusione e integrazione sono possibili, se c'è la volontà di affrontare un lungo percorso non solo da parte di chi arriva, ma soprattutto da parte di chi accoglie. È importante che ci sia un accompagnamento fatto di ascolto e di sensibilità di fronte a ferite profonde..."

Si, occorre non fermarsi alla commozione, emotività che suscita l'ascolto di una storia come la mia o altre, occorre un lungo percorso di impegno, anche faticoso per accompagnare il lungo cammino di inclusione, che implica formazione, inserimento sociale, inserimento nel mondo del lavoro, nelle responsabilità della vita sul territorio, nel volontariato. Questo lungo processo è comunque un grande arricchimento per tutti, una crescita in umanità per una società più vivibile per autoctoni e per nuovi arrivati.

*Questa edizione di "VIA DALLA PAZZA GUERRA – Un ragazzo in fuga dall'Afganistan"; edita da HarperCollins Italia - nel 2021 è definita in seconda di copertina: Edizione rivista, aggiornata e corretta, basata su *Via dalla pazza guerra. Un ragazzo in fuga dall'Afghanistan*, pubblicato nel 2007 da Il Margine.

Ermanno Baldo, Rovereto
(ermanno@baldo.tn.it)



MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo

EL MASCARON DI SANTA MARIA FORMOSA A VENEZIA:

un esempio di paralisi del facciale in una scultura del XVII secolo

Nel mondo dell'arte esistono molti esempi di rappresentazione di persone malate o di cure prestate. Per citare solo alcune immagini ben note di patologie, possiamo ricordare i personaggi affetti da acondroplasia o ipopituitarismo di Velasquez o il miracolo della gamba trapiantata operato dai Santi Cosma e Damiano raffigurato nel dipinto del Beato Angelico (1395 -1455), attualmente al Museo Nazionale di San Marco, Firenze.

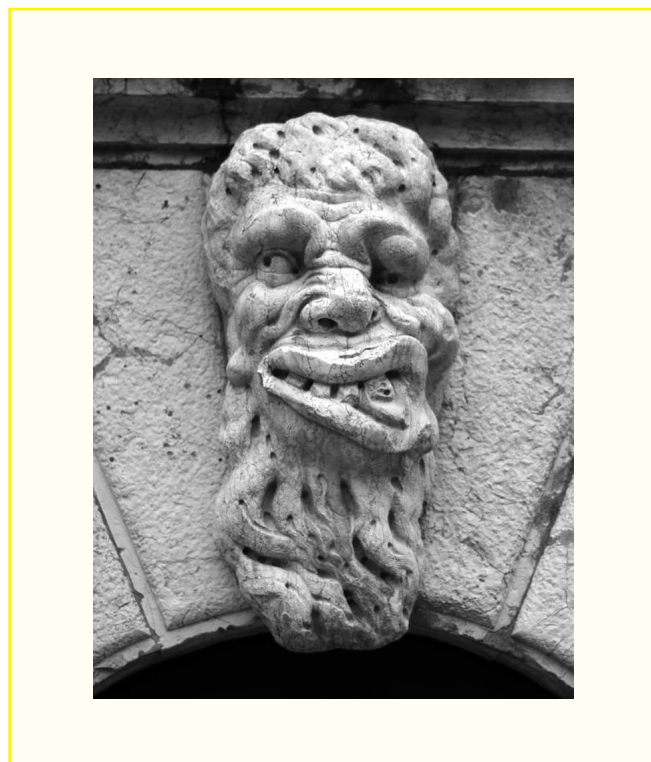
Molti sono gli esempi riconosciuti o suggeriti di paralisi del facciale: alcuni studi hanno mirato a riconoscerla in ritratti come nella famosa Gioconda di Leonardo da Vinci: il suo sorriso è descritto come un possibile esempio di contrattura muscolare facciale che si è sviluppata quando il nervo facciale si è rigenerato dopo una parziale degenerazione walleriana a seguito di paralisi di Bell. Pubblicazioni recenti sull'argomento includono una rassegna delle rappresentazioni della paralisi facciale nell'arte nel corso dei secoli [1], nonché una incentrata sulle antiche ceramiche peruviane [2], la descrizione di una statua romana nel Metropolitan Museum of Art, New York , USA, raffigurante un uomo con paralisi del settimo nervo cranico destro [3] e di una maschera cerimoniale di Inupiaq [4].

Girando per Venezia, guardando all'insù, capita di incontrare volti spaventosi, chiamati "mascheroni", che decorano le porte di campanili, di chiese o di palazzi. Uno in particolare, che decora il portale del campanile della Chiesa di Santa Maria Formosa, nel corso dei secoli ha attirato l'attenzione di molte persone, tra le quali il critico d'arte inglese John Ruskin, che così lo descrisse nel suo **Le pietre di Venezia**: "Un testone inumano e mostruoso, dalla risata lasciva e bestiale, troppo disgustoso per essere disegnato o descritto, o da essere sbirciato per un istante...". Anche il medico francese Jean-Martin Charcot ne fu colpito, descrivendolo nel 1888 come rappresentante di un paziente affetto da "emispasmo glosso-labiale" isterico.

Vogliamo qui descrivere questo "Mascaron" ipotizzando la (o le) possibile(i) patologia(e) sottostanti la sua immagine. In realtà la(le) diagnosi potrebbe(ro) essere ben diversa(e) rispetto a quella ipotizzata da Charcot.

Il volto qui rappresentato, detto Mascherone, una sorta di grande maschera brutta (in veneziano *Mascaron*), si trova sopra la porta d'ingresso al campanile seicentesco (costruito negli anni 1611-1688) della Chiesa di Santa Maria Formosa, nel Sestiere di Castello a Venezia. Il Lorenzetti, nella sua guida storico-artistica di Venezia (**Venezia e il suo estuario**), la descrive come "una notevole maschera di espressione violenta".

Nel **Dizionario del dialetto veneto** di Giuseppe Boerio (pubblicato nel 1856) la definizione di Mascaron è: quella testa *maccianghera* (dal dialetto toscano: ruvida, grossolana), e per lo più deformata e ridicola fatta per capriccio, che viene usata come ornamento di fontane, fogne, pilastri o altrove. Queste maschere erano poste a protezione degli edifici e dei palazzi veneziani spaventando e scacciando i demoni malvagi o addirittura il diavolo stesso (scacciadiavoli). A Venezia altre maschere di questo tipo si trovano sui campanili di Santa



El Mascaron

Testa in marmo, posta sopra la porta del campanile della chiesa di Santa Maria Formosa a Venezia, Italia (foto dell'autore)



Margherita e di San Trovaso, ma con caratteristiche diverse da quelle qui descritte.

Il medico francese J.M. Charcot pensava che questo mascherone rappresentasse il volto di una persona con “emispasmo glosso-labiale isterico”, poiché la lingua sembra puntare nella direzione sbagliata [5], nonostante la paralisi facciale fosse nota da tempo. Infatti, è probabile che Avicenna (Abu ibn al-Husayn Ali Abdalla Abn Sina), medico arabo vissuto tra il 979 e il 1.037 d.C., sia stato il primo a riconoscerla. Nel 1928 il medico scozzese Charles Bell fu il primo a descrivere in dettaglio la paralisi unilaterale idiopatica facciale.

Questo mascherone sembra rappresentare un soggetto affetto da paralisi del settimo nervo cranico, sebbene la differenziazione tra coinvolgimento del motoneurone superiore e inferiore non sia facile. Quando lo osserviamo, notiamo che a causa della paralisi dei muscoli facciali destri il viso è asimmetrico. L'apertura della rima orale avviene solo a sinistra, risultando in una smorfia paurosa, e tra i denti è possibile vedere la lingua appena sporgente. Sulla emifaccia in alto a destra, la paralisi del muscolo orbicolare dell'occhio impedisce l'apertura e la chiusura simmetriche. La palpebra sinistra è chiusa, mentre la destra no, essendo il bulbo oculare evidente, e rivolta verso l'alto e verso l'esterno; questo è il ben noto “segno di Bell”, tipico della paralisi facciale periferica. Al contrario di quanto ci si aspetterebbe, la funzione dei muscoli frontali è preservata e le sopracciglia sono sollevate (la destra anche più della sinistra). Questo aspetto può suggerire una paralisi centrale.

Sulla base di queste considerazioni sembra improbabile, anche se non impossibile, che il mascherone ritragga un caso di isteria. È probabile che Charcot abbia diagnosticato una condizione isterica sia perché le immagini dei sintomi non sono del tutto coerenti, sia per via della sua grande esperienza nello studio dell'isteria, anche con l'ipnotismo, filone di ricerca prediletto presso la scuola organizzata a La Salpêtrière, dove lavorava dal 1861.

È importante notare come questa scultura non intende essere una rappresentazione accurata di una malattia umana. Il Mascarone doveva essere abbastanza spaventoso da spaventare il diavolo e non si può escludere che la rappresentazione scultorea abbia accentuato o modificato alcuni aspetti del viso di un soggetto neurologicamente compromesso.

Oltre all'isteria e alla paralisi idiopatica, sono state descritte molte cause di paralisi del nervo facciale, tra cui la lebbra, la sifilide, la brucellosi, la borreiosi di Lyme, l'encefalite da zecche e l'infiltrazione di neoplasie ematologiche e altri tumori.

La paralisi facciale centrale è molto frequente dopo un ictus e può essere associata e contribuire alla disfagia, che è frequente anche nei pazienti con ictus. Inoltre, l'alterazione della fisionomia del viso, con l'alterazione della simmetria, ha un grande impatto sul paziente, modificandone l'espressione e la capacità di relazionarsi con gli altri, con un impatto anche sulla sua vita sociale ed è necessaria un'attenta riabilitazione. Ciò non era possibile nel XVII secolo e prima; al contrario, non si poteva fare nulla e la paralisi facciale potrebbe avere avuto un grande impatto in chi osservava il soggetto colpito. Probabilmente anche per questo le rappresentazioni di soggetti affetti da paralisi facciale sono così frequenti fin dall'antichità, anche in epoca egizia, ellenistica e romana, e in ambienti fra loro lontani come dimostrano le ceramiche peruviane precolombiane del Sud America.

Si può inoltre ipotizzare in questa scultura almeno una ulteriore diagnosi neurologica, il morbo di von Recklinghausen (o Neurofibromatosi I), vista la presenza di una protuberanza nell'orbita sinistra e lo stravolgimento dei lineamenti del soggetto. È importante sottolineare come la disponibilità dell'imaging cerebrale abbia ora rivelato come sia possibile avere contemporaneamente lesioni multiple che producono sintomi neurologici incoerenti. E in questo caso vi sono incoerenze sia nella diagnosi di paralisi del facciale che di isteria.

Se sappiamo che la rappresentazione scultorea di questo soggetto sia stata accurata, è probabile che egli avesse lesioni multiple. Non sappiamo quale o quali patologie neurologiche abbiano causato la paralisi facciale in questo Mascarone, ma un evento neurologico importante, una sifilide terziaria o una malattia rara sono ipotesi plausibili.

In ogni caso, con la sua smorfia, ha acquisito il compito di proteggere la chiesa dal diavolo e la sua immagine è rimasta nei secoli.

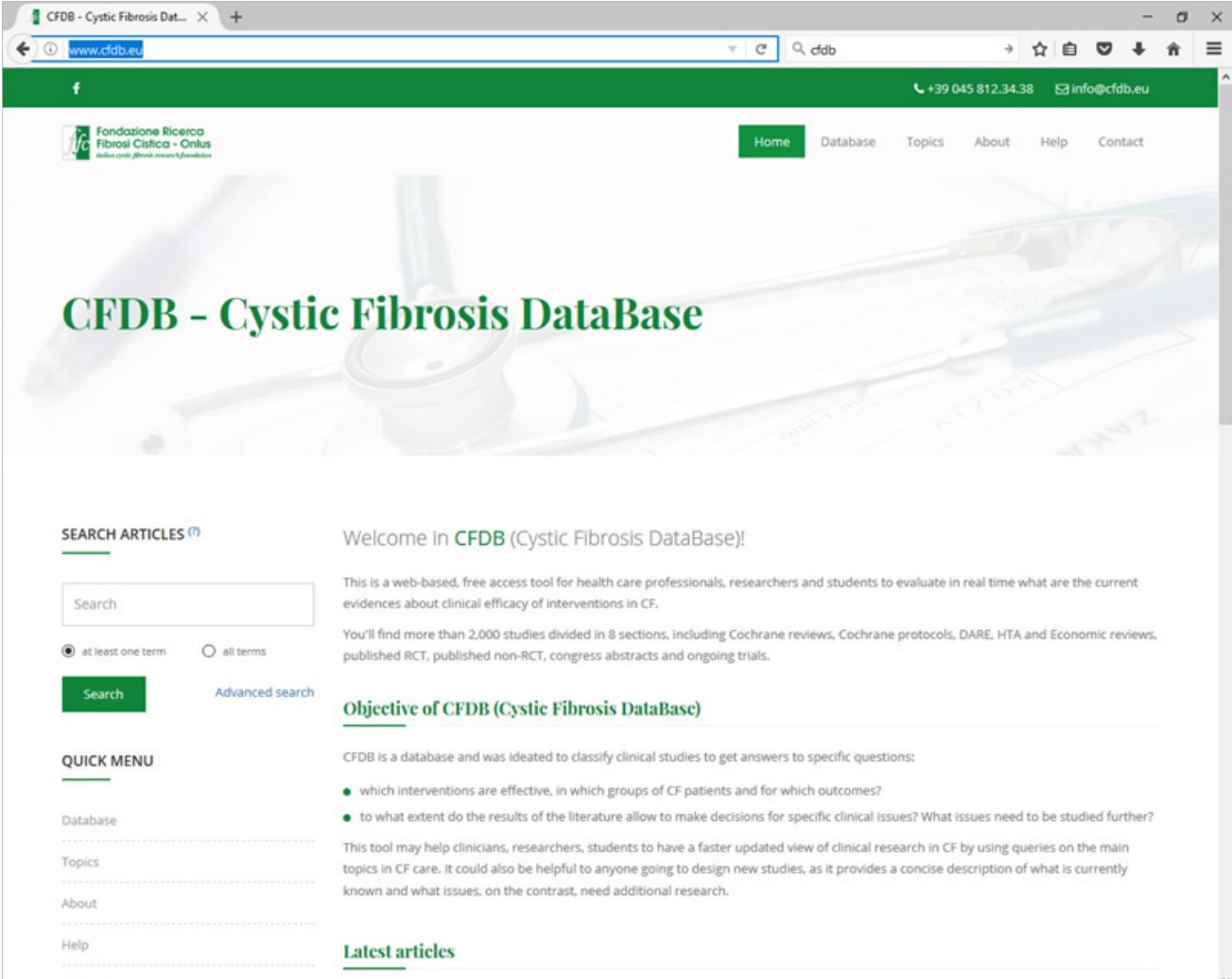
Rita Padoan, Gianfrancesco Fiorini
(ritaf54@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

1. Resende LA, Weber S. *Peripheral facial palsy in the past: contributions from Avicenna, Nicolaus Friedreich and Charles Bell.* *Arg Neuropsychiatr.* 2008; 66(3B):765–769.
2. Canalis RF, Cino L. *Ceramic representations of facial paralysis in ancient Peru.* *Otol Neurotol.* 2003;24(5):828–831.
3. Johnson HA. *The diagnosis of art: facial nerve palsy in ancient Rome.* *J R Soc Med* 2009; 102:296–297.
4. El-Mallakh RS, Hartman M. *Facial paralysis in an Inupiaq ceremonial mask.* *Neurology.* 2019; 92(1):46–47.
5. Charcot JM, Richer P. (1888) *‘Le mascarone grotesque de l’église Santa Maria Formosa, à Venise, et l’hémispasme glosso-labiale hystérique’* [The grotesque mascarone of the Santa Maria Formosa church in Venice, and the hysterical glossolabial hemispasm], in Paul Richer, Gilles Tourette, Albert Londe, *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière (1888–1918).* 1888, Vol. 1, Paris: Lecrosnier & Babé

CFDB ... PER TUTTI

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



The screenshot shows the homepage of the CFDB (Cystic Fibrosis DataBase) website. The browser address bar displays 'www.cfdb.eu'. The website has a green header with the logo of 'Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus' and contact information: '+39 045 812.34.38' and 'info@cfdb.eu'. A navigation menu includes 'Home', 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. The main heading is 'CFDB - Cystic Fibrosis DataBase'. Below this, 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 'Search' button. A 'QUICK MENU' section lists 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. The main content area features a welcome message: 'Welcome in CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)!'. It describes the website as a free access tool for health care professionals, researchers, and students to evaluate clinical efficacy. It mentions over 2,000 studies in 8 sections, including Cochrane reviews, protocols, DARE, HTA, and Economic reviews. An 'Objective of CFDB' section lists two goals: identifying effective interventions and determining areas for further research. A 'Latest articles' section is also visible.

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.

