

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



In questo numero



Opinioni

- *Medicina per l'adulto con fibrosi cistica*

Centri a Confronto

- *L'esperienza del trapianto bipolmonare*

Caleidoscopio

- *Sustained benefit for ivacaftor / Non-viral CFRT gene therapy*

sommario



In copertina, "Le muse inquietanti" (1917), di Giorgio De Chirico (1888-1978) (esposto alla Pinakothek der Moderne di Monaco)

EDITORIALE Pag. 2

Orizzonti FC: un cantiere aperto
C. Braggion, Direttore Editoriale, Orizzonti FC

OPINIONI Pag. 4

A cura di R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi
Medicina per l'adulto con fibrosi cistica

CENTRI A CONFRONTO Pag. 9

L'esperienza del trapianto bipolmonare
- L. Minicucci – CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Liguria, Genova
- S. Cristadoro – CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Sicilia, Messina
- C. Biglia, C. Bena, S. Demichelis, F. Traversa, A. Albera, B. Messore – CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Piemonte e Valle d'Aosta, Centro Adulti, Orbassano (TO)
- M. Pappalettera, G. Pizzamiglio – CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Lombardia, Centro Adulti, Milano

SAPER FARE Pag. 19

Utilizzo dei test grafici nella pratica psicologica clinica con i piccoli pazienti affetti da fibrosi cistica
C. Teodori – CRR Toscano per la Fibrosi Cistica, Firenze

CASO CLINICO Pag. 24

A cura di R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi
Caso 23

ICONOGRAFIA Pag. 25

BIOETICA Pag. 26

A cura di P. Funghi
Scelte procreative e mutazioni di significato incerto
Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto quattro medici dei Centri Fibrosi Cistica (A. Macchiaroli, Campobasso – M. Zanda, Cagliari – R. Padoan, Brescia - G. Pisi, Parma), uno psicologo (P. Catastini, Firenze), tre genetisti, in attività di laboratorio (M. Seia, Milano – G. Castaldo, Napoli – M. Lucarelli, Roma), due genetisti clinici (C. Castellani, Verona – E. Pelo, Firenze) e la bioeticista (P. Funghi, Siena).

NARRAZIONE E MEDICINA Pag. 39

A cura di C. Risso
Respirando la vita – Storie di piccoli e grandi pazienti con fibrosi cistica
M. Furriolo, Lamezia Terme (CZ)

CALEIDOSCOPIO Pag. 41

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

MEDICINA DELLE EVIDENZE Pag. 48

A cura di G. Vieni
Confronto degli studi su lamacaftor-ivacaftor con altri RCT in fibrosi cistica

NOVITÀ DALLA SIFC Pag. 52

La formazione a distanza (FAD) nella Fibrosi Cistica: risultati ad interim di partecipazione e valutazione del corso FAD sulla gestione del bambino con fibrosi cistica
V. Raia, F. De Gregorio, A. Tosco (CRR di Napoli) e P. Dri (Zadig Editore)

WWW.FC Pag. 54

A cura di D. Salvatore

MEDICINA, CULTURA ED ARTE Pag. 56

Progressi in Medicina: idee ridicolizzate o rifiutate (prima parte)
M. Conese, Università di Foggia
Lettere dalla "Grande Guerra". Riflessioni con Ennio Grassi, scrittore e sociologo della letteratura italiana, membro del Comitato Scientifico dell'Osservatorio Balcani e Caucaso
E. Baldo, Rovereto

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Manuela Goia

Annamaria Macchiaroli

Giuseppe Vieni

Sonia Volpi

Luigi Ratclif

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Carlo Castellani

Consiglio Direttivo:

Natalia Cirilli, Diletta Innocenti, Fabio Majò, Laura Minicucci, Anna Oneta, Valeria Raia, Donatello Salvatore.
email: sifc@sifc.it; segreteria@sifc.it
Tel. +39 0259902320

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione,

Impaginazione, Amministrazione:

EAC s.r.l.
via Sannio, 4 - 20137 Milano
Tel. 0259902320, Fax 0259900758,
scientific.publications@eac.it

Stampa:

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

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© EAC s.r.l., Milano

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo



EDITORIALE

Orizzonti FC: un cantiere aperto

Sono trascorsi sette anni dal primo numero di Orizzonti FC: nel 2009 era cominciata l'“avventura” della rivista, con 3 numeri all'anno ed una veste editoriale molto simile a quella attuale. Diversi fili si sono intrecciati: basilare è risultato quello della narrazione, sia dei pazienti e dei loro familiari (Opinioni) sia degli operatori sanitari (Bioetica). Oggi è abbastanza “di moda” riferirsi alla narrazione, ma la realtà dei sanitari e delle organizzazioni rappresentative di pazienti e genitori si sono sempre intrecciate tra loro, nel caso della fibrosi cistica, dialogando e interrogandosi, non sempre comprendendosi vicendevolmente. Mi sembra che ci sia sempre più una volontà di autovalutarsi, di rompere gli isolamenti e l'autoreferenzialità, da una parte, di “essere protagonisti” della realtà di malattia dall'altra. Alle discussioni sui temi della bioetica hanno partecipato anche i chirurghi dei Centri Trapianto e membri autorevoli d'istituzioni importanti, come la FFC, la LIFC e l'AIFA. Orizzonti vuole continuare ad essere veicolo di narrazioni. Da poco si è avviata anche la rubrica Narrazione e Medicina, allo scopo di esplorare i campi applicativi della medicina narrativa.

Il secondo filo corre dentro la corsia di ospedale e negli ambulatori, per far emergere il mestiere degli operatori sanitari. Abbiamo scelto di mettere in evidenza aspetti semplici ma immediati: procedure e protocolli (Saper fare), una proposta di riflessione sui “casi clinici”, non quelli memorabili o complessi, ma le situazioni cliniche per le quali quotidianamente si prendono decisioni, e che spesso possono essere evocate da una immagine (Casi Clinici ed Iconografia). Abbiamo molto creduto e continuiamo a credere nel benchmark, perché pensiamo che la capacità dei Centri di utilizzare ed implementare un proprio database di dati anagrafici e clinici deve crescere nel tempo, anche perché rappresenta la base di un buon registro. La rubrica Centri a Confronto ha proposto di presentare i dati auxometrici e, più recentemente, i dati microbiologici e l'esperienza sul trapianto. Dobbiamo riconoscere che non abbiamo registrato alcuna reticenza, anzi una sincera disponibilità





ed entusiamo nel fornire i dati richiesti. La brace di questa curiosità e consapevolezza nel confrontarsi con gli altri è sempre più viva e, ne siamo convinti, potrà divampare domani all'interno del RIFC e nei processi di accreditamento.

Il terzo filo è rappresentato dal bisogno di formazione continua. Lo abbiamo interpretato con la rubrica *Medicina delle Evidenze*, che ha lo scopo di imparare a leggere nei trial clinici, e la rubrica *Caleidoscopio*, che propone il confronto tra metodologo e clinico su trial clinici più attuali. Quest'ultima ha anche l'ambizione di porre fine ad una dicotomia schizofrenica tra chi dice "io sono clinico e di statistica non capisco nulla" e chi dice "io sono epidemiologo, conosco la statistica e la metodologia della ricerca ma di clinica non capisco nulla". Per superare questo contrasto ci vuole ben altro che la Rubrica *Caleidoscopio*, ma da qualche parte bisogna pure iniziare. Intanto, si comincia facendoli confrontare sui trial clinici. Le iniziative della SIFC hanno uno spazio nella rubrica *Novità dalla SIFC*.

Il quarto filo, dolce, rilassante e stimolante, è quello della cultura, intesa nel senso più ampio e in tutte le sue espressioni. Il "prendersi carico" di un paziente con malattia cronica esce dall'ospedale e si mescola alla vita, con le sue incertezze e delusioni, ma anche con le sue bellezze, immediate, toccanti. Ogni volta che queste si scoprono o si fanno intravedere ciascuno di noi si sente più ricco, non solo per sé, ma soprattutto nel confronto con gli altri, amici o pazienti. Chi conosce la medicina della cronicità sa che è indispensabile rifornirsi periodicamente di energia, se si vuole trasmetterne. La nostra proposta si è strutturata in diverse direzioni: la storia della medicina, l'attualità tra libri e mostre (*Medicina, Cultura ed Arte*) ed uno sguardo sul web, dedicato alla fibrosi cistica (WWW.FC).

Dobbiamo essere grati a questo direttivo SIFC e al suo presidente, che dopo anni di nostre insistenze ha creduto in *Orizzonti FC* e ne ha reso possibile la versione su carta, sostenendone i costi. Intanto sentire l'odore e sfogliare la carta è un piacere irrinunciabile. Ma la scommessa è stata quella di poter diffondere di più la rivista nei Centri e nei Laboratori, al momento quelli di genetica, e ai Comitati Direttivi della LIFC. La rivista nelle sale sosta degli ospedali, sulle scrivanie invoglia a sfoglarla e a leggerla, nei momenti di pausa. Cosa ha prodotto e cosa produrrà ciò? Il nostro osservatorio è molto limitato: certamente è aumentato l'entusiasmo dei membri del Comitato Editoriale e dei collaboratori esterni. Credo anche che un buon segnale sia rappresentato dalla adesione dei tanti operatori di offrire con interesse e sollecitudine i propri contributi, quando richiesti. E ben sappiamo che ciascuno di noi è pressato ogni giorno da più parti ed ha impegni subentranti.

Cosa abbiamo in cantiere per domani? Crediamo sia utile affidare alcune Rubriche a responsabili, in modo che vi sia continuità nelle iniziative ed idee fresche da realizzare. La bioetica clinica non è terreno di discussione tra filosofi e giuristi ma percorre quotidianamente le corsie dell'ospedale e gli ambulatori. Su temi generali si può mantenere un dibattito multidisciplinare, chiamando sempre più spesso a contribuire "esterni" al mondo della fibrosi cistica, membri d'istituzioni e delle direzioni degli ospedali. Vorremmo però anche coinvolgere direttamente uno o più team dei Centri, piuttosto che richiedere molteplici interventi da Centri diversi. Un caso clinico può rimandare ad un quesito etico e a partire da ciò si può sviluppare il confronto multidisciplinare tra i membri del team multiprofessionale. La storia ed il problema sono vissuti ed analizzati dal team, calandosi perciò più direttamente nella realtà assistenziale di un Centro. Quest'ultimo potrebbe avere più benefici da una esperienza di dialogo e confronto multiprofessionale al proprio interno. Nello stesso tempo i lettori "esterni" dovrebbero sentire un coinvolgimento più diretto e vero nell'analisi di un problema.

Narrazione e Medicina ha bisogno di poter contare su un gruppo multiprofessionale, che dovrebbe fare un percorso formativo sulle applicazioni della narrazione anche nel nostro lavoro. L'uso della narrazione è stato applicato alla raccolta d'informazioni sui vissuti dei genitori dopo la diagnosi di fibrosi cistica: ne sono stati estratti nuclei comuni, come alcuni elementi di stress ma anche i fattori facilitanti il coping con la malattia. Con queste caratteristiche si è mossa un'esperienza del Centro di Torino, affiancato da specialisti dell'Università, ed il loro lavoro è stato pubblicato nel quinto numero del 2015 di *Quaderni ACP*. Vi sono state diverse altre esperienze di impiego della narrazione in veri e propri trial clinici ed il curioso può consultare il *Centre for the Humanities and Health* al King' College di Londra. Qui in Italia l'Istituto Superiore di Sanità ha costituito all'interno del Dipartimento delle Malattie Rare un gruppo che si occupa di medicina narrativa, che recentemente ha formalizzato alcuni documenti d'indirizzo. Ne parlò Ilaria Lesmo in *Narrazione e Medicina* del n. 3 del 2014. Si tratta di un percorso affascinante, che si può intrecciare con le diverse anime della medicina, compresa l'EBM, per il quale va avviato un percorso formativo, che rappresenta una priorità. Crediamo che questo sforzo vada incoraggiato e sostenuto.

Ci piacerebbe allargare *Medicina, Cultura ed Arte* ad altri contributi: arte figurativa, poesia, cinema e musica possono rappresentare terreni di arricchimento e possono contribuire ad una lettura della realtà della medicina e della malattia cronica. Ciò richiede che altri "appassionati" si aggiungano alla squadra.

Un'ultima nota riguarda la comunicazione cosiddetta "promozionale" o "sponsorizzata". *Orizzonti* non è una rivista peer-reviewed e non può accogliere veri articoli scientifici: non è proprio nel suo DNA e poi ci sono già molte riviste scientifiche con questo taglio. Ciò che invece manca è una riflessione a tutto campo sul "farsi carico", che impone la cronicità, specie per le malattie in cui la mortalità in età precoce è ancora un elemento caratterizzante. Possiamo peraltro ospitare quelle iniziative promosse e sponsorizzate dall'industria farmaceutica, purchè in uno spazio limitato (al massimo 4 facciate) e con la chiarezza dichiarata che si tratta di una comunicazione o pubblicazione "promozionale" o "sponsorizzata". Si potrebbe aprire un lungo dibattito sui conflitti di interesse, che riguardano anche l'editoria in campo medico. Buone iniziative, sostenute dall'industria farmaceutica, che servano a formare gli operatori e che lascino loro uno spazio di originalità, possono essere ospitate nella rivista con l'accortezza che sia dichiarata la fonte di idee e di sostegno finanziario.

Queste note sono state scritte con il contributo e lo stimolo dei membri del Comitato Editoriale, che ringrazio molto per il loro entusiasmo e la "resistenza" nel contribuire ad *Orizzonti FC*.

Cesare Braggion, Direttore Editoriale, Orizzonti FC
(c.braggion@meyer.it)



OPINIONI

A cura di: R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi

MEDICINA PER L'ADULTO CON FIBROSI CISTICA

La SIFC ha previsto in questo triennio di predisporre per la comunità FC italiana un indirizzo generale sull'organizzazione dell'assistenza agli adulti. Già nei 5 anni passati vi sono state più occasioni per analizzare e riflettere sulle esperienze di alcuni Centri: queste esperienze, molto eterogenee tra di loro, hanno alla base strategie e scelte diverse, che riflettono convinzioni ma anche un framework e spinte locali specifiche. Crediamo che le ipotesi organizzative debbano confrontarsi molto con i vissuti, le esperienze e le ragioni degli adulti con fibrosi cistica e dei loro familiari. Per queste ragioni, abbiamo pensato utile raccogliere in questa Rubrica della rivista, le loro opinioni e le loro storie, con lo scopo di rendere il dibattito su questo tema a più voci. Nel 2014 sono venuti i contributi di Treviso; nel 2015 quelli di Verona, Campobasso, Torino e Genova. Nell'attuale numero accogliamo i contributi ancora di Campobasso e di Cerignola.

Lucia, genitore

Sono la mamma di Chiara, diagnosticata alla nascita per Fibrosi Cistica. Quindici anni fa nella mia regione non esisteva un centro Fibrosi Cistica e la mia bambina è stata presa in carico in un grande centro fuori regione che seguiva bambini e adulti. A quei tempi gli adulti erano pochi e spesso morivano. Era proprio la storia clinica del paziente adulto che rafforzava l'idea nel mio immaginario di una malattia senza speranza. È stato questo il motivo per il quale ho affrontato tutte le tappe più importanti della vita di mia figlia sempre con l'angosciata sensazione che potesse trattarsi dell'ultima volta: i compleanni, il primo giorno di scuola, la prima comunione, l'ingresso al liceo. Ma Chiara grazie alle cure è ancora qui con noi.

Da qualche anno, grazie all'istituzione di un centro Fibrosi Cistica nella mia regione, Chiara è seguita in sede. Il centro è molto piccolo e non potrebbe essere che così per i piccoli numeri. Segue, infatti, contemporaneamente adulti e bambini. L'unico medico di riferimento del centro è una pediatra. Abbiamo anche un'infermiera dedicata. Quando mi è stato chiesto cosa ne pensavo della istituzione di un centro per i soli pazienti adulti ho pensato che la cosa potesse riguardarmi a breve e che quindi necessitava di una riflessione. All'inizio l'idea che un altro medico, specialista dell'adulto, potesse diventare il punto di riferimento per Chiara e la sua malattia mi ha disorientata. Perché in età adulta interrompere un rapporto di fiducia così stretto che si è creato dopo tanto sacrificio? Dover ricominciare da capo, no, proprio no! Ma poi mi sono fermata a riflettere un po' più a lungo. Sappiamo che negli ultimi decenni i miglioramenti nella diagnosi e nella cura hanno portato ad un marcato incremento nell'aspettativa di vita e per questo motivo la malattia ha perso il suo carattere di malattia pediatrica, grave e mortale, ed è diventata una malattia cronica dell'età adulta. Il sopraggiungere di problematiche legate all'insorgenza di complicanze tipiche dell'età adulta, nonché di bisogni legati all'età, quali la pianificazione familiare, le scelte

procreative, la contraccezione, l'inserimento nel mondo del lavoro, il raggiungimento dell'indipendenza e dell'autonomia, necessitano di competenze specifiche. In effetti mancano pochi anni perché Chiara raggiunga l'età adulta ed è quindi il momento di cominciare a riflettere sui nuovi bisogni. E allora mi sono chiesta se un medico di formazione pediatrica come la dottoressa di Chiara possa essere un punto di riferimento anche per queste problematiche. Credo che da sola non ce la possa fare: è un ottimo medico ma non un tuttologo. Ritengo allora che, più che un centro specifico per adulti, sia necessaria la creazione di una rete di specialisti che acquisiscano competenze specifiche sulle problematiche dell'adulto, ma che operi sempre in stretta collaborazione con la dottoressa e che lei, adeguatamente formata, debba rimanere comunque il punto di riferimento principale per il paziente fibrocistico. L'ideale sarebbe affrontare le problematiche del paziente adulto in una seduta collettiva dove la dottoressa adegui le sue capacità comunicative ad un paziente in divenire e lo specialista dell'adulto possa dimostrare quella carica umana e relazionale che spesso è appannaggio solo delle figure che operano con bambini. Per quanto riguarda gli spazi, credo che l'ambulatorio e la camera di degenza per adulti vadano tenuti distinti, ma all'interno dello stesso centro. I clown che spesso allietano l'attesa dei bambini davanti l'ambulatorio di Fibrosi Cistica potrebbero non essere più così graditi a Chiara quando, in attesa della visita di controllo, starà riflettendo sulle sue problematiche e su come affrontarle.

Paola, genitore

Sono Paola, infermiera e madre di un paziente adulto con Fibrosi Cistica. La diagnosi è arrivata come un fulmine a ciel sereno all'età di 4 mesi quando mio figlio, per scarso accrescimento ponderale e ripetute infezioni respiratorie, dal reparto di Pediatria dell'ospedale della regione di residenza, viene trasferito in un centro fibrosi cistica di una regione



limitrofa. La diagnosi è confermata. Da allora e fino all'età di 23 anni mio figlio è stato curato in un centro, che segue contemporaneamente adulti e bambini. Ancora non si parlava di distinzione tra centri pediatrici ed adulti e quindi mai mi sono fermata a riflettere sulla necessità o meno della istituzione di centri Fibrosi Cistica dedicati a pazienti adulti. Prioritario era invece il disagio che nasceva dal non poter ricevere cure nella regione di appartenenza, misto a quella sensazione di timore che nasce dalla distanza del centro di cura. Forte era quindi l'esigenza di poter ricevere le cure in sede. Per impegno e forte motivazione dei genitori e dei pazienti stessi, finalmente, cinque anni fa, è stato istituito nella nostra regione un centro fibrosi cistica e la sua responsabilità è stata affidata ad un medico pediatra. Dopo anni di cure dedicate a tuo figlio diventi un infermiera esperta della malattia e quindi, quando mi è stato chiesto di affiancare la dottoressa nell'assistenza ai pazienti fibrocistici, ho accettato di buon grado. Ho pensato che la mia esperienza potesse essere utile sia ai pazienti sia alla dottoressa che si accingeva a curarli. Siamo partite insieme con tutto l'entusiasmo che accompagna ogni nuova esperienza. Adesso, se torno indietro con la mente, mi rendo conto che in questi anni tanti aspetti dell'assistenza al paziente fibrocistico sono cambiati: dalla segregazione dei pazienti per microbiologia, all'attenzione allo stato nutrizionale, all'introduzione in commercio di nuovi farmaci per la cura della malattia, alla migliorata qualità delle cure nel suo complesso e in ultimo all'affiorare di problematiche legate all'allungarsi della vita media del paziente. E proprio su quest'ultimo aspetto la dottoressa mi ha proposto questa intervista. Da premettere che in un giovane centro le problematiche legate all'istituzione del centro stesso, la gestione dell'ambulatorio, dei ricoveri, delle cure a domicilio, la formazione specifica del fisioterapista, i rapporti con la farmacia, ecc. hanno portato via tutto il tempo disponibile. Non ci si è soffermati sul fatto che si curano contemporaneamente adulti e bambini e che forse gli adulti potrebbero avere altre esigenze non soddisfatte da un centro ad impostazione prevalentemente pediatrica. Eppure bisogna soffermarsi, perché in questi cinque anni abbiamo visto cambiare la tipologia dei pazienti. Le nuove diagnosi di forme atipiche o lievi di fibrosi cistica, l'aumento dell'aspettativa di vita, il numero maggiore di complicanze della malattia con l'avanzare dell'età, la riduzione delle diagnosi dei nuovi nati per screening, ha fatto sì che sempre più numerosi siano gli accessi al centro di pazienti adulti rispetto a quelli pediatrici. Affiora quindi la necessità di acquisire competenze diverse e di adeguare le capacità comunicative alla diversa tipologia di pazienti. All'inizio non lo notavo, ma adesso vedo il disagio del paziente adulto in una sala d'attesa, dove tutto parla di bambini. Essendo la dottoressa una pediatra che si interessa contemporaneamente anche di endocrinologia pediatrica, l'impostazione iniziale data al centro ha rispecchiato quella di un centro pediatrico. In sala d'attesa la maggioranza dei pazienti sono bambini, solo ogni tanto c'è un adulto. Ma i piccoli numeri del centro non permettono né una separazione di spazi né tantomeno l'assunzione di personale dedicato all'adulto. E' quindi compito del personale a disposizione acquisire competenze che permettano di adeguarsi alle diverse necessità dell'adulto. Ed in realtà attualmente gli sforzi del centro stanno andando in questa direzione. La dottoressa si sta adoperando per la creazione di

una rete di specialisti che sviluppino competenze specifiche e che si avvicinino al paziente fibrocistico non come paziente eccezionale bensì come consuetudine. Molta strada si dovrà ancora percorrere, perché, dove ci sono piccoli numeri, anche acquisire esperienza e professionalità comporta tempi più lunghi, ma è una strada necessaria, perché il nostro centro offra opportunità di cura per i pazienti di tutte le età.

Maria Teresa, adulta

All'età di 65 anni, per un quadro di broncopatia cronica asmatiforme e bronchiectasie bilaterali, vengo inviata da uno pneumologo al centro Fibrosi Cistica della mia regione per effettuare un test del sudore. Mi assale l'ansia per una malattia a me sconosciuta e ancora da diagnosticare. Figuratevi poi il mio stupore quando, arrivata in sala d'attesa, mi ritrovo circondata da soli bambini. Leggo sulla targa all'ingresso dell'ambulatorio il titolo di specializzazione del medico dal quale sono stata inviata: pediatra. Mi sorge il dubbio che ci possa essere stato un malinteso: dal pediatra io accompagno mio nipote. All'ingresso in ambulatorio la dottoressa comprende il mio imbarazzo e, prima ancora di iniziare a parlare di probabilità e eventuali quadri clinici di malattia, mi informa che il centro da lei diretto ha piccoli numeri e segue perciò adulti e bambini. Mi tranquillizza informandomi che, comunque, sebbene pediatra, ha fatto una formazione specifica e ha acquisito, anche se solo in parte, competenze per curare una tipologia di pazienti come quella degli adulti a lei prima sconosciuta. Poi, con il tono affabile e rassicurante di chi è abituata a lavorare con i bambini, mi parla della malattia Fibrosi Cistica, precisando comunque che ancora non c'è una diagnosi e che se anche ci sarà, sicuramente, vista l'età che ho raggiunto, si tratterà di una forma lieve o atipica. Arriva la risposta del test: è positivo. Lo ripeto e il risultato è confermato. Non la prendo così male. Almeno ho una diagnosi, dico a me stessa, e un medico che mi seguirà. Inizia così il mio rapporto con il centro Fibrosi Cistica.

Il disagio iniziale si è attenuato per l'instaurarsi di un rapporto di fiducia con il medico curante. Trovare bambini in sala di attesa diventa una consuetudine. Quando la dottoressa mi ha proposto questa intervista ho accettato con piacere: l'interesse a cosa pensano i pazienti su problematiche che riguardano la loro salute è veramente lodevole. Mi fa pensare che non siamo elemento passivo, come spesso succede, nel rapporto medico-paziente. Se c'è o meno l'esigenza di uno specialista o addirittura di un centro dedicato agli adulti credo che, vista la realtà regionale e i piccoli numeri del centro come quello in cui sono seguita, non ci sia la possibilità di avere un altro medico oltre quello già esistente, figuriamoci un altro centro. Ma le problematiche di un adulto sono diverse e più complesse di quelle di un bambino. Credo allora che il problema possa essere efficacemente risolto con la creazione di una rete di specialisti che collabori con la dottoressa su tematiche che riguardano più nello specifico la sfera degli adulti.

Se infatti in età pediatrica gli aspetti più peculiari della malattia sono di competenza del pediatra, nell'età adulta, complicanze sopraggiunte come quelle epatiche, nefrologiche, osteoarticolari necessitano della consulenza di specialisti del settore che comunque andrebbero formati sulle peculiarità di questi aspetti della malattia. Ho notato, infatti, che su

queste tematiche c'è abbastanza disinformazione da parte dello specialista dell'adulto e anche timore per mancata esperienza con la malattia e spesso accade che il problema e le decisioni ricadono sulla dottoressa. Sugli spazi credo invece che strutture separate ma comunque affiancate e non distanti, siano necessarie. Strutture separate perché il paziente adulto ha bisogno di spazi propri e camere di degenza riservate. Le problematiche dell'adulto con fibrosi cistica investono infatti settori della vita privata dove il rispetto della privacy è di fondamentale importanza. Affiancate perché si assicura in questo modo la presenza costante del medico curante di riferimento anche e soprattutto quando viene chiamato a consulenza lo specialista dell'adulto.

L'adulto presenta poi anche un quadro di malattia di maggiore gravità, e quindi sarebbe meglio che i bambini e i loro familiari siano, per quanto possibile, tutelati da questo aspetto di evoluzione della malattia.

Il Centro di Cerignola ha scelto di proporre invece vere interviste organizzate ad un paziente adulto e ad un genitore

Vito, adulto

1) *Vito, da adulto FC, credi che la tua Struttura di riferimento sia poco adeguata? E' giusto o no, secondo te, che vi siano anche strutture FC diverse per l'età pediatrica e per l'età adulta?*

La struttura di riferimento che mi segue non ha mai peccato di carenze o inadeguatezze verso le mie esigenze di paziente. Credo che la FC sia una patologia molto complessa da tantissimi punti di vista, e molto vasta nelle sue forme di manifestazioni, per cui credo che sia necessaria la presenza di Strutture FC per bambini e per adulti.

2) *C'è o no l'esigenza di un medico specialista per l'adulto?*

Con il passare degli anni, la ricerca della figura di un medico specialista in Fibrosi Cistica per l'adulto per me è diventata fondamentale. Crescendo, le esigenze cambiano ed improvvisamente ci si ritrova anche di fronte a nuove problematiche età-correlate: i disagi nell'inserimento delle terapie in un contesto scolastico; le difficoltà di curarsi e al tempo stesso di vivere durante il periodo adolescenziale; la sessualità; la vita matrimoniale; il lavoro che espone il paziente a rischi e problematiche di aggravamento della malattia; ecc. Sono tutti aspetti che a prima vista potrebbero sembrare insignificanti, ma che solo un medico specialista per adulto può in qualche modo comprendere, ma soprattutto prevedere e portare all'attenzione del paziente prima ancora che egli si ritrovi ad affrontarle. Da adulti, inoltre, si vive con più consapevolezza la cronicità e la gravità della patologia, per la maggiore aggressività dei germi o per una diversa risposta dell'organismo. Un medico non specialista per l'adulto non credo possa essere in grado di cogliere in tempo le avvisaglie di una malattia che avanza inesorabile.

3) *Su quali aree e tempi (clinici, sociali, ecc.) lo specialista dell'adulto dovrebbe operare con priorità?*

Credo sia difficile delineare aree ed intervalli temporali che definiscano il campo d'azione di uno specialista FC adulto. Il decorso della FC nei pazienti ha tratti e caratteristiche molto soggettive, così come l'aggravarsi della patologia può avvenire in modo lento e graduale o anche in modo brusco e violento. La dimensione ideale (e forse anche un po' utopica) potrebbe

essere quella di uno specialista per adulto, informato in tempo reale sulla condotta di vita e sulla malattia del suo paziente adulto. Sono fermamente convinto che il passaggio all'età adulta per il paziente comporti necessariamente un passaggio da gestione "oggettiva" delle cure ad una più "soggettiva". Il paziente bambino è un paziente che si affida in toto all'esperienza del proprio specialista, mentre quello adulto è un paziente che "conduce" lui stesso il medico, a causa dell'imprevedibilità della malattia e della vita stessa. Sulla base della mia esperienza, credo che gli interventi prioritari di uno specialista dell'adulto debbano quindi tener conto soprattutto dell'invecchiamento fisico precoce, a cui è soggetto il paziente, per ricercare cure adeguate a trattare in tempo le riacutizzazioni, cercando di non mettere ulteriormente a dura prova lo stato fisico del paziente stesso.

4) *Come sono state le tue esperienze di contatto e discussione con specialisti dell'adulto, sia per la FC, che per altri problemi clinici che ne hanno richiesto la consulenza?*

Per quanto mi riguarda ho trovato sempre la massima disponibilità nell'ascolto ed allo stesso tempo ho ricevuto consigli preziosissimi ogni qual volta ho dovuto affrontare problematiche, a volte anche non strettamente legate alla mia patologia di base. E' sempre stato un po' come sentirmi in famiglia.

5) *Cosa del Centro Pediatrico è irrinunciabile e perciò da riproporre in uno specialista ed in una struttura per adulti?*

Un Centro Pediatrico ha sicuramente bisogno di quella marcia in più a livello di presenza di personale che segue assiduamente il bambino. Questa è però una prerogativa che non può mancare anche nel centro adulti, vista la velocità con la quale aumentano le problematiche età-correlate. Il decorso clinico della Fibrosi Cistica nell'adulto è fatto di tanti alti e bassi che vanno presi tempestivamente, per cui la presenza di personale qualificato, non in numero esiguo, è importantissima, così come la possibilità di potersi rivolgere al proprio specialista o avere il suo parere in situazioni critiche, anche a distanza. Questo è possibile solo se uno specialista di FC si occupa solo di FC! La FC è una patologia che non può permettersi dispersione di forze! Tutti gli specialisti FC seguono tantissimi casi con estrema concentrazione e spesso, in periodi critici, le 24 ore non sono sufficienti per poterli seguire tutti contemporaneamente. Credo che un Centro pediatrico debba essere indispensabile in una struttura per adulti, e che anche in questa struttura composta non debba mancare una cucina adeguata che tenga conto della particolare esigenza nutrizionale del paziente con Fibrosi Cistica. Noi pazienti seguiamo un'alimentazione molto ricca e varia e a volte i periodi di degenza possono essere devastanti tanto da far perdere, dal punto di vista nutrizionale, quanto con fatica si è riusciti a portare avanti per mesi a casa. Avere la possibilità di una cucina che segua le indicazioni di fisioterapisti e nutrizionisti di reparto credo sia quel "quid" in più per affrontare il periodo di cure.

6) *Come dovrebbe avvenire il passaggio dalla Struttura Pediatrica a quella dell'adulto?*

Ripeto il mio punto di vista: non ci dovrebbe essere un passaggio dalla struttura pediatrica a quella dell'adulto, ma ci dovrebbe essere un unico centro specializzato e completo per curare i pazienti con FC. A mio avviso questo non recherebbe alcun disagio, piuttosto potrebbe essere incoraggiante per un



genitore di un paziente pediatrico FC incontrare degli adulti in reparto.

7) *Quali dovrebbero essere le cose che dovrebbero avere in comune le due strutture e/o i due specialisti (pediatra e "adultologo")?*

Le due figure (pediatra e "adultologo") oltre che esperti nell'espressione più completa della patologia dovrebbero interessarsi a come cambiano negli anni la qualità e lo stile di vita del paziente FC; dovrebbero quindi lavorare in squadra.

8) *Sei favorevole al Centro Unico ma diviso settorialmente (Pediatrico + Adulti nello stesso centro) o credi che il Centro Adulti debba essere completamente separato e distante da quello pediatrico?*

Per me è importante la divisione in settori senza separare completamente le Strutture. Più che di Strutture separate, io parlerei di un Centro di Fibrosi Cistica che accolga adulti e bambini FC in ambiti separati ma cooperanti. Sono convinto, infatti, che la collaborazione di personale specializzato nella cura dei bambini potrebbe completare, in esperienza e competenza, il personale specializzato nella cura per adulti e viceversa. Le figure presenti all'interno di un Centro di FC crescono e approfondiscono il loro sapere a contatto con il paziente, seguendo da vicino il suo percorso di cura, in ogni momento della vita.

Pina, genitore

1) *Da mamma di paziente FC, credi che la vostra Struttura di riferimento FC sia poco adeguata? E' giusto o no che vi siano anche strutture FC diverse per l'età pediatrica e per l'età adulta?*

La nostra struttura di riferimento attualmente è in fase di stallo in quanto il medico responsabile è andato in pensione la scorsa estate ed ora un solo medico strutturato, esperto in FC, si occupa di gestire i ricoveri, i day hospital e le emergenze; senza dubbio è un carico di lavoro "sfiancante" per una sola persona, per quanto professionalmente capace. Da tempo si attende l'arrivo di nuove figure professionali che possano affiancare la dottoressa attualmente in servizio ma i tempi della politica non coincidono con i tempi della patologia! Credo fermamente che sia necessario avere strutture competenti per l'età pediatrica e per l'età adulta in FC. Il nostro reparto di Cerignola non presenta una divisione netta tra pazienti pediatrici ed adulti, ma in una unica struttura accoglie entrambi, seguiti dalla stessa equipe medica e paramedica. Ad un centro eccellente dal punto di vista strutturale – quale è il reparto nuovo di Cerignola, dotato di ogni comfort – non corrisponde purtroppo un adeguato organico, sottostimato per numero, se rapportato ai pazienti trattati.

2) *C'è o no l'esigenza di un medico specialista per l'adulto?*

La presenza di un medico dell'adulto nella cura della fibrosi cistica si rende necessaria per vari motivi. Il primo è senza dubbio quello della formazione: un medico pediatra spesso non ha la stessa preparazione di un medico per l'adulto nell'affrontare il dialogo diretto con il paziente, abituato com'è a dialogare con le figure genitoriali. Credo che in una patologia cronica degenerativa come la fibrosi cistica anche il medico pediatra debba iniziare a responsabilizzare il paziente fin dalla più tenera età, iniziando per gradi un processo di distacco dalle cure genitoriali con modi e tempi propri della capacità di comprensione del bambino. Un'abitudine quotidiana alle

cure non delegata, ma gestita in prima persona, abituerà il piccolo paziente ad una prassi che verrà poi naturale attuare nel tempo. Il piccolo deve essere abituato e deve prendere consapevolezza, oltre che maturare l'accettazione della sua patologia.

3) *Su quali aree e temi (clinici, sociali, ecc.) lo specialista dell'adulto dovrebbe operare con priorità?*

Il medico dell'adulto dovrebbe avere una maggiore capacità di confrontarsi con domande e questioni tipiche della vita adulta. Mia figlia si interroga sulla possibilità o meno di percorrere la strada di una gravidanza o di scegliere approcci terapeutici più o meno invasivi, fino a questioni più pesanti ed emotivamente coinvolgenti, come l'affrontare da sola il periodo terminale della sua vita. Domande che spesso tutt'oggi non hanno possibilità di esplicitazione proprio per l'assenza nei Centri FC di personale preparato a relazionarsi con pazienti adulti. L'aspetto sociale della patologia non ha, quindi, minor importanza dell'aspetto clinico. La capacità del medico di indirizzare il paziente e la sua famiglia ad una buona socializzazione ed accettazione della malattia, non può che avere delle ricadute positive sulla storia clinica del paziente e sulla sua famiglia.

4) *In qualità di mamma, come sono state le tue esperienze di contatto e discussione con specialisti dell'adulto, sia per la FC, che per altri problemi clinici che ne hanno richiesto la consulenza?*

Se ripenso alla storia clinica di mia figlia, negli ultimi quindici anni una serie di complicanze ci hanno costrette ad una trafila di consulenze con medici dell'adulto. La difficoltà maggiore è stata individuare figure professionali per cui la Fibrosi Cistica non fosse una patologia sconosciuta. Il più delle volte la conoscenza si basava su poche nozioni cattedratiche ed era evidente la difficoltà di stabilire diagnosi ed approcci terapeutici che non entrassero in contrasto con la patologia stessa. Spesso si giungeva ad un buon risultato soltanto dopo un lungo peregrinare tra specialisti; da qui la necessità di formare e di fidelizzare figure professionali quali ginecologo, andrologo, reumatologo, nefrologo, otorino, chirurgo - giusto per dirne alcuni - che siano referenti fissi per i medici FC.

5) *Cosa del Centro Pediatrico è irrinunciabile e perciò da riproporre in uno specialista ed in una struttura per gli adulti?*

I punti di forza di un buon Centro Pediatrico FC sono la capacità di lavorare in equipe ed in un ambiente multidisciplinare, di relazionarsi con i pazienti e con i genitori in un ambiente familiare, e non meno importante la capacità di lavorare in modo empatico da parte del personale paramedico. Aspetti che considero essere irrinunciabili anche in un centro adulti, in quanto la patologia nella maggior parte dei casi, in età adulta, comporta un vissuto di sofferenza e dolore e si associa ad una più incalzata frequentazione degli ambienti ospedalieri.

6) *Come dovrebbe avvenire il passaggio dalla Struttura Pediatrica a quella dell'Adulto, secondo il punto di vista di un genitore?*

A mio avviso, il passaggio dal Centro pediatrico a quello dell'adulto è il momento che la maggior parte dei pazienti e delle loro famiglie temono, soprattutto laddove ci siano realtà strutturali divise. Lasciare figure professionali conosciute da tempo che conoscono la storia clinica dei propri figli, con i quali si è stabilito un rapporto di fiducia e di conoscenza, può essere difficile da accettare, soprattutto per un genitore,

oltre che per il paziente. Un passaggio graduale, con un affiancamento tra specialisti medici sarebbe auspicabile, in modo da evitare che il paziente avverta la sensazione di “abbandono” ma percepisca, invece, il passaggio dal pediatrico all’adulto come un naturale percorso di crescita, una “promozione”, ed il raggiungimento di una nuova tappa nella sua vita.

7) *Quali dovrebbero essere le cose che dovrebbero avere in comune le due strutture e/o i due specialisti (pediatra e “adultologo”)?*

Indispensabile, e nel reparto pediatrico e nell’adulto, è la presenza di figure professionali competenti ed empatiche, in grado di interloquire ai bisogni del paziente e della sua famiglia; di fornire un giusto supporto psicologico e clinico, ai pazienti, ma anche un importante supporto psicologico ai familiari. Il tempo delle cure, infatti, non è fatto spesso solo di flebo e di somministrazione di pillole, ma anche di capacità di relazionarsi emotivamente, di tranquillizzare e di ascoltare. Se ripenso alla mia bambina FC, rivedo infermieri e medici capaci di dialogare con lei, nei modi e tempi consoni al suo stato d’animo. Sono stati il bene più prezioso ricevuto e che ha permesso a lei, e a noi genitori, di crescere affrontando sfide e momenti difficili, come tutti i pazienti FC, ma con quella serenità e quella grinta in più, che nessuno pensa di avere quando si affaccia al mondo della Fibrosi Cistica. Crescere senza spaventarsi di quello che riserva il futuro; vivere serenamente, senza la paura di invecchiare; è il modo più giusto di affrontare da vincente la FC, indipendentemente dalle condizioni cliniche personali.

8) *Tu che hai conosciuto diverse realtà in Italia, che si occupano di FC, come metteresti a confronto l’esperienza nel Centro*

esclusivamente Pediatrico con quella nel centro unico, in un Ospedale multidisciplinare, come quello di Cerignola?

La mia esperienza di mamma in un centro esclusivamente pediatrico è stata buona, finché non c’è stata la necessità di effettuare consulenze di specialisti dell’adulto. La difficoltà di reperire figure professionali che conoscessero la patologia e soprattutto potersi confrontare con i medici curanti FC, è stato un altro problema non di lieve conto, essendo le due strutture ubicate in plessi diversi. Nel centro in cui mia figlia è seguita attualmente, questo problema non si pone, trattandosi di una struttura multidisciplinare in cui vi è la possibilità di dialogo tra medici FC e specialisti, ma soprattutto la possibilità per il paziente, e per la sua famiglia, di poter essere seguiti direttamente dallo specialista.

9) *Sei favorevole al Centro Unico ma diviso settorialmente (Pediatrico + Adulti nello stesso centro) o credi che il Centro Adulti debba essere completamente separato e distante da quello pediatrico?*

Sono favorevole ad un centro unico nella stessa struttura, ma diviso settorialmente tra pediatrico ed adulto, in quanto sarebbe il modo migliore per non disperdere una rete di competenze e di conoscenza, venutasi a creare nel tempo, per ogni singolo paziente, garantendo così ad ognuno dei pazienti, ed alle famiglie, livelli di assistenza migliori per l’età. Ciò permetterebbe anche di comprendere meglio l’evoluzione della patologia e fornirebbe un valido aiuto ad entrambi i medici, sia pediatrici che adulti.



L'ESPERIENZA DEL TRAPIANTO BIPOLMONARE

Riporta le seguenti caratteristiche di ciascuno dei pazienti inclusi in lista d'attesa per il trapianto bipolmonare negli anni 2010-11-12-13-14: a) numero dei pazienti con FC in carico nell'anno; b) età (anni e decimi) al momento dell'inserimento in lista; c) sesso; d) controindicazioni relative ed assolute presenti (fare riferimento alla Tabella) al momento dell'inserimento in lista d'attesa; e) indica i tre criteri prioritari che ti hanno spinto a considerare l'opzione del trapianto per il paziente considerato; f) Centro Trapianti che ha dato l'idoneità all'inserimento in lista d'attesa; e) età (anni e decimi) del trapianto (ne = non eseguito); g) età (anni e decimi) del decesso (no = non deceduto); h) età (anni e decimi) dell'inserimento in lista d'urgenza (intubazione e/o ECMO) (no = non uso della lista d'urgenza); i) sopravvivenza a 3 mesi dopo il trapianto (si/no); l) sopravvivenza a 1 anno (si/no). Ti chiedo di produrre una Tabella con i dati richiesti per ciascun paziente per ciascuno dei 5 anni considerati.

Commenta il caso dei decessi avvenuti in lista d'attesa e di quelli avvenuti entro il primo anno dopo il trapianto. Illustra brevemente il vostro protocollo di trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica.

TABLE 2: Contraindications to LTX.

(a) Absolute contraindications to LTX

- (i) Malignant diseases in the past 2 years
- (ii) Untreatable severe dysfunction of another important organ system (heart, liver, and kidney) not amenable to surgical correction/combined TX
- (iii) Chronic, incurable extrapulmonary infection
- (iv) Severe deformations of chest and spine
- (v) Severe or symptomatic osteoporosis
- (vi) Lack of adherence to therapy
- (vii) Untreatable mental disorders combined with lack of cooperation
- (viii) Addictive disorder currently or during the past 6 months (tobacco and alcohol addiction, substance abuse)

(b) Relative contraindications to LTX

- (i) Age > 65 years
- (ii) Critical/unstable clinical situation
- (iii) Seriously limited functional status without potential for rehabilitation
- (iv) Colonisation with *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* and *Mycobacteria abscessus*
- (v) Diseases not optimally treated (e.g., arterial hypertension, diabetes mellitus, GERD, osteoporosis, and coronary heart disease)

Pulmonary Medicine
Volume 2014, Article ID 621342, 22 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/621342>

Nel periodo 1990 – 2015 sono stati inseriti in lista per il primo trapianto 50 pazienti e 43 pazienti sono stati trapiantati. 7 pazienti non sono stati trapiantati, di questi 5 sono deceduti e 2 sono in lista d'attesa (uno da 6 anni a Bergamo e uno da 5 a Torino). Un solo paziente è stato inserito in lista per un secondo trapianto e lo ha effettuato. La situazione nel periodo 2010-2014 è riportata nelle seguenti tabelle: i pazienti inseriti in lista d'attesa sono stati in totale 13, che rappresentano una percentuale variabile da 0 a 1.7%/anno sul totale della casistica considerata in ciascuno di questi anni.

anno lista	n° FC in carico	inseriti in lista
2010	230	4 (1.7%)
2011	240	3 (1.25%)
2012	220	4 (1.8%)
2013	230	2 (0.9%)
2014	225	0 (0.0%)
	totale	13

Le caratteristiche dei pazienti inclusi in lista negli anni considerati erano le seguenti:

2010

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	13.3	-	IRC, ID	BG	14.2	-	-	0.9	si	si
F	13.3 [#]	-	IRC, ID	BG	-	-	-	-	-	-
F	44.9 [#]	-	IRC, ID	TO	-	-	-	-	-	-
F	39.3	-	IRC, ID	PV-TO ^{°°}	40.7	-	40.6	1.4	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto; °°: inserita in lista a PV per 1 anno e poi a Torino

2011

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	24.2	-	IRC, PNX	TO	24.2	-	24.2	0.0	si	si
M	13.1	-	IRC	BG	13.8	-	13,8	0,7	si	si
F	10.5	-	IRC	BG	10.9	11.0	10.9	0.4	no	no

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; PNX: il pneumotorace intrattabile ha accelerato le procedure già in corso per l'immissione in lista; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

2012

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	16.6	instabile	IRC	TO	16.9	19.8	16.9	0.3	si	si
F	21.0	-	IRC	Esterio [°]	22.0	-	-	1.0	si	si
F ^{°°}	23.7	-	IRC	BG	24.0	-	24.0	0.3	si	si
F	23.3	-	IRC	MI	23.9	-	-	0.6	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; E: emottisi che richiedono embolizzazioni ripetute; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto; °: trapiantata a Marsiglia; °°: segnalata 1 anno prima ma non inserita in Lista Trapianti per la concomitante grave epatopatia

2013

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	32.9	instabile	IRC	MI	32.9	-	32.9	0.1	si	si
F	44.2	-	IRC	MI	45.0	-	-	0.8	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

2014

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

Le considerazioni seguenti fanno riferimento all'esperienza del trapianto polmonare dal 2010 al 2014: dei 13 pazienti inseriti in lista II sono stati trapiantati, di cui 7 in urgenza.

La mortalità nella lista d'attesa a 3 anni (incidenza cumulativa) è del 0%. Il tempo d'attesa medio è stato di 17 mesi, includendo anche i due pazienti, inclusi nel 2010 e che aspettano il trapianto da più di 5 anni.

La sopravvivenza a 12 mesi calcolata su tutti i pazienti trapiantati è superiore al 90%. Un solo paziente, infatti, è deceduto: una bambina di 11 anni, arrivata al trapianto dopo un anno di lista d'attesa e in urgenza nelle ultime due settimane (ECMO). E' deceduta dopo 2 mesi per esiti di complicanze chirurgiche associate all'intervento.

Fra i pazienti inseriti in lista tra il 2010 e il 2014 in 7 casi è stata richiesta l'urgenza e tutti sono stati trapiantati. Dei pazienti inseriti in lista d'attesa d'urgenza 3/7 sono entrati direttamente in urgenza, pur essendo già in corso la valutazione per il trapianto, in collaborazione con il Centro trapianti di riferimento: uno ha presentato un pneumotorace massivo, uno presentava un grave quadro di epatopatia per cui era in via di valutazione l'iscrizione in lista per doppio trapianto fegato polmoni, uno ha presentato un improvviso e non atteso decadimento della condizione respiratoria.

Per quanto riguarda il trattamento dell'insufficienza respiratoria si utilizza l'ossigeno-terapia long term se SatO2 è inferiore al 90%, mentre l'uso della NIV è riservato all'incremento della PCO2.

Laura Minicucci – Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Liguria, Genova
(lauraminicucci@ospedale-gaslini.ge.it)

Le tabelle analizzano soltanto i pz inseriti in lista per il primo trapianto polmonare nel periodo 2010-2014, che rappresentano un totale di 14 pazienti con una percentuale variabile dallo 0.5% al 3%/anno sul totale della casistica considerata.

anno lista	n° FC in carico	inseriti in lista
2010	197	6 (3.0%)
2011	205	2 (1.0%)
2012	211	1 (0.5%)
2013	206	2 (1.0%)
2014	212	3 (1.4%)
	totale	14

Abbiamo preferito non indicare i Centri Trapianti, ai quali sono stati proposti i pazienti. Tutte le altre variabili richieste sono state riportate. Le caratteristiche dei pazienti inclusi in lista negli anni considerati erano le seguenti:

2010

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	31.7	-	ID, IRC, CFLD°		32.7	32.9	-	1.0	no	no
F	33.8	-	ID, IRC		36.9	-	-	3.1	si	si
F	17.2	-	ID, IRC		17.7	-	-	0.5	si	si
F	33.6	-	ID, IRC, PNX		-	35.0	35.0	1.4 [¶]	-	-
M	16.7	-	ID, IRC		-	16.8	-	0.1 [¶]	-	-
F	29.7	-	ID, IRC		-	30.2	-	0.5 [¶]	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto; PNX: episodio/episodi di pneumotorace; CFLD: malattia epatica correlata a FC con cirrosi e senza ipertensione

2011

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	42.7	Bc	ID, IRC		-	43.7	-	1.0 [¶]	-	-
M	26.8	-	ID, IRC		-	28.0	-	1.2 [¶]	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

2012

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	29.6	-	ID, IRC		29.8	-	29.8	0.2	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobatteria abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

2013

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	42.7	-	ID, IRC		45.1	-	-	2.4	si	-
F	33.2	-	ID, IRC, PNx		35.7	-	35.7	2.5	si	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobatteria abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto; PNx: uno o più episodi di pneumotorace

2014

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	33.7	-	ID, IRC, PNx CFLD°		-	33.9	33.7	0.2¶	-	-
F	20.2#	-	FEV, IRC°°		-	-	-	-	-	-
M	29.7#	-	FEV, IRC		-	-	-	-	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobatteria abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto; PNx: uno o più episodi di pneumotorace; °: cirrosi epatica con ipertensione portale inserito in lista per doppio trapianto, bipolmonare ed epatico; °°: riciede ossigenoterapia continua.

Negli anni 2010-2014 i pazienti inseriti in lista per il primo trapianto polmonare sono stati 14 (di cui 13 adulti ed 1 di età inferiore ai 18 anni): di questi 6 sono stati trapiantati, 4 con carattere d'urgenza, 6 sono deceduti in lista d'attesa e 2 sono tutt'ora in lista di trapianto al 18.02.2016. Dei 6 trapiantati 1 è deceduto dopo 3 mesi, 1 è stata sottoposta al II trapianto di polmone, 4 sono vivi ad 1 anno dal trapianto. La durata media della lista d'attesa è di 1.2 anni; per i pazienti deceduti l'attesa media in lista è stata 0.7 anni, il tempo di attesa medio per i pazienti trapiantati è stato invece di 1.6 anni.

Per quanto riguarda il trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica il comportamento del Nostro Centro è quello di eseguire il monitoraggio delle saturazioni ad ogni paziente durante la visita ambulatoriale e/o durante il ricovero, al fine di rilevare precoci variazioni della saturazione che ci inducono ad eseguire una emogasanalisi sulla base del quale scegliamo se avviare un trattamento con ossigeno terapia o, in caso di incremento della CO2 o un aumento dei lattati, un trattamento con la NIV.

Simona Cristadoro - Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Sicilia, Messina
(cristadoros@gmail.com)

Le tabelle analizzano soltanto i pazienti inseriti in lista per il primo trapianto polmonare nel periodo 2010 – 2014. I dati di seguito riportati sono aggiornati al marzo 2016 e riguardano solo i soggetti considerati. E' stata inserita anche la Tabella relativa al 2015, che include 6 soggetti inseriti in lista d'attesa, di cui 5 attualmente in lista d'attesa ed 1 trapiantato con successo ma con un follow-up post-trapianto inferiore ai 3 mesi: questi soggetti sono comunque riportati, come esperienza del Centro, anche se non vanno considerati nella valutazione complessiva del quinquennio.

Negli anni 2010 – 2014 i pazienti inseriti in lista per primo trapianto sono stati 8, che corrispondono ad una percentuale variabile dallo 0.0 al 4.1%/anno dei soggetti in carico negli anni considerati.

anno lista	n° FC in carico	inseriti in lista
2010	109	1 (0.9%)
2011	121	5 (4.1%)
2012	131	1 (0.8%)
2013	135	1 (0.7%)
2014	139	0 (0.0%)
	totale	8

Le caratteristiche dei pazienti inclusi in lista negli anni considerati erano le seguenti:

2010

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	39,7	-	IRC, ID	TO	41	-	-	1.3	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

2011

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	24.0	-	IRC, ID	TO	25.2	-	-	1.2	si	si
F	35.0	-	IRC, ID	TO	36.0	-	-	1.0	si	si
M	35.2	-	IRC	TO	36.6	-	-	1.4	si	si
F	34.0	-	IRC	TO	35.6	-	35.6	1.6	si	si
F	38.0	Bc	IRC, ID	TO	-	38,7¶	-	0.7¶	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

2012

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	22.0	-	IRC, PNX	TO	23.6	-	-	1.6	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa

(anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto; PNX: episodi ripetuti e bilaterali di pneumotorace (5 a sx, 4 a dx, 1 bilaterale)

2013

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	37.6	-	FEV, IRC, ID	TO	39.8	-	-	2.2	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < al 30% predetto

2014

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Bm: Burkholderia multivorans; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

2015

Sex	Età lista (* #)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (* #)	Età Exitus (* #)	Età Urgenza (* #)	Durata lista (* \$)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	34.7	-	IRC, ID	TO	35.1	-	-	0.4	si ^{oo}	-
F	57.9 [#]	-	IRC, ID	TO	-	-	-	-	-	-
F	37.2 [#]	-	ID, IRC	TO	-	-	-	-	-	-
F	39.8 [#]	-	IRC, ID	TO	-	-	-	-	-	-
M	25.0 [#]	-	IRC, ID	TO	-	-	-	-	-	-
F	25.0 [#]	-	IRA, IRC, ID, CFLD	TO	-	-	-	-	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; \$: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Bm: Burkholderia multivorans; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; fEV: FEV1 < 30% predetto; CFLD: cirrosi epatica senza ipertensione portale e senza indicazione al trapianto epatico; °°: survival a 30 gg dal trapianto, eseguito recentemente

L'esperienza in ambito di trapianto bi-polmonare per il Centro Fibrosi Cistica Adulti di Torino risale al 1997: tutt'oggi quel paziente è in vita all'età di 57 anni, seppur con le criticità legate alla terapia immunosoppressiva a lungo termine e la progressiva compromissione della funzione respiratoria per bronchiolite da rigetto cronico (FEV1 attuale 35%, quadro di ipertensione arteriosa sistemica, insufficienza renale moderata; mieloma multiplo in attuale remissione dopo trattamento chemioterapico).

La nostra analisi considera pertanto anche quegli anni e ciò è stato importante per la valutazione dei dati relativi all'ultimo quinquennio.

Per maggior accuratezza dell'analisi statistica il periodo antecedente al 2010, è stato considerato suddiviso temporalmente in tre blocchi: 1997-2000, 2000-2004, 2005-2009.

Nel periodo 1997 - 2009 sono stati inseriti in lista per trapianto bipolmonare 14 pazienti, con "picco" negli anni 1998 e 1999 in cui ne sono stati inseriti la metà. Nessuno presentava controindicazioni assolute al trapianto, ma 6/14 (4,6%) erano cronicamente infetti da B. cepacia e 2/14 (1,4%) avevano infezione respiratoria da M. abscessus. Per quanto riguarda i dati sulla sopravvivenza, 11/14 (78,5%) erano vivi a 3 mesi dall'intervento, 9/13 (69,2%) a 12 mesi. I 2 decessi a meno di 3 mesi dall'atto operatorio sono stati entrambi legati a complicanza chirurgica (complicanza emorragica in seconda giornata nel 1999, sindrome da riperfusion in prima giornata nel 2005); la sepsi da B. Cepacia è stata causa dell'exitus in due casi a 5 e 6 mesi dal trapianto (2005-2006). La polmonite virale da Herpes simplex è stata causa dell'exitus della paziente deceduta nel 2007 a 9 mesi dal trapianto. Uno solo è stato il decesso in lista, a 12 mesi dall'inserimento, per sepsi da B. Cepacia in un paziente di 36 anni (exitus nel 2006). Tutti gli altri trapiantati nella casistica 1997-2009 sono in vita.

Scomponendo il periodo 1997-2009 nei tre blocchi temporali come descritto in precedenza, il primo dato che emerge è il progressivo allungarsi del tempo d'attesa. Se negli anni 1997-2000 la media d'attesa era di 0,33 mesi, dieci anni dopo (2005-2009) un paziente inserito in lista per trapianto bi-polmonare attendeva circa un anno (1,07 anni). Questo ha imposto negli anni successivi numerose riflessioni e valutazioni pratiche circa il timing per la valutazione e l'inserimento in lista.

Nel periodo 2010 - 2014 sono stati inseriti in lista per trapianto bipolmonare 8 pazienti, di cui solo uno presentava una controindicazione relativa rappresentata dall'infezione da B. Cenocepacia, responsabile del decesso in lista, a 10 mesi di attesa (F, exitus a 38 anni) nel 2011.

Il tempo medio in lista nel 2010-2014 è stato di 1,47 anni, con tempo massimo di attesa di 2,2 anni per un paziente inserito in lista nel 2012. Dei trapiantati in questo periodo tutti sono sopravvissuti a 12 mesi dal trapianto e sono tutt'ora vivi (età media al trapianto 33,91 anni, range 25,2 - 41,0).

I due problemi principali che hanno portato al trapianto sono stati l'insufficienza respiratoria cronica e le infezioni respiratorie di difficile controllo. Nel 2012 in un caso l'indicazione principale è stata il ripetersi di pneumotorace spontaneo anche bilaterale (4 episodi destra, 5 sinistra, 1 bilaterale).

Nel 2010 è stato eseguito su un soggetto di 30 anni dopo tempo di attesa di 1,5 anni il trapianto combinato doppio polmone - fegato (il primo in tale senso da parte delle equipe trapiantologiche di Torino) a causa di ipertensione portale, caratterizzato da splenomegalia-ipersplenismo trattata con TIPS e complicata durante il tempo in lista da trombosi portale trattata con anticoagulanti orali (il FEVI era 50% all'inserimento in lista e 35% al trapianto). Il paziente è ad oggi vivo in assenza di complicanze di rilievo.

Nella nostra casistica solo un caso, nel 2013, è stato urgentizzato in lista (attesa di 1,6 anni; F, età 34,5 anni) dopo trattamento in ECMO per insufficienza respiratoria ipercapnica non più responsiva a trattamento non invasivo (ventilazione non invasiva 24h in terapia intensiva). Nessun paziente in lista è stato trattato con intubazione e ventilazione invasiva preintervento.

Nel corso del 2014 l'infezione respiratoria da B. cenocepacia totiresistente è stato considerato criterio di esclusione dalla possibilità di trapianto e conseguentemente un paziente con indicazione è stato considerato non idoneo.

A completamento della casistica riportiamo che nel corso del 2015 sono stati inseriti in lista per trapianto bipolmonare 6 pazienti, di cui uno trapiantato a 35 anni a soli 4 mesi di attesa, mentre 5 restano in lista attiva (età media 35,8 anni, range 25-57,9).

Il centro trapianto di riferimento è quello dell'ospedale San Giovanni Battista di Torino del complesso Città della Salute che dal 2011 è in grado di gestire il ricondizionamento degli organi (una sola paziente è stata trapiantata nel 2005 presso il centro di Pavia). In nessun caso è stato necessario considerare un ritrapianto.

Nell'ultimo quinquennio l'inserimento della ventilazione non invasiva avviene più precocemente, sulla base anche di modesta ipercapnia notturna, dopo riacutizzazione con ipercapnia all'esordio, anche se normalizzata alla risoluzione; viene proposto inoltre un trattamento aggressivo della malnutrizione con supporto invasivo parenterale o enterale.

Nell'ottica di preparare il paziente ed il contesto familiare al percorso trapianto la discussione avviene negli ultimi anni più precocemente, anche molti mesi prima del possibile inserimento in lista, e viene proposta la crioconservazione degli spermatozoi.

In considerazione dell'opzione trapianto e del tempo di sopravvivenza post trapianto anche i protocolli di gestione dell'osteoporosi sono stati modificati nel tempo.

Alla luce dell'aumentato rischio oncologico, la decisione di screenare per neoplasie del tratto gastrointestinale viene avviata precocemente, prima che la compromissione funzionale respiratoria e/o l'insufficienza respiratoria controindichino accertamenti invasivi quali la gastroscopia e la colonscopia.

Nessun paziente ha affrontato ad ora l'iter genitorialità nel post-trapianto. Nel 2004 un paziente con infezione da B. cenocepacia ha intrapreso consapevolmente l'iter per la paternità "assistita" quasi in concomitanza con l'inserimento in lista ed è deceduto per sepsi a 4 mesi dall'intervento, quando i figli gemelli avevano pochi mesi. Una delle pazienti trapiantate a 41 anni nel 2010 era madre di un bambino di 8 anni; all'inizio del 2016 è stato trapiantato un paziente di 34 anni, padre da tre anni.

Se nella gestione pre-trapianto l'esperienza del centro FC è fondamentale, è anche vero che il paziente trapiantato ha caratteristiche del tutto "nuove", ed alcuni follow-up e complicanze peculiari, basti pensare alla gestione della terapia immunosoppressiva, alle biopsie polmonari transbronchiali per la diagnosi del rigetto o alle stenosi bronchiali, la cui gestione deve avvenire in centri specializzati. Indispensabile è che il centro trapianti abbia un percorso di follow-up e presa in carico per il paziente trapiantato unitamente al quale il centro FC deve collaborare e arricchire la gestione con le competenze specifiche. Il "vero" pericolo per il paziente trapiantato è la mancata presa in carico da parte di personale esperto.

Carlotta Biglia, Cristina Bena, Sara Demichelis, Fabio Traversa, Carlo Albera, Barbara Messori – Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Piemonte e Valle d'Aosta – Centro Adulti, Orbassano (TO)
(barbara.messori@gmail.com - fibrosi.cistica@sanluigi.piemonte.it)



Le tabelle analizzano soltanto i pazienti inseriti in lista per il primo trapianto polmonare nel periodo 2010 – 2014.

Negli anni 2010 – 2014 i pazienti inseriti in lista per trapianto di polmone sono stati 15, con una percentuale variabile dallo 0.4 al 2.2% della casistica complessiva considerata nell'anno. A questi si aggiungono 16 pazienti provenienti dal Centro Fibrosi Cistica pediatrico di Milano e 6 pazienti adulti provenienti da altri Centri per effettuare il Trapianto presso il nostro polo, per un totale di 39 pazienti sottoposti a trapianto polmonare. I 22 pazienti provenienti da Milano-Centro Pediatrico ed altri Centri non sono stati considerati ed inseriti nelle Tabelle.

anno lista	n° FC in carico	inseriti in lista
2010	204	1 (0.4 %)
2011	206	4 (1.9%)
2012	234	2 (0.8%)
2013	268	6 (2.2%)
2014	282	2 (0.7%)
	totale	15

Le caratteristiche dei pazienti inclusi in lista negli anni considerati erano le seguenti:

2010

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	37.6	HCV, M	ID, IRC,	MI	-	38.1	-	0.5 [¶]	-	-

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobatteri abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto; HCV: positività HCV

2011

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	39.8	-	ID	MI	40.5	-	-	0.7	si	si
M	43.4	-	ID, IRC, IRA	MI	45.2	-	-	1.8	si	si
F	34.4	M	ID, IRA	MI	34.4	-	34.4	0.0	si	si
F	24.7	HCV, EB, Sa	ID, IRC	MI	26.8	-	-	2.1	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobatteri abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto; HCV: positività HCV; EB: Esofago di Barrett; Sa: infezione cronica da Scodosporium apiospermum

2012

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
F	37.0	-	ID, IRC	MI	37.4	-	-	0.4	si	si
M	44.9	-	ID, IRC	MI	46.4	-	-	1.5	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni

e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

2013

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	36.3	-	IRC, ID	MI	37.3	-	-	1.0	si	si
F	51.0	-	ID, IRC	MI	52.7	-	-	1.7	si	si
M	36.0	-	ID, IRC, IRA	MI	36.2	-	-	0.2	si	si
M	40.2	-	ID, IRC, IRA	MI	40.7	-	-	0.5	si	si
M	43.4	M	IRA, ID	MI	43.4	-	43.4	0.0	si	si
F	36.1	HCV	ID, IRA, IRC	MI	37.0	-	-	0.9	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

2014

Sex	Età lista (*) (#)	Controind	Indicazioni	Centro Trap.	Età trap. (*)	Età Exitus (*)	Età Urgenza (*)	Durata lista (*) (§)	Survival dopo TP	
									3 m	12 m
M	32.0	M	ID, IRA, IRC	MI	32.4	-	-	0.4	si	si
M	35.8	-	IRA, ID	MI	36.0	-	36	0.2	si	si

*: anni e decimi; #: il simbolo indica che il soggetto è ancora in attesa alla data di elaborazione dei dati; §: durata della lista d'attesa (anni e decimi) fino al trapianto o al decesso, se questo avviene prima del trapianto; questo ultimo caso è indicato dal simbolo ¶ in apice; Bc: Burkholderia cenocepacia; Bg: Burkholderia gladioli; Ma: Micobattere abscessus; M: malnutrizione severa; IRC: insufficienza respiratoria cronica; IRA: almeno un episodio di insufficienza respiratoria acuta; ID: infezione polmonare cronica a difficile controllo con elevate richieste di antibiotico; FEV: FEV1 < 30% predetto

Come si può osservare dalle tabelle, l'unica controindicazione presente al momento dell'inserimento in lista di attesa di Trapianto di polmone, è stata la malnutrizione che in realtà si attestava sul limite inferiore del BMI richiesto (17). Per tale motivo sono state adottate misure volte a risolvere il problema (nutrizione parenterale, integratori calorici).

Altre controindicazioni relative descritte in tabella erano presenti al momento dell'inserimento in lista d'attesa di trapianto (es. positività degli Ab anti-HCV, esofago di Barrett, infezione cronica da Scedosporium apiospermum).

La media del tempo in lista di attesa è stata di 0.8 (anni e decimi).

3 pazienti hanno usufruito della tecnica di ricondizionamento dei polmoni del donatore (EVLP) con successo (21%); uno solo di questi era in lista d'attesa urgente ed in ECMO.

3 pazienti sono stati trapiantati in regime di urgenza (21%) utilizzando ECMO come bridge al trapianto; in due di questi casi la caratteristica di urgenza è stata attribuita subito dopo l'inserimento in lista d'attesa per trapianto e nel terzo caso dopo 2 mesi dall'inserimento in lista.

Nella nostra casistica considerata negli anni 2010-2014 non vi sono stati decessi in lista di attesa.

La sopravvivenza mediana dei pazienti (calcolata sul numero totale di pazienti sottoposti a trapianto dal 2009 al 2015) è di 68 mesi, con un intervallo di confidenza compreso tra i 59 e i 76 mesi. La mortalità a 1 anno dal trapianto è stata pari a 0% e tutti i pazienti inclusi nelle tabelle sono al momento vivi.

Maria Pappalettera, Giovanna Pizzamiglio - Centro Regionale di riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Lombardia - UOS Fibrosi Cistica dell'Adulto, U.O. Broncopneumologia, Milano (fcdultimilano@gmail.com)

SAPER FARE



UTILIZZO DEI TEST GRAFICI NELLA PRATICA PSICOLOGICA CLINICA CON I PICCOLI PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA

I test grafici sono strumenti largamente utilizzati nella pratica professionale dello psicologo grazie alla semplicità delle procedure di somministrazione e l'estrema praticità dei materiali da utilizzare.

Nella psicologia clinica infantile, in particolare, le tecniche grafiche aiutano i bambini ad esprimere attraverso il disegno le proprie sensazioni, emozioni, tratti di personalità, conflitti, paure, desideri, che altrimenti difficilmente sarebbero in grado di riconoscere e raccontare.

Per noi psicologi, che abbiamo il compito di sostenere ed aiutare i piccoli pazienti affetti da Fibrosi Cistica, è molto importante poter contare su strumenti di valutazione che ci aiutino a meglio individuare in loro le aree di difficoltà e di disagio relative alla malattia. Il disegno diventa così uno strumento prezioso ai fini psicodiagnostici che aiuta il bambino a narrare le proprie percezioni ed emozioni esprimendo, quando crea, tutto quello che ha in sé.

Ancor prima di disegnare gli oggetti, i bambini imparano a disegnare gli "omini" che rappresentano la concezione che il bambino ha di se stesso, del suo schema corporeo e, in senso più ampio, la proiezione della propria esistenza. I bambini affetti da Fibrosi Cistica difficilmente riescono a parlare di se stessi rispetto alle cure ad alla malattia, in particolare, ad esprimere la percezione che hanno del proprio corpo malato. Pertanto, chiedere ad un bambino di disegnare una famiglia, piuttosto che una figura umana, apre la possibilità al piccolo paziente di raccontare attraverso il disegno il vissuto che porta dentro di sé rispetto a tanti aspetti della propria vita e di capire se e come la malattia influisce nella percezione di se stesso anche rispetto al mondo esterno.

Lo stile comunicativo del disegno così diretto ed espressivo, permette di mettere in evidenza anche aspetti conflittuali e di sofferenza che nel bambino possono non emergere durante la visita in Day Hospital e che invece sarebbero importanti da comprendere per centrare meglio il lavoro di sostegno e supporto. Alcuni pazienti, infatti, sembrano del tutto ignorare la propria patologia, altri invece fanno finta di non sapere, aderendo spesso ad uno stile familiare "negante", che tende a distanziarsi in maniera difensiva dalla consapevolezza della malattia.

I test grafici a cui ci riferiamo in questa sede sono:

- il Disegno della Figura Umana;
- il Disegno della famiglia;
- il Disegno del bambino sotto la pioggia.

Considerata la molteplicità di somministrazione, l'estrema variabilità dei materiali e delle differenti forme di interpretazione, è più corretto definire questi strumenti tecniche e non test, poiché le prove sopra elencate non rispettano i criteri standard riconosciuti dalla comunità scientifica internazionale per essere propriamente definiti

test. Nonostante le limitazioni statistiche questi strumenti hanno una loro grande utilità nella pratica clinica psicologica.

Il Disegno della Figura Umana



Figura 1. Disegno della figura umana, 6 anni

Il test della figura umana nasce come test cognitivo (Goodenough F.L., 1926) ma successivamente se ne osservò il forte legame con le variabili di personalità, tanto che successivamente Karen Machover, nel 1948, presentò il Test del Disegno della Figura Umana (DFU) all'interno della categoria dei test proiettivi, ponendo le basi per un'interpretazione psicodinamica dello stesso. Secondo la Machover: "la personalità non si sviluppa nel vuoto, ma attraverso il movimento, le sensazioni e il pensiero di un corpo determinato; giacché il corpo, con le sue tensioni viscerali e muscolari, è il campo di battaglia delle fazioni in lotta, dei bisogni e delle pressioni, rappresenta il punto focale per studiare la personalità".

Tecnica di Somministrazione

Il test DFU viene somministrato a soggetti a partire dai 5 anni di età fino a persone adulte. Per una corretta somministrazione del DFU, è necessario tenere presente i seguenti elementi.

Ambiente

Esso deve essere il più possibile neutro. La postazione deve essere comoda per il soggetto.

Materiale da usare

Una matita di morbidezza media (suggeriamo una matita tipo B) e ben appuntita, al fine di non indurre interpretazioni errate a livello del tratto; dei fogli di carta formato A4; i fogli di carta devono essere sparsi a caso sul tavolo al fine di lasciare libero il soggetto di decidere quale orientamento dare loro

durante il disegno; cioè se in posizione verticale o orizzontale.

Consegna

In età evolutiva (bambini e preadolescenti) la consegna verbale è: “Disegna una persona”; con soggetti adolescenti o adulti si chiede: “Disegna una figura umana”. È permesso rassicurare il soggetto, se sostiene di non saper disegnare, comunicandogli che la prova non intende misurare la sua abilità artistica. A eventuali richieste di spiegazioni si può procedere ad espressioni del tipo: “Come vuoi”, “come ti piace”. Dopo che il soggetto ha terminato il primo disegno gli si chiede: “Bene, ora disegna una persona di sesso opposto”.

Abitualmente, il soggetto per fare ciò sceglie un altro foglio. Può però avvenire che decida di disegnare la seconda figura sullo stesso foglio accanto alla prima oppure sul retro. Se il soggetto restituisce il foglio con il disegno della sola testa, si chiede di disegnare una figura intera.

Osservazione

Si raccomanda la presenza costante dello Psicologo psicodiagnosta, perché l'osservazione della dinamica relazionale che s'instaura con il soggetto in esame è determinante ai fini dell'interpretazione (verbalizzazioni, tono della voce, espressione del volto, etc.).

Tempo di esecuzione

Nella somministrazione del DFU non sono previsti limiti di tempo, tuttavia è utile annotare il tempo impiegato per ciascun disegno, specie se particolarmente breve (pochi secondi), o molto lungo (oltre i dieci minuti). Ciò permette, tra l'altro, un confronto significativo tra i temi dei due disegni e anche con il tempo impiegato nell'esecuzione di altri test grafici.

Inchiesta

Dopo l'esecuzione dei due disegni, ai fini di una corretta interpretazione, è opportuno procedere a un'inchiesta seguendo le indicazioni di un'apposita tabella.

Interpretazione

Per l'interpretazione e individuazione degli indici si ritiene utile seguire i seguenti step di interpretazione:

1. Si prende in esame l'orientamento del foglio, se verticale oppure e orizzontale. Questo determinerebbe il bisogno di dipendenza (foglio orizzontale) o la tendenza all'assertività (foglio in verticale). Si passa poi all'analisi dell'occupazione dello spazio del disegno, attraverso l'analisi della grandezza del disegno. La grandezza globale del disegno dovrebbe essere i due terzi del foglio. La grandezza del disegno corrisponde all'espansione del Sé in relazione al mondo. L'orientamento del disegno lato sinistro/lato destro corrisponde all'introversione/estroversione, e al passato/futuro. La figura disegnata in alto o in basso indica tono dell'umore up/down e soprattutto astrattezza/concretezza (“testa tra le nuvole” vs. “piedi per terra”).

2. Interpretazione del livello grafico, attraverso l'analisi del tratto grafico. In questo step si valuta se il tratto è forte-debole, indicatore di pulsionalità. Se esso è continuo-discontinuo, indicatore di sicurezza-insicurezza. Oppure se è rinforzato (calcato) in alcune parti oppure se sono presenti più linee nello stesso tratto. Il primo caso indica impulsività, il secondo insicurezza.

Bisogna poi tenere presente il distretto corporeo dove c'è il tratto rinforzato oppure se sono presenti più linee nello stesso tratto.

3. Valutazione della visione gestaltica della figura, ovvero, verificare se è presente l'omissione di qualche distretto

corporeo, oppure di qualche dettaglio importante.

4. Analisi dei singoli dettagli del disegno.

Testa: dovrebbe essere il primo dettaglio tracciato, corrisponde secondo vari autori alla razionalità. È bene che sia proporzionata al resto del disegno e non sia “troppo” grande rispetto al busto ed alle spalle.

Viso: è fondamentale nel senso di identità e nella dimensione della razionalità. Una domanda da porsi, in questa fase del lavoro è se sono presenti i lineamenti oppure no. La mancanza di qualche lineamento indica di sicuro qualche tipo di difficoltà psicologica dato che l'omissione non è mai casuale.

Occhi: esplicitano la fondamentale funzione psicologica e relazionale del “vedere”. Gli occhi sono metafora anche degli “occhi della mente” (la ragione) e del contatto con gli altri: in generale più l'occhio è organizzato, migliore è il contatto tra il proprio mondo interno ed il mondo esterno del soggetto.

Orecchie: spesso non compaiono, quando appaiono indicano un timore del giudizio degli altri. Ciò soprattutto in presenza anche di occhi grandi e vistosi.

Bocca: una sua enfattizzazione indica aggressività (soprattutto se c'è esposizione dei denti) ma anche dipendenza e bisogno di nutrimento affettivo (soprattutto quando non c'è esposizione dei denti). La bocca raffigurata con solo un tratto orizzontale, indica il non voler parlare, non volersi esporre oppure un'inconsapevole dissimulazione di un bisogno di dipendenza; labbra turgide indicano sensualità. È importante valutare anche la direzione della rima labiale up/down ovvero felicità/tristezza.

Naso: l'accentuazione del naso indica un temperamento maschile. I capelli sono legati a tematiche di sensualità-seduttività qualora molto accentuati.

Collo: ponte di comunicazione tra la ragione (testa) e affetti/pulsioni (busto). Un collo molto lungo indica una tendenza del soggetto a passare dalla sfera cognitiva alla sfera affettiva in un tempo molto prolungato. Viceversa il collo largo e tozzo.

Busto: nel DFU rappresenta la sede delle emozioni: un busto “contratto” e iposviluppato ci dice che c'è una difficoltà verso il proprio lato emozionale e scarso spazio concesso alla vita affettiva. Le considerazioni sul busto iposviluppato vengono enfattizzate se nel busto ci sono pochi o nessun dettaglio. Bisogna stare attenti anche ad un busto ipersviluppato senza dettagli, dato che indica un'emotività che si esprime con scarsi controlli razionali (impulsività non controllata).

Braccia: sono deputate a conoscere la direzione delle spinte affettivo-emotive del soggetto. Per esempio le braccia corte indicano una scarsa capacità di azione nel mondo esterno ed una inibizione dell'aggressività e dell'assertività (soprattutto se le braccia sono molto aderenti col busto). Invece larghe e aperte ci danno informazioni di una eccessiva spinta all'agire e a determinare effetti sul mondo, incluse aggressività, egocentrismo ed istrionicità.

Mani: bisogna verificare se sono con 5 dita, con pollice opponibile, ben strutturate, aperte, ed articolate (falangi, falangine, falangette). Migliore è la strutturazione delle mani migliore sarà la capacità di agire sul mondo che il soggetto autore del disegno si riconosce.

Gambe e piedi: le gambe esprimono il dinamismo psichico della personalità del soggetto ed anche la sua stabilità psicologica. I piedi ci danno indicazioni sul contatto con il mondo. Lo step 4 va applicato ad entrambi i disegni e attribuendo importanza anche alle differenze macroscopiche

presenti tra le due rappresentazioni.

5. In questo step integriamo notizie derivanti dall'intervista della Machover, relativamente ad autoriferimenti di età, lavoro e informazioni su stati emotivi e relazionali.

Il Disegno della famiglia



Figura 2. Disegno della famiglia, 10 anni

Questo test ci dà indicazioni su come il bambino vive e percepisce i rapporti affettivi con i familiari, oltre a fornirci informazioni sull'ambiente sociale, culturale ed economico in cui la famiglia vive. La famiglia continua ad essere il luogo nel quale le esigenze psico-emotive (di protezione, affetto, sicurezza) e sociali del bambino sono accolte e integrate. Questa gli permette di costruire, attraverso i rapporti d'interscambio dinamico, schemi di comportamento, valori, aspettative che sono i cardini della sua futura identità.

Il nucleo familiare fornisce al bambino modelli di condotta che possono essere sani e che sono identificabili nella chiarezza e nella delimitazione dei ruoli, nell'accettazione di ogni componente familiare da parte degli altri, nella tensione costante di ogni membro verso i bisogni psicofisici degli altri, e modelli di condotta patogeni come il rifiuto manifesto o nascosto che può provocare senso di insicurezza e inadeguatezza, l'iperprotezione che può determinare debolezza, passività, dipendenza, incapacità di sostenere frustrazioni e sforzi, pretese e paura, la disciplina eccessiva che provoca dipendenza ma insieme ostilità, insicurezza e ribellione, l'indulgenza eccessiva che può dare indifferenza, egoismo, esagerate esigenze, impazienza, aggressività unita a delusione.

La consegna

La consegna è: "Disegna una famiglia" (di tua invenzione); spesso i bambini si attengono comunque alla propria famiglia. Occorre conoscere la composizione reale della famiglia del bambino.

Molti sono gli elementi che si devono osservare: l'ordine con il quale si disegnano i vari personaggi, il loro movimento e la loro collocazione nello spazio, l'uso del colore, il tempo

dedicato a ciascuno di loro. Occorre poi approfondire il contenuto del test con il colloquio tenendo conto che la tendenza all'identificazione segue il principio di piacere e non quello di realtà. Fare perciò indicare identità, sesso, età e ruolo con il nome vicino ad ogni personaggio, chiedere: dove sono? Che fanno? Chi è il più buono? Chi il meno buono? Chi è il più felice? Chi il meno felice? Chi è il più simpatico? Chi il meno simpatico? Chi vorresti essere o quale altro vorresti essere?

L'interpretazione

Per D. Passi Tognazzo ci sono tre livelli d'interpretazione:

- *il livello grafico*, che tiene conto in particolare della simbologia dello spazio, della dimensione e del tratto e pressione. Questo livello d'interpretazione è competenza specifica del grafologo-rieducatore. Occorre controllare le stereotipie che costituiscono un'inibizione alla spontaneità, una costrizione dalle regole fino alla ossessività;
- *il livello formale*, che dipende dall'età: se i personaggi hanno un basso livello formale rispetto a questa e l'intelligenza del ragazzo è normale, può ipotizzarsi una inibizione o anche disturbi delle schema corporeo, o ancora una eventuale dislessia. Se non sono disegnati i tratti del volto si possono ipotizzare rapporti difficili tra i familiari;
- *il contenuto*, che è l'elemento più importante. Per questo occorre tener conto di diversi elementi come la composizione della famiglia, i personaggi eliminati (l'eliminazione può interpretarsi come svalorizzazione del familiare o negazione della sua esistenza). Se non disegna se stesso (frequente se c'è un handicap) potrebbe essere mal adattato alla famiglia o non sentirsi accettato nel nucleo familiare, significa probabilmente che ha poca autostima, che vorrebbe essere diverso e/o che si identifica con un altro personaggio.

Possono essere presenti *personaggi aggiunti*, che in genere esprimono la realizzazione nella fantasia di tendenze, tensioni, aspirazioni e desideri che il bambino non riesce a soddisfare nella realtà; possono ancora tradurre il desiderio che quella persona faccia parte della famiglia o possono essere un duplicato dell'autore (come età o sesso) e rappresentano ideali desiderati che sono o realizzano quello che il bambino non riesce ad attuare.

Se ci sono *personaggi travestiti* come ad esempio animali, è presente una forma di difesa dal disagio di una realtà sentita sgradevole da chi disegna o anche presenza di una censura egoica e superegoica forte per cui viene spostata sull'animale, che è più lontano nella realtà intrapsichica del bambino, la soddisfazione delle esigenze più nascoste e censurate che non si riesce a collocare in un personaggio umano. Al posto dei personaggi possono anche essere disegnati oggetti (ad esempio re, regina e/o altri elementi degli scacchi), in questi casi la famiglia potrebbe essere percepita con scarso o nullo contenuto affettivo.

Il *posto del bambino* rispetto ai familiari permette di capire i legami affettivi che secondo il bambino esistono tra i vari familiari (come percepisce il loro rapporto). In genere il bambino si disegna vicino a chi ama di più o con cui si sente più a suo agio. Occorre tener conto delle *grandezze delle diverse figure*: la grandezza e piccolezza possono significare presenza o assenza. I personaggi che sono vicini,

che si guardano o svolgono una attività comune sono indizi di vicinanza affettiva; quelli lontani, o impegnati ognuna in attività autonome, personaggi sovrapposti; su piani o in angoli o in ambienti diversi o separati da linee indicano rapporti difficili o l'esistenza di ostacoli tra i personaggi; il bambino tra i genitori indica generalmente un bisogno di protezione.

Osservando la valorizzazione o svalorizzazione dei personaggi, il personaggio *valorizzato* è quello sul quale è diretta la carica affettiva maggiore (amore o invidia o timore o desiderio di identificazione) ed è spesso il primo ad essere disegnato perché il bambino tende e proiettare all'inizio le parti positive; spesso il primo da sinistra, può anche essere: il più grande, il più dinamico e movimentato, quello di profilo, quello ripetuto, quello centrale, quello più rifinito, curato o ricco di particolari, il più completo o evoluto, quello guardato dagli altri, il più somigliante al reale, il più colorato, il più valorizzato dai commenti. Il personaggio *svalorizzato* è il più indifferente al bambino o quello verso cui manifesta maggior ostilità, risentimento ed è o quello eliminato o dimenticato (massima valorizzazione: l'autore si augura consciamente o inconsciamente che non faccia parte della famiglia), oppure quello disegnato per ultimo o a destra del foglio o sul bordo, o ancora: quello disegnato col tratto più lieve o meno colorato, o più piccolo, o in disparte, o disegnato peggio, o ancora senza il nome, o con giudizio negativo, o senza una parte del corpo.

Se un personaggio è *disegnato e cancellato* può significare desiderio di accettarlo ma prevalenza della tendenza ad aggredirlo o annullarlo, può esistere un'ambivalenza affettiva che è più conflittuale della dimenticanza.

Il Disegno del bambino sotto la pioggia

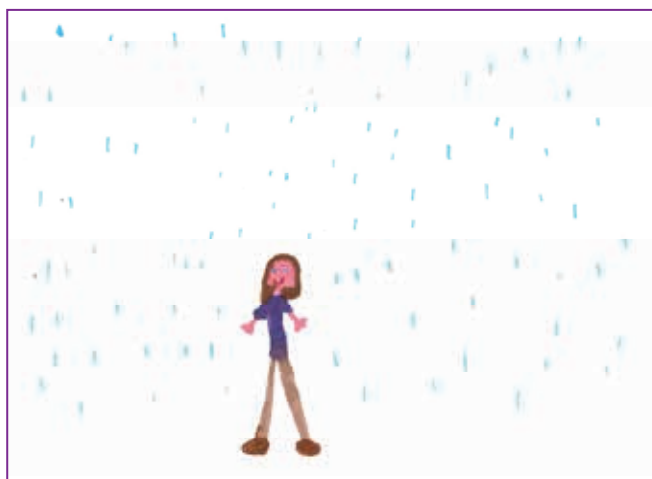


Figura 4. Bambina sotto la pioggia, 7 anni.

Una variante interessante del test del disegno della figura umana è il test della "persona sotto la pioggia". Tale test non sembra avere una paternità accertata ed è descritto nel libro di Guido Crocetti "Il bambino nella pioggia. Il significato del disegno infantile" (1986). Il fine è quello di rilevare e analizzare le difese che il bambino possiede e mette in atto nei confronti nell'ambiente, fisico e psicologico, cui appartiene. Si ritiene, infatti, che una persona sotto la pioggia è posta sotto evidente stress ambientale. Dunque, invitando il bambino a disegnare una figura umana sotto la pioggia, è possibile evidenziare quali sono le modifiche che intervengono a livello dell'immagine psicofisica, nel momento in cui egli è posto in

una condizione ambientale negativa. In altre parole, si tratta di rilevare i meccanismi di difesa del bambino, di valutare la loro presenza e consistenza.

Le difese abituali nei confronti della pioggia sono essenzialmente due: l'ombrello, la difesa classica, e l'impermeabile, difesa minore, ma ugualmente efficace. Il bambino può raffigurare sé stesso sotto la pioggia e le difese sopracitate con una vasta gamma di variazioni.

In un primo caso, l'ombrello può essere disegnato fino a coprire il volto della persona: ciò significa che il bambino reagisce agli stressors ambientali con l'isolamento e la fuga. Può accadere anche che l'ombrello, nonostante sia molto abbassato, sia trasparente, così che il volto della persona è visibile. In questo caso si può affermare che, nonostante l'isolamento, c'è una possibilità di "riapertura" verso l'ambiente.

Un altro caso significativo è quello in cui il bambino disegna una pioggia incessante ed una figura umana dotata di un ombrello molto piccolo. Anche qui si riscontra un atteggiamento negativo verso l'ambiente, che è ritenuto stressante oltre il limite delle difese disponibili. Il bambino quindi lo vive in maniera inadeguata e con modalità tendenti alla depressione.

In una diversa situazione, è possibile che la figura umana venga disegnata senza l'ombrello, con o senza impermeabile, nonostante la pioggia fitta. È il caso di bambini che si sentono schiacciati dall'ambiente, contro il quale non hanno alcuna difesa valida da opporre. Può avvenire anche che il bambino disegni una persona che, pur avendo l'ombrello, non lo usa. Si può ipotizzare che il soggetto percepisca in sé difese adeguate, ma non sa metterle in atto.

Un ulteriore risultato abbastanza negativo è dato dal disegno di una figura che si intravede appena attraverso la pioggia: ciò è sintomo che il soggetto, posto in una situazione estremamente stressante, percepisce il rischio di depersonalizzarsi e dissociarsi.

Un caso positivo si riscontra quando, al contrario, nonostante la pioggia abbondante, l'ombrello copre sufficientemente la persona: malgrado l'ambiente fornisca stimoli stressanti, le difese ci sono ed il bambino è in grado di adattarsi senza grossi traumi.

Può accadere che la figura sotto la pioggia sia raffigurata con un ombrello rotto, segno che le difese si sono rotte e il soggetto si trova in balia di forze ambientali negative che possono travolgerlo.

Un ultimo caso da segnalare è quello in cui il bambino, descrivendo il suo disegno, afferma che "la persona si è bagnata intenzionalmente". In questo caso si può supporre un tentativo di negare la condizione stressante.

Tutti i test proiettivi devono essere somministrati e decodificati da parte di uno psicologo che abbia adeguata preparazione in materia.

L'interpretazione delle prove grafiche deve considerare tutte le variabili di vita del soggetto e pertanto per una più corretta interpretazione è importante tenere conto anche delle informazioni provenienti dal colloquio clinico che è preferibile accompagni sempre la somministrazione delle prove stesse.

Rispetto al paziente con Fibrosi Cistica, nel momento della decodifica/interpretazione dei disegni, dobbiamo porre attenzione anche alla riproduzione di quelle zone del

corpo maggiormente colpite dalla malattia, come i polmoni e l'intestino, che ci offre maggiori informazioni sul livello di percezione della malattia a livello di rappresentazione individuale, relazionale e di personalità.

Inoltre, l'interpretazione deve essere sempre contestualizzata rispetto alla visita e pertanto dobbiamo sempre annotare il momento del DH in cui le prove grafiche vengono eseguite dai bambini. Questo vuol dire che lo psicologo, prima di somministrare le prove grafiche, deve sempre informarsi su quello che il bambino ha eseguito in ospedale prima di incontrarlo (la visita medica, piuttosto che il prelievo del sangue o altre consulenze specialistiche) in modo da contestualizzare al meglio il disegno prodotto dal bambino e la sua interpretazione.



Figura 5. Bambina sotto la pioggia, 8 anni.

Caterina Teodori – Centro Regionale Toscano di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Firenze
(c.teodori@meyer.it)

Riferimenti bibliografici:

- Corman, L. (1964). Il disegno della famiglia: test per bambini. Torino, Bollati Boringhieri
- Crocetti G. (1986). Il bambino nella pioggia. Il significato del disegno infantile nel dialogo terapeutico. Roma, Armando Editore
- Goodenough, F.L. (1926). Measurement of intelligence by drawings. New York, World Book Co.
- Machover, K. (1948). Personality projection in the drawing of the human figure. Springfield, Thomas.
- Passi Tognazzo, D. (2012). Metodi e tecniche nella diagnosi della personalità. I test proiettivi. Firenze, Giunti Editore
- Polacek K., Carli D. (1977). Test della figura umana di Goodenough e Harris. Organizzazioni Speciali Firenze

CASO CLINICO

a cura di: R. Casciaro, M. Goia, A. Macchiaroli, L. Ratclif, M. Ros, S. Volpi

Caso clinico n. 23

G. è un paziente di 11 anni, seguito dal Centro dalla nascita, diagnosi in seguito a ileo da meconio. Funzionalità respiratoria nella norma, non infezione respiratoria cronica, insufficienza pancreatica, GER in terapia. Eseguite vaccinazioni di legge e facoltative. A fine gennaio comparsa di febbre al domicilio, tosse moderata e algie addominali, iniziava terapia antibiotica con cotrimoxazolo per presenza di *Stenotrophomonas maltophilia* al tampone faringeo. Per il persistere della febbre e dei dolori addominali, alvo canalizzato, si recava nell'ospedale di territorio ove venivano eseguiti esami ematochimici (nella norma, indici di flogosi negativi), ecografia addome (steatosi epatica), radiografia diretta dell'addome (unico livello idro-aereo nei quadranti sn, coprostasi) e consulenza chirurgica (non indicazioni chirurgiche). Il ragazzo veniva dimesso dopo 2 gg per scomparsa della febbre con diagnosi di "iniziale gastroenterite di verosimile origine virale".

Dalla sera della dimissione ricomparsa di febbre persistente per altri tre gg, non più algie addominali, alvo regolare; pertanto G. veniva ricoverato in osservazione. Il giorno successivo all'ingresso, in presenza di febbre elevata (TC 39.7°C), compariva eruzione eritemato-maculosa confluyente, non pruriginosa, diffusa a volto, torace, addome e arti, con qualche elemento petecchiale a livello delle pieghe cubitali e piedi; macchie di Köplik alla mucosa geniena dx; cheilite; "segno della mano gialla"; iperemia congiuntivale bilaterale e fotofobia. Faringe lievemente iperemico. Tonsille detesse. Non linfadenopatie nelle stazioni di repere superficiali. Nuca libera. Nervi cranici esplorabili indenni. Non acuzie neuropatologiche. EOP, EOC, EOA nella norma. L'esantema presentava nei giorni andamento tipico ad evoluzione cranio-caudale, con graduale scomparsa a livello del volto e del tronco. Si effettuavano emocromo (GB 3580/mm³, L 750/mm³, PLT 161000/mm³), PCR (14,1 mg/l), emocoltura (negativa), sierologie virali per EBV, CMV, adenovirus, virus della rosolia (risultate tutte negative), ricerca DNA per Parvovirus B19 (negativa). Risultavano presenti gli anticorpi anti morbillo di tipo IgG a un titolo discreto, pur in assenza di anticorpi specifici della classe IgM.

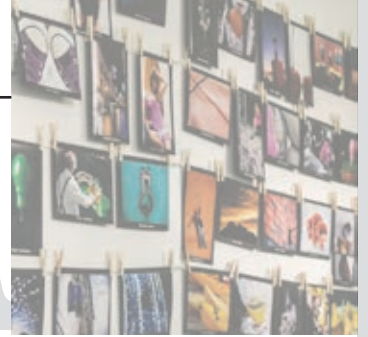
Quesito clinico: Considerati i rilievi riportati quale è la tua diagnosi?

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. Occorre pensare ad una esacerbazione polmonare lieve e reazione allergica al Bactrim.
2. Probabilmente si tratta di una virosi febbrile con associato esantema.
3. Si può trattare di morbillo, pur in presenza di una vaccinazione pregressa, non sappiamo se con calendario vaccinico completato (morbillo modificato).
4. In assenza di rinite e tosse e la presenza di faringite occorre pensare ad infezione da *Streptococco A*, come la scarlattina, più probabile del morbillo, visto il livello di IgM specifiche.
5. Occorre considerare nella diagnosi differenziale anche la malattia di Kawasaki, seppur sia mancante la linfadenopatia cervicale.

Riferimenti bibliografici:

- McGovern ME, Canning D. Vaccination and all-cause child mortality from 1985 to 2011: global evidence from Demographic and Health Service. *Am J Epidemiol.* 2015; 182(9):791-8
- van Boven M et al. Estimation of measles vaccine efficacy and critical vaccination coverage in a highly vaccinated population. *J R Soc Interface.* 2010; 7(52):1537-44



Una “macchia” nel fegato: quali indagini?



Figura 1 – TAC: “...Come reperto collaterale si segnala alla cupola epatica un’area rotondeggiante sfumatamente ipodensa, a margini netti, con asse di 14 mm (utile controllo ecografico mirato)”.

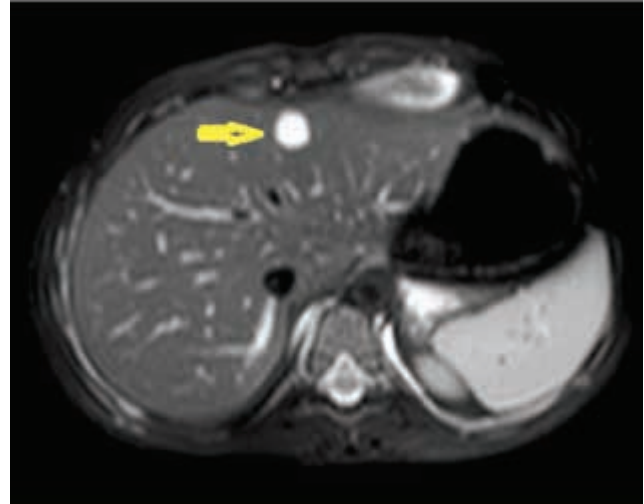


Figura 2 – RM addome senza e con mezzo di contrasto. “...Fegato nei limiti morfo-volumetrici, con parenchimatografia omogenea. Al II segmento, in sede sottocapsulare anteriore, si riconosce formazione nodulare rotondeggiante, del maggior asse di 13 mm, marcatamente iperintensa nelle sequenze T2-dipendenti ed ipointensa alle sequenze T1-dipendenti. Dopo somministrazione di mdc si assiste a complessivo e globulare enhancement della formazione dalla periferia al centro, con persistente iperintensità nelle fasi portale e tardiva. La formazione descritta è ascrivibile in prima ipotesi ad angioma ad alto flusso...”

Paziente di 6 anni affetto da fibrosi cistica con normale funzione polmonare e insufficienza pancreatica esocrina. In occasione di un controllo TAC programmato (Figura 1) riscontro di neoformazione epatica. L’ecografia addominale, suggerita dal radiologo, conferma una formazione ipodensa e viene suggerita la ripetizione di RM con mezzo di contrasto (“immagine versimilmente etichettabile come angioma”), che conferma l’ipotesi di angioma. Sarebbe stata sufficiente una ecografia con ecodoppler per arrivare alle stesse conclusioni?

L’angioma epatico è il più comune tumore benigno del fegato, con una prevalenza in studi autoptici tra il 3 ed il 20%. Nella pratica clinica la forma più diffusa è l’angioma cavernoso. La maggior parte dei casi sono asintomatici e a crescita molto lenta; vi sono tuttavia casi in cui le dimensioni della neoformazione porta alla comparsa di sintomi e in rare occasioni vi può essere la rottura spontanea. La maggior parte dei pazienti comunque ha una ottima prognosi per la natura appunto benigna di questa neoformazione e complicanze gravi sono raramente osservate. La gestione del riscontro casuale dell’angioma è basata su controlli ecografici semestrali-annuali ed in alcuni casi specifici è stata proposta una terapia chirurgica di exeresi.

Riferimenti bibliografici:

- Zhao W, Guo X, Dong J. Spontaneous rupture of hepatic hemangioma: a case report and literature review. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015; 8(10):13426-13428
- Choi BY, Nguyen MH. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39:401-412
- Herman P, Costa ML, Machado MAC, Pugliese V, D’Albuquerque LAC, Machado MCC, Gama-Rodrigues JJ, Saad WA. Management of hepatic hemangiomas: a 14-year experience. *J Gastrointest Surg*. 2005; 9:853-859



BIOETICA

a cura di: P. Funghi

Scelte procreative e mutazioni di significato incerto

Molte sono diventate le richieste che ci sono inviate via mail: tutte chiedono informazioni intorno a mutazioni rare del gene CFTR, delle quali non sappiamo se sono causanti la fibrosi cistica, o se sono associate a "patologia CFTR" o se invece si tratta di varianti che non hanno significato patologico. Le stesse richieste sono inviate a più referenti con l'ansia di ottenere più informazioni possibili, anche quando le persone hanno già avuto una consulenza dal genetista.

"Sono... ho lavorato per anni al laboratorio di analisi dell'ospedale... mi permetto esporLe il mio problema: mio figlio... è portatore della mutazione V938G. Sua moglie... alla... settimana di gravidanza, invece, è portatrice della mutazione G542X. Ha prenotato la villocentesi... Come Lei può immaginare siamo molto in ansia e brancoliamo nel buio poiché qua... dicono che i casi di unione di queste due mutazioni sono rarissimi...".

"Buonasera invio la presente per avere un chiarimento in merito alla fibrosi cistica ed in particolare per chiedere quanto segue: io e il mio compagno siamo entrambi portatori sani di fibrosi cistica in quanto abbiamo una mutazione sul cromosoma 7. Abbiamo effettuato presso... una fecondazione assistita con formazione di n. 4 blastocisti che hanno la mutazione materna R31C e la mutazione paterna S912L ma non quella paterna F508del. I ginecologi del centro ci hanno consigliato una consulenza genetica prima di provvedere a fare un eventuale trasferimento embrionale: ci siamo già sottoposti a consulenza genetica ma vorremmo delle delucidazioni in più da chi tratta questa malattia più da vicino...".

Rispondo sempre a queste mail, con la consapevolezza peraltro che ciò aumenta le incertezze e non aiuta nelle decisioni. Quando me lo chiedono ed è possibile, preferisco parlare a voce. Le decisioni da prendere sono importanti e leggo negli occhi l'incertezza e l'ansia per le scelte di domani. Mi chiedo se è giusto che i genetisti indichino nei loro referti la presenza di mutazioni (o anche varianti), di cui non sono in grado di definire il significato (malattia sì o malattia no?), specie quando sono in gioco delle scelte procreative, da prendersi immediatamente o quasi. E' consapevole la "medicina" che le aree di incertezza, del "probabile" o del "possibile", quando non possono essere gestite "accompagnando" il paziente, ad esempio con la formulazione di una diagnosi e di una terapia e la verifica dei suoi esiti, possono diventare verdetti inappellabili, poco comprensibili, praticamente ingestibili nelle decisioni? Non andrebbe ripensata la consulenza genetica durante la gravidanza? Il ginecologo è sempre passivo in questo contesto?

E' diverso, credo, il caso di alcuni neonati diagnosticati attraverso lo screening neonatale: la presenza di una o due mutazioni di incerto significato ed un test del sudore dubbio o normale consentono intanto di escludere la fibrosi cistica. In questi casi si propone ai genitori di mantenere un contatto con il Centro, anche per poter fornire loro le informazioni che nel tempo si andranno raccogliendo sul significato di quella/quelle mutazioni. Non si toglie certo l'ansia a questi genitori ma li si "accompagna" nell'incertezza, offrendo loro la possibilità di una presa in carico.

Dr. R. R.

Annamaria Macchiaroli, medico, Campobasso
(annamaria.macchiaroli@hotmail.com)

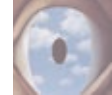
Nel leggere il commento del Dr. R. R. rivedo me stessa e rivivo la mia sensazione di inadeguatezza alle richieste sempre più frequenti di coppie che devono effettuare scelte procreative e che effettuano il test o perché proposto dal centro per l'infertilità o perché richiesto insieme ad altre indagini.

La diagnosi prenatale può essere effettuata oggi con elevati livelli di efficienza e in tempi rapidissimi e garantisce alle coppie a rischio una valutazione consapevole delle proprie scelte riproduttive ma, nel caso della fibrosi cistica, nonostante oggi conosciamo molte mutazioni della malattia, anche eseguendo i test genetici più accurati e approfonditi, ne rimane circa un 5% che non si riesce ad identificare. Inoltre la maggior parte delle mutazioni note è a significato incerto o addirittura ignoto e risulta pertanto difficile interpretare il dato e fornire alla coppia una risposta chiara sul carattere causativo della mutazione. Questa è anche la ragione per la quale si stanno

diffondendo progetti pilota che hanno l'obiettivo di valutare la fattibilità e l'efficacia dello screening del portatore su vasta scala: rimane infatti una piccola probabilità che il soggetto indagato abbia la mutazione a noi non ancora nota. Tuttavia da un punto di vista strettamente scientifico, sebbene vi sia un rischio residuo che il soggetto sia comunque portatore di un gene mutato, nonostante un esito negativo al test, la capacità del test di individuare almeno l'85% dei portatori, viene considerata sufficientemente elevata da farne un test affidabile, purché effettuato in laboratori accreditati.

Personalmente raramente ricevo mail del tipo di quelle riportate dal collega. Almeno la mail ti dà il tempo di riflettere e mettere ordine nei tuoi pensieri.

A me giungono direttamente e senza alcun preavviso coppie che hanno ritirato il referto dello screening in genetica con l'indicazione di rivolgersi, per eventuali chiarimenti, direttamente al centro Fibrosi Cistica. E quando il referto riporta mutazioni a significato incerto inizia il mio travaglio. Intanto ho bisogno di tempo per documentarmi. Leggo la delusione negli occhi dei miei interlocutori. Non



posso rassicurarli nell'immediato. Non posso dirgli, così su due piedi, se e quanto il figlio potrebbe essere ammalato. Li reinvio ad un secondo appuntamento, il prima possibile, gli dico. Giusto il tempo per poter dar loro una risposta esauriente. E lo devo fare presto, perché ci sono delle decisioni importanti da prendere. Consulto il database internazionale delle mutazioni cfr; pubmed, la letteratura scientifica, spesso chiedo aiuto anche ai colleghi degli altri Centri Fibrosi Cistica nella speranza, il più delle volte disattesa, di trovare quelle informazioni che mi permetteranno di dare una risposta alla coppia.

Ma aiutare la coppia ad una scelta procreativa consapevole significa saper rispondere in maniera precisa e articolata a tutte le domande, anche a quelle non esplicitate. Ciò comporta non solo la conoscenza e l'esperienza della malattia, che solo un medico formato in fibrosi cistica può avere, ma anche della genetica della malattia che è bagaglio culturale di un genetista esperto in materia. Ma io non sono una genetista, sono solo una pediatra che questa malattia ha iniziato ad affrontarla da poco più di cinque anni. E il collega genetista ha un carico di lavoro che gli impedisce di soffermarsi un po' di più su questa malattia. Spesso ho difficoltà anche a comunicare con lui per telefono e il più delle volte non ho risposte chiare ed esaurienti. E allora sento crescere in me quella sensazione di disagio che nasce dalla consapevolezza di sapere che non so, che l'unica cosa che posso fare nei confronti della coppia è comunicarle i miei dubbi. Come può un medico, mi dico, comunicare il dubbio, anziché chiarirlo? La coppia, proprio perché ha deciso di avere un figlio, vuole, se effettua lo screening, sapere se questo figlio sarà sano o malato e non potrebbe essere altrimenti. Come può la coppia essere lasciata nel dubbio quando deve prendere una decisione così importante? Tutti questi pensieri mi affollano la mente ed allora mi chiedo se la consulenza genetica non andrebbe ripensata. Concordo con il collega sul fatto che il genetista farebbe meglio a non indicare nel referto la presenza di mutazioni delle quali non è in grado di definire il significato, rimbalzando così la palla al collega fibro-cistologo, che non può fare altro che disorientare la coppia. Il razionale sarebbe programmare una consulenza genetica che veda in campo, tutte insieme, le figure professionali direttamente interessate: il medico di fibrosi cistica che informa la coppia delle caratteristiche della malattia, il genetista che calcola il rischio genetico ed anche il ginecologo che affianca la coppia nella scelta procreativa ma, solo dopo che gli stessi abbiano elaborato protocolli di comunicazione condivisi, ognuno per le proprie specificità e competenze, distinguendo bene le evidenze scientifiche dalle informazioni che sono ancora incerte e che quindi non possono essere condivise tra sanitari e utenti. Inoltre è importante spiegare alla coppia, prima ancora che lo eseguano, le limitazioni del test loro offerto. Sarebbe poi utile la creazione di un archivio che permetta anche di monitorare le scelte delle coppie in base alle informazioni ricevute.

Diverso è invece, e concordo con il collega, la presenza di mutazioni a significato incerto in un neonato con screening neonatale positivo. Se il test del sudore è negativo ci sentiamo di escludere da diagnosi di Fibrosi Cistica classica; se invece il test del sudore è borderline non ci sentiamo di escludere forme lievi o atipiche o CFTR correlate. Proponiamo una presa in carico da parte del centro che permette di condividere con i genitori l'incertezza sulla mutazione nell'idea che prima o poi ci possa essere qualche nuova informazione.

Maurizio Zanda, medico, Cagliari (metastasio9@libero.it)

La lettera del Dr. R. R. pone un problema di grandissima rilevanza che sempre più frequentemente chi si occupa, a qualunque titolo, di Fibrosi Cistica deve affrontare. Negli ultimi 10 anni la storia clinica della Fibrosi Cistica è profondamente mutata e con essa è cambiata anche la "percezione" che della malattia hanno i pazienti e gli stessi operatori sanitari; questo è legato certamente al perfezionamento delle strategie terapeutiche (approccio multidisciplinare, nuovi farmaci, trapianto), che hanno portato un notevole miglioramento nella qualità di vita oltre che nell'aspettativa della stessa. Allo stesso tempo il riconoscimento di forme più lievi caratterizzate da una minore espressività clinica e gravità, legate a mutazioni o varianti genetiche particolari, ha di fatto portato allo scoperto tutta una serie di forme di Fibrosi Cistica che non hanno quei caratteri di gravità da tempo conosciuti. Ben si comprende quindi la pressante richiesta di genitori e pazienti che ci chiedono di sapere come sarà la malattia loro o del loro bambino (quanto vivrà? avrà una vita normale?). Rispondere è già difficile per le forme geneticamente conosciute, in quanto vi sono tanti fattori che possono influenzare la gravità della malattia determinando un andamento più o meno favorevole (geni regolatori, ambiente, aderenza alle cure), ma diventa estremamente problematico per quelle mutazioni o varianti genetiche rare, per le quali spesso non vi sono in letteratura riferimenti sufficienti per fare qualunque tipo di previsione. Se tutto questo è estremamente difficile e frustrante nei casi in cui la richiesta di chiarimenti è posta dal paziente o dai genitori, diventa ancora più problematico quando tale richiesta viene fatta durante la gravidanza con l'obiettivo di supportare, in un senso o nell'altro, la decisione di portare o meno a termine la gravidanza stessa. Va rilevato inoltre che spesso la coppia che chiede la consulenza genetica ha già un caso di malattia in famiglia e pertanto si porta dietro una percezione di malattia strettamente legata alla propria esperienza personale, anche se poi la malattia del nascituro probabilmente sarebbe differente, potendo assumere ovviamente caratteristiche di maggiore o minore gravità in rapporto alla mutazione del partner.

Anche l'operatore sanitario ha ovviamente una sua percezione di malattia in base alla propria esperienza personale, sia per quanto riguarda le forme gravi che per quelle più lievi; il problema è che spesso non è possibile avere con chiarezza la percezione di una forma le cui mutazioni non sono ben conosciute o addirittura delle quali sono riportati solo dei casi sporadici.

Assolutamente condivisibile è la scelta di rispondere, quando possibile, alle richieste in maniera diretta, durante un colloquio nel quale si può (si deve!) capire "chi" abbiamo davanti, qual è la loro storia, il loro vissuto con la Fibrosi Cistica, quale il livello di conoscenza della malattia, magari condizionato dall'esperienza o legato a false convinzioni dovute ad un'informazione superficiale o non adeguata.... Troppo fredda e distante (anche se in certi casi utile ed inevitabile) è la risposta a una richiesta inoltrata via mail!

Va rimarcato che il compito del medico in generale ed in particolare del consulente genetico è quello di informare, fornendo tutte le informazioni scientificamente attendibili che possano supportare la coppia in una decisione

sempre particolarmente difficile, senza lasciarsi tentare dall'indirizzare una scelta che non può e non deve, in nessun caso, essere del medico. Informare vuol dire, in certi casi, ammettere, con grande onestà intellettuale, che non siamo in grado di conoscere quale sarà l'andamento della malattia in generale e, ancora meno, del singolo caso, in particolare in quelle forme nelle quali in letteratura mancano dei dati sufficienti a prevederne l'evoluzione, pur sapendo che questo potrebbe non aiutare la decisione. Dobbiamo convincerci che riconoscere di non sapere può essere un importante elemento per una decisione consapevole.

Non condivido invece l'ipotesi che il genetista (o il medico) possa non comunicare la presenza di mutazioni o varianti rare delle quali poco si conosce, questo significherebbe avocare a noi il diritto di decidere cosa si può comunicare e cosa invece è meglio nascondere. L'informazione deve essere quanto più completa possibile, anche quando questo svela le nostre lacune; ammettere di non conoscere qualcosa è un segnale di forza e non di debolezza, soprattutto se si riesce a trasmettere la fiducia in chi si affida a noi per avere risposte così difficili. Ritengo infine che, in una problematica così complessa che ha potenzialmente una ricaduta drammatica, dovrebbero essere coinvolte diverse figure professionali, che vanno dal genetista, al consulente genetico, al medico del centro di riferimento oltre al pediatra o medico di famiglia che, godendo della fiducia della coppia, possa eventualmente fare da tramite per chiarire dei concetti che potrebbero risultare di difficile comprensione.

Rita Padoan, medico, Brescia
(ritaf54@gmail.com)

Leggendo le riflessioni del dr. R. R., mi sono ricordata di una coppia conosciuta 15 anni orsono per una consulenza genetica. Erano molto spaventati ed erano stati indirizzati a me perchè avevo pubblicato una segnalazione su una nuova mutazione, identificata in un paziente che allora seguivamo presso il centro FC. Lei era gravida alla 22° settimana di gestazione, e la comunicazione che il feto aveva due mutazioni (una di classe V e l'altra identificata in un solo paziente) era di solo un paio di giorni prima.

Di quell'esperienza ricordo soprattutto, oltre alla difficoltà di far capire che non era possibile fare previsioni prognostiche di alcun tipo partendo da una mutazione identificata in un solo paziente (per fortuna la seconda mutazione era ben nota e associata a forme lievi!), lo sconcerto (sorpresa? disappunto?) di due genitori che erano stati condotti (quanto sollecitati? invogliati? o addirittura spinti?) a fare accertamenti (l'analisi di secondo livello con studio esteso del gene) che avevano dato una risposta che non era interpretabile. In realtà, ancora peggio, oltre a non risultare interpretabile, la notizia non era stata "neutra" per loro, scemra da effetti negativi, ma aveva creato ansia, e suscitato preoccupazione e timore per il futuro del loro bambino, portandoli anche a pensare ad una interruzione di gravidanza (oltre la 22° settimana!) all'estero. Il bambino nacque, lo screening neonatale risultò negativo, il test del sudore risultò negativo. Del bambino e della sua famiglia persi le tracce.

Sono passati anni, le conoscenze sul gene CFTR e sulla correlazione genotipo-fenotipo sono di fatto aumentate, ma una seria e condivisa riflessione da parte di chi si occupa di

procreazione/genetica/consulenza genetica/clinica in ambito FC non sembra sia avvenuta in modo approfondito fra tutti gli attori coinvolti.

Anche se quelli presentati fossero esempi inventati, rispecchiano, per l'esperienza personale, fedelmente la realtà che si incontra quando vengo interpellata per una consulenza genetica per FC durante una gravidanza. La riflessione del dr. R. R. è piena di spunti, ed ognuno di essi ne richiama altri da approfondire.

a. uso della mail per richieste sul significato prognostico di singole mutazioni o genotipi

Quello che spesso mi chiedo quando leggo le domande fatte via mail è perchè si preferisca la risposta di "un esperto" estraneo, che non si vede, che non si conosce, ad una consulenza personale. Ma tale comportamento (richiesta via mail) è figlio dello sviluppo della tecnologia, della sua disponibilità, dell'abitudine ormai condivisa ad usarla in tutti i momenti e per tutte le situazioni. Pertanto è necessario imparare a rispondere nel modo più proficuo.

Sono d'accordo con il dr. R. R. nel preferire il colloquio, durante il quale avvenga un incontro tra persone e non ci sia solo una risposta tecnica, in cui ci sia tempo e spazio anche per l'accoglienza delle problematiche che sottendono alle domande o al reiterare delle domande. Problematiche che talvolta è difficile far risalire alla superficie, coperte da ansie e preoccupazioni. Mi domando quindi se il colloquio non debba/possa essere proposto sempre, anche in assenza di una vera richiesta in tal senso.

b. la richiesta da parte del genitore di un futuro padre, su un possibile genotipo molto raro (V938G/G542X) nel futuro nipote

Curiosa la richiesta di un futuro nonno, anche se non infrequente purtroppo osservare l'ingerenza dei genitori in giovani coppie che sembrano essere considerate non in grado di prendere consapevoli decisioni in autonomia. Mi domando se si debba rispondere al quesito proposto, o se invece non sia più corretto rispettare la privacy dei genitori e chiedere che siano loro a porre le domande a cui vogliono risposte. Personalmente preferirei la seconda possibilità.

Comunque, dal quesito posto risulta essere lei la portatrice di una mutazione CF causing, mentre il partner, evidentemente sottoposto ad una analisi estesa del gene (V938G non è compresa in un pannello di I livello, anche molto esteso), ha una mutazione rara, con conseguenze non note.

Abbiamo a disposizione la possibilità di approfondire il significato delle mutazioni rare, tramite il CFDataBase (www.cfdb.org) e il CFTR2 (www.cftr2.org), oltre a Pubmed, o ricorrendo alla esperienza di colleghi. Una rapida consultazione su CFTR2 rivela la assenza della mutazione nel sito, su CFDB vi sono poche informazioni cliniche (2 pazienti), su Pubmed solo 2 paper descrivono un numero limitato (<5) di pazienti, adulti, maschi, con CUAVD o CBAVD nei quali è stata identificata questa mutazione.

L'evenienza descritta non è rara: in presenza di un eterozigote con mutazione CF-causing, il partner sembra essere frequentemente sottoposto, se negativo al primo livello, ad un secondo livello di analisi, con il rischio di identificare alterazioni del gene di significato clinico non noto. Le richieste provengono generalmente da specialisti in genetica. Ma quale è l'atteggiamento nei centri FC?

E' eticamente corretto? E se questa prassi avviene, come



putroppo spesso succede, all'inizio di una gravidanza, si corre il rischio reale, come nella coppia ricordata all'inizio, di scatenare paure in un momento delicato quale quello della gravidanza e dubbi sulla prosecuzione della stessa, anche in presenza di varianti innocue. Tuttavia sarebbe interessante approfondire cosa sostiene questa prassi, che si ripercuote anche in un abuso dei test genetici per FC.

Inoltre, è corretto prevedere una villocentesi solo per l'identificazione di queste due mutazioni/alterazioni? O una diagnosi prenatale in casi simili? E se il feto le avesse ereditate entrambe, sarebbe consigliata l'interruzione di gravidanza?

Dobbiamo inviare il partner di un portatore ad una estesa analisi del gene o dobbiamo accontentarci del calcolo del rischio riproduttivo in base alla copertura del test usato e alla provenienza geografica? Il mio personale pensiero è che vada eseguito il solo test di primo livello e calcolato il rischio riproduttivo della coppia, e il perché di questo percorso vada spiegato molto bene.

Nelle diverse situazioni che ho incontrato, ho avuto l'impressione che spesso le coppie si sottopongono a percorsi diagnostici anche invasivi, o non esenti da rischi, senza aver presente domande fondamentali, quali: cosa desidero sapere? Questo esame cosa può dirmi? Se la risposta fosse A cosa faremmo? E se fosse B? Senza avere presente (o meglio, senza aver avuto nessuno che abbia aiutato a vedere) il percorso nella sua interezza, con le diverse possibilità di risposta o di non risposta, con il rischio non solo di non chiarire il problema iniziale, ma anche purtroppo di trovarsi in una situazione ancora più complicata, critica e problematica.

c. la richiesta di una coppia di portatori sani (sic!)

Non sono portatori sani! La seconda domanda pone all'attenzione le due facce di un problema di comunicazione: siamo di fronte ad una consulenza non corretta o a una non corretta comprensione delle informazioni fornite.

La coppia, lei ha R31C e lui F508del/S912L, non è una coppia di portatori sani di mutazioni CF-causing. Lei ha una variante non-CF causing. Lui è un eterozigote composto con una CF-causing e una variante neutrale, se isolata, aggravante quando in un allele complesso [S912L+G1244V]. (Sono sempre CFTRDatabase/CFTR2/Pubmed che ci assistono) Anche in questo caso la fantasia copia l'esperienza avuta con una coppia inviata da un genetista (sic!) per consulenza per FC.

La domanda della coppia non chiarisce il motivo della PMA, per una infertilità di coppia o perché considerati portatori sani di FC (sic!). Ma in ambedue i casi, gli spunti per una discussione sulla bontà del percorso intrapreso sono molteplici.

E' necessario un colloquio personale con questa coppia che vive un momento particolare di stress, ansia attesa e preoccupazione, incertezza per il futuro dei propri figli, ma ... è opportuno far presente a questi due genitori che il percorso che hanno fatto (che qualcuno ha fatto intraprendere loro) è inappropriato? D'altra parte non ci si può esimere dal correggere le informazioni ricevute/la loro comprensione delle stesse, cercare di allontanare la paura della FC, tranquillizzarli. Come nascondere il disappunto per quanto è stato fatto vivere a questi genitori e ai loro figli futuri? Quanta ansia, dolore, scelte a cui sono stati messi di fronte, esami diagnostici, terapie... e risultati da attendere, quello della diagnosi preimpianto, e dopo il trasferimento

embrionale, quello della diagnosi prenatale..., e dopo la nascita quello dello screening, e poi quello del test del sudore ...

Non dimenticando i rischi attuali e futuri che una PMA, una diagnosi preimpianto, una villocentesi, portano con sé.

Nell'esempio riportato, che è quello che abitualmente ho visto, il ginecologo non ha inviato la coppia ad un esperto FC prima dell'inizio del percorso di PMA e diagnosi preimpianto. La richiesta dei genitori rivela invece il desiderio (o è un loro diritto?) di avere una consulenza non da un tecnico asettico quale il genetista, ma da un clinico o genetista esperto sul campo che "tratta quella malattia più da vicino". I Centri FC dovrebbero farsi carico anche di queste problematiche? Credo di sì, mettendo a disposizione al proprio interno un servizio di consulenza genetica con esperienza in FC. Deve però anche essere cercata a mio avviso, ad un livello più alto, la collaborazione con chi si occupa di PMA (ginecologi e genetisti), per migliorare la comunicazione alle coppie portatrici di alterazioni del gene CFTR prima dell'inizio di un percorso di PMA.

d. il laboratorio/genetista può non comunicare la presenza di mutazioni o varianti di significato oscuro (non noto)

Cioè, il laboratorio/genetista deve refertare tutto quello che viene identificato o si possono omettere le informazioni che non si è in grado di valutare dal punto di vista prognostico? O il laboratorio deve cercare solo quello che sappiamo avere un significato? Con le nuove tecnologie (NGS) è possibile studiare a fondo un gene, e vengono identificate numerose alterazioni di significato incerto o sconosciuto. Che significato clinico può avere una mutazione non identificata in soggetti affetti? D'altra parte, se viene richiesto un approfondimento diagnostico, che diritto ha il laboratorio di tacere su quanto identificato?

I problemi sono diversi: a) la comunicazione pre-test che spieghi la scelta di una tipologia di esame piuttosto che un'altra (primo vs secondo livello), b) che risposte può dare un test e il rischio di avere risposte non utilizzabili, o confuse o problematiche; c) la corretta comunicazione post-test. D'altra parte esiste una spinta per la conoscenza dell'intero nostro genoma!

e. rapporto specialista/coppia genitoriale (l'accompagnare, il condividere, l'esserci)

In conclusione, sono d'accordo con la visione del dr. R., ricordando come le coppie, in realtà, in questo giro fra ginecologi, genetisti, centri PMA, rischiano davvero di essere da sole a prendere decisioni difficili talvolta su premesse inconsistenti (purtroppo!)

Ma possono gli specialisti FC occuparsi anche di questa problematica?

Giovanna Pisi, medico, Parma
(gpisi@ao.pr.it)

“Le scelte di un medico sono necessariamente imperfette, ma cambiano la vita delle persone.

Per questa ragione, a volte, sembra più prudente attenersi a prassi consolidate, a ciò che fanno tutti...

Invece no, un medico non deve farlo, non dovrebbe farlo nessuno che si assuma rischi e responsabilità nella società“

A. Gawande, *Con cura. Diario di un medico deciso a fare meglio.* Einaudi ed. 2008, Torino, pag. 238-239

Un medico non è un giudice che sentenza sulla vita o la morte delle persone, sul destino di un neonato. Un medico è semplicemente un uomo. Un uomo che ha scelto di guardare negli occhi la Vita nelle sue sfaccettature talvolta crudeli e apparentemente irrazionali, di fronte alle quali rimane comunque un essere umano, con i suoi interrogativi ed i suoi limiti.

Dico questo, perchè ripensando alla mia esperienza con coppie di futuri genitori, portatori di mutazioni del gene CFTR di incerto significato clinico, che mi avevano chiesto un parere scientifico sulla loro situazione genetica e quindi sulla possibilità o meno di dare alla luce un bambino malato di Fibrosi Cistica (FC), pur cercando di immedesimarmi nelle ansie genitoriali e di fornire al contempo risposte scientificamente valide, spesso è stato difficile trovare parole che fossero ugualmente adeguate per il medico, per la donna e la madre che sono in me.

Così ho cercato di essere me stessa, dando in primo luogo la parola al medico e alle conoscenze scientifiche, spiegando loro sia cosa sarebbe potuto succedere sul piano clinico, se queste mutazioni si fossero rivelate patologiche, sia, il caso contrario, che cioè si possa trattare di combinazioni genetiche senza conseguenze negative, inoffensive per la salute del bambino. Aggiungerei anche che per le mutazioni di cui è nota l'associazione con la malattia, è difficile predire a livello individuale la gravità delle manifestazioni cliniche, in quanto, a parità di mutazione, l'espressione della FC è estremamente variabile e influenzata da altri fattori, per ora non chiaramente identificati.

La FC, in quanto malattia genetica, spesso è vissuta con un senso di colpa dai portatori, quasi fosse una maledizione in seno alla famiglia. Con questa consapevolezza cerco di ridare speranza alla coppia, ribadendo che, nell'arco di una sola generazione, la prognosi del malato FC è drasticamente migliorata pur restando una malattia cronica evolutiva per la quale non esiste ancora una cura definitiva.

I genitori chiedono risposte sicure alla medicina, come se questa fosse una scienza perfetta e certa. Purtroppo, anche la medicina non è perfetta: molte, infatti, sono le variabili in gioco e molte sono le cose che ancora non sappiamo e che la ricerca deve mettere in luce. Ai medici viene spesso richiesta una risposta univoca e decisiva, con il minimo margine di errore, per poter di conseguenza agire senza tener conto che esiste una variabilità individuale, alla base dell'unicità dell'essere umano. In questo modo sembra che la responsabilità delle scelte procreative - proseguire o interrompere la gravidanza - sia spostata, più o meno velatamente, sulla risposta del clinico.

Facciamo quotidianamente esperienza dell'incapacità di accettare l'imperfezione, nella scienza e, più in generale, nella vita. A qualcuno potrà sembrare quasi una nuova forma di eugenetica, un tentativo di selezionare il nascituro in base a certi criteri di qualità. Tuttavia credo che in questo caso il mio compito di medico non si esaurisca solo nella cura del malato, ma nel prevenire che altri lo divengano, informando i genitori per evitare eventuali sofferenze al nascituro.

Come per altre malattie genetiche, si è visto infatti che quando le persone sono informate in genere scelgono di non far nascere figli malati e che in regioni dove è stato proposto

il test genetico per FC alle coppie, è stata documentata una riduzione delle nascite di bambini malati.

D'altra parte ho imparato che a volte ci sono domande senza risposta e che le nostre decisioni dipendono da strane costellazioni di casualità, un giorno più allegro, un profumo, un colore, a volte semplicemente il sole la mattina. Non è possibile prevedere il futuro e la vita riserva sempre delle difficoltà, anche quando si crede di poterle eliminare.

In questa problematica credo non esistano scelte migliori di altre e tutto ciò che, come medico, mi sento di fare è condividere, sostenere e assistere i genitori nella decisione, qualunque essa sia.

Paola Catastini, psicologa, Firenze
(pcatastini@icloud.com)

L'evoluzione del sapere scientifico rappresenta una grande sfida nella conoscenza e nella cura delle malattie rare. Nella fibrosi cistica l'importante panorama di ricerca genetica che si realizza nel programma di diagnosi prenatale ha amplificato la conoscenza e portato allo studio di mutazioni fino ad oggi sconosciute e comunque rare. Questo ha però aperto anche criticità e dubbi in quanto, a fronte di tali scoperte, oggi mancano ancora risposte certe relativamente alla espressione clinica di tali mutazioni. Ciò rendendo certamente più complessa la possibilità di accompagnare le persone verso scelte consapevoli.

Quanto dice R. R. rappresenta a mio avviso l'espressione di quanto sopra e va ad appesantire il lavoro quotidiano dei curanti che in tali situazioni si confrontano con comunicazioni difficili, proprio perché sostenute da non complete conoscenze.

Leggendo quanto scrive R. R. credo di poter individuare nell'espressione "si accompagna nell'incertezza" il nucleo della fatica emotiva dallo stesso sperimentata, nel senso che non può esservi tale possibilità qualora la propria incertezza sia tale da non poter trovare nessuna oggettività su cui far leva nell'accompagnare le scelte delle persone fornendo sicurezze almeno parziali. Possiamo ipotizzare che le fatiche emotive della scelta medica si rappresentino in questi pensieri: "se siamo in presenza di una forma mild so cosa può accadere, se ha quella mutazione so come si esprime fenotipicamente e posso accompagnare l'ansia dei genitori, ma se non so cosa produce l'accoppiamento di due mutazioni sconosciute non posso sostenere e contenere l'ansia perché non ho da dare alcuna certezza".

Secondo quest'ottica, a mio avviso, il nostro dubbio, la nostra ansia e forse anche la nostra impotenza dovrebbero fermarsi effettivamente al carico emotivo di non riuscire a dare certezze, senza però sentire l'incapacità all'accompagnare che è, invece, tutta altra cosa e si può sempre raggiungere. Bisogna, forse, uniformarci su dove si accompagnano le persone e per dar loro cosa.

La ricerca genetica ha fatto progressi ma non certezze e forse come in tutta la medicina torna questo peccato originale da cui deriva il fardello emotivo ed etico del medico. Che fare, cosa dire, con alti rischi proiettivi che in modo più o meno consapevole rispondono a questi diversi paradigmi "io non vorrei sapere una cosa che mi lascia solo dubbi e mi fa vivere angosce" oppure "io voglio sapere tutto perché così mi preparo ad affrontare le situazioni". Nella sostanza



gli esseri umani si dividono in queste due grandi categorie e al medico il compito ingrato di rispondere con scienza e coscienza.

Difficile però quando non c'è scienza, o meglio abbastanza scienza, perché mancano molte certezze, e coscienza perché i nostri dubbi non sono abbastanza sostenuti dalla conoscenza.

Dare una risposta eticamente corretta non sarà mai possibile se la si pensa nell'ottica di qualcosa che non crei dolore o fatica nell'altro, proprio perché ad ogni altro servono cose diverse per meglio attivare se stesso. Forse in questa nuova giungla di dubbi che i medici, loro per primi, devono vivere, serve ridefinire e avere la forza di ritrovare, nell'imperfezione della medicina, la spinta a che anche i nostri interlocutori la riconoscano come un viaggio in divenire a cui si aggiunge giorno dopo giorno conoscenza. In questo senso, dare tutto ciò che il nostro saper ci fornisce a chi si trova a confronto con una scelta difficile e darglielo senza difesa e senza il senso di poter dar loro risposte che neanche noi abbiamo. Diamo loro la certezza che abbiamo, punto. Stiamo con loro nella fatica dell'incertezza.

Non saprei come potremmo definire etico non fornire loro una parte del nostro sapere solo perché non del tutto controllabile: sarebbe celare una parte certa della nostra conoscenza e, soprattutto, decidere per loro qualcosa che non appartiene a noi.

Manuela Seia, Lab. Policlinico, Milano
(m.seia@policlinico.mi.it)

Rispondo dal punto di vista di persona impegnata in laboratorio e che esegue test genetici.

Come prima cosa occorre sottolineare, per fare chiarezza, che i test genetici per Fibrosi Cistica hanno finalità diverse, essendo utilizzati sia per diagnosi/conferma di malattia sia per identificazione dei portatori sani.

In caso di test genetico, quale ausilio della corretta diagnosi, l'analisi viene eseguita mediante l'utilizzo di tutte le tecniche e le conoscenze, oggi a disposizione, per l'identificazione delle mutazioni responsabili di malattia. La caratterizzazione delle mutazioni, inoltre, è oggi estremamente importante per l'approccio a nuove terapie personalizzate per la correzione del difetto genetico di base.

Per quanto riguarda, invece, i test genetici per l'identificazione del portatore sano, sono oggi disponibili tecniche che permettono di individuare con sensibilità elevata, ma non assoluta, i portatori di mutazioni del gene CFTR. Data la finalità del test del portatore sano, è opportuno porsi delle domande sulle sue ricadute in termini di rischio riproduttivo in quanto chi richiede il test è, di solito, spinto da finalità di pianificazione familiare.

Perché identificare la presenza di caratteristiche genetiche dagli effetti sconosciuti o presumibilmente modesti? L'individuo e/o la coppia ha scelto consapevolmente?

Ci sono criteri fondamentali a cui dovrebbero attenersi coloro che eseguono il test del portatore: a) il test deve essere basato sulla ricerca diretta di mutazioni; b) si devono ricercare solo mutazioni che sicuramente causano la malattia; c) si deve ricercare, ove possibile, almeno l'85% delle mutazioni che causano la malattia nell'etnia in esame.

Da queste semplici regole viene spontaneo dedurre che:

a) è sempre necessario eseguire un colloquio preliminare al test (consulenza mirata pre-test) per garantire al soggetto richiedente:

➤ la comprensione dei risultati ottenuti, mediante informazioni verbali e informativa scritta della tipologia del test che verrà eseguito.

➤ il diritto di conoscere/non conoscere i risultati ottenuti e la comprensione dei limiti dell'analisi illustrando il consenso informato all'esecuzione dell'analisi genetica;

b) per il test del portatore non si dovrebbero utilizzare analisi di scanning del gene CFTR (sequenziamento che identifica tutte le variazioni di sequenza a livello della regione di DNA);

c) si devono utilizzare solo pannelli di mutazioni che non contemplino la ricerca di varianti a significato incerto/sconosciuto;

d) si deve considerare la % di copertura delle mutazioni che causano la malattia (detection rate) dei pannelli utilizzati e non il numero assoluto di mutazioni.

Chi chiede questo tipo di indagine ha bisogno di essere accompagnato sia nella comprensione dei risultati e nella conoscenza dei limiti delle tecniche utilizzate, pertanto è estremamente importante che la risposta del laboratorio venga interpretata e spiegata attraverso un colloquio. Per far questo è necessario l'intervento del genetista e della consulenza genetica. Il consulente deve conoscere la malattia, le problematiche relative alle modalità di esecuzione del test e l'affidabilità del laboratorio che lo esegue.

Se i laboratori che eseguono il test seguissero queste semplici raccomandazioni, non si creerebbero situazioni di incertezza, associate al "probabile" e "possibile", non gestite in primo luogo dagli stessi operatori che hanno prodotto il dato. Inoltre è da tenere in considerazione che queste situazioni di dubbio portano ad un aumento, molte volte non giustificato, del numero di test effettuati nei partners e l'esecuzione di indagini prenatali non interpretabili.

Purtroppo in assenza di linee guida aggiornate per il test genetico FC, per di più sotto la spinta degli enormi interessi economici che regolano il mercato dei test genetici, l'argomento è tuttora oggetto di dibattito, si pensi che le stesse strutture diagnostiche pubbliche non adottano comportamenti uniformi. Si raccomanda comunque che, alla presenza di casi complessi per incertezza delle conoscenze scientifiche, la gestione della problematica sia affrontata nell'ambito della consulenza genetica orientata a fare emergere le decisioni personali della coppia e che questo percorso avvenga, possibilmente, in epoca pre-concepimento.

Castaldo Giuseppe, Lab. Ceinge e Università Federico II, Napoli
(giuseppe.castaldo@unina.it)

Negli ultimi anni è molto aumentato l'utilizzo del sequenziamento del gene CFTR per la ricerca delle mutazioni responsabili di Fibrosi Cistica (FC) o di CFTR-related disorders (CFTR-RD). Anche le linee guida europee raccomandano di effettuare il sequenziamento del gene nei pazienti con sospetto di malattia, nei casi in cui l'analisi di I livello (basata su un pannello di mutazioni limitate ma sicuramente responsabili di malattia) non identifica le due mutazioni (1). L'analisi di sequenziamento spesso riesce a

identificare le due mutazioni e quindi a confermare la diagnosi in una maggior percentuale di pazienti affetti, tuttavia in alcuni casi vengono identificate mutazioni di incerto significato per le quali è difficile stabilire l'effetto. Paradossalmente, questo problema ha un minore impatto quando l'analisi molecolare viene eseguita per confermare (o escludere) la malattia, poiché la diagnosi di FC (o di CFTR-RD) è basata sulla combinazione di parametri clinici, test del sudore ed analisi genetica, oltre a test funzionali più avanzati (misura dei potenziali nasali o rettali), ben codificati da linee guida, per cui anche in presenza di mutazioni di incerto significato in genere si riesce a definire lo stato del singolo paziente.

Viceversa, come descrive molto bene R. R. nel suo editoriale, il problema delle mutazioni di incerto significato impatta molto di più nelle coppie che eseguono l'analisi molecolare per lo screening del portatore in cui, l'assenza di un probando in famiglia (cioè di un paziente affetto dalla malattia), impedisce di stabilire se la data mutazione è presente o meno in associazione alla malattia in quella famiglia, ponendo la coppia in quello stato di angosciosa inerzia che R. R. esemplifica in maniera puntuale.

La consulenza genetica (obbligatoria in diverse realtà regionali) non sempre aiuta perché in una malattia in cui sono note oltre 2000 mutazioni nessun genetista (a meno che non abbia una specifica esperienza nel campo della FC) è in grado di esprimere un parere compiuto in tutti i casi. Anzi, la mia esperienza professionale mi dice che capitano sempre più spesso richieste di diagnosi prenatali in coppie (che pure hanno effettuato una consulenza genetica) dove soltanto uno dei due membri porta una mutazione causativa mentre l'altro porta una mutazione per la quale è noto l'effetto funzionale minimo (se pure). E in questo contesto va tenuto presente che la villocentesi, anche se effettuata da professionisti esperti non è del tutto scevra da rischi per la gestante o per il nascituro. Allora non dovrebbe esistere una consulenza offerta dal singolo genetista, ma piuttosto una consulenza multidisciplinare alla quale prendono parte clinici esperti sulla malattia e professionalità di laboratorio dedicate che hanno sicuramente maggior contezza sull'effetto delle mutazioni di CFTR e sui test funzionali eventualmente necessari per approfondire i casi di incertezza. L'esperienza del nostro Centro che ad oggi ha eseguito oltre 1500 diagnosi prenatali per circa 70 malattie genetiche diverse ci ha dimostrato che alcune decine di coppie che portavano mutazioni con un effetto patogenetico lieve, dopo la consulenza multidisciplinare hanno rinunciato ad eseguire la diagnosi prenatale (2).

Altro momento di particolare delicatezza è la procreazione medicalmente assistita (PMA). Oggi è noto che soltanto i casi dovuti ad agenesia bilaterale dei dotti deferenti (CBAVD) o con azoospermia completa presentano una maggior frequenza di mutazioni del gene CFTR (3). Eppure oggi è "moda" che a tutte le coppie con ridotta fertilità venga prescritta l'analisi molecolare del gene CFTR (anche attraverso il sequenziamento del gene) con il conseguente riscontro, in alcune coppie, di mutazioni di incerto significato. Sarebbe utile che le Società Scientifiche che operano nel campo della FC sviluppino delle linee guida condivise con le professionalità che operano nel campo della PMA o della ridotta fertilità per concordare che l'analisi molecolare del gene CFTR (al pari di tutte le altre indagini di laboratorio) vada richiesta in modo appropriato. Anche perché, stante la vigente normativa, un professionista di laboratorio non

può rifiutarsi di eseguire un esame anche se la richiesta è palesemente inappropriata.

Un commento su altri punti sollevati dal Collega, ed in particolare su: "... mi chiedo se è giusto che i genetisti indichino nei loro referti la presenza di mutazioni di cui non sono in grado di definire il significato". Anche su questo punto la legislazione italiana è chiara. Il genetista non può esimersi dal riportare tutto ciò che riscontra. Anche perché una mutazione che oggi ha significato incerto, in futuro potrebbe essere chiaramente definita come causativa o come non causativa, per cui è giusto che vi sia traccia del suo riscontro nel referto. D'altra parte, il riscontro occasionale di reperti di incerto significato non è una peculiarità dell'analisi genetica: sempre più spesso l'affinamento delle tecniche di diagnosi per immagine evidenzia reperti di incerto significato (i cosiddetti "incidentalomi") e i livelli di ansia dei pazienti che ricevono questi referti sono spesso paragonabili a quelli descritti dal Collega R. R.

Qualche altra idea per concludere: sicuramente sarebbe utile sviluppare un sito dove vengono raccolti (con puntualità!) tutti i casi di riscontro di mutazioni di incerto significato con la relativa storia dei pazienti. Più casi con la stessa mutazione, e un confronto delle rispettive storie cliniche aiuterebbe a trarre delle conclusioni. Anche se è un percorso lento (in una malattia dove esistono oltre 2000 mutazioni) questa strada è stata avviata dall'iniziativa europea "CFTR2" (CFTR2.org), anche se per ora l'iniziativa è limitata a poco più di 200 mutazioni. E ancora, potrebbe essere utile sviluppare dei laboratori di riferimento nazionale (o sovranazionale) che possano effettuare l'analisi funzionale di mutazioni di incerto significato per aiutare a definirne gli effetti. Qualche piccolo passo avanti a riguardo si è fatto anche grazie alla disponibilità di modelli semplici su cui studiare l'effetto di mutazioni, come il modello delle cellule nasali da paziente (ottenute attraverso un prelievo di brushing nasale non invasivo) che nel nostro laboratorio ci ha aiutato sinora a definire l'effetto funzionale di alcune decine di mutazioni di incerto significato.

Giusto per concludere (anche raccogliendo il commento finale del Collega R.R.): un grosso aiuto alle coppie o ai genitori di bambini in cui la diagnosi è dubbia può essere quella di "... mantenere un contatto con il Centro...". Va bene, purché i Medici del Centro siano disponibili ad offrire continuamente a questi genitori tutte le informazioni disponibili, ricordando che i pazienti hanno un orologio e un linguaggio diversi dal nostro!

Riferimenti bibliografici

1. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, Cuppens H, des Georges M, Ferec C, Macek M, Pignatti PF, Scheffer H, Schwartz M, Witt M, Schwarz M, Girodon E. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders - updated European recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:51-65.
2. Maruotti GM, Frisso G, Calcagno G, Fortunato G, Castaldo G, Martinelli P, Sacchetti L, Salvatore F. Prenatal diagnosis of inherited diseases: the 20 years experience of an Italian Regional Reference Centre. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:2211-7.
3. Tomaiuolo R, Fausto M, Elce A, Strina I, Ranieri A, Amato F, Castaldo G, De Placido G, Alviggi C. Enhanced frequency of CFTR gene variants in coupled who are candidates for assisted reproductive technology treatment. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:1289-93.



**Marco Lucarelli, Lab. Università “Sapienza”, Roma
(lucarelli@bce.uniroma1.it)**

E' innanzitutto indispensabile ricordare che l'individuazione di una variazione di sequenza nel DNA del CFTR (che di seguito chiameremo per brevità “variante”) non implica che essa possa essere classificata con sicurezza come patologica o innocua oppure che, nel primo caso, se ne possa prevedere la gravità clinica. Una prima componente di questa incertezza è che spesso la caratterizzazione strutturale (a livello di DNA) della variante non permette di prevederne l'effetto clinico. La struttura e la posizione di alcune alterazioni del DNA possono lasciar prevedere vistosi effetti molecolari e, conseguentemente, gravi effetti clinici. In altri casi, dalle sole caratteristiche strutturali e di posizione può essere ragionevolmente prevista l'assenza di conseguenze cliniche. Tuttavia, per molte varianti non è possibile fare una ragionevole predizione dell'effetto solo a partire dalle loro caratteristiche strutturali e di posizione. Inoltre, esistono anche esempi di varianti che strutturalmente suggerirebbero effetti patologici ma che nella realtà hanno mostrato effetti clinici più che modesti e, al contrario, altre che si presenterebbero come innocue e che invece si sono rivelate patologiche. La prassi corretta sarebbe quella di sottoporre ogni variante alla cosiddetta caratterizzazione funzionale sperimentale. Cioè, una serie di esperimenti condotti in laboratorio su modelli cellulari e/o animali che possano chiarire l'effetto biochimico e cellulare della specifica variante. In seguito, sarebbe comunque necessario collegare la presenza della variante all'insorgenza delle manifestazioni cliniche nei pazienti. Alla fine di questo percorso ideale, il termine “variante” dovrebbe essere convertito in “mutazione” (se accertata causa di patologia) o “polimorfismo” (se senza conseguenze cliniche). Gli studi funzionali su modelli cellulari e/o animali sono lunghi e costosi. Nei pazienti può essere possibile verificare la correlazione tra la presenza della variante e l'insorgenza delle manifestazioni cliniche, con una palese difficoltà di dimostrare un vero e proprio rapporto di causa ed effetto. A queste difficoltà dobbiamo aggiungere che, a volte, le varianti vengono rinvenute solo in portatori (senza manifestazioni cliniche, in quanto l'altro allele non è mutato).

Una seconda componente di incertezza riguarda quelle varianti che pure sono già note per avere conseguenze cliniche. Al riguardo occorre fare chiarezza su come il termine “patologico” viene usato in FC. Questa malattia ha manifestazioni cliniche molto differenziate che vanno dall'infertilità maschile per assenza congenita bilaterale dei vasi deferenti (CBAVD) senza altre manifestazioni cliniche, alle forme gravi multiorgano polisintomatiche. Etichettare quindi una variante come patologica, se non si è prima definito a quale delle diverse forme della patologia ci si riferisce, può essere fuorviante. Rischieremo, infatti, di usare il termine “mutazione” in senso troppo vago, ad esempio senza specificare se ci aspettiamo l'insorgenza di una CBAVD oppure di una FC grave. D'altra parte è anche vero che spesso non è possibile definire in maniera univoca quale sarà la forma clinica di FC semplicemente conoscendo le mutazioni (pur patogenetiche) del paziente.

Una terza componente di incertezza origina da combinazioni complesse di due o più mutazioni sullo stesso allele che appaiono più frequenti di quanto si sia finora ritenuto. La più semplice combinazione riguardante alleli complessi è

quella composta da tre mutazioni. Aniché una mutazione per ciascun allele, questi pazienti hanno un allele sul quale ne sono presenti due (quindi tre in totale). E' chiaro che se a un'analisi genetica incompleta fossero trovate solo le prime due mutazioni (e non individuata la terza), le manifestazioni cliniche del paziente verrebbero imputate solo ad esse, con un'errata interpretazione del loro effetto clinico.

Infine, una quarta componente di incertezza origina dall'effetto che tutti gli altri geni, diversi dal CFTR, svolgono nel modulare l'effetto clinico finale nonché dall'influenza dell'ambiente. Il concetto è che, anche se il numero, il tipo e l'effetto delle mutazioni del CFTR fossero perfettamente noti, la gravità clinica della malattia è comunque influenzata da altre numerosissime componenti cellulari e ambientali che, data la loro numerosità e le nostre limitate conoscenze, è al momento praticamente impossibile valutare nel dettaglio.

Nel complesso, quanto descritto finora viene riassunto nell'affermazione che in FC non è chiaro il rapporto tra il genotipo (le mutazioni sul gene CFTR) e il fenotipo (il tipo e la gravità delle manifestazioni cliniche della malattia). Questa mancata correlazione origina soprattutto dalla nostra incompleta comprensione dei meccanismi di base all'origine della patologia, anche se il miglioramento delle nostre conoscenze sta rendendo l'affermazione sempre meno vera. Il punto centrale è che non bisognerebbe arrivare alla diagnosi prenatale o ad indagini in gravidanza con varianti di incerto significato funzionale. In realtà, è l'evoluzione dei test genetici che origina e, se non si governa il fenomeno, originerà sempre più frequentemente il ritrovamento di queste varianti. In particolare, la sempre maggiore potenza, affidabilità e facilità d'uso dei test genetici, unita ad una vistosa riduzione dei loro costi, origina una crescente abilità nel ritrovamento di varianti rare e/o non funzionalmente caratterizzate. In sintesi, siamo diventati molto più bravi nel trovare le varianti (quindi nell'analisi del DNA) che nello stabilire le loro conseguenze (quindi nell'analisi funzionale). Ciò origina una zona grigia, in espansione, dove si collocano tutte le varianti di incerto significato. In attesa che questa zona grigia sparisca (a caratterizzazione funzionale di tutte le varianti completata), per facilitare la consulenza genetica in FC andrebbero seguite alcune norme relative all'indagine genetica.

Innanzitutto occorre distinguere tra i test genetici indirizzati all'abbattimento del rischio genetico, quindi in sintesi alla ricerca del portatore, e quelli che vengono effettuati a scopo diagnostico in seguito ad un sospetto di patologia. I primi andrebbero eseguiti utilizzando pannelli di mutazioni per le quali si sia già accertato l'effetto patologico, con esclusione delle varianti di incerto significato (che non dovrebbero essere presenti nel pannello). Compito questo non sempre semplice, poiché molti pannelli commerciali ancora includono varianti di incerto significato. Bisognerebbe evitare i cosiddetti metodi di scansione (ad esempio il sequenziamento) che sono in grado di restituire (quasi) tutte le varianti. Quest'ultimo approccio non è a questo scopo giustificato e, anzi, a rischio di generare proprio il ritrovamento di quelle varianti di incerto significato che si vuole scongiurare. Inoltre, pur limitando la ricerca alle mutazioni chiaramente patogenetiche, occorre fare una distinzione almeno tra quelle che originano le forme classiche polisintomatiche di FC e quelle che invece originano forme lievi o non-classiche. Sarebbe necessario un indirizzo omogeneo e condiviso a livello nazionale riguardo a

quali mutazioni (e di conseguenza quali forme cliniche di FC) siano da includere nel test genetico volto all'abbattimento del rischio.

Invece, nel caso dei test genetici diagnostici volti alla definizione o esclusione di uno stato patologico (in seguito ad un sospetto clinico, da screening neonatale, ecc...), almeno in alcuni casi può essere opportuno applicare metodologie di ricerca mutazionale estesa. Ciò anche a costo di avere difficoltà interpretative di alcune varianti eventualmente rinvenute che, in questo caso, potrebbero tuttavia essere messe in relazione alle specifiche manifestazioni cliniche.

Questo approccio potrebbe migliorare l'aspetto diagnostico e accrescere la nostra conoscenza del rapporto tra genotipo e fenotipo. In generale, occorrerebbe anche stabilire se la scelta del tipo di mutazioni da ricercare (con conseguenze cliniche gravi, lievi, non-classiche) possa essere lasciata agli utenti che richiedono il test oppure debba essere incanalata verso pannelli rigidi prefissati che includano, o escludano, certe mutazioni e di conseguenza certe forme cliniche.

In sintesi, quindi, il problema spesso deriva da un non corretto uso dei test genetici. Nell'ambito del gruppo dei genetisti SIFC è stato sviluppato un pannello di mutazioni con sicura ricaduta patologica che si sta cercando di far prendere come riferimento alle varie società che producono i kit di ricerca mutazionale. Il momento sembra particolarmente favorevole in quanto è in atto un passaggio epocale ai nuovi metodi basati sulla tecnologia di "next generation sequencing" (NGS) con sviluppo di nuovi kit.

Quello che si sta cercando di fare è contribuire allo sviluppo di nuovi sistemi con mutazioni "certe", in attesa che i vecchi sistemi vadano in disuso. Comunque, molti problemi potrebbero essere affrontati ed evitati con una corretta applicazione della consulenza genetica pre-test che invece, purtroppo, è l'aspetto generalmente più trascurato. Fornire chiare indicazioni sulle enormi potenzialità dei nuovi test genetici, ma anche sui limiti di un loro uso indiscriminato, contribuirebbe a scelte più consapevoli e a limitare risultati ingestibili in consulenza post-test.

Carlo Castellani, medico e genetista, Verona
(carlo.castellani@ospedaleuniversitaverona.it)

Le domande di chi dopo un'analisi CFTR approfondita ottiene una risposta che lascia ampi margini di ambiguità sono ampiamente giustificate e per nulla rare. A giudicare dal numero di richieste ricevute dai siti web che offrono disponibilità a rispondere alle domande del pubblico, si tratta probabilmente del più frequente motivo di coinvolgimento di persone apparentemente sane nel "sistema fibrosi cistica".

I nostri margini per prevenire le domande o soddisfare i bisogni causati dall'analisi sono relativamente limitati, e si possono collocare in due diversi momenti di intervento: la fase informativa prima del test genetico e la discussione del risultato del test stesso.

Il primo è forse il momento più critico e credo anche quello più carente nella pratica. Risultati come quelli di cui si parla nei casi descritti derivano essenzialmente dai cosiddetti test genetici di secondo livello, cioè da ricerche mutazione-specifiche (scanning seguito da sequenziamento o sempre più frequentemente sequenziamento diretto) di esoni e regioni limitrofe se non più di rado di tutto il gene. Va da

sé che un'analisi di questo tipo ha una potenzialità per nulla trascurabile di identificare mutazioni dal significato clinico ignoto/incerto o alcuni polimorfismi in grado, se non di causare fibrosi cistica, di far virare la clinica verso forme più o meno espresse. Questo tipo di analisi è sempre (meglio dovrebbe sempre) essere eseguito se i test di primo livello (mutazione specifici e comprendenti solo variazioni di sequenza che causino fibrosi cistica) risultino negativi e dopo aver accuratamente spiegato alla persona/coppia da testare i pro e contro della scelta di procedere, dove per contro si intende appunto la possibilità non rara di identificare qualcosa che non sapremo interpretare, anche entrando nel dettaglio delle incertezze che questo comporterà per chi fa il test. Credo che questo aspetto sia ampiamente carente nella pratica di molti colloqui di consulenza e soprattutto nelle brevi conversazioni scambiate in alcuni laboratori, frettolosamente seguite dalla firma di un consenso ben poco informato, e che vengono spacciate per "consulenza genetica pre-test". Da qui originano molti dei problemi a cui si fa riferimento, e qui si dovrebbe senz'altro migliorare.

In tutta franchezza non sono però molto ottimista in tal senso, spiegare con cura e verificare la comprensione di quanto si è detto richiede tempi che sono sempre più difficili da ritagliare. Vale la pena anche chiedersi, perlomeno per alcune strutture private, quanto sia rilevante in chi parla del test di secondo livello il conflitto di interessi insito nella volontà se non la necessità di aumentare il numero di prestazioni. Mi fa meglio sperare il miglioramento delle tecnologie disponibili, che paradossalmente sono le stesse che, consentendo analisi approfondite e non mutation-driven, hanno contribuito a questa situazione confusa. Oggi il database CFTR2 definisce come CF-causing circa 250 mutazioni, ed è realistico pensare che tra 2-3 anni arriveremo a 500. Anche considerando che alcune mutazioni regionali potrebbero non essere comprese, questi numeri mediamente consentiranno detection rates molto buoni quasi ovunque, minimizzando la variabilità inter-regionale. Non siamo lontani da pannelli che, sfruttando tecnologie NGS, ci consentano primi livelli ad altissima copertura, tale da non giustificare il passaggio al secondo livello e a tutte le incertezze che esso comporta.

Il secondo momento è quello dell'interpretazione del dato ambiguo ottenuto. Sicuramente alcuni polimorfismi non patogeni non dovrebbero neppure essere menzionati nel referto del laboratorio. Purtroppo invece molti lo fanno, ingenerando inutili ansie e dispendio di tempo e fatica da parte di chi deve gestire le consulenze post-test, che tra l'altro non è quasi mai chi il problema ha generato riportando il dato.

In tutti gli altri casi un margine di ambiguità è purtroppo inevitabile, e gli strumenti che abbiamo oggi a disposizione si limitano a poter distinguere solo due grandi gruppi: mutazioni che potrebbero dare fibrosi cistica o in alternativa forme CFTR correlate e mutazioni che potrebbero dare forme CFTR correlate o forse nulla.

In questo contesto, che è soprattutto legato all'espressione fenotipica individuale, la clinica è essenziale, ma può impiegare anni di osservazione, anni di dubbi sulla gestione nel medico e di ansie nella famiglia, prima di portare a conclusioni se non assolutamente almeno ragionevolmente certe. Qui il problema, sostanzialmente non risolto, è quello di quando fermarsi, di quando sentirsi abbastanza rassicurati, sia clinico che paziente/famiglia, se non sull'innocenza almeno sulla



benignità del caso.

Resta invece molto più critica la consulenza preconcezionale o prenatale, dove l'impossibilità di valutare come le mutazioni CFTR e il background genetico ed ambientale moduleranno un decorso clinico già intrinsecamente complesso da anticipare.

Elisabetta Pelo, medico e genetista, Firenze
(elisabetta.pelo@ulscentro.toscana.it)

In Fibrosi Cistica, come in molte altre malattie genetiche, si è parlato per lungo tempo di "mutazioni" ad indicare quelle varianti che causano malattia e di "polimorfismi" per indicare quelle varianti che non causano malattia e che vengono identificate con una frequenza uguale o > di 1% nella popolazione. Sempre più di frequente è difficoltoso predire l'effetto clinico di una variante per la sua rarità, per la mancanza di studi funzionali e per il ruolo che vari geni modificatori possono avere su di esse.

La consulenza genetica ha lo scopo di fornire informazioni complete e dettagliate riguardo al rischio di ricorrenza, alle possibilità e ai limiti dei test genetici disponibili e alle scelte riproduttive delle coppie.

Ad oggi sono oltre 1900 le varianti di sequenza descritte nel gene CFTR (Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium); non è più conforme alle indicazioni di HGVS utilizzare i termini di mutazioni e polimorfismi, ma si deve parlare di varianti di sequenza riferendosi sia a quelle causanti che a quelle non causanti malattia.

Se ne distinguono 4 classi:

- A: causanti FC,
- B: causanti CFTR-related Disorders,
- C: assenza di conseguenza clinica
- D: sconosciuto l'effetto clinico

Le indicazioni al test per Fibrosi Cistica sono molteplici così come i pannelli di mutazioni che ne permettono l'indagine. Decqueker nel 2009 ha proposto di affiancare alle 25 mutazioni indicate da ACMG/ACOG, mutazioni descritte con una frequenza di almeno 1%, nonostante per alcune di queste non è chiaro l'effetto fenotipico. Il sequenziamento completo del gene CFTR è in grado di identificare il 98,7% delle varianti, sia causanti malattia che di incerto significato. È stimato che si possa identificare una nuova variante ogni 500 campioni testati.

Le indagini prenatali vengono richieste solo se in presenza di coppie di portatori sani e con varianti patogenetiche identificate che presentano un rischio di ricorrenza di ¼ o 25% di avere un figlio affetto.

In Italia non si hanno indicazioni univoche per lo screening dei portatori sani nella popolazione generale e per le coppie che accedono a percorsi di PMA. È ormai acquisito il concetto che l'infertilità maschile da agenesia bilaterale dei dotti deferenti è una patologia CFTR-relata, quindi dopo aver indagato questi pazienti si procede con la ricerca di mutazioni nella partner.

La segnalazione ecografica nel II trimestre di gravidanza di iperecogenicità intestinale fetale, porta alla ricerca delle mutazioni più frequenti del gene CFTR in entrambi i membri della coppia. In riferimento a Decqueker 2009, in presenza di

un genitore portatore di una delle mutazioni più frequenti si estende l'analisi all'altro partner. Il medodo d'indagine applicato, ricerca di mutazioni note o sequenziamento completo del gene, implica un aumento di possibilità di identificare varianti di incerto significato.

Di fronte all'interpretazione delle nuove varianti in relazione ad una futura gravidanza si possono ipotizzare 3 scenari:

- la variante ha un significato patogenetico; se l'altro partner è portatore di una variante associata a forma classica è possibile l'accesso alla diagnosi prenatale
- la variante identificata è associabile ad un CFTR-related disorders; se l'altro partner è portatore di una variante associata a forma classica non è indicato l'accesso alla diagnosi prenatale
- la variante è identificata con incerto significato; non è indicato l'accesso alla diagnosi prenatale

In questo scenario di molteplici possibilità diagnostiche e di incertezza di interpretazione dei risultati si inserisce la consulenza genetica. Le "Linee-Guida per le Attività di Genetica Medica della Conferenza Stato-Regioni" (15 luglio 2004), definiscono la consulenza genetica "un complesso processo di comunicazione, che si propone, tra l'altro, di aiutare la persona e la famiglia a comprendere: le informazioni mediche, compresa la diagnosi; il probabile decorso della malattia e gli interventi preventivi, terapeutici e assistenziali disponibili; la componente genetica della malattia e il rischio di trasmetterla; le opzioni disponibili nell'affrontare il rischio di malattia; le opzioni procreative; le scelte più appropriate, in rapporto al rischio e alle aspirazioni dei familiari, agendo coerentemente nel rispetto delle decisioni prese; e favorendo il migliore adattamento possibile alla malattia".

La Consulenza Genetica, per i temi trattati, ha importanti implicazioni psicologiche ed etiche.

La gravidanza di per se è un periodo della vita di coppia che viene vissuto con la ricerca di certezze sulla salute del nascituro, ottenute dagli esami strumentali e genetici sempre più disponibili, innescando delle aspettative che di fronte all'incertezza interpretativa vengono vissute con disagio.

I percorsi di PMA che affrontano le coppie, spesso non permettono di comprendere in fase iniziale le implicazioni ed i limiti dei test genetici proposti, perchè vissuti solo come mezzi per arrivare alla realizzazione del loro desiderio-obiettivo, quindi un figlio.

È bene ricordare che molto spesso si ricorre alla consulenza genetica dopo che la coppia ha eseguito ed avuto il risultato del test genetico, gestito da ginecologo o da altro specialista. Il percorso di consulenza genetica pre-test è necessario per definire le indicazioni al test e la tipologia di test da richiedere, le limitazioni di questo ed informare sui possibili risultati inattesi insieme alla possibilità del soggetto che esegue il test di esprimere il consenso a voler essere informato o meno di tali risultati.

Non è possibile che il professionista decida se e quali varianti incerte comunicare, ma è necessario che il paziente/coppia sia correttamente informato dei possibili risultati prima di eseguire il test. Il genetista ha ormai imparato che è necessario far comprendere che conoscere di più non implica avere maggiori aree di intervento e che la variabilità genotipica e fenotipica non sono inquadrabili in schemi predefiniti e che quindi si possono offrire risultati "probabili" o "possibili" come base di scelta consapevole della coppia.

Diventa sempre più importate offrire ai pazienti/coppie un percorso multidisciplinare, che li possa accompagnare offrendo la loro presa in carico anche in situazioni di incertezza e non un esame o una visita specialistica. La consapevolezza da parte dell'operatore sanitario di questa necessità, può ridurre il pellegrinaggio dei pazienti da un centro all'altro e ridurre la richiesta di chiarimenti via mail che in molti casi rispondono all'esigenza dei pazienti di trovare qualcuno che li rassicuri.

Patrizia Funghi, bioeticista, Siena
(patriziafunghi@yahoo.it)

Il dr. R.R. ci sollecita ad una riflessione in tema di "scelte procreative e mutazioni di significato incerto", invitandoci al confronto su quesiti che accendono i riflettori sulla medicina in generale (scopi/mezzi/doveri/diritti) e sulla genetica in particolare (consulenza/test). Lo scenario che ci si pone di fronte è quello della scelta, tema etico per eccellenza, che ci rimanda alla cornice concettuale più ampia dell'etica dell'informazione; anche la deontologia medica e il diritto hanno contribuito, in particolare negli ultimi decenni, al riconoscimento di un dovere di informare, nel rispetto della libertà di essere o non essere informati, al fine, non esclusivo, di rendere possibili scelte consapevoli.

Per un esame esaustivo del tema, le valutazioni di tipo etico, deontologico e giuridico da elaborare riguarderebbero sia i soggetti che forniscono le informazioni, che i destinatari delle stesse, oltre ovviamente ai loro contenuti/canali/contesti. Ci limiteremo invece ad alcune sottolineature dei contributi pervenuti, i quali, come ogni volta, proiettano luci sul tema proposto, ma inevitabilmente evidenziano quelle ombre alla cui presenza tutti noi siamo chiamati a camminare, sviluppando specifiche competenze di "animali razionali notturni". Dalla discussione creatasi intorno al caso proposto, possiamo estrapolare le seguenti parole-chiave: dovere di informare, diritto di essere/non essere informati, libertà/consapevolezza/responsabilità in merito alle scelte procreative, responsabilità e non direzionalità dei consulenti, accompagnamento, comunicazioni difficili, incertezze in medicina, "malati di rischio", "medicina dell'impossibile" (aspettative inappropriate/delusione).

Interrogarsi sul grado di consapevolezza della medicina, circa le sue ricadute sulla vita reale delle persone, è tema caro alla bioetica, ma quando sono gli stessi sanitari a porsi la domanda e a tentare di offrire una risposta, la cosa acquista quel grado di concretezza che sfugge sempre ai "giocolieri di parole" come me, afferenti ad altre discipline. Dai contributi pervenuti il quadro che emerge parrebbe quello di una medicina moderna che attinge potenzialità di progresso dalla scienza e dalla tecnologia, ma che non riesce a garantire una concreta ed esaustiva promessa di bene; i potenziali benefici aleggiano sopra le teste delle persone con promesse di libertà/felicità, per poi ricadere al suolo con la pesantezza delle catene che avvilluppano le caviglie e frenano la corsa di quanti alla libertà dovranno associare la responsabilità e quindi l'ansia, il dubbio e la conflittualità spesso insita nella scelta.

Catastini: "La ricerca genetica ha fatto progressi ma non dà certezze e forse come in tutta la medicina torna questo peccato originale da cui deriva il fardello emotivo ed etico del medico. Che

fare, cosa dire, con alti rischi proiettivi...".

Padoan: "Sono passati anni, le conoscenze sul gene CFTR e sulla correlazione genotipo-fenotipo sono di fatto aumentate, ma una seria e condivisa riflessione da parte di chi si occupa di procreazione/genetica/consulenza genetica/clinica in ambito FC non sembra sia avvenuta in modo approfondito fra tutti gli attori coinvolti".

Mi tornano in mente le riflessioni di Callahan nel suo libro *La medicina impossibile*, che ravvisa tra gli effetti della medicina moderna l'incremento dell'avversione al rischio della società attuale: "Il sogno della medicina moderna ha prodotto almeno tre effetti profondi sulla coscienza umana. Il primo è stato quello di instillare la credenza diffusa che nulla è più funzionale alla buona salute di una medicina migliore e di un sistema sanitario decente ed efficiente. Il secondo è stato quello di indurre sempre di più le persone a vedere nell'infermità e nella malattia altrettanti incidenti biologici che si sarebbero potuti evitare con un'assistenza sanitaria migliore, con più accurati screening preventivi e con maggiori conoscenze scientifiche. Il terzo effetto può essere individuato nell'incoraggiamento del perfezionismo medico mediante crociate tese a eliminare tutte le fonti di rischio (combattendo quella che qualcuno ha chiamato una presunta epidemia di paura dei rischi) e tutte le cause note di malattia e di infermità, innescando così lo sforzo di ridurre a zero le possibilità di morte e di lesione legate a incidenti o a malattie. Avversione al rischio e perfezionismo aiutano a dar conto della crescente divergenza tra il reale stato di salute degli individui, in generale in fase di rapido miglioramento, e la percezione che essi hanno di una situazione in fase di peggioramento. Le persone, pur avendo complessivamente una vita più sana e più lunga che in qualsiasi altro periodo della storia umana e pur dovendo affrontare un minor numero di rischi per la salute, sono più preoccupate dei pericoli che corrono e meno disposte ad accettare altro che non sia la perfezione" (Daniel Callahan, *La medicina impossibile*, Baldini & Castoldi, 1998, pp.77-87, in <http://www.fondazionebassetti.org/06/cfc-callahan/estratti-libro-callahan.htm>).

Il caso proposto dal dr. R.R. ci interroga anche sulla responsabilità dei sanitari circa il "dire o non dire", ma forse, a ben guardare, il tema di fondo è quello del "cercare o non cercare" ciò che poi non si riesce, al momento, ad utilizzare a beneficio dei pazienti. La ricerca stessa ci appare come bisognosa di una saggezza che la orienti, anche mediante un opportuno discernimento sugli scopi e gli ambiti di applicazione: non si tratta di porre dei limiti alla ricerca sulle mutazioni di cui ancora non si conoscono le reali ricadute sulla vita dei soggetti e sulla loro discendenza, ma di razionalizzare quella effettuata oggi su Mario e Maria, contestualmente alle loro scelte procreative. Questo limite può e deve convivere con uno sguardo capace di guardare l'orizzonte e con lo sforzo di progettare percorsi auspicabilmente fruttuosi per altri, in un prossimo futuro.

Castaldo: "sicuramente sarebbe utile sviluppare un sito dove vengono raccolti (con puntualità!) tutti i casi di riscontro di mutazioni di incerto significato con la relativa storia dei pazienti. Più casi con la stessa mutazione, e un confronto delle rispettive storie cliniche aiuterebbe a trarre delle conclusioni. Anche se è un percorso lento (in una malattia dove esistono oltre 2000 mutazioni) questa strada è stata avviata dall'iniziativa europea "CFTR2" (CFTR2.org), anche se per ora l'iniziativa è limitata a poco più di 200 mutazioni. E ancora, potrebbe essere utile sviluppare dei laboratori di riferimento nazionale (o sovranazionale) che possano effettuare l'analisi funzionale di mutazioni di incerto



significato per aiutare a definirne gli effetti. Qualche piccolo passo avanti a riguardo si è fatto anche grazie alla disponibilità di modelli semplici su cui studiare l'effetto di mutazioni, come il modello delle cellule nasali da paziente (ottenute attraverso un prelievo di brushing nasale non invasivo) che nel nostro laboratorio ci ha aiutato sinora a definire l'effetto funzionale di alcune decine di mutazioni di incerto significato".

La medicina ha faticato non poco, e ancora sta faticando, a liberarsi del pesante fardello del paternalismo (la bioetica ha contribuito significativamente all'empowerment dei cittadini), ma forse mai, come nei casi in oggetto, i sanitari si ritraggono volentieri dal loro abituale uso dei verbi al modo imperativo (solo un po' mitigato da un uso spesso disomogeneo e superficiale del consenso informato): in nome della libertà di scelta, del dovere di non essere direttivi, si sceglie il silenzio di fronte agli scomodi interrogativi delle donne/coppie cui viene consegnato un referto, non sempre bene interpretabile, di un test genetico. In silenzio resta il ginecologo (forse "passivo", come ci domanda il dr. R.R.), in silenzio resta il medico di medicina generale o il pediatra di base, qualora vengano consultati, ma silenzio non c'è! Ci sono tipi di silenzio che generano libertà di scelta e altri che vengono percepiti come "abbandono" e inducono quindi alla ricerca affannosa di parole rassicuranti, senza un opportuno discernimento della bontà della fonte (Castellani: "il problema, sostanzialmente non risolto, è quello di quando fermarsi, di quando sentirsi abbastanza rassicurati").

Ecco allora che qualcuno deve forse parlare; occorre silenzio per consentire una scelta libera, è vero, ma sono necessarie alcune premesse che lo rendano possibile: non è indifferente capire e accordarsi su chi deve parlare e su cosa deve dire. Gandhi sosteneva che "è silenzioso non chi ha le labbra cucite ma colui che, potendo parlare, non proferisce alcuna parola inutile". Proprio questo sembra concordemente emergere dai contributi pervenuti: la riflessione si sposta su cosa sia o non sia utile, nella consapevolezza che ciò che non è utile è spesso dannoso (come in tema di appropriatezza).

Gli addetti ai lavori in ambito FC mostrano un alto grado di consapevolezza in proposito e fanno esperienza di quanto la tecnologia/scienza (i test genetici) debba dialogare con l'etica; essi constatano quanto l'abbondanza delle informazioni non garantisca di per sé la consapevolezza della scelta (non solo e non tanto la facilità). Si impone allora un altro percorso di riflessione, in merito a ciò che vogliamo: prepotentemente e non senza dolore i soggetti informati sono rimandati a se stessi con domande di senso, con scelte valoriali che nessuno, medico, psicologo, "consigliere", figura autorevole laica o religiosa, può suggerire o imporre. Padoan: "Nelle diverse situazioni che ho incontrato, ho avuto l'impressione che spesso le coppie si sottopongano a percorsi diagnostici anche invasivi, o non esenti da rischi, senza aver presente domande fondamentali, quali: cosa desidero sapere? Questo esame cosa può dirmi? Se la risposta fosse A cosa faremmo? E se fosse B? Senza avere presente (o meglio, senza aver avuto nessuno che abbia aiutato a vedere) il percorso nella sua interezza, con le diverse possibilità di risposta o di non risposta, con il rischio non solo di non chiarire il problema iniziale, ma anche purtroppo di trovarsi in una situazione ancora più complicata, critica e problematica".

La solitudine della scelta è un terreno sacro da "coltivare" prima ancora di recitarlo per proteggerlo; ben lo sanno i clinici, dai cui contributi emerge la loro percezione di una doverosità/necessità di comunicare, non solo con la donna/

coppia che li interpella, ma anche con i colleghi che a vario titolo si interfacciano con essa (compresi coloro che, in nome della scienza e del rispetto dell'altrui diritto di sapere e poter scegliere, prescrivono, eseguono, refertano test genetici dai risultati al momento solo parzialmente interpretabili).

La necessità di dialogo si sposta sul fronte scienza/clinica per un confronto su COSA CERCARE, QUANDO CERCARE, sostando criticamente davanti all'abituale convinzione moderna che cercare è di per sé un bene e anzi, perfino un dovere. Come definire la donna/coppia che in vista di scelte procreative non utilizza tutte le metodiche che la tecnologia mette a disposizione per poter conoscere (non garantire) la salute del figlio? Irresponsabile? Oscurantista? È una legge di mercato: l'offerta induce la richiesta. E sappiamo bene, come gli stessi contributi evidenziano (v. Castellani, Seia), che il mercato (conflitto di interesse; centri privati; pannelli commerciali contenenti varianti di incerto significato) in questo scenario ha un notevole peso. Occorre che qualcuno si accordi sui confini dell'offerta, in nome non di un principio etico astratto, ma di un "bene" definibile, seppur provvisoriamente, mediante una saggia valutazione anche del contesto in cui si situano le decisioni ritenute giuste e quindi opportune.

I clinici/genetisti FC indicano con chiarezza che un contributo risolutivo verrà anche dal progresso della tecnica, che permetterà di scartare i metodi che offrono dati non interpretabili. Castellani: "Non siamo lontani da pannelli che, sfruttando tecnologie NGS, ci consentano primi livelli ad altissima copertura, tale da non giustificare il passaggio al secondo livello e a tutte le incertezze che esso comporta".

Lucarelli: "Nell'ambito del gruppo dei genetisti SIFC è stato sviluppato un pannello di mutazioni con sicura ricaduta patologica che si sta cercando di far prendere come riferimento alle varie società che producono i kit di ricerca mutazionale. Il momento sembra particolarmente favorevole in quanto è in atto un passaggio epocale ai nuovi metodi basati sulla tecnologia di "next generation sequencing" (NGS) con sviluppo di nuovi kit. Quello che si sta cercando di fare è contribuire allo sviluppo di nuovi sistemi con mutazioni "certe", in attesa che i vecchi sistemi vadano in disuso".

Nel frattempo, credo che vada potenziata l'eco di quella buona informazione, frutto di competenze interdisciplinari che si dirigono verso un comune orizzonte, stando molto attenti a non illudere nessuno circa i poteri della medicina sul totale controllo dei rischi di malattia (dalla fase prenatale alla vecchiaia). A questo proposito i contributi pervenuti offrono numerosi spunti di riflessione, evidenziando unanimemente come nodo critico la consulenza genetica: spesso assente nella fase pre-test, non sufficientemente adeguata nella qualità, carente nella conoscenza della FC e lontana dall'essere frutto di un reale e proficuo percorso multidisciplinare.

Il dr. R.R. ci ha invitato al confronto anche sul fatto se sia giusto o meno che i genetisti indichino nei loro referti la presenza di mutazioni/varianti di cui non sono in grado di definire il significato (malattia?), specie quando sono in gioco delle scelte procreative più o meno imminenti. Su questo tema non è stata registrata un'unanime posizione; può essere inoltre interessante osservare le diverse motivazioni addotte.

Catastini: "dare tutto ciò che il nostro saper ci fornisce... Non saprei come potremmo definire etico non fornire loro una parte del nostro sapere solo perché non del tutto controllabile: sarebbe celare una parte certa della nostra conoscenza e, soprattutto,

decidere per loro qualcosa che non appartiene a noi”.

Castaldo: “La legislazione italiana è chiara: il genetista non può esimersi dal riportare tutto ciò che riscontra. Anche perché una mutazione che oggi ha significato incerto, in futuro potrebbe essere chiaramente definita come causativa o come non causativa, per cui è giusto che vi sia traccia del suo riscontro nel referto”.

Zanda: “Non condivido invece l’ipotesi che il genetista (o il medico) possa non comunicare la presenza di mutazioni o varianti rare delle quali poco si conosce, questo significherebbe avocare a noi il diritto di decidere cosa si può comunicare e cosa invece è meglio nascondere. L’informazione deve essere quanto più completa possibile, anche quando questo svela le nostre lacune”.

Macchiaroli: “Il genetista farebbe meglio a non indicare nel referto la presenza di mutazioni delle quali non è in grado di definire il significato, rimbalzando così la palla al collega fibrocistologo, che non può fare altro che disorientare la coppia”.

Castaldo e Zanda mettono in evidenza come molte richieste inappropriate derivino soprattutto dai contesti di PMA. Castaldo: “Altro momento di particolare delicatezza è la procreazione medicalmente assistita (PMA). Oggi è noto che soltanto i casi dovuti ad agenesia bilaterale dei dotti deferenti (CBAVD) o con azoospermia completa presentano una maggior frequenza di mutazioni del gene CFTR (3). Eppure oggi è “moda” che a tutte le coppie con ridotta fertilità venga prescritta l’analisi molecolare del gene CFTR (anche attraverso il sequenziamento del gene) con il conseguente riscontro, in alcune coppie, di mutazioni di incerto significato”. Zanda: “Deve però anche essere cercata... la collaborazione con chi si occupa di PMA (ginecologi e genetisti), per migliorare la comunicazione alle coppie portatrici di alterazioni del gene CFTR prima dell’inizio di un percorso di PMA”.

Concludendo, occorre che il mondo FC, come auspicato da

alcuni contributi (v. Castaldo, Lucarelli), elabori e diffonda un indirizzo omogeneo (nazionale? internazionale?), riguardo a quali mutazioni includere nei test, distinguendo tra quelli volti all’abbattimento del rischio e quelli volti alla definizione o esclusione di uno stato patologico in seguito ad un sospetto clinico, a screening neonatale, ecc. Inoltre, appare quanto mai opportuno ricercare anche una reale condivisione “con le professionalità che operano nel campo della PMA o della ridotta fertilità per concordare che l’analisi molecolare del gene CFTR (al pari di tutte le altre indagini di laboratorio) vada richiesta in modo appropriato. Anche perché, stante la vigente normativa, un professionista di laboratorio non può rifiutarsi di eseguire un esame anche se la richiesta è palesemente inappropriata” (Castaldo).

Infine, a fronte dell’ipotesi di un inserimento nei Centri FC di uno specifico servizio di consulenza genetica (non riducibile alla consulenza via mail o telefonica), resta da verificarne la reale fattibilità, benché risulti più che attuale il bisogno di arginare la carenza qualitativa delle informazioni che giungono alle coppie di genitori/futuri genitori, traducendosi in disorientamento, sofferenza e costi economici non indifferenti.

Segnaliamo che sul sito della Fondazione Ricerca FC è possibile consultare un documento informativo sul test al portatore sano (<http://www.fibrosicisticaricerca.it/wp-content/uploads/2015/03/Test-portatore-sano.pdf>) rivolto all’utenza, che meriterebbe, a mio parere, una visibilità e diffusione anche in contesti (non solo sanitari e virtuali) non direttamente o strettamente riconducibili alla FC.

Quanti di voi lo conoscono ed utilizzano?

NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: C. Risso



RESPIRANDO LA VITA

Storie di piccoli e grandi pazienti con Fibrosi Cistica

“Molte persone pensano che questa è una malattia che ti possa abbattere ma non è vero perché ci sono tante cose peggio tipo la cattiveria e l'invidia, questa sì che è una malattia grave”, scrive Gennaro. Gennaro ha otto anni, abita in un paese che secondo lui dovrebbe chiamarsi “il paese della gioia”, e ha la fibrosi cistica.

La sua è una delle storie raccolte nel libro **‘Respirando la vita’ – Storie di piccoli e grandi pazienti** del Centro Regionale Fibrosi Cistica di Lamezia Terme, scritte direttamente dai pazienti in cura presso il centro di riferimento regionale calabrese e dai loro familiari.

L’iniziativa è nata da una chiacchierata con Giulia e piano piano si è fatta strada l’idea di coinvolgere altre ragazze/i per poi raccogliere le storie come pietre preziose, e farne un libro.

Il titolo e la copertina (con un disegno di Giulia) sono stati scelti dai protagonisti, tutti insieme, tramite incontri virtuali; infatti, non potendosi vedere di persona, gli scrittori hanno creato il gruppo whatsapp “gli allegri narratori” che poi è diventato luogo di incontro e comunicazione. Il volume è stato realizzato grazie al contributo di un gruppo di commercianti e di Adgraphisart/ADG Edizioni di Soverato ed è stato ristampato per la seconda volta; con i proventi i pazienti si autofinanzieranno per migliorare la degenza e sopperire alle necessità.

Il libro ha consentito di diffondere una visione delle persone che hanno la fibrosi cistica, non solo nella sua dimensione d’indubbia sofferenza, ma anche come opportunità di riaffermare a pieno titolo un diritto di partecipazione attiva alla vita. Degna di nota, infatti, è l’eterogeneità dei punti di vista con cui è stato affrontato il tema della malattia: solitudine e sofferenza, ma anche solarità, speranza e richiesta di dignità.

La narrazione è la porta di accesso al mondo interiore di ciascuna persona. La strumentazione diagnostica e gli esami di laboratorio permettono sì di entrare, sempre più in profondità, nella struttura materiale del corpo, ma per conoscere ciò che rende unica la persona, la medicina non può far altro che sollecitare il malato a raccontare la sua storia e disporsi ad ascoltarla.

I pazienti si sono raccontati attraverso diverse forme (racconto scritto, disegno, foto), facendo conoscere la fibrosi cistica a chi non la vive quotidianamente. Per loro quest’esperienza ha rappresentato anche un’occasione di elaborazione terapeutica, perché il racconto del dolore ha un valore terapeutico. Ogni pagina ha un effetto liberatorio che



rievoca un dramma interiore portando a una ri-comprensione e ri-valutazione della propria realtà. Un importante modo di comunicare con sé e indirettamente con gli altri dove ogni pensiero diventa un punto d’incontro tra mente, cuore e foglio, un amabile confidente. Le storie sono, dunque, testimonianze e racconti di sé.

Esse affermano la singolarità dei pazienti e dei loro familiari a dispetto di una malattia, la “bestia”, che vorrebbe distruggere dal di dentro. Mostrano i volti dei “guerrieri” che, nella loro diversità, hanno gli stessi dubbi, le stesse paure, lo stesso desiderio di vivere pienamente. Giulia e le sue rinascite, avverte che qualcosa d’inedito le sta scoppiando nel cuore, sensazione strana di benessere nel malessere, esce dal baratro in cui rischia di cadere per il limite che sembra più grande di

lei e ha voglia di gridare a se stessa: “Io sono viva...un giorno vincerai! Si vincerai per te e per le persone che ami”. Non dice “sono viva” perché sia cessata la malattia o l’abbia vinta, ma lo afferma dentro la malattia e mentre la affronta. Non dice “Sono viva” di vita oggettiva, ma “IO sono viva”, di vita soggettiva personale, chiamata a vincere, raggiungendo uno stato di tranquillità interiore, per quanto effimero.

Tra le storie si trova L’lo esistenziale di Giorgia: “Non lasciare mai che la malattia spenga il tuo sorriso...”. Rita, invece, si sofferma sulla sua fatica mentale e reale di assimilare a sé la Pep, e il rapporto di amore e odio con la Pep, come ormai vita sua, fa emergere il suo “Io” perfino attraverso “L’lo degli altri”: infatti, proprio quando le dicono che “ha il diritto di non curarsi”, dentro di sé urla: “No! Fermatemi! Obbligatemi a curarmi!”.

Marica, adolescente definisce la terapia come “un’intrusa nella mia vita”. Vicka, mamma di Jessica, cerca su internet le risposte, ma poi capisce che i bambini con FC sono come tutti gli altri: “Cerco di sconfiggere il drago che si trova dentro mia figlia - scrive - Ma io non mollo, non mi arrendo!”.

Marta va in discoteca con l’ago-cannula nel braccio: “La mia vita con la FC è dura, ma la mia vita senza la patologia non SAREBBE COSÌ BELLA. Continuerete a pensare che io sia pazza, ma, vedete senza questo problema non sarei riuscita a notare le sfumature...e sono quelle a fare la differenza”.

Lungo le pagine si susseguono la gratitudine di Giuseppe, Antonio e la corsa, il diritto al lavoro di Alessio, i disegni di Claudia e Federica, Stefania (mamma di Bruno) che a poco a poco impara a prendersi cura di suo figlio “come si deve”.

Nella sua storia Carmen racconta: “La FC mi costrinse a



Unnamed - disegno di Giulia

guardarmi bene dentro”. ”Ero poco propensa a donare. Arriva così il desiderio di donarmi, donarmi all’uomo con cui stavo crescendo....Ci sposiamo...Da lì il desiderio immediato di avere un figlio...Ma il mio stato di salute avrebbe potuto peggiorare. A me non importava, e così, dopo quasi tre anni di attesa, nasce la nostra principessa. Io ho creduto nel proseguimento della vita nonostante la patologia. Ed è per questo che la FC è stata vita per me”.

Le storie F.C. iniziano con un difetto genetico che al momento non può essere cambiato, ma è possibile trasformare la malattia in opportunità, i limiti in altrettante sfide. Ad esempio, Stefania vince le gare di nuoto diventando campionessa regionale; Francesca converte il dolore per una perdita in un progetto e fonda una delegazione per raccogliere fondi per la ricerca: “ho capito il valore della vita godendo delle piccole cose, di cose che si possono dare per scontate e che sono belle se vissute con lo spirito giusto. Non posso abbassare la guardia”, scrive. Con Carmen, che ha tanto amore e vuole dare la vita, l’impossibile diventa possibile e nasce sua figlia.

Perché, scrive Michela, “se mi fermo a guardare indietro non cambierei nulla, FC compresa, perché forse con un po’ di presunzione, mi sento di dire che la voglia di vivere che abbiamo noi gli altri nemmeno se la sognano”: **‘Respirando la vita’** non è un titolo retorico, ma racchiude l’essenza del libro stesso.

L’esperienza di questo gruppo di pazienti rappresenta il tentativo, riuscito, di fornire centralità al paziente nel suo percorso di cura, di farlo divenire protagonista della propria salute. Nello specifico il processo di scrittura aiuta a chiarire e a prendere le distanze ma al tempo stesso a circoscrivere e rendere evidente ogni singolo istante di attesa, incertezza, sofferenza e dolore. Rielaborare non è un’operazione facile; la scrittura però ha una caratteristica unica, concede un tempo differente, fornisce la possibilità di ritornare infinite volte sulla parola, la presa di distanza, l’allontanamento sono in qualche modo una forma di esorcismo che permette di delegare al foglio i contenuti critici e faticosi.

L’attenzione al linguaggio ed alle storie che curano non sono una scoperta nuova. Esistono da sempre medici capaci di ascoltare e districarsi nel magma emotivo dei loro pazienti. Al tempo stesso chi ama leggere conosce molto bene il potere terapeutico delle storie, l’influenza che hanno sull’umore, il potere di spostarci nello spazio e nel tempo permettendoci di vivere situazioni e stati d’animo altrui. Di nuovo, nella terapia narrativa, c’è il tentativo di dare una forma ed un nome a

queste buone prassi per fornire a chi opera nel settore medico le indicazioni utili e gli strumenti atti a sviluppare e favorire un atteggiamento a misura di ogni essere umano, unico ed irripetibile.

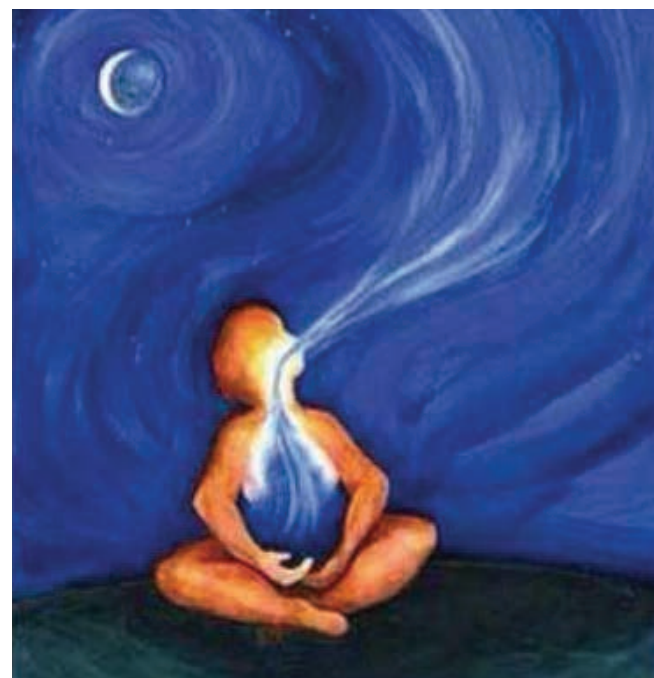
Se da un lato la medicina basata sull’evidenza è fondamentale per fornire diagnosi efficaci e rispondere alla malattia con una terapia adeguata, dall’altro la medicina basata sulla narrazione si allontana dai numeri per arrivare al punto di vista dell’altro, capace di fornire elementi preziosi per capire la malattia e le possibili strade di cura percorribili.

La narrazione dell’esperienza personale dovrebbe acquisire sempre più un ruolo significativo nelle relazioni di cura perché quando la sofferenza viene inserita in racconti reali e diventa condivisibile si trasforma in risorsa; la narrazione, in forma orale o scritta, può offrire uno strumento prezioso al malato per risignificare la sua esperienza ed aiutarlo a ricostruire una sua nuova identità; narrare l’esperienza di malattia è una strategia che può aiutare il paziente a rimettere insieme i suoi pezzi, a riparare la “rottura biografica” (C. Malvi, 2010).

Maria Furriolo, psicologa, Lamezia Terme (CZ)
(maria.furriolo@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

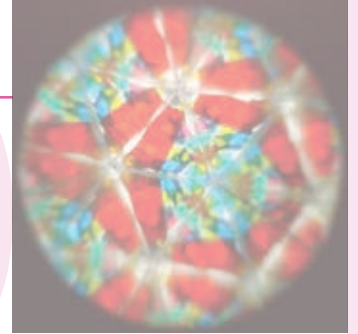
- Bert G, 2007, “Medicina narrativa: storie e parole nella relazione di cura, Roma, Il Pensiero Scientifico
- Malvi C, 2011, “La realtà al congiuntivo. Storie di malattia narrate dai protagonisti”, Milano, Franco Angeli
- Moja EA, Vegni E, 2000, “La visita medica centrata sul paziente”, Milano, Raffaello Cortina
- Vegli F (a cura di), 1999, “Storie di vita”, Torino, Bollati Boringhieri



Soffio - disegno di Giulia

Riferimenti

Nota: Chi vuole acquistare il libro può contattare la Dr.ssa Furriolo (maria.furriolo@gmail.com), (tel. 0968 208081-208083, cell 320 7984014), indicando quante copie desidera ed il recapito dove dovranno essere inviate. L’invio delle copie avverrà dopo aver eseguito il versamento sul conto dell’Associazione “Respirando la Vita”, Fibrosi Cistica, Calabria (IBAN: IT 10 D 08126 42930 001000054531)



SUSTAINED BENEFIT FROM IVACAFTOR DEMONSTRATED BY COMBINING CLINICAL TRIAL AND CYSTIC FIBROSIS PATIENT REGISTRY DATA

Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, Millar SJ, Wagener JS, Johnson CA, Konstan MW.

Am J Respir Crit Care Med 2015; 192:836-42

RIASSUNTO

Lo studio in questione (1) è stato pubblicato a ottobre 2015 su American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo di registro. In particolare sono stati incrociati i dati clinici provenienti dai trial eseguiti dal 2010 al 2013, relativi al trattamento con ivacaftor in pazienti con fibrosi cistica e genotipo con mutazione gating G551D (2, 3), con i dati da registro nordamericano relativi agli stessi anni. L'obiettivo principale dello studio era dimostrare una differenza nel declino medio annuo del FEV1 in pazienti con mutazione G551D trattati con ivacaftor rispetto a pazienti DF508 omozigoti. Sono stati valutati i dati provenienti dai trial su ivacaftor per complessive 144 settimane (sia nella modalità placebo-controllati – 1 anno, che “in aperto” – 2 anni). I pazienti G551D sono stati matchati 1:5 con pazienti DF508 omozigoti per i quali i dati sono stati estratti da registro. Per uniformare le popolazioni, essendo una valutazione retrospettiva, in luogo della randomizzazione, è stato utilizzato il metodo statistico del “propensity score matching”. Sono state considerate delle variabili note per influenzare il decorso del FEV1: sesso, età, anno alla diagnosi di FC, valore del test del sudore, diabete FC-correlato, z-score del peso, BMI, stato microbiologico, infezione da micobatterio non tubercolare, aspergilloso broncopulmonare, terapie concomitanti (antibiotici inalati, dornase alfa, steroidi inalatori ed orali, antifungini) e parametri spirometrici al baseline. Per la valutazione del FEV1 non sono stati considerati i primi 30 giorni dall'avvio dell'ivacaftor (per i pazienti inseriti nei trial) per escludere l'effetto acuto del farmaco sul FEV1. La stessa comparazione è stata effettuata per il BMI ed il peso-per-età (z-score). Complessivamente sono stati valutati 189 pazienti con mutazione G551D in trattamento con ivacaftor e 886 pazienti omozigoti DF508. Anche escludendo l'incremento iniziale del FEV1 dopo trattamento si dimostra un declino più lento del FEV1 nei pazienti trattati con ivacaftor (Figura 2). Alla fine dei 3 anni di osservazione il declino medio del FEV1 era di 0.91% predetto/anno nel gruppo di trattamento con ivacaftor contro l'1.72% predetto/anno negli omozigoti DF508 ($p=0.03$). Tenendo conto anche dell'incremento iniziale nel gruppo ivacaftor la differenza alla fine dei 3 anni è stata di 10.7 punti (in % predetto) ($p<0.001$). Per quel che riguarda il BMI ed il peso-per-età, escludendo l'incremento iniziale non si assiste ad un andamento significativamente diverso tra i due gruppi nei 3 anni. Considerando l'incremento iniziale la differenza a 3 anni è stata statisticamente significativa sia per lo z-score del BMI (0.087 vs -0.23, $P<0.01$) che del peso-per-età (0.08 vs -0.22, $P<0.001$) (Figura 3).

IL COMMENTO DEL CLINICO

Con questo studio gli autori hanno mostrato come nei pazienti trattati con ivacaftor il miglioramento del FEV1 non sia stato solamente un effetto acuto del farmaco ma come il trattamento abbia invece rallento nel tempo il declino del FEV1. Il tasso di declino del FEV1 annuo è un outcome clinico importante, ritenuto un surrogato della mortalità (4). È molto difficile che in un trial questo outcome venga valutato, sia per la durata che dovrebbe avere lo studio, sia per la necessità di arruolare un alto numero di pazienti per dimostrare una differenza statisticamente significativa (5). Per tali motivi gli studi osservazionali possono sopperire a questa necessità così come era successo per il dornase alfa: gli studi osservazionali avevano infatti dimostrato che il beneficio acuto si manteneva nel tempo ed il declino medio annuo del FEV1 si riduceva di circa il 32% (6). Gli autori ne deducono che l'ivacaftor è un trattamento in grado di modificare la “traiettoria” di malattia. Osservando la Figura 2 dello studio si ha la corrispondenza visiva di tale concetto, notando come le rette rappresentanti l'andamento del FEV1 divergano l'una dall'altra col passare del tempo.

Un altro fattore predittivo di mortalità è lo stato nutrizionale (7). In questo caso anche se non viene dimostrato un cambiamento significativo nel tempo dei parametri nutrizionali, lo studio evidenzia che il beneficio acuto sullo stato nutrizionale si mantiene nel tempo.

I limiti dello studio risiedono soprattutto nella natura retrospettiva dell'osservazione e nelle differenze tra le due popolazioni

confrontate, sia in termini di genotipo, sia in relazione al fatto che sono stati paragonati da un lato pazienti che hanno partecipato a trial clinici, per quali è noto un tasso di declino del FEV1 più lento (8), e dall'altro lato pazienti per i quali la partecipazione a trial non è stata verificata. Il metodo del "propensity score matching" è stato utilizzato per uniformare le differenze tra le due popolazioni ma la natura retrospettiva dello studio e l'utilizzo del registro come database dal quale estrarre i dati non ha permesso agli autori di prendere in considerazione tutti i potenziali fattori influenzanti il declino annuo del FEV1. Infine manca nello studio la considerazione di altri outcome importanti come il numero di riacutizzazioni annue, il tasso di ospedalizzazioni, la necessità di terapie antibiotiche aggiuntive.

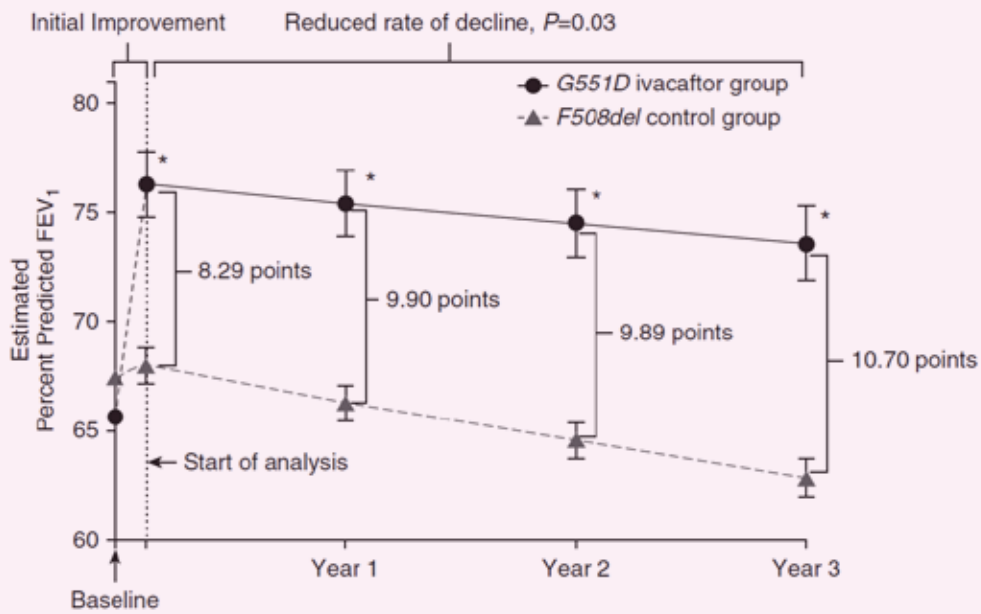


Figure 2. Estimated percentage predicted FEV₁ measures (\pm SE) at Years 1, 2, and 3. * $P < 0.001$.

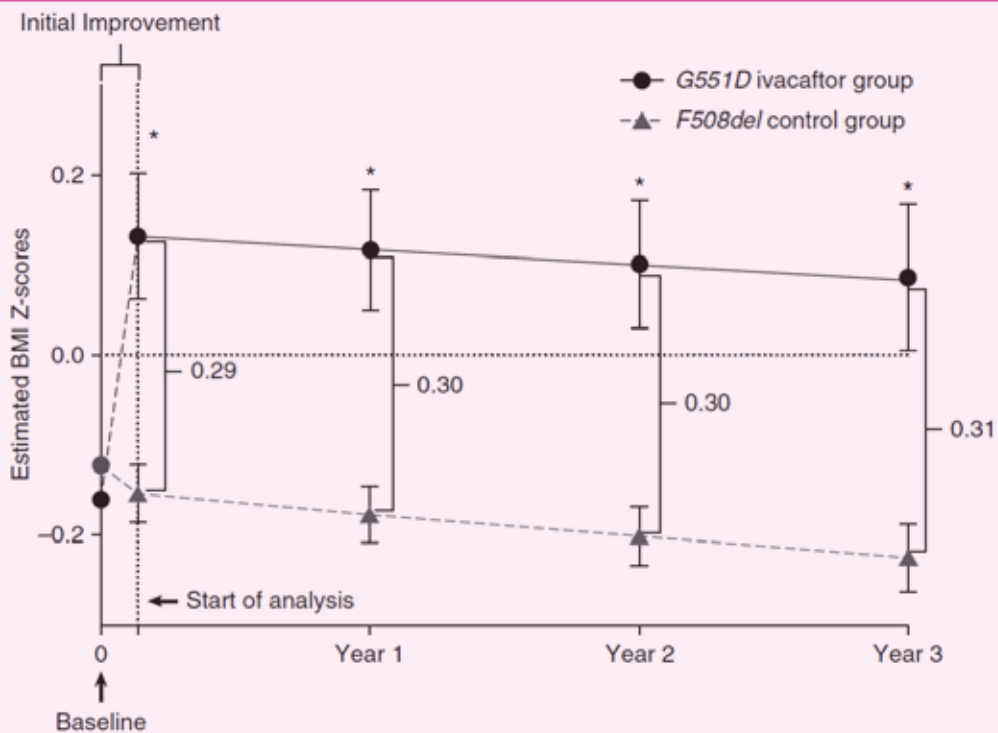


Figure 3. Estimated body mass index (BMI)-for-age z scores (\pm SE) at Years 1, 2, and 3. * $P < 0.001$.



Riferimenti bibliografici:

1. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, Millar SJ, Wagener JS, Johnson CA, Konstan MW. Sustained benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(7):836-42
2. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, et al.; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365:1663-1672
3. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Plant B, Munck A, et al.; VX08-770-105 (PERSIST) Study Group. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med* 2014; 2:902-910
4. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med* 2002; 21:1271-1287
5. Konstan MW, Wagener JS, Yegin A, Millar SJ, Pasta DJ, VanDevanter DR. Design and powering of cystic fibrosis clinical trials using rate of FEV1 decline as an efficacy endpoint. *J Cyst Fibros* 2010; 9:332-338
6. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, Morgan WJ; Scientific Advisory Group and Investigators and Coordinators of Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:545-553
7. Vieni G, Faraci S, Collura M, Lombardo M, Traverso G, Cristadoro S, Termini L, Lucanto MC, Furnari ML, Trimarchi G, Triglia MR, Costa S, Pellegrino S, Magazzù G. Stunting is an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2013; 32(3):382-5
8. Goss CH, Rubinfeld GD, Ramsey BW, Aitken ML. Clinical trial participants compared with nonparticipants in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:98-104

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Il maggiore problema di questo studio risiede nella scelta del gruppo di controllo. In seguito al successo dell'ivacaftor nel trattamento di alcune particolari mutazioni (tra cui la G551D) è diventato difficile trovare dei soggetti con queste mutazioni che non siano in trattamento. Per tentare di ovviare a questo problema, gli autori hanno deciso di selezionare, dal registro nordamericano, come gruppo di controllo, un gruppo di soggetti F508del omozigoti, forti del fatto che "precedenti analisi sui dati del registro dei pazienti hanno mostrato che i pazienti con mutazioni G551D hanno caratteristiche cliniche simili, compreso il cloro nel sudore, a quelli con mutazioni F508del omozigoti (1)".

In realtà l'articolo di McKone et al., citato come ref 18 (1), aveva trovato per gli eterozigoti G551D/F508del un tasso standardizzato di mortalità pari a 16,6 (IC 95% 12,4-20,8), differente ($p=0,019$) rispetto a quello degli omozigoti F508del (21,8, IC 95% 20,5-23,1).

A mio avviso il lavoro di Sawicki sarebbe stato molto più accettabile se egli avesse aggiunto due ulteriori gruppi di controllo:

- a) i pazienti con G551D, presi dal registro in un periodo precedente all'introduzione della terapia con Ivacaftor
- b) i pazienti F508del omozigoti, sempre presi dal registro nello stesso periodo precedente all'introduzione della terapia con Ivacaftor.

In questo modo si sarebbe potuto apprezzare l'effetto mutazione (diverse mutazioni a parità di periodo), e l'effetto periodo (periodi diversi a parità di mutazione). L'articolo sarebbe stato decisamente più robusto e i risultati più affidabili: nonostante infatti gli sforzi per comporre due gruppi omogenei attraverso i "propensity scores", viene da supporre che difficilmente si sia ottenuta tale omogeneità, visto che uno dei due gruppi deriva dal reclutamento di studi randomizzati mentre l'altro è assunto retrospettivamente da un registro, ma soprattutto che i soggetti che li compongono hanno mutazioni differenti.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

1. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361(9370):1671-6

REPEATED NEBULISATION OF NON-VIRAL CFTR GENE THERAPY IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 2B TRIAL

Alton EFWF, Armstrong DK, Ashby D, Bayfield KJ, Bilton D, Bloomfield EV, Boyd AC, Brand J, Buchan R, Calcedo R, Carvelli P, Chan M, Cheng SH, Collie DDS, Cunningham S, Davidson HE, Davies G, Davies JC, Davies LA, Dewar MH, Doherty A, Donovan J, Dwyer NS, Elgmati HI, Featherstone RF, Gavino J, Gea-Sorli S, Geddes DM, Gibson JSR, Gill DR, Greening AP, Griesenbach U, Hansell DM, Harman K, Higgins TE, Hodges SL, Hyde SC, Hyndman L, Innes JA, Jacob J, Jones N, Keogh BF, Limberis MP, Lloyd-Evans P, McLachlan G, Meng C, Montero MA, Milligan H, Moyce LJ, Murray GD, Nicholson AG, Osadolor T, Parra-Leiton J, Porteous DJ, Pringle IA, Punch EK, Pytel KM, Quittner AL, Rivellini G, Saunders CJ, Scheule RK, Sheard S, Simmonds NJ, Smith K, Smith SN, Soussi N, Soussi S, Spearing EJ, Stevenson BJ, Sumner-Jones SG, Turkkila M, Ureta RP, Waller MD, Wasowicz MY, Wilson JM, Wolstenholme-Hogg P, on behalf of the UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium

Lancet Respir Med 2015; 3:684-91

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Lo studio in analisi (1) è stato pubblicato nel settembre 2015 sulla rivista *Lancet Respiratory Medicine*. Si tratta di un trial clinico di fase 2b randomizzato, controllato in doppio cieco verso placebo. Il trattamento consisteva in inalazioni ripetute (ogni 28 giorni) di un plasmide contenente il gene CFTR complessato in una formulazione liposomiale (pGM169/GL67A), mentre per il gruppo placebo le inalazioni ripetute contenevano semplice soluzione fisiologica. Lo studio è stato condotto in due centri anglosassoni (Edimburgo e Londra); sono stati arruolati 140 pazienti dei quali 116 sono stati inclusi nell'analisi finale "per protocol".

I criteri d'inclusione prevedevano un'età superiore a 12 anni, una qualsiasi combinazione di mutazioni conferenti la diagnosi di Fibrosi Cistica ed un FEV1 inteso come percentuale del predetto compreso tra 50% e 90%. È stato considerato come outcome principale la differenza relativa nel FEV1 (percentuale del predetto) dopo un anno di trattamento. Come outcome secondari sono stati presi in considerazione altri parametri di funzionalità respiratoria (FVC, MEF25-75, lung clearance index), modifiche alla TC polmonare (bronchiectasie, mucus plugging, inspessimento delle pareti bronchiali, air trapping), la qualità di vita attraverso la valutazione del questionario CFQ-R ed outcome esplorativi riguardanti l'attività fisica e la valutazione di citochine infiammatorie sull'escreato.

Un sottogruppo di pazienti è stato trattato con la stessa terapia somministrata come spray nasale. Questi ed altri pazienti in un altro sottogruppo sono stati sottoposti ad ulteriori valutazioni comprendenti broncoscopia e rinoscopia per valutare l'espressione del DNA e dell'mRNA plasmidico nelle cellule delle vie respiratorie e a studi di elettrofisiologia per valutare la funzione del CFTR inalato. L'analisi dei risultati ha mostrato un miglioramento significativo, per quanto modesto, per l'outcome principale nel gruppo di trattamento attivo rispetto al placebo (differenza relativa nel FEV1 3.7%, 95% CI 0.1 to 7.3; $p=0.046$). Lo stesso risultato è stato osservato per outcome secondari come FVC (3.03, CI 0.9 to 5.78; $p=0.031$) e air trapping alla TC (-3.49, CI -6.96 to -0.03; $p=0.048$). Non sono stati notati effetti collaterali significativamente più presenti nel gruppo di trattamento attivo rispetto al placebo. Gli autori ne deducono che il trattamento è sicuro ed efficace nello stabilizzare la funzione polmonare. Gli stessi autori segnalano la necessità di trial clinici più ampi e di studi per valutare un vettore migliore di quello utilizzato per questo trial.

IL COMMENTO DEL CLINICO

La prima considerazione da fare è che ci troviamo di fronte ad un lavoro in qualche modo storico. Per la prima volta è stata valutata l'efficacia clinica in un ampio numero di pazienti con fibrosi cistica della terapia genica (in un mezzo non virale). In precedenza erano stati eseguiti solamente studi di fase I e 2a con valutazioni di outcome non clinici (2).

L'obiettivo principale dello studio è stato centrato, dimostrando una differenza statisticamente significativa nel FEV1 dopo un anno di trattamento. Gli stessi autori suggeriscono di valutare con estrema cautela questo risultato. Osservando la Figura 2 dello studio si capisce perché. In A sono presentati graficamente i risultati del FEV1. Si nota che la differenza tra il braccio in trattamento ed il braccio in placebo è dovuta soprattutto alla deflessione del gruppo placebo piuttosto che a un reale miglioramento nel gruppo trattamento. Certamente la stabilizzazione del FEV1 in un anno è un dato clinico rilevante, ma il trial non è stato disegnato con questo scopo e la deflessione del FEV1 nel gruppo placebo è più alta rispetto a quanto dimostrano i dati da registro (3) anche se simile a quanto avvenuto per alcuni trial clinici eseguiti in FC (4-6).

Sempre in Figura 2 ai punti B e C sono evidenziate le risposte al trattamento dei singoli pazienti raggruppati per tasso di incremento o decremento del FEV1 (B: trattamento, C: placebo). Si può notare come la risposta in termini di variazione del FEV1 sia molto eterogenea, venendosi a delineare quindi dei responders e dei non-responders. In un'analisi per sottogruppi



pre-specificata non sono state notate differenze nella risposta in relazione ad età, sesso, genotipo (F508 in omozigosi), terapie concomitanti, fenotipo TC al baseline, eventi avversi correlati alla terapia, colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa*. Tuttavia è stato notato un effetto maggiore considerando il valore del FEV₁ basale. Nel gruppo con FEV₁ di partenza tra 50% e 70% del predetto la differenza era del 6.4% (95% CI 0.8 to 12.1). Questo dato può essere dovuto al fatto che nei pazienti con FEV₁ di partenza più basso l'infiammazione stimola maggiormente la mitosi cellulare e quindi l'incorporazione del plasmide nel DNA delle cellule dell'epitelio bronchiale (7), oltre che ad una maggiore quota depositata dopo inalazione come dimostrato in precedenti studi con tecniche scintigrafiche.

A proposito dell'outcome primario una considerazione doverosa deve essere fatta: siamo sicuri che la variazione del FEV₁ sia il miglior modo di valutare questo tipo di terapie? Dei trattamenti in grado (se efficaci) di modificare la storia naturale della malattia possono essere valutati allo stesso modo con cui sono state valutate le terapie finora praticate in FC, che nel migliore dei casi (e molto raramente) rallentano temporaneamente la progressione della malattia? Non sarebbe stato utile valutare anche test di funzionalità del canale del cloro riproducibili nella pratica clinica (es. differenza di potenziali elettrici nasali)?

In ultimo c'è da segnalare che la valutazione molecolare di funzione della proteina CFTR è stata effettuata in un numero molto limitato di pazienti (n° 16), data l'invasività delle metodiche da utilizzare (biopsia bronchiale o nasale). In conclusione si può affermare che il risultato limitato ma promettente sul FEV₁ non risulta di interesse clinico immediato ma se replicato in trial più grandi con possibilità di stratificazione dei pazienti per individuare i non responders ed un numero congruo di soggetti analizzati per la valutazione molecolare di attività del CFTR si potrebbe dimostrare l'efficacia clinica di un trattamento potenzialmente in grado di modificare la storia naturale della malattia.

Stefano Costa, CRR di Messina
(Stefan.costa@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

1. Alton EW, Armstrong DK, Ashby D, Bayfield KJ, Bilton Det al. Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2015 Sep;3(9):684-91
2. Griesenbach U, Alton EW. Moving forward: cystic fibrosis gene therapy. *Hum Mol Genet* 2013; 22: R52-58.
3. Cystic Fibrosis Trust. UK Cystic Fibrosis Registry annual data report 2013. 2014 <http://www.cysticfibrosis.org.uk/media/598466/annualdata-report-2013-jul14>.
4. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, et al. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 539-47.
5. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 23-30.
6. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1749-56.
7. Leigh MW, Kylander JE, Yankaskas JR, Boucher RC. Cell proliferation in bronchial epithelium and submucosal glands of cystic fibrosis patients. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12: 605-12.

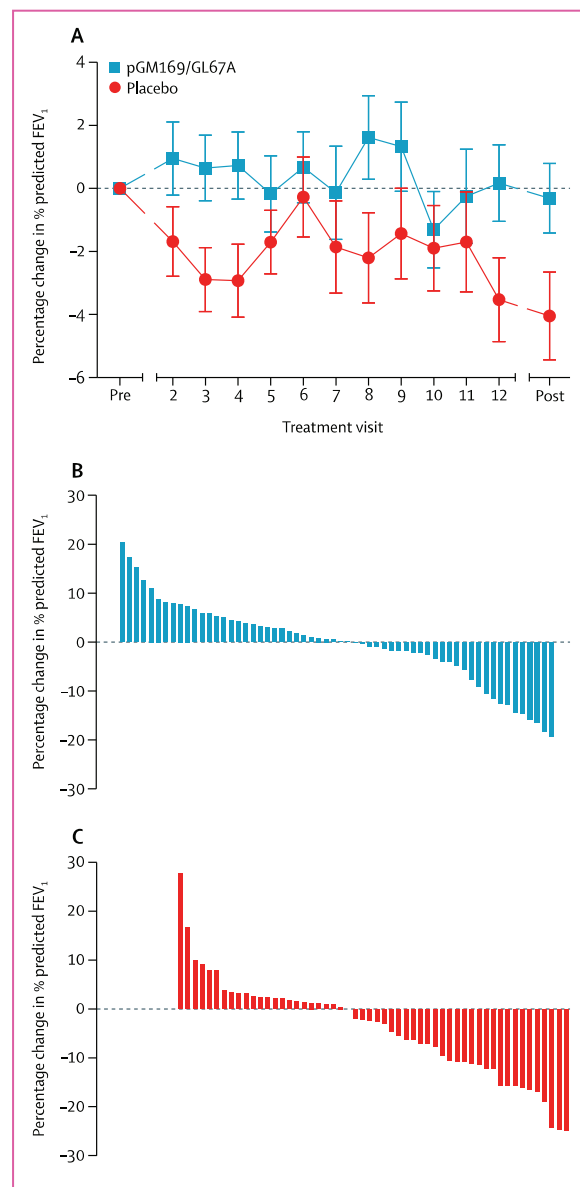


Figure 2: Timecourse of the primary outcome response to either placebo or pGM169/GL67A (A) and the individual patient responses in the pGM169/GL67A (B) and placebo (C) groups

Error bars in panel A show the standard error of the mean. Primary outcome measurements were taken at each treatment visit before administration of study drugs. Pre and post values indicate the mean of two measurements at the respective timepoints. Positive values in panels B and C show an improvement. FEV₁=forced expiratory volume in 1 s.

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Dei pregi di questo studio è già stato detto. Vorrei concentrarmi su un paio di aspetti analitici apparentemente di secondaria importanza.

Il primo riguarda la differenza tra Intention to Treat analysis (ITT: ogni paziente di cui si conosca l'esito finale viene analizzato nel gruppo al quale era stato assegnato per randomizzazione, indipendentemente da quale terapia abbia in realtà assunto) e Per Protocol analysis (ogni paziente viene analizzato secondo il trattamento effettivamente assunto). Normalmente si preferisce la prima (ITT), in quanto: a) più rispettosa della randomizzazione; b) più conservativa nella misura dell'effetto; c) più aderente alla realtà quotidiana in cui il trattamento sarà veramente adottato.

Questo studio fornisce entrambe le analisi. I soggetti che hanno assunto almeno 9 dosi della terapia prevista sono stati inclusi nella Per Protocol Analysis; per essere inclusi nella ITT Analysis invece dovevano aver assunto almeno una dose. Il fatto che non sembrano esservi differenze a livello di risultati tra i due tipi di analisi, rafforza i risultati stessi da un punto di vista statistico, mentre sulla loro rilevanza vi sarebbe da riflettere da parte dei clinici.

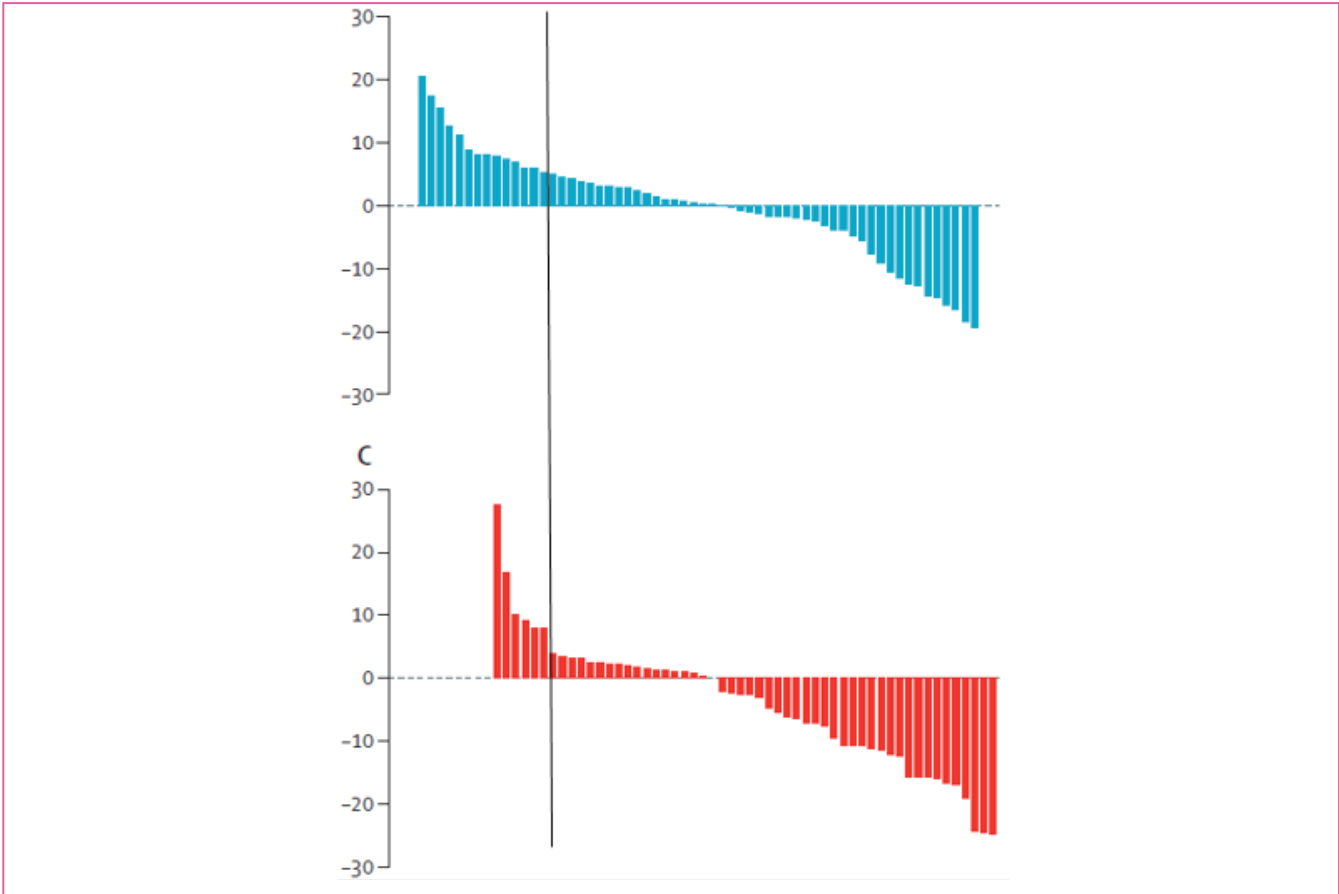
Il secondo aspetto riguarda la misura dell'outcome primario, e cioè la variazione del valore di FEVI tra prima e dopo, espresso in termini relativi, in pratica con la seguente formula: $100 \times (\text{valore POST} - \text{valore PRE}) / \text{valore PRE}$ (valori già espressi come % del predetto). In pratica, se ad esempio un paziente passa da un FEVI di 70 a un FEVI di 84, la sua variazione in termini assoluti vale +14. In termini relativi invece ha avuto un guadagno del 20%. Il problema delle variazioni relative (o percentuali) sta nel fatto che esse non hanno una distribuzione lineare e pertanto non è possibile calcolarne la media.

L'esempio che segue (frutto di invenzione) può essere chiarificatore.

	GRUPPO 1: farmaco X				GRUPPO 2: placebo			
	FEVI pre	FEVI post	diff assoluta entro paz	diff % entro paz	FEVI pre	FEVI post	diff assoluta entro paz	diff % entro paz
	71	57	-14	-19,7	51	42	-9	-17,9
	57	71	14	24,6	42	51	9	21,8
	60	99	39	65,0	54	69	15	28,0
	99	60	-39	-39,4	69	54	-15	-21,9
	73	52	-21	-28,8	62	66	4	7,1
	52	73	21	40,4	66	62	-4	-6,6
	48	55	7	14,0	85	81	-4	-4,8
	55	48	-7	-12,3	81	85	4	5,0
	42	64	22	53,0	49	74	25	51,0
	64	42	-22	-34,6	74	49	-25	-33,8
media	62,05	62,05	0,00	6,2	63,22	63,22	0,00	2,8
dev st	16,19	16,19	24,47	38,29	14,53	14,53	14,68	25,54

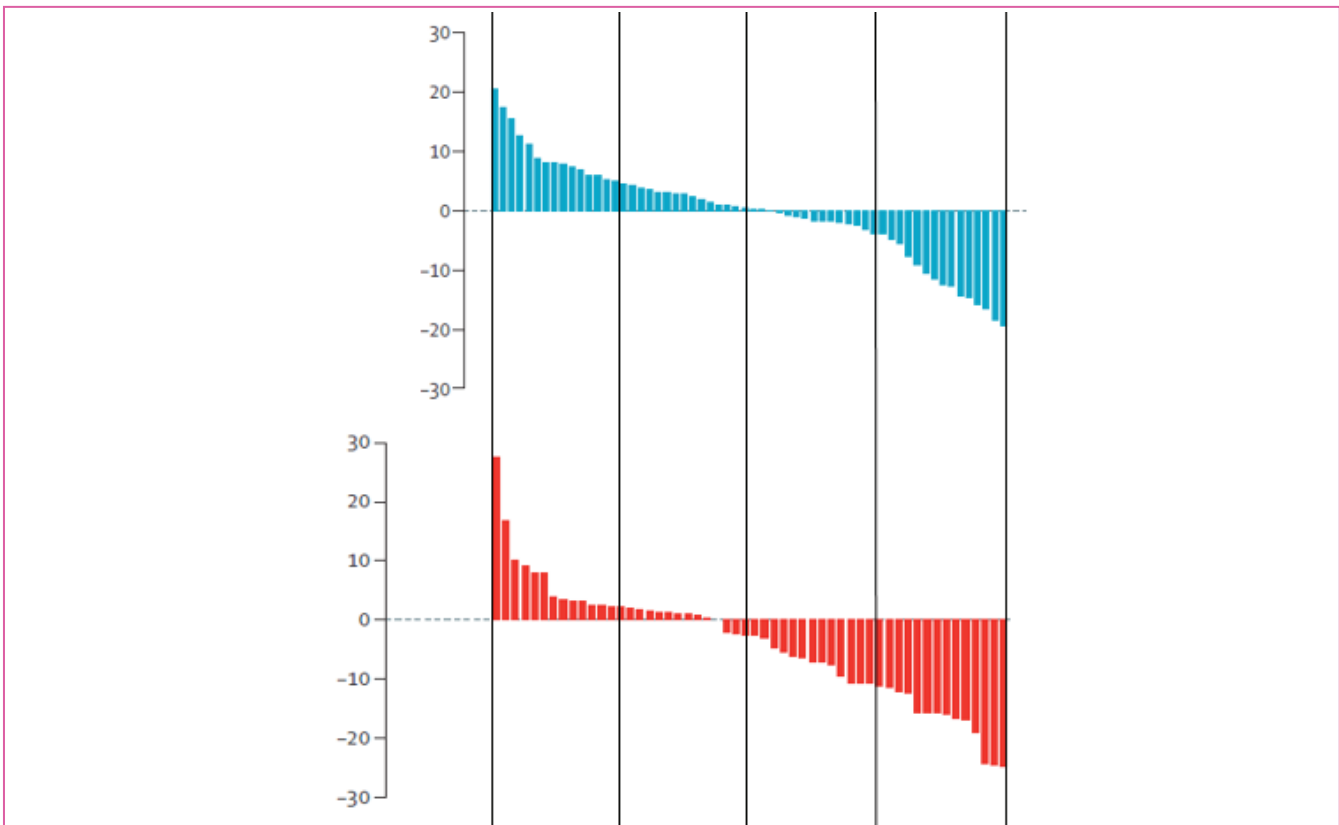
Dati due ipotetici gruppi di 10 pazienti ciascuno, uno trattato con un farmaco X e l'altro con placebo, si vede come la media delle loro variazioni assolute in entrambi i gruppi sia pari a zero; mentre le medie delle variazioni relative siano uguali rispettivamente a +6,2% e +2,8%, con una mean difference di 3,4% a favore del farmaco! La differenza non è significativa in questo caso (test t) ma basterebbe aumentare il numero di soggetti per ottenere anche la significatività statistica.

Assolutamente legittima e interessante invece l'analisi di cui alla figura 2, che potremmo definire "non parametrica"; la figura mostra la distribuzione dell'outcome (variazione relativa di FEVI) in tutti i soggetti dello studio. Questa figura permette ad esempio di apprezzare il miglioramento mediano anche in modo approssimativo direttamente dal grafico.



Così come riportata nello studio, con la distribuzione inferiore (placebo) staccata dall'asse verticale e spostata un po' verso destra, serve a mostrare il fatto che 15 soggetti trattati vs 6 soggetti del gruppo placebo hanno un miglioramento almeno del 5% relativo (a sinistra delle linea verticale da noi tracciata).

Nell'elaborazione personale qui sotto riportata invece possiamo apprezzare e comparare i quartili della variazione di FEV1 in entrambi i gruppi.





CONFRONTO DEGLI STUDI SU LUMACAFTOR-IVACAFTOR CON ALTRI RCT IN FIBROSI CISTICA

Nel precedente numero della rivista ho commentato i trial multicentrici che hanno valutato efficacia e sicurezza di lumacaftor (VX-809) in combinazione con ivacaftor (VX-770) (1).

In una recente lettera all'editore (2) Rehman et al. sottolineano la limitata inclusione nello studio di pazienti FC con FEV₁ basale < 40% (quindi con malattia più severa), nei quali la funzionalità di lumacaftor-ivacaftor andrebbe valutata, e mettono in evidenza l'elevato costo del farmaco in rapporto alle effettive prove della sua efficacia clinica. Questa sembra rientrare nei range di efficacia, visti in altri studi condotti su pazienti FC con altre terapie inalatorie (meno costose), cosa che mette in discussione il suo rapporto costo/efficacia, che pertanto andrebbe rivalutato.

Spieghiamo meglio cosa gli autori affermano. Nei due trial su lumacaftor-ivacaftor sono stati arruolati:

- pazienti FC omozigoti per la mutazione F508del
- di età ≥ 12 anni (età media 24-25 anni)
- valori di FEV₁ compresi tra 40% e 90% predetto (il FEV₁ medio basale nei gruppi di trattamento con farmaco o placebo è 61% predetto)
- malattia in fase di stabilità clinica

Tutti i pazienti nello studio hanno continuato le loro terapie di base, i gruppi di randomizzazione risultano appaiati per le varie caratteristiche basali e per le terapie di base utilizzate.

L'endpoint primario è stato scelto come la variazione assoluta, rispetto al basale, del FEV₁ al termine del periodo di trattamento di 24 settimane. Ripropongo le Figure 1 e 2

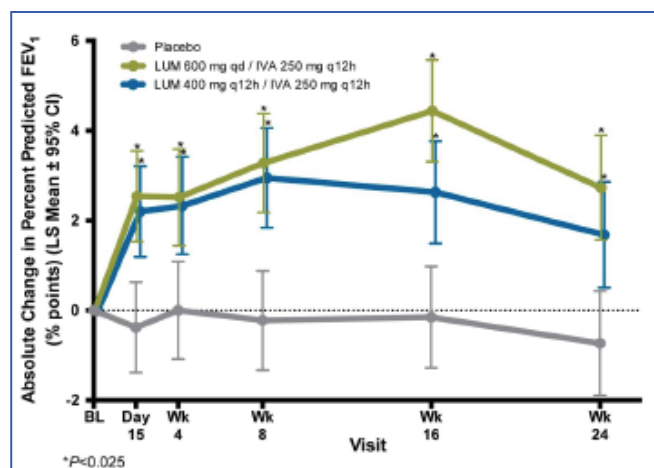


Figura 1. Studio TRAFFIC, variazione media assoluta del FEV₁ % predetto dal valore basale nei 2 gruppi di trattamento e nel gruppo placebo

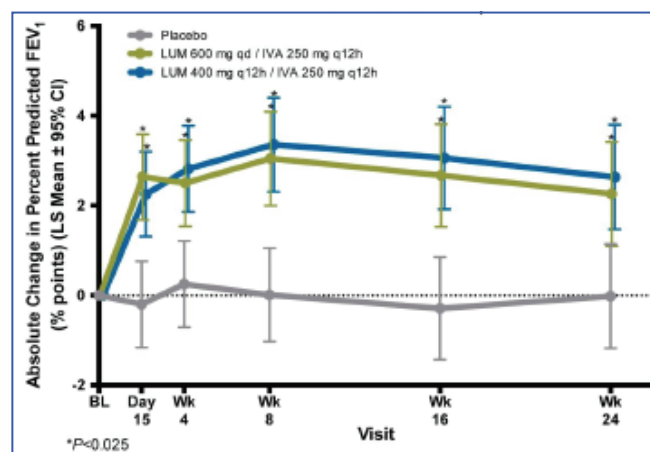


Figura 2. Studio TRANSPORT, variazione media assoluta del FEV₁ % predetto dal valore basale nei 2 gruppi di trattamento e nel gruppo placebo

che mostrano i risultati ottenuti. Dal 15° giorno di terapia la variazione nei gruppi trattati inizia ad essere maggiore, e questa differenza si mantiene fino alla 24^a settimana, allorquando in entrambi i gruppi di trattamento la variazione risulta più alta rispetto al gruppo placebo (da +2.6 a +4.0 punti percentuale, P<0.001). Come già commentato lo studio ha una durata limitata, di sole 24 settimane. In tale periodo non può essere valutato l'impatto della terapia sulla mortalità, che sarebbe il vero endpoint primario ("outcome hard") da considerare. Viene utilizzato il FEV₁ come endpoint primario, "sfruttando" la sua dimostrata correlazione statistica con la mortalità. Viene presa in considerazione la variazione media assoluta rispetto al basale durante e alla fine del periodo (breve) di trattamento. È vero che si ottengono delle differenze statisticamente significative a vantaggio dei trattati, ma questi risultati rappresentano solo delle medie. Questo rappresenta un grande limite, in quanto c'è un'elevatissima variabilità dell'effetto: vi sono soggetti che col trattamento migliorano, anche parecchio, e altri che peggiorano, anche parecchio. Inoltre in termini di variazione assoluta si passa da miglioramenti dell'ordine di +10% a peggioramenti di -10% in poche settimane, sia nei trattati che nei controlli, con i primi che vanno un po' meglio dei secondi. In tale contesto sarebbe meglio poter valutare la distribuzione delle risposte cliniche, cioè il numero di soggetti che alla fine del trattamento hanno avuto una determinata variazione assoluta di FEV₁, ad esempio ≥ 10%, ≥ 15% e 20%, fra il 10% e il 7.5%, fra il 7.5% e



il 5% e così via, piuttosto che la semplice media. Per avere una più precisa idea dell'efficacia di lumacaftor-ivacaftor, quindi, non possiamo affidarci alle medie, ma si dovrebbe prendere in considerazione l'NNT (Number Needed to Treat), ossia il numero di pazienti che dobbiamo sottoporre a terapia, in questo caso per 24 settimane, per avere un paziente che risponde al trattamento.

Qui subentra il secondo problema: come definiamo la "risposta al trattamento"? Visto che non possiamo considerare la riduzione della mortalità come endpoint primario, se usiamo il FEV₁, qual è la sua variazione da considerare significativa per affermare che c'è stata risposta al trattamento? Finora per il FEV₁ non è stata identificata una variazione minima di significato clinico per il medico e soprattutto per il paziente, quindi ogni soglia che viene considerata dagli autori dei vari RCT sulle terapie dei pazienti FC è assolutamente arbitraria. Negli studi su lumacaftor-ivacaftor gli autori considerano rilevante un aumento rispetto al basale di almeno il 5% o il 10%, ma non è detto che tale aumento, soprattutto se consideriamo le medie, sia effettivamente rilevante da un punto di vista clinico. Considerando tali soglie l'NNT risulta, rispettivamente, 4-6 e 7-9. Il presente commento non mette in discussione la potenziale efficacia di lumacaftor-ivacaftor, ma la modalità "solita" per gli RCT in FC, con cui gli autori vogliono dimostrare tale efficacia. Possiamo considerare molto più efficace del placebo un farmaco (peraltro molto costoso) che rispetto a quest'ultimo determina una variazione del FEV₁ dal basale più alta del 2-4% in 24 settimane? È clinicamente significativo tutto ciò? Altra domanda da porsi è: essendo un farmaco molto costoso e da cui ci si aspetta, sia per i costi che per motivi fisiopatologici, una brillante risposta clinica, quella dimostrata sul FEV₁ dagli studi attuali è superiore a quella che altri RCT hanno mostrato per altri farmaci inalatori (es. antibiotici e mucolitici)?

Prendiamo come esempio qualche RCT per rispondere al quesito. Inizio con quello pubblicato sul NEJM che ha "sancito" il beneficio nei pazienti FC della soluzione salina ipertonica per aerosol come agente mucolitico (3), con costi quasi nulli. Sono stati arruolati nel trial:

- pazienti FC con qualsiasi genotipo
- di età ≥ 6 anni (età media nei due gruppi di 18 anni)
- valori di FEV₁ > 40%, quindi anche in tal caso sono stati esclusi pazienti con malattia di grado più severo (il FEV₁ medio basale nel gruppo di trattamento è 73%, nel gruppo placebo 76%)
- malattia in fase di stabilità clinica negli ultimi 14 giorni

Tutti i pazienti nello studio hanno continuato le loro terapie di base, i gruppi di randomizzazione risultano appaiati per le varie caratteristiche basali e per le terapie di base utilizzate e viene eseguita un'analisi multivariata e "aggiustata" anche considerando i valori spirometrici basali. L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale di variazione di FEV₁ e altri parametri spirometrici (FVC, FEF₂₅₋₇₅) rispetto al basale. La Figura 3 mostra che nelle prime 4 settimane nel gruppo trattati il FEV₁ aumenta, mentre nei controlli rimane sostanzialmente stazionario; il suo andamento successivo si è caratterizzato nei trattati per una fase di plateau fino al termine delle 48 settimane di trattamento, rimanendo superiore a quello dei controlli ai vari check-point. Considerando la variazione assoluta media dal basale della funzionalità respiratoria tra le 4 e le 48 settimane gli autori trovano una differenza statisticamente significativa a

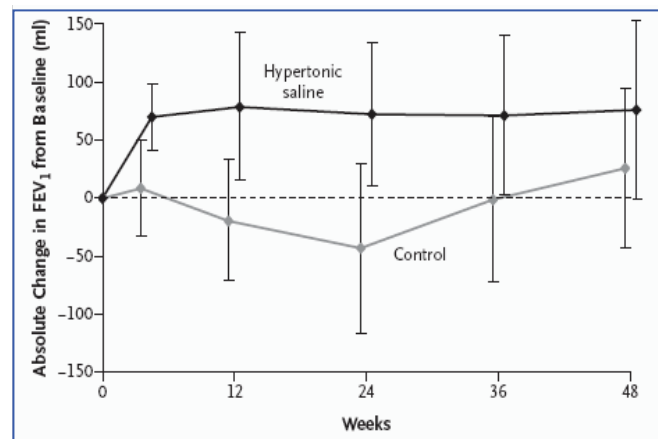


Figura 3. Variazione assoluta dal basale dei valori di FEV₁ (in ml) nei trattati con salina ipertonica inalatoria e nel gruppo di controllo (placebo)

favore dei trattati ($p=0.03$). Esprimendo questo dato in punti percentuale i trattati risultano avere una variazione media assoluta di FEV₁ maggiore del 3.2% rispetto ai controlli (95% CI 0.1-6.2%). Confrontando il risultato con quello degli studi su lumacaftor-ivacaftor: i pazienti trattati con quest'ultimo farmaco rispetto al placebo hanno una variazione media del FEV₁ dal basale di +2-4% in 24 settimane, quelli trattati con salina ipertonica inalatoria rispetto al placebo presentano una variazione media del FEV₁ rispetto al basale di +3% in 48 settimane, quindi i dati sono completamente sovrapponibili, anche se nello studio sull'ipertonica i pazienti arruolati sono in media più giovani (età media 18 vs 25 anni), hanno malattia in media meno severa (FEV₁ medio 73% vs 61%, anche se entrambi gli studi non hanno incluso quelli con malattia severa e FEV₁ < 40%), e l'RCT è del 2006, anno in cui, comunque, molte delle attuali terapie di base già esistevano; comunque gli autori eseguono un'analisi multivariata "aggiustata" per potenziali fattori confondenti.

Altro RCT più recente è quello che ha confrontato la formulazione in polvere secca della colistina inalatoria con la tobramicina inalatoria, usata come controllo (4). Sono stati arruolati nel trial:

- pazienti FC con qualsiasi genotipo con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* e di età ≥ 6 anni (età media 20 anni)
- valori di FEV₁ compresi tra 25% e 75% (FEV₁ medio 50%), quindi al contrario dei precedenti trial non sono stati esclusi pazienti con malattia di grado più severo
- stabilità clinica

Tutti i pazienti nello studio hanno continuato le terapie di base, i gruppi di randomizzazione risultavano appaiati per varie caratteristiche basali e per le terapie di base utilizzate ed è stata eseguita un'analisi multivariata e "aggiustata". L'endpoint primario è stato rappresentato dalla variazione media del FEV₁ dal basale alla settimana 24. Come mostrato in Figura 4 per entrambi i gruppi nelle 24 settimane di trattamento si registrano variazioni medie percentuali di 0-3%, con lieve deflessione alla 24^a settimana, e la differenza fra i 2 trattamenti non era significativa. Confrontando tale range di efficacia con quello degli studi su lumacaftor-ivacaftor non ci sono differenze notevoli, e nello studio sulla colistina i pazienti avevano una età media sovrapponibile ma in media avevano una malattia di grado più severo (arruolati anche pazienti con FEV₁ di 25-40%, FEV₁ medio 50%).

Nel trial di McCoy sull'aztreonam inalatorio (5) il FEV₁ è stato considerato tra gli endpoint secondari, essendo quello

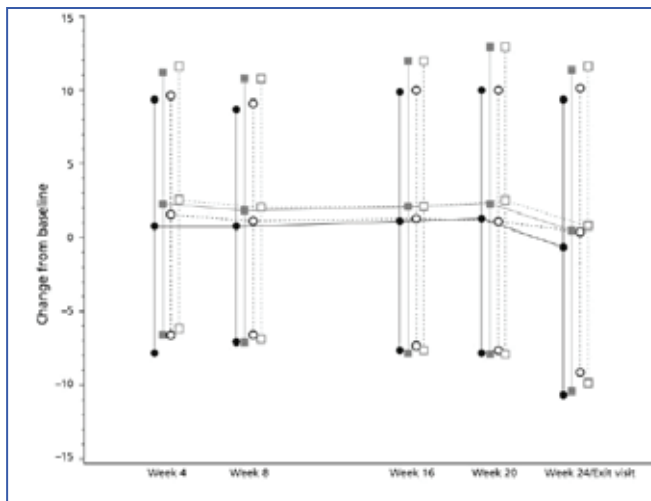


Figura 4. Variazione percentuale dal basale dei valori di FEV₁ nei trattati con colistina polvere secca e tobramicina inalatoria (gruppo di controllo).

●●●●● Colobreathe dry powder for inhalation (CDPI) group; ■■■■■ tobramycin inhaler solution (TIS) group;

primario rappresentato dalle riacutizzazioni respiratorie. Sono stati arruolati nel trial:

- pazienti FC con qualsiasi genotipo con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* e di età ≥ 6 anni (età media 26 anni)
- FEV₁ compreso tra 25% e 75% (FEV₁ medio 55%), quindi non vengono esclusi pazienti con malattia di grado più severo
- stabilità clinica

I pazienti sono stati trattati per un periodo molto breve (28 giorni) e seguiti per ulteriori 28 giorni. La variazione media percentuale complessiva e “aggiustata” del FEV₁ nei due gruppi trattati dopo 28 giorni di trattamento era del +4%; rispetto al gruppo placebo la differenza era di +6.3% (95% CI 2.5-10.1%) (Figura 5).

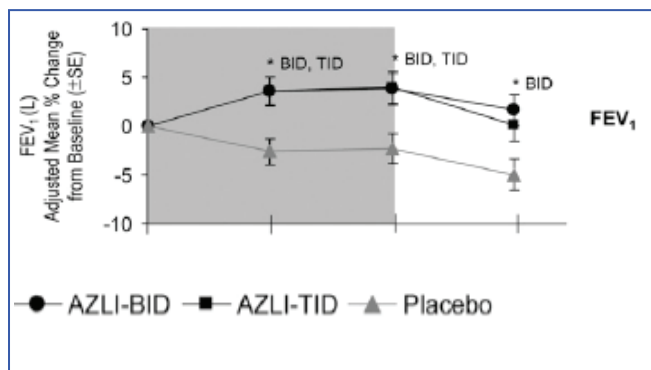


Figura 5. Variazione percentuale dei valori di FEV₁ durante i 28 giorni di trattamento (area colorata in grigio) e nei 28 giorni successivi nei 2 gruppi trattati con aztreonam inalatorio (AZLI-BID e AZLI-TID) e nel gruppo placebo.

Quindi, anche se in un periodo di soli 28 giorni, in una popolazione arruolata di uguale età media e con grado medio di malattia più alto, l’aztreonam inalatorio comporterebbe un aumento medio di FEV₁ sostanzialmente sovrapponibile a quello di lumacaftor-ivacaftor (+4% in 28 giorni vs +2-4% in 24 settimane).

I trial che ho riportato a titolo di esempio mettono in luce tutte le ragioni che Rehman et al. hanno fatto emergere con le loro puntualizzazioni:

- l’efficacia di lumacaftor-ivacaftor andrebbe valutata anche in

pazienti con malattia di grado più severo (FEV₁ < 40%), che invece sono stati esclusi dagli studi

- elevato costo del farmaco in rapporto alle effettive prove della sua efficacia clinica

Questo non significa che si tratta di un farmaco inefficace o poco efficace, anzi ha tutte le potenzialità fisiopatologiche per essere o diventare un farmaco importante in FC; però gli studi che ne hanno valutato l’efficacia, come consuetudine, a parte il non aver considerato i pazienti con malattia più severa, sono di breve durata e hanno utilizzato come endpoint primario il FEV₁, con tutti i limiti di questo:

- 1) non è un outcome “hard” come lo potrebbe essere la mortalità (con cui il FEV₁ ha solo una correlazione statistica). La valutazione della capacità del farmaco di ridurre la mortalità (cosa che ne giustificerebbe il costo) si può fare solo con trial di più lunga durata associati a studi di fase IV (post-marketing), con cui si potrebbe valutare l’effectiveness, ossia l’efficacia clinica del farmaco usato su larga scala e a lungo termine, quindi la sua capacità di ridurre a lungo termine la mortalità oltre che di dare beneficio su altri parametri clinici rilevanti per il paziente (es. numero riacutizzazioni, ospedalizzazioni, stato nutrizionale);
- 2) considerare la variazione media assoluta del FEV₁ dal basale. Come già commentato, c’è un’elevatissima variabilità dell’effetto, cioè ci sono soggetti che col trattamento migliorano, anche parecchio, e altri che peggiorano, anche parecchio, con i primi che vanno “in media” meglio dei secondi. In tale contesto sarebbe meglio poter valutare la distribuzione delle risposte cliniche dei singoli pazienti, e calcolare un NNT. Ma neanche così si supererebbe completamente il problema della valutazione dell’efficacia reale del farmaco, in quanto per il FEV₁ non è stata identificata una variazione minima di significato clinico, raggiunta la quale si può affermare in maniera certa che il farmaco ha avuto un effettivo beneficio clinico. Le variazioni di FEV₁ considerate dagli autori degli studi come significative (es. 5% e 10%) sono del tutto arbitrarie;
- 3) a prescindere dalla significatività clinica delle variazioni di FEV₁ determinate dalla terapia con lumacaftor-ivacaftor, come sottolineato da Rehman et al. queste sono molto simili a quelle ottenute in altri RCT usando altri farmaci (molto meno costosi), su popolazioni arruolate anche con un grado medio di malattia più avanzato, cosa che ci deve fare riflettere sull’attuale rapporto costo/efficacia dimostrato delle terapie con correttori/potenziatori, che andrebbe attentamente rivalutato.

Giuseppe Vieni, UO di Pediatria, Ravenna
giuseppevien@libero.it

**Riferimenti bibliografici:**

1. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373:220-31
2. Rehman AR, Ul-Ain Baloch N, Janahi IA. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373:1783-4
3. Elkins MR, Robinson MR, Rose B, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354:229-40
4. Schuster A, Haliburn C, Doring G, et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* 2013; 68:344-50
5. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al. Inhaled Aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:921-8



NOVITÀ DALLA SIFC

LA FORMAZIONE A DISTANZA (FAD) NELLA FIBROSI CISTICA: RISULTATI AD INTERIM DI PARTECIPAZIONE E VALUTAZIONE DEL CORSO FAD SULLA GESTIONE DEL BAMBINO CON FIBROSI CISTICA

Da numerosi anni il sistema della formazione continua (**ECM**) consente ad ogni professionista sanitario di aggiornarsi per rispondere ai bisogni dei pazienti, alle esigenze organizzative ed operative del servizio sanitario e del proprio sviluppo professionale. In questo ambito, recentemente la formazione a distanza (**FAD**) rappresenta un'attività di formazione capace di abbattere le barriere spazio-temporali della didattica tradizionale, offrendo il vantaggio di una completa autonomia nella scelta del luogo e dei tempi da dedicare alla formazione stessa. In particolare, permette di raggiungere il discente ovunque si trovi, arrivando contemporaneamente a molte persone, singole o in gruppo, e adattandosi ai suoi tempi.

La FAD può essere concepita sia come corso a distanza propriamente detto, ma anche, per estensione, come qualsiasi attività di informazione/formazione offerta tramite supporti multimediali, comprendendo tra questi materiali informativi/formativi come guide o questionari di orientamento scaricabili che, in generale, possono contribuire all'aggiornamento della formazione.

La formazione e-learning, attraverso le conoscenze trasferite a distanza, utilizza una **piattaforma tecnologica sul web** – appunto piattaforma e-learning - per offrire corsi di formazione su argomenti specifici. Un PC con connessione internet, senza installare componenti aggiuntive, è sufficiente per annullare le distanze che possono ostacolare lo sviluppo di nuove conoscenze e competenze svincolando l'intervento didattico dai limiti imposti dalla presenza fisica, e favorendo l'abbattimento dei costi.

Nel caso della Formazione a Distanza propriamente detta, il corsista accede ad una piattaforma FAD inserendo una username e una password per poi svolgere il corso di formazione completamente online. Diverse possono essere le modalità di questa tipologia di apprendimento. Nel caso più semplice compito del Docente è quello di fornire e caricare sulla piattaforma il materiale didattico, di impostare i test di riferimento per un'eventuale valutazione finale e di fornire supporto. In altri casi i corsi online possono prevedere il raggruppamento dei discenti in classi virtuali, ciascuna delle quali può essere assistita da un tutor online, esperto della materia e/o dell'argomento in questione, che ha il compito di guidare didatticamente gli utenti durante il percorso di apprendimento, suddiviso in moduli. Questo favorisce l'interattività e la comunicazione attraverso l'uso della posta

elettronica e dei forum web di discussione appositamente aperti per ogni corso online.

Ad oggi, in base ai dati riportati in letteratura scientifica, l'unico modello didattico efficace per la formazione a distanza degli operatori sanitari è quello centrato sul caso, che consente ai professionisti di calarsi nella realtà pratica quotidiana e quindi non solo di apprendere delle nozioni ma anche di applicarle in situazioni verosimili.

In linea con le moderne tipologie di apprendimento, nel dicembre 2015 la Società Italiana di Fibrosi Cistica (SIFC) ha attivato il corso FAD "La presa in carico del bambino con Fibrosi Cistica", accreditato ECM per numerose figure professionali quali medici di diverse specialità, infermieri, assistenti sanitari, biologi, chimici, dietisti, fisioterapisti, psicologi, farmacisti, ossia, in generale è rivolto a tutti quei professionisti che nell'ambito sanitario sono interessati a migliorare, ampliare e approfondire le conoscenze teoriche e applicative del paziente pediatrico affetto da Fibrosi Cistica (FC).

Il corso, della durata media di 5 ore, è online sulla piattaforma SAEPE (www.saepe.it), eroga 5 crediti ECM (provider Sardinia COCS srl) e sarà online fino al 17 dicembre 2016 (vedi box I per le modalità di accesso al corso).

Gli argomenti trattati vertono su: a) Generalità - Legislazione e FC; b) Il lattante diagnosticato per screening neonatale: gestione dell'insufficienza pancreatica, gestione nutrizionale, gestione della malattia polmonare; c) Il bambino in età prescolare e scolare: gestione nutrizionale, gestione delle complicanze gastrointestinali, gestione della malattia polmonare; d) Esercizio fisico e FC.

La modalità didattica è centrata su:

a) **dossier informativo** comprensivo di tematiche di più comune riscontro in FC, prevalentemente nell'ambito dei problemi clinici gastrointestinali e respiratori, dall'epoca dello screening neonatale alla fase prepuberale, con particolare riferimento alle fasi dello screening neonatale, ai percorsi per la presa in carico, ai processi comunicativo-relazionali;

b) **5 casi clinici** che pongono quesiti decisionali che calano l'attività formativa nella pratica quotidiana.

Al 10 marzo 2016, quindi dopo circa tre mesi dalla pubblicazione, hanno partecipato al corso 1.237 operatori sanitari (Tabella I). La Regione con il maggior numero di partecipanti è la Lombardia (503), seguita dal Veneto (144), dalla Sicilia (79) e dalla Campania (77). Ci sono state comunque partecipazioni in tutte le province italiane.



Tabella 1. Partecipanti al corso suddivisi per profilo

infermiere	781
fisioterapista	194
biologo	91
dietista	47
medico	47
infermiere pediatrico	43
assistente sanitario	32
chimico	2

Ha superato il corso il 64% dei partecipanti (791 su 1.237). Sono stati raccolti 4.074 questionari di gradimento (ogni caso proposto ha un suo questionario di gradimento) che indagavano sull'apprezzamento da parte degli utenti riguardo alla rilevanza, alla qualità e all'efficacia del corso usando una scala Likert a 5 item. In tutti i parametri i giudizi hanno raggiunto in media valori uguali o superiori al 95% di pareri positivi (vedi Figure 1, 2 e 3).

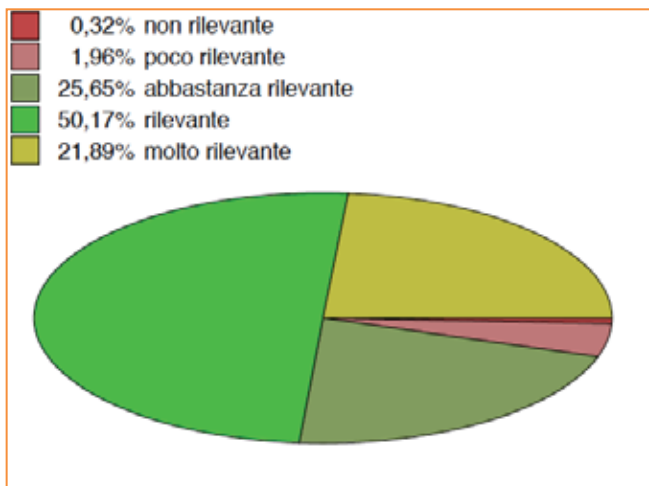


Figura 1. Rilevanza degli argomenti trattati

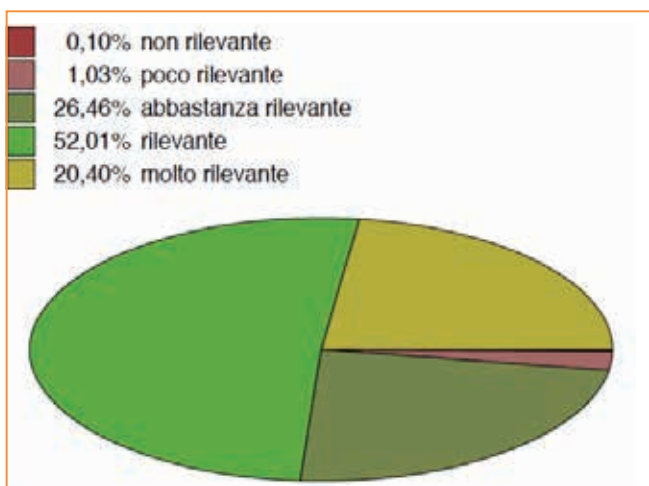


Figura 2. Qualità educativa del Corso FAD

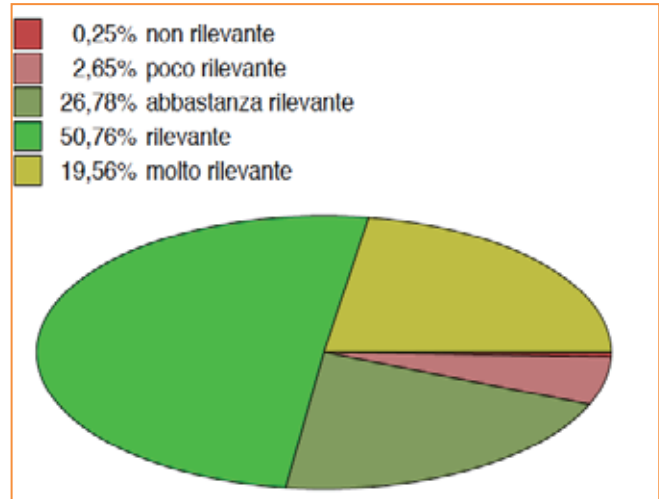


Figura 3. Efficacia del corso FAD

I partecipanti potevano anche esprimere un commento in aperto sulla piattaforma. Sono stati raccolti in totale 376 commenti in aperto, il 98,5% dei quali (372) erano positivi, mentre il restante 1,5% (5 commenti) avanzava critiche o suggerimenti. Di seguito sono riportati in ordine alfabetico gli aggettivi riportati più spesso nei commenti in aperto: “chiaro, coinvolgente, eccellente, educativo, efficace, esaustivo, fondamentale, interessante, istruttivo, ottimo, pratico, rilevante, significativo, soddisfacente, stimolante, utile, valido”.

Il corso si propone l'obiettivo di contribuire alla **organizzazione di un modello operativo nazionale** in grado di ridurre gli accessi ai servizi sanitari specializzati dedicati alla FC nelle diverse Regioni, mediante la collaborazione con i pediatri di libera scelta e con tutte le figure professionali coinvolte nella assistenza al malato con FC.

Sulla base dei risultati molto incoraggianti fin qui ottenuti, si auspica che tale tipologia di apprendimento possa non solo estendere l'avanzamento nella **gestione** di una malattia cronica così complessa come la FC, caratterizzata da un grande impegno clinico e psicologico, ma anche rappresentare uno **strumento di strategia di salute pubblica** per l'avanzamento delle conoscenze e delle novità in FC.

Box 1 Come accedere al corso FAD “La presa in carico del bambino con Fibrosi Cistica

- Box 1 Come accedere al corso FAD “
- collegarsi alla piattaforma SAEPE e registrarsi (per chi non è già registrato) cliccando su “registrati” in alto a destra inserire l'ID e il PIN ricevuti via email in tempo reale;
- entrare nella piattaforma
- cliccando sul banner FiCiFAD nella colonna di destra;
- cliccare su “vai ai corsi”;
- Cliccare su “La presa in carico del bambino con fibrosi cistica”
- cliccare sul primo caso del corso “I problemi intestinali di Edoardo” e quindi fare i casi successivi
- l'attestazione dei crediti ECM sarà immediatamente disponibile sulla piattaforma nella propria “Situazione crediti” una volta superato il corso

Valeria Raia, Fabiola De Gregorio, Antonella Tosco (CRR di Napoli) e Pietro Dri (Zadig editore), (raia@unina.it)

Fonti di finanziamento: Il corso e la piattaforma FAD sono stati realizzati dal provider Sardinia COCS srl grazie a un finanziamento incondizionato alla Società Italiana Fibrosi Cistica.

http://www

WWW.FC

a cura di: D. Salvatore

<http://radiopaedia.org/articles/cystic-fibrosis>

Cystic fibrosis

Dr Henry Knipe and A.Prof Frank Gaillard et al.

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease that affects the exocrine function of the lungs, liver, pancreas and small bowel resulting in progressive disability and multi-system failure. This article is a general discussion of the disease. Each organ system will be discussed separately.

- pulmonary manifestations of CF
 - bronchiectasis
 - pneumothorax
 - recurrent bacterial infection
 - pulmonary arterial hypertension
- abdominal manifestations of CF
 - distal intestinal obstruction syndrome (DIOS)
 - meconium ileus: 10-20%
 - rectal prolapse
 - cirrhosis and hepatic steatosis
 - oesophageal dysfunction/gastro-oesophageal reflux
 - pancreatic insufficiency
 - fatty replacement of pancreas
 - distension of appendix but reduced risk of appendicitis
- head and neck manifestations of CF
 - chronic sinusitis
 - nasal polyposis

[Edit Article](#)
[Share](#)

Article Information:

“ Radiopaedia's Playlists are changing how I teach my residents

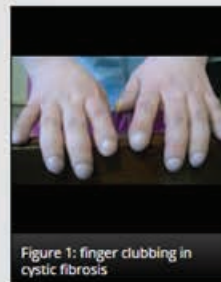
[Find out more](#)


Figure 1: finger clubbing in cystic fibrosis



Case 1

Radiopaedia.org è una risorsa gratuita di radiologia con una delle più grandi collezioni del web di casi di radiologia e articoli di riferimento. Vi è una pagina dedicata alla Fibrosi Cistica con casi clinici e relativa iconografia.



https://www.sciencedaily.com/news/health_medicine/cystic_fibrosis/

ScienceDaily

Mobile Apple Android Follow f Twitter Google+ in Subscribe RSS Email

Your source for the latest research news Breaking News: Carbon Catalyst for Producing Hydrogen Energy

Immunology Research

Proteins, Antibodies, ELISA kits Research Product, Online Order Now!

● ○ >

SD Health Tech Environment Society Quirky
A- A A+

Search

Q

Cystic Fibrosis News

March 22, 2016

Print Email Share

Blame Bacterial Socialism for Robust Infections

How DNA Influences Severity of Genetic Disease

Gene Therapy for Cystic Fibrosis Promising

New Hope for Cystic Fibrosis Patients

Latest Headlines

updated 2:54pm EDT

Evolving Insights Into Cystic Fibrosis Lung Infections
> Cystic Fibrosis Lung Infections: New Insights
> Cystic Fibrosis: Key Hurdle Overcome, New Drug

See fewer ads and support this site.

Contributor works on millions of sites and all of your devices.

Contributor
by Google

Un sito di “breaking news” scientifiche, con una pagina dedicata alla FC, ricca di informazioni e di aggiornamenti.



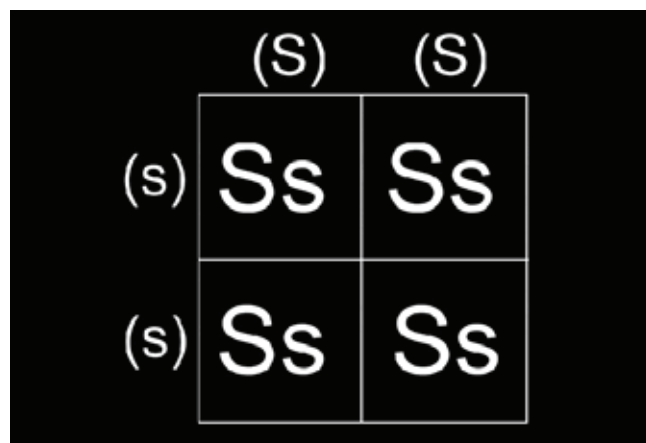
MEDICINA, CULTURA ED ARTE

PROGRESSI IN MEDICINA: IDEE RIDICOLIZZATE O RIFIUTATE (PRIMA PARTE)

Solitamente la scienza medica avanza sulla base di un accumulo di evidenze, ma occasionalmente dei salti vengono effettuati. E talvolta questi salti si scontrano con le conoscenze precedenti attestate o con il senso comune. Eppure, molte novità alla fine vengono accettate, anche se in alcuni casi molti decenni dopo, per cui gli standard di cura di oggi erano i trattamenti sperimentali di ieri, e prima ancora, erano l'idea visionaria di un solo uomo o di una sola donna.

La storia della medicina include molti esempi di idee che furono inizialmente ridicolizzate o rigettate dal sistema medico vigente ma che in seguito sono state adottate. Qui di seguito sono riportati alcuni esempi di questo percorso accidentato che evidenziano il coraggio di coloro che hanno mantenuto le loro idee, anche di fronte alle critiche fulminanti dei loro colleghi.

Fu il filosofo della scienza Thomas S. Kuhn, ne *La struttura delle rivoluzioni scientifiche* del 1962, a proporre che la scienza opera dei veri e propri salti quando, sulla scorta di una critica dei paradigmi fin ad allora accettati e salvaguardati dall'attività sperimentale, stigmatizza delle idee "rivoluzionarie" cambiando infine il paradigma. La scienza dominante di un determinato tempo sopprime spesso novità fondamentali, perché esse sovvertono necessariamente le sue istanze basilari. Talvolta però un problema normale resiste al reiterato assalto degli scienziati, rivelando un'anomalia che, nonostante gli sforzi ripetuti, non può essere ridotta ai canoni dell'ipotesi vigente. Allora cominciano quelle indagini straordinarie che conducono gli scienziati ad abbracciare nuovi impegni, che andranno a costituire la nuova base della pratica scientifica. In altre parole, la crisi è determinata dalla falsificazione del paradigma fino ad allora accettato, per cui si creeranno paradigmi diversi, uno dei quali prevarrà e verrà accettato. È questa – nelle scienze fisiche – la via delle rivoluzioni di Copernico, di Newton, di Lavoisier, e di Einstein.¹ Vale la pena di sottolineare che una valutazione su questi presupposti delle rivoluzioni scientifiche in biologia e medicina non è stata ancora effettuata, e questo vuole essere un primo contributo che dovrà necessariamente essere sviluppato. Si troverà che lo stimolo per questo excursus deriva da quanto pubblicato online da Medscape nel Novembre 2015 (http://www.medscape.com/features/slideshow/medical-breakthroughs?src=wnl_edit_specol&uac=217145FK&impID=896516&faf=1).



Eredità

Gregor Mendel

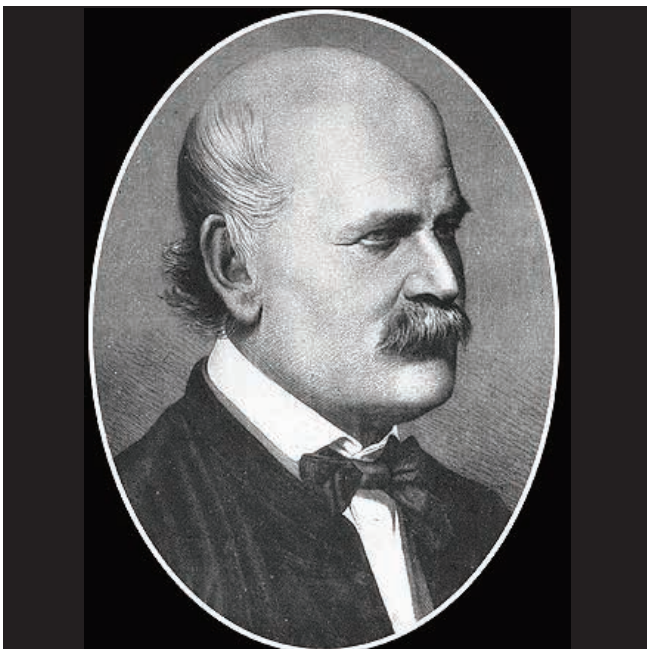
Il 1900 fu un anno mirabile per la biologia. Contemporaneamente, tre botanici pubblicarono i loro studi sugli incroci tra diverse razze vegetali. Hugo de Vries, botanico olandese, formulò una "importante legge di disgiunzione", secondo la quale i caratteri delle forme originarie, si separano, si disgiungono nelle cellule riproduttive dell'ibrido. Karl Correns, botanico di Tubinga, ed Erich Tschermak, un botanico viennese, erano arrivati alle stesse conclusioni di de Vries, il quale aveva però già riconosciuto che la legge della disgiunzione dei caratteri era stata enunciata 35 anni prima da un oscuro monaco di nome Mendel che aveva fatto lunghe ricerche sui piselli e la cui opera era stata fino ad allora quasi sconosciuta. Johann Mendel, che aveva lavorato anche su roditori ed api, eseguì, in un lavoro durato otto anni, centinaia di impollinazioni artificiali, coltivando ed esaminando circa dodicimila piante, e stabilì le leggi dell'ereditarietà dei caratteri. Ma il suo lavoro non fu capito dalla comunità scientifica del tempo. L'insieme delle sue esperienze e delle sue conclusioni teoriche è esposto nella sua breve e densa memoria *Versuche über Pflanzen-Hybriden (Ricerche su ibridi vegetali)* presentata nel 1865 alla Società di Storia Naturale di Brno (oggi Repubblica Ceca). Nella piccola società locale – una delle tante in città di provincia – la memoria di Mendel non suscitò alcun interesse, non mosse alcuna curiosità. Ma Mendel non si perse d'animo ed inviò alcuni estratti del suo saggio a molte celebrità, fra cui Nägeli, illustre botanico austriaco, professore di fisiologia vegetale all'Università di Monaco. Sebbene Nägeli gli rispondesse gentilmente, non

¹ Cfr. T. S. Kuhn, *La struttura delle rivoluzioni scientifiche*, Torino, Giulio Einaudi editore, p. 24, 1969.



comprese per niente l'eccezionale valore dell'opuscolo. Anzi, dopo aver promesso a Mendel di riprodurre le sue esperienze, trascurò le sue promesse, dimenticandosi del monaco dilettante di biologia.

Quindi, una delle ragioni dell'oblio in cui Mendel precipitò fu quella di essere un semplice monaco, che non poteva certo affrontare e risolvere delle questioni così importanti come quella dell'ereditarietà, dibattute da molto tempo e da menti illustri. Infatti, le leggi scoperte di Mendel erano contro ciò che si credeva al suo tempo, ovvero che i caratteri di ciascun genitore si mediassero nella progenie, mentre Mendel mostrava chiaramente che i caratteri ereditari sono legati ad elementi separabili, dissociabili gli uni dagli altri; suggerì, in altre parole, un concetto teorico fondamentale: quello della divisibilità o *discontinuità* del patrimonio ereditario. Infine, l'esposizione da parte di Mendel dei suoi risultati fu criticata perché la botanica era presentata mediante una forte componente matematica, quando le due discipline erano da considerare separate. L'uso di quelle che sono oggi considerate tecniche statistiche elementari fu visto come strano ed atipico ai botanici e zoologi del XIX secolo. Si può anche pensare che Mendel formulò una soluzione ad un problema che non era stato ancora formulato, ovvero quello della relazione tra trasmissione delle unità ereditarie e il loro comportamento durante l'ontogenesi: insomma il "difetto" dell'opera di Mendel fu quello di avere una base troppo *genetica* per il suo tempo.² Malgrado queste osservazioni critiche sul ruolo del monaco nella scienza del tempo, le sue dimostrazioni hanno sortito effetti così a lungo raggio che la sua opera è considerata, per importanza, solo seconda a quella di Schwann sulla teoria cellulare e l'*Origine della specie* di Darwin.³



Il lavaggio delle mani antisettico

Ignaz Semmelweis

Ignaz Semmelweis (1818-1865) fu un medico ungherese che dal 1846, dopo la laurea, fu assistente presso la prima divisione della clinica ostetrica all'Ospedale generale di Vienna (*Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien*). A quel tempo, la sepsi nelle puerpere si presentò in tutta la sua drammaticità quando la clinica ostetrica fu divisa in due reparti. Nel primo reparto la febbre puerperale imperversava con un tasso di mortalità pari al 29%. Nel secondo reparto, invece, il tasso era solo del 3%. L'assistente Semmelweis considerò che il primo reparto era condotto dai medici e dagli studenti di medicina, mentre il secondo lo era dalle allieve ostetriche. Fu chiesto loro di scambiarsi il posto nei reparti: l'alta mortalità seguì gli studenti ed i medici. Il sospetto di Semmelweis che l'infezione veniva trasmessa durante il parto gli fu confermato dalla vicenda di Jakob Kolletschka, professore di medicina legale, che si tagliò un dito durante un'autopsia e morì di setticemia. L'immagine della malattia di Kolletschka ossessionò talmente Semmelweis, e, avendo trovato modificazioni simili nel suo corpo e in quello delle donne con febbre puerperale, egli concluse che il collega doveva essere morto della stessa malattia. Poiché gli studenti di medicina si recavano nella clinica direttamente dalla sala settoria senza lavare le mani e gli strumenti, a Semmelweis era diventato ovvio che la febbre puerperale era causata dal trasporto alle donne in gravidanza di particelle "putride" derivate dai cadaveri che gli studenti avevano manipolato. Nel maggio 1847 Semmelweis ordinò la disinfezione delle mani con acqua clorata prima dei parti; e in entrambi i reparti la febbre puerperale calò drasticamente del 90% in meno di sei mesi. Nonostante la dimostrazione del valore delle tecniche antisettiche, le idee di Semmelweis furono rigettate dalla comunità medica viennese, e nel 1851 si recò a Budapest, dove, diventato primario di ostetricia, portò a ridurre la mortalità da febbre puerperale al di sotto dell'1%. Nel 1861 pubblicò *Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindebettfiebers (La causa, la concezione e la profilassi delle febbre puerperale)*. Semmelweis aveva creduto che il lavaggio delle mani sarebbe stato ampiamente adottato e che avrebbe salvato migliaia di vite. Quando fu chiaro che così non sarebbe stato, Semmelweis iniziò a pubblicare una serie di "lettere aperte" al vetriolo contro i suoi critici.⁴ Sembra che, comunque, divenne col tempo insano di mente, e fu internato in un manicomio viennese, dove egli morì, forse vittima dello stesso tipo di infezione pneumococcica da lui identificata nelle febbre puerperale.⁵

Ma le idee di Semmelweis furono poco dopo confortate dalle esperienze del chirurgo scozzese Joseph Lister (1827-1912) il quale nel 1865 osservò la presenza di germi nelle piaghe purulente, mettendo a punto le tecniche dell'antisepsi, e indicando nella teoria di Louis Pasteur della fermentazione il "solo principio" su cui si era basato.⁶

² Cfr. Fantini B., L'eredità, in "Storia della scienza" diretta da P. Rossi, Torino: UTET; 1988, vol. 5 Verso il Novecento: dalle cellule alla teoria di Planck, pp. 123-149, in particolare per Mendel pp. 138-148.

³ Rostand J., Mendel e le leggi dell'ibridismo, in *Piccola storia della biologia*, Torino: Giulio Einaudi Editore; 1949, pp. 203-212.

⁴ Carter K.C., Carter B., *Childbed Fever. A Scientific Biography of Ignaz Semmelweis*, Herndon, VA: Transaction Publishers; 2005.

⁵ Cfr. Porter R., *The Greatest Benefit to Mankind. A Medical History of Humanity from Antiquity to the Present*, London: Harper Collins Publishers; 1997, pp. 369-370

⁶ Fantini B., La microbiologia, in "La storia della scienza", cit., vol. 5, p. 165.



Virus e Cancro

Peyton Rous

Nel 1911, Peyton Rous, un patologo allora al *Rockefeller Institute for Medical Research* di New York, fece un'osservazione seminale e cioè che un tumore maligno (specificatamente, un sarcoma) cresciuto in un pollo domestico era trasmissibile ad un altro pollo non solo trapiantando cellule tumorali ma anche esponendo quest'ultimo ad un filtrato privo di cellule. Quando egli pubblicò queste osservazioni, l'ipotesi che il cancro fosse trasmissibile mediante un agente submicroscopico fu così aversata che lo stesso Rous non si occupò più di studiare il retrovirus che porta il suo nome – il virus del sarcoma di Rous – e non si occupò più di cancro per i due decenni successivi, focalizzando la sua attenzione su ricerche che potevano supportare lo sforzo bellico durante la Prima Guerra Mondiale (si occupò di banche del sangue fondandone la prima in assoluto presso il fronte di guerra in Belgio). A quel tempo, i virus non erano ben conosciuti e ben oltre il potere risolutivo dei microscopi contemporanei. I critici asserivano che il tumore causato dal virus di Rous non era una neoplasia vera e propria ma piuttosto una reazione al virus molto più simile ad un'inflammazione granulomatosa. Quasi 60 anni dopo la scoperta di Rous, il lavoro di quest'ultimo fu pienamente convalidato dai biologi americani Peter Duesberg e Peter Vogt, i quali scoprirono il gene responsabile dell'attività tumorigenica del virus, il primo oncogene virale e cioè quello che fu chiamato *v-src*. Ma la storia della teoria virale del cancro doveva presentare ancora alcuni risvolti che non furono inizialmente accettati universalmente. La ricerca nel virus del sarcoma di Rous fu particolarmente avanzata alla fine degli anni '60 del Novecento, quando David Baltimore e Howard Temin pubblicarono simultaneamente il proprio lavoro sull'enzima trascrittasi inversa. Sulla base delle sue ricerche sui cancri animali, Temin intuì che quando un virus che causa un tumore entra in una cellula, l'RNA del virus genera copie di DNA di se stesso, causando così la trasformazione neoplastica della cellula. Poiché tale risultato era la violazione del "dogma centrale" della genetica (ovvero il flusso di informazione va dal DNA all'RNA), la scoperta di Temin fu sdegnosamente licenziata dalla maggior parte dell'establishment scientifico. Comunque, queste ricerche valsero a Temin e Baltimore (e Renato Dulbecco) il premio Nobel per la Medicina.

Nel 1989, J. Michael Bishop e Harold Varmus vinsero il

premio Nobel per la Medicina per la scoperta del primo proto-oncogene, suggerendo che i tumori potessero originare da alterazioni di geni cellulari normali.⁷ Oggi viene riconosciuto che circa il 15-20% dei tumori nell'uomo ha una sospetta eziologia infettiva.⁸ Nel 1966, 55 anni dopo la sua scoperta, lo stesso Rous fu insignito del Premio Nobel, il più lungo "periodo d'incubazione" nella storia dei premi Nobel in Fisiologia e Medicina.



I germi causano le malattie

Pierre Béchamp

Benché Louis Pasteur non fu proprio il primo a proporre la "teoria dei germi" come base delle malattie, la sua figura è legata per sempre a questo salto critico nelle scienze biologiche e mediche, in quanto egli fu il primo a condurre esperimenti convincenti che dimostrarono il ruolo dei microrganismi nella patogenesi di esse, determinando così la fine del concetto della "generazione spontanea" come loro causa. Meno si conosce della lunga e amara resistenza alle idee di Pasteur condotta da Pierre Jacques Antoine Béchamp, un biologo e chimico francese, molto conosciuto al suo tempo. Béchamp, contemporaneo di Pasteur, credeva che organismi molto sottili presenti in tutti gli organismi, e da lui chiamati "microzimi", fossero responsabili delle malattie, in opposizione ai batteri esterni invadenti i tessuti sani. In seguito ai suoi primi esperimenti sull'influenza della fermentazione del saccarosio da parte dei lieviti fin dal 1850, Béchamp si convinse che esistono degli organismi ancora più piccoli dei lieviti responsabili della fermentazione. Questi suoi studi lo portarono a pubblicare nel 1883 *Les Microzymas: L'hétérogénie, l'histogénie, la physiologie et la pathologie*, in cui riassumeva le sue ipotesi sulla vita biologica. Insieme ad un collega medico, Alfred Estor, Béchamp aveva osservato dei granuli all'interno delle cellule (essi studiarono principalmente il fegato di diverse specie). Nello stato fisiologico questi granuli, che essi consideravano essere microzimi, sono sferici, ma all'esterno della cellula essi si modificano in strutture a goccia allungata, rassomigliando infine a dei batteri. Da altre osservazioni fatte

⁷ Weiss R.A., Vogt P.K., 100 years of Rous sarcoma virus. *J. Exp. Med.*, vol. 208, pp. 2351-2355, 2011.

⁸ Pontieri G.M., Russo M.A., Frati L. (a cura di), *Patologia generale*, Padova: Piccin; 2010, IV ed., vol. 1, p. 777.

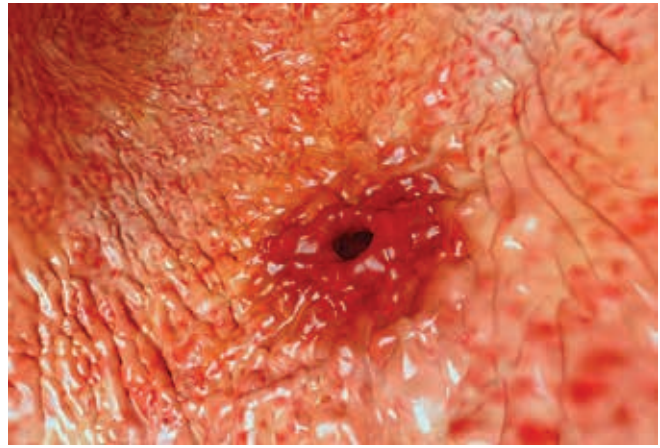


sul sangue, essi conclusero che i batteri, ben lungi dall'essere la causa delle malattie, ne sono, al contrario, il prodotto.

Quindi, morendo, i microzimi diventano batteri, degradano eventualmente le cellule, e quindi tendendo a revertire a microzimi. I germi che si trovano nell'aria derivano da microzimi presenti nelle piante e negli animali morti. Béchamp scrive: «Il microzima si trova all'inizio ed alla fine di ogni organizzazione cellulare. È l'elemento anatomico fondamentale che rende le cellule, i tessuti, e gli interi organismi come viventi». La teoria di Béchamp non portò però ad una alcuna verifica sperimentale, mentre in Francia si idolatrava Pasteur.

Béchamp condusse una disputa durata una vita con Pasteur, dapprima sul riconoscimento di chi avesse scoperto per primo la fermentazione, ma che poi si estese alla microbiologia, la patogenesi delle malattie ed infine all'eziologia delle malattie infettive. Egli dapprima divenne professore di chimica a Strasburgo nel 1854, succedendo a Pasteur, e dal 1856 al 1876 fu all'Università di Montpellier, ed infine divenne preside della facoltà Cattolica di Medicina di Lille (Pasteur era stato precedentemente preside della Facoltà di Scienze nella stessa città). È interessante notare, inoltre, che sia Pasteur che Béchamp iniziarono le loro carriere più come scienziati dediti allo studio delle trasformazioni della materia che come biologi, ma gradualmente entrarono nel campo della biologia attraverso lo studio dei vari aspetti della fermentazione ed infine apposero la loro attenzione sulle malattie degli animali più complessi e dell'uomo. Béchamp, come Pasteur, lavorò sulle malattie della vite e dei bachi da seta, facendo anche scoperte significative che però non attrassero l'attenzione del grande pubblico, ed anche in questo campo Béchamp sentì che aveva tutto il diritto di accusare Pasteur di plagiare il suo lavoro. La rabbia di Béchamp, diretta a ciò che considerava improprio nel comportamento di Pasteur e verso gli errori della sua visione delle malattie, che egli descrisse come "la più grande sciocchezza scientifica del tempo", lo consumò per il resto della sua lunga vita.

Béchamp gode comunque di una vita postuma. Infatti, sia gli antivivezionisti che i fautori di una medicina alternativa hanno rinverdito l'eredità di questo scienziato. L'uso di animali da parte di Pasteur determinò la collera dei primi, mentre il rifiuto dei secondi nel credere che le malattie originassero dai microrganismi, portò a credere più nelle idee di Béchamp che in quelle di Pasteur. È pur vero che molte malattie e condizioni dell'uomo non possono essere attribuite alle infezioni ma originano da cambiamenti che avvengono dentro di noi (si veda il sempre maggior numero di malattie genetiche che vengono scoperte), ma in tutto ciò i microzimi non hanno alcun ruolo.⁹ Eppure, per i suoi studi sulla fermentazione, Béchamp è considerato il padre dell'enzimologia.



Helicobacter pylori

Barry Marshall

«Chiunque era contro di me. Ma io sapevo di essere nel giusto».¹⁰ Così il Dott. Barry Marshall, un gastroenterologo dell'Australia occidentale, descrive i suoi tentativi a metà degli anni '80 del XX secolo per convincere il mondo medico che le ulcere erano causate da batteri e non solo da stress, cibi speziati e da un aumento eccessivo di acido, come si credeva a quel tempo. Nel 1982, e cioè quando Marshall e Robin Warren a Perth fecero la loro prima osservazione della presenza dell'*Helicobacter pylori* (che allora chiamavano *Campylobacter pyloridis*) nello stomaco di un paziente con gastrite e ulcera, non si concepiva che un batterio riuscisse a sopravvivere in un ambiente così acido. Sia Marshall che l'establishment medico erano così fermi nelle loro convinzioni che Marshall si sentì obbligato a dimostrare la sua teoria, per cui bevve da una piastra di Petri che si stimò conteneva migliaia di milioni di batteri incriminati. Entro una settimana, Marshall cominciò ad accusare alitosi e vomito. Le biopsie mostrarono un danno grave alla mucosa gastrica. La malattia di Marshall, la coltura del microrganismo isolato dallo stomaco dello stesso Marshall, ed il recupero clinico dopo l'assunzione di antibiotici soddisfecero i postulati di Koch per la relazione causale tra *Helicobacter pylori* e la gastrite, ma non con l'ulcera peptica.¹¹ In seguito ad altre osservazioni cliniche, Marshall avrebbe legato l'infezione iniziale con lo sviluppo delle ulcere. Eppure nel 1984, dopo alcuni anni in cui altri gruppi dimostrarono che il bacillo a spirale era associato alle ulcere peptiche, Marshall fallì nel dimostrare l'associazione in un modello animale. Le sue pubblicazioni furono o rifiutate o dilazionate nel tempo. Altri non riuscirono a replicare i suoi risultati e si sentì dire che i batteri coinvolti o erano commensali o contaminanti. Anche prima di Marshall e Warren altri avevano fatto delle osservazioni sulla presenza di batteri spirali nello stomaco. Il Prof. Walery Jaworski dell'Università Jagellonica di Cracovia studiò i sedimenti dei lavaggi gastrici umani nel 1866 e, oltre a batteri a bastoncino, ne trovò anche altri dalla caratteristica forma a spirale, che egli chiamò *Vibrio rugula*. Egli fu il primo a suggerire un ruolo possibile di questi

⁹ Manchester K.L., Louis Pasteur, fermentation, and a rival, S. Afr. J. Sci., vol. 103, pp. 377-380, 2007

¹⁰ Academy of Achievement. Interview: Barry Marshall. 23 Maggio 1998. <http://www.achievement.org/autodoc/printmember/mar lint-1>, accesso 19 Marzo 2016.

¹¹ Marshall B.J., Armstrong J.A., McGeachie D.B., Glancy R.J., Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*, Med. J. Aust., vol. 142, pp. 436-439, 1985. La storia è raccontata dallo stesso Barry Marshall nella sua lettura al momento di ricevere il premio Nobel l'8 Dicembre 2005, disponibile al sito web del premio Nobel. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/marshall-bio.html. Accesso 19 Marzo 2016.

organismi nella patogenesi delle malattie gastriche. Il suo lavoro fu incluso in un *Manuale delle Malattie Gastriche*, ma ebbe poco impatto poiché fu scritto in polacco.¹²

Giulio Bizzozero, il famoso istologo che dimostrò come i globuli rossi anucleati del sangue derivassero da precursori nucleati del midollo osseo, descrisse nel 1892 nelle cellule parietali della mucosa gastrica del cane la presenza di batteri (spirochete), i quali erano a spirale e inducevano acloridria, due proprietà associate anche a *H. pylori*. Eppure questa osservazione fu vista come mera curiosità microbiologica.

Dopo il 1984, Marshall ebbe successo nel trattare i pazienti con antibiotici e bismuto per due settimane, evitando loro così l'intervento chirurgico. È in quel momento che Marshall

decise di usare se stesso come cavia, non essendoci un modello animale. Fu solo nel 1994 che l'NIH (il National Institute of Health nordamericano) tenne un meeting a Washington che terminò dopo due giorni con il consenso finale in cui si affermava che il trattamento dell'ulcera gastrica e duodenale consisteva nel dimostrare la presenza del batterio a livello delle ulcere e nella sua eradicazione. Per questa scoperta Marshall ricevette nel 2005 il premio Nobel per la Medicina e Fisiologia insieme a Robin Warren.

Massimo Conese, Università di Foggia
(m.conese@unifg.it)

¹² Konturek J.W., *Discovery by Jaworski of Helicobacter pylori and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer*, *J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 54, pp. 23-41, 2003.

MEDICINA, CULTURA ED ARTE



LETTERE DALLA "GRANDE GUERRA".

Riflessione con Ennio Grassi, scrittore e sociologo della letteratura italiana, membro del Comitato Scientifico dell'Osservatorio Balcani e Caucaso

Nel maggio 1915 un giovane studente di Ingegneria, allo scoppio della 1° guerra mondiale, scrive alla famiglia da Milano, cita Gabriele D'Annunzio e spiega i suoi aneliti interventisti. Un anno dopo nell'aprile 2016 il nonno Gustavo Cristi risponde al nipote da Ariano nel Polesine. La sua è la visione disincantata e lucida di chi ha percorso e meditato un periodo importante della storia italiana ed europea. Era stato garibaldino e dopo la Comune di Parigi e la costituzione dell'Internazionale aveva sperato che la guerra non sarebbe stata più possibile in Europa, ma allora doveva concludere pessimista che "la pace è una parola, mentre la guerra è un fatto,.... sempre più barbaro e crudele". Ecco di seguito le due lettere che sono state messe a disposizione dai figli di quel giovane ingegnere del 1915, Enea Spada, che nei decenni seguenti sarebbe stato progettista e protagonista nella bonifica del delta del Po.



Enea Spada
Lettera di ENEA SPADA ai genitori Milano,
17 Maggio 1915

*Cariissimi,
Ho l'impressione di essermi svegliato ora da un sonno agitato ed aver fatto un lungo sogno fantastico. Ho assistito a scene sublimi e miserevoli, ho sperato e trepidato, ora pieno di conforto ora addolorato. I giornali vi avranno relazionato della vita emozionata di questi giorni ed io non voglio dire di più. Oggi stesso ho telegrafato a papà informandolo che le lezioni sono sospese in attesa di disposizioni ministeriali, perché bisogna che sappiate che abbiamo fatto domanda di essere chiamati nell'esercito rinunciando ai diritti di proroga del servizio. Ora il Ministero si occuperà della cosa, ed io credo che se varrà fare una cosa buona, savia e seria, non vi sarà altro che mandarci all'Accademia Militare di Torino, farci fare dei corsi accelerati e far sì che in pochi mesi si riesca sotto-tenente di Artiglieria e Genio. Io non so se venire a casa subito sia bene, o sia meglio attendere le disposizioni di cui sopra; ad ogni modo sarò contento di avere vostri consigli. E' meglio che non mi addentri in discussioni che forse non vi persuaderebbero, solo ricordate il discorso di Quarto "Beati quelli che hanno vent'anni, una mente casta, un corpo temprato, UNA MADRE ANIMOSA. Beati quelli che, avendo sul petto un odio radicato, se lo strapperanno colle loro proprie mani, e poi offriranno la loro offerta. Beati i puri di cuore, beati i ritornati con le vittorie perché vedranno il viso novello di Roma, la fronte incorniciata del Fante, la bellezza trionfale d'Italia." G. D'Annunzio. Come si fa, mamma, a dire che questa non è guerra per la Patria? (che va scritta sempre col P maiuscolo). Qui vi sono dei bambini colle mani mozze, coi padiglioni delle orecchie asportate....vi sono delle monache partorienti ecc. ecc. Noi siamo una nazione di mandolinisti...e per noi basta una divisione di bavaresi per annientarci...Trento e Trieste e la Dalmazia...insomma guerra alla guerra; trionfo di un grande sentimento Nazionale per vedere l'Italia, se non prima, per lo meno considerata nell'arango delle altre nazioni. Ecc. Baci.
Vostro Enea*

Caro Enea

E' proprio come dici tu, l'eroismo individuale non ha più valore. La morte poche volte corona un atto sublime. Nelle vecchie guerre un eroe trascinava con sé una turba che all'esempio dell'uomo diventava una turba d'eroi la quale si gettava a capofitto nel combattimento e riusciva a sbaragliare, mettere in fuga il nemico e sulla posizione conquistata piantava la bandiera e cantava l'inno della vittoria. Adesso si muore a tradimento, molte volte senza vedere il nemico, senza combattere, senza sapere chi ringraziare per la firma del passaporto. Bisogna concludere che la guerra proviene dalla barbarie e più si raffina, più perfeziona, più progredisce, più barbara diventa. I trovati della scienza che raddolciscono, che abbelliscono la vita che dappertutto ove si diffondono diventano luce di nuovo sole, nella guerra diventano tenebre, distruzione, ferocia, infamia. Speriamo che l'uomo arrivi a capire e che di qui innanzi sia la sola ragione che decida le sorti dei popoli. E se vi sono dei popoli che non vogliono capir ragione? Questa guerra deve insegnare grandi cose e deve lasciare solchi profondi che per essere rimarginati occorreranno molti anni, chi sa che in questo lungo periodo gli uomini rinsaviscono se non approfitteranno della tregua per nuove invenzioni adatte a trucidarsi.

Tu qui dirai mio nonno scherza, ammette delle speranze che poi distrugge, degl'insegnamenti che invece di concorrere al bene porteranno al peggio... Vedi, dopo la Comune di Parigi, dopo la costituzione dell'Internazionale, m'ero illuso che negli stati d'Europa non succedesse più la guerra, perché l'esercito al confine voleva dire guerra interna in tutte le potenze belligeranti. E avevo detto addio patria irredenta. Invece i socialisti tedeschi dai quali emanava il gran verbo sono proprio stati quelli che hanno voluto la guerra e che agognavano come tutti gl'altri partiti del regno di Mezzo un'Europa Germanica. Conclusione, la pace è una parola, la guerra è un fatto che purtroppo si manifesterà finché vi saranno uomini sulla terra e diventerà sempre più barbara e crudele.

Ti ricordi che dovevamo passare una giornata assieme a Codigoro, invece assemblea a passo di corsa e via subito. Quando ritornerai verrò a trovarti e starò con te un mese ci rifaremo della giornata perduta.

Tutti contraccambiano i saluti e ti bacia affettuosamente

Il nonno



Gustavo Cristi
Lettera del nonno GUSTAVO CRISTI
Ariano Polesine, 13 Aprile 1916

Queste due lettere sono state occasione per un incontro appassionante fra una platea di liceali ed il prof. Ennio Grassi in occasione del Premio di Poesia "Caput Gauri" 2015. Al Prof. Grassi, che è stato anche parlamentare della Repubblica per tre legislature, osservatore ONU in Cambogia e Mozambico e consigliere diplomatico in Albania e poi per l'Area Balcanica presso il Ministero della Pubblica Istruzione abbiamo posto alcune domande.

Lei è un Sociologo della letteratura italiana e queste due lettere che emergono dai documenti privati, grazie alla generosità e sensibilità dei figli dell'Ingegnere Enea Spada, sono un frammento dell'immenso tesoro letterario, che di solito rimane confinato fra ricordi e lasciati familiari, ma che possiamo chiamare documenti della cultura popolare. Microstorie e spaccati di vita che sono in grado di cambiare la nostra percezione della storia generale e persino la nostra possibilità di conservarla ed insegnarla?

Non v'è dubbio che le due lettere, quella di Enea, ardente e sincero interprete di un *mainstream* diffuso tra i giovani della piccola e media borghesia, nei giorni immediatamente precedenti all'entrata in guerra, e quella del nonno Gustavo, di tutt'altro tenore (rispondendo al nipote a un anno dall'entrata in guerra) dicano più e meglio delle cronache massmediatiche del tempo, "tradotte" nei testi di storia ancora in uso ai miei tempi. Insomma, sono frammenti del racconto di un'altra guerra, quella della



stragrande maggioranza degli uomini al fronte, insieme a quella di quanti, soprattutto donne, a cui era stato affidato, giocoforza il compito di sostituire gli uomini, impegnati al fronte, nella gestione della quotidianità collettiva e familiare. Di quella storia, solo da qualche anno, si scrive e si racconta, rovesciando l'assunto tradizionale, in buona parte ideologico, di un'Italia proletaria (di pascoliana memoria) che si riscattava dalla sua storica subalternità. Quel racconto, quello vero, lo leggiamo nelle migliaia di carteggi familiari sopravvissuti alla censura del tempo e degli anni del fascismo. Ed è la storia tragica, drammatica di una guerra sconosciuta nelle sue ragioni vere (l'essere parte del consesso delle potenze europee) alla stragrande maggioranza dei suoi anonimi (per la Storia con la s maiuscola) protagonisti. Mandati a morire in nome di un'ambigua bandiera identitaria. Va ricordato che, all'inizio del XX° secolo molta parte della popolazione era analfabeta e l'Italia era ancora quella dei Municipi e delle regioni con le loro lingue, le loro tradizioni. Certo la prima guerra ha avuto i suoi eroi, a cui va il nostro rispetto e la nostra ammirazione. Ma le nazioni, i popoli, non avrebbero bisogno di eroi e di martiri, ma di governi e di ceti sociali illuminati (già! che fine ha fatto l'illuminismo di cui ci vantiamo?). Le guerre, tranne quella della Resistenza antifascista, sono quasi sempre espressioni di una evidente incapacità dei governi a scegliere sempre e comunque la strada della ragione.

Commentando queste lettere ha definito la guerra come “tramonto della ragione” ed ha scritto: “le due guerre mondiali del secolo breve hanno avuto il loro epicentro nell'Europa del pensiero illuminista, nell'Europa cristiana, negli Stati a più alto tasso di sviluppo industriale, tecnologico, economico... Con esiti che ancora oggi avvertiamo nel clima di sospetto reciproco che sottende alle relazioni tra gli Stati europei e nel riproporsi di stereotipi e di preconcetti dal sapore razzista”. Quanto l'oggi con i suoi problemi affonda le radici nelle guerre del secolo breve?

Il “secolo breve” di cui scrive lo storico britannico Eric Hobsbawm è quello di un'Europa segnata dalle due guerre mondiali. Gli esiti critici sopravvivono nell'incapacità, oggi evidente, dell'Unione Europea nel trovare una posizione condivisa sulle questioni epocali di questo avvio di secolo, a partire dalle grandi migrazioni lungo le rotte balcaniche e mediterranee. Le due guerre sembrano non averci insegnato nulla. A questa tragedia raccontata quotidianamente dai media, i governi europei rispondono con azioni di “ordine pubblico” o di accoglienza a dir poco pelosa. I cosiddetti centri di accoglienza sono in gran parte luoghi di pura sopravvivenza senza progetti organici, senza orizzonti di speranza. La risposta è inadeguata. Prevalgono ancora gli egoismi nazionali, ed emergono forme diffuse di xenofobia violenta. E' questa purtroppo l'eredità mai archiviata di quella storia.

Lei dispone di un punto di osservazione privilegiato dall'Osservatorio Balcani e Caucaso ed ha avuto anche modo di studiare il medio oriente. Come potremmo leggere quanto sta avvenendo lungo la “rotta balcanica” ed in Europa centrale?

La questione mediorientale, con la sua a dir poco drammatica storia recente, porta anche le nostre responsabilità: responsabilità, all'origine, di una guerra inventata contro l'IRAQ basata su un'informativa falsa, quella della presenza di arsenali nucleari nel paese di Saddam Hussein; responsabilità nell'avere incardinato forme di neo-colonialismo economico di cui poco si è parlato e si parla. Certo, il “califfato” è anche vicenda che riguarda da vicino l'islamismo variamente declinato e governi arabi per i quali la democrazia appare una prospettiva non immaginabile. Certo non tutta la responsabilità è dell'Europa e dell'occidente. Oggi, però, siamo chiamati ad un impegno, come prima ricordavo, che non ammette ritardi. I prossimi mesi vedranno l'arrivo di milioni di profughi (non solo dal medioriente), la cui unica responsabilità è di appartenere a nazioni in guerra. E' una sfida che l'Europa deve vincere, nelle forme di un'accoglienza inclusiva, autentica, empatica, testimoniando nei fatti, per la prima volta, che il “secolo breve” è davvero alle nostre spalle.

Ermanno Baldo

U.O. di Pediatria e Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Ospedale di Rovereto (Trento)
(ermanno.baldo@apss.tn.it)

CFDB ... PER TUTTI

www.inetflow.it/CFDB

2000 studi divisi in 8 sezioni (Cochrane Library, DARE, HTA, RCT, abstract di congressi, studi in corso ecc.)!! Ricerche per parole chiave. SINTESI PRONTE!

Proviamo e ricerchiamo "Uso degli antibiotici inalatori per *Pseudomonas Aeruginosa*": la Figura riporta le parole chiave inserite nei 3 menù a tendina in alto. Premi "Search". La "Legenda" sulla sinistra riporta il numero degli studi identificati (n° 101), raggruppati per tipo (colore); i singoli studi sono riportati sulla destra (ID, tipo, titolo, giornale).

The screenshot shows the CFDB search interface. At the top, there are dropdown menus for 'Pseudomonas aeruginosa', 'pharmacological_intervent...', and 'Anti-Bacterial Agent'. Below these are buttons for 'Search' and 'Clear'. On the left, there is a 'Legenda' section with colored boxes representing different study types: Cochrane Review (blue), Cochrane Protocol (orange), Cochrane Review in progress (green), Health Technology Assessment (red), Systematic Review (purple), Cochrane Review in progress (yellow), and Cochrane Review in progress (pink). The main area displays a table of search results with columns for ID, Type, Title, and Ref. The first result is 'CD001021' by Ryan G, Singh M, Dixon K, titled 'Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis'. Other results include 'CD004197' on antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa, 'DARE-12013020676' on inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infection, and 'DARE-1195009772' on inhaled antibiotic formulations.

Seleziona quelli che t'interessano e premi "View selected". Ogni studio (vedi la figura) ha una sua scheda di facile consultazione, che puoi salvare e stampare! **Buon CFDB!!**

The screenshot shows the detail page for the study 'Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis' (CD004197). The page includes a title bar, a search bar, and a main content area with a blue header. The content is organized into sections: 'Criteria for inclusion in the review or study session', 'List of included studies', 'Participants', 'Interventions', 'Outcomes Measures', 'MAIN RESULTS', and 'AUTHORS' CONCLUSIONS'. The 'Criteria for inclusion' section states that the review included randomized controlled trials (RCTs) of people with CF in whom Pseudomonas aeruginosa had recently been isolated from respiratory secretions. The 'List of included studies' lists Gosselin 2003, Pridemans 2006, Yalcin 1981, and Wiesemann 1998. The 'Participants' section describes children and adults with CF, diagnosed clinically and by sweat or genetic testing. The 'Interventions' section lists inhaled tobramycin, oral ciprofloxacin, and inhaled ceftazidime. The 'Outcomes Measures' section lists change in modified Sirtachman score, positive respiratory culture for P. aeruginosa, and positive respiratory culture for P. aeruginosa (massmann 1998). The 'MAIN RESULTS' section states that the search identified 28 trials, with 10 being eligible for inclusion. The 'AUTHORS' CONCLUSIONS' section states that inhaled antibiotics, alone or in combination with oral antibiotics, were better than no treatment for early infection with Pseudomonas aeruginosa.

SPONSORIZZATA

Lumacaftor/ivacaftor: report di una survey nei Centri FC italiani

Rosaria Casciaro,¹ Stefano Costa,² Fabio Majo,³ Mirco Ros⁴

¹Istituto G. Gaslini, IRCCS, Genova; ²Policlinico G. Martino, Messina; ³Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma;

⁴Ospedale Ca' Foncello, Treviso

In attesa dell'autorizzazione all'immissione in commercio della combinazione lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) per i soggetti affetti da fibrosi cistica (FC) di età pari o superiore a 12 anni omozigoti per la mutazione *F508del* da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), si è voluto testare la percezione di questa nuova opzione terapeutica da parte degli specialisti italiani esperti in FC.

La survey è stata somministrata prima della scorsa estate (marzo-aprile 2015) sotto forma di un questionario di 10 domande (Tabella 1) elaborate dal gruppo di lavoro composto da 4 specialisti operanti in diversi Centri per lo studio della fibrosi cistica, che ha rivestito il ruolo di *steering committee*. L'obiettivo della survey è stato quello di valutare non solo l'opinione dei medici sui dati clinici ottenuti con l'impiego della combinazione LUM/IVA, ma soprattutto le loro aspettative e quelle che verosimilmente saranno le loro scelte al momento della disponibilità in Italia della terapia. È stato inoltre esplorato lo scopo dell'applicazione di alcune metodiche diagnostiche che potrebbero avere utilizzo nella valutazione dei modulatori del CFTR.

Tabella 1. Domande poste nella survey.

1. Sulla base di quanto è stato osservato negli studi clinici con la combinazione lumacaftor/ivacaftor nei pazienti con fibrosi cistica *F508del* omozigoti, in che misura vi attendete che tale terapia possa modificare favorevolmente i seguenti aspetti della malattia (malattia polmonare, malattia pancreatica esocrina, malattia pancreatica endocrina, stato nutrizionale, malattia epatica, capacità di svolgere le attività quotidiane, sopravvivenza)?
2. Nella gestione clinica dei pazienti con fibrosi cistica *F508del* omozigoti, quale ordine di importanza attribuite alla modificazione favorevole dei seguenti aspetti della malattia, quando operate le vostre scelte terapeutiche (elenco identico alla domanda 1)?
3. Per la scelta dei pazienti con fibrosi cistica *F508del* omozigoti da avviare a terapia di combinazione con lumacaftor/ivacaftor, quale utilità ritenete che abbiano i seguenti parametri (volume espiratorio forzato in 1 secondo [FEV1], indice di massa corporea [BMI], numero di riacutizzazioni annue, test di tolleranza allo sforzo, colonizzazione batterica, età, cloro sudorale)?
4. Per il monitoraggio periodico dei pazienti con fibrosi cistica *F508del* omozigoti in terapia di combinazione con lumacaftor/ivacaftor, quale utilità ritenete che abbiano i seguenti parametri (elenco identico alla domanda 3)?
5. Ai fini della scelta dei pazienti con fibrosi cistica *F508del* omozigoti da avviare a terapia di combinazione con lumacaftor/ivacaftor, riterreste utile acquisire maggiori conoscenze rispetto a quelle attuali in merito ai seguenti parametri (Lung Clearance Index [LCI], imaging polmonare, microbiologia (polmonare ed extrapolmonare), parametri di funzionalità pancreatica esocrina, parametri di funzionalità pancreatica endocrina, parametri di funzionalità epatica, parametri di tolleranza allo sforzo, parametri di valutazione dello stato infiammatorio, parametri di funzionalità del CFTR, parametri di valutazione della bone health, parametri di outcome soggettivi, riferiti dal paziente [diversi dalla QoL])?
6. Ai fini del monitoraggio periodico dei pazienti con fibrosi cistica *F508del* omozigoti in terapia di combinazione con lumacaftor/ivacaftor, riterreste utile acquisire maggiori conoscenze rispetto a quelle attuali in merito ai seguenti parametri (elenco identico alla domanda 5)?
7. In quali delle seguenti tipologie di pazienti con fibrosi cistica *F508del* omozigoti utilizzereste la terapia di combinazione con lumacaftor/ivacaftor (pazienti asintomatici; pazienti con manifestazioni lievi della malattia; pazienti con malattia ad espressione completa, stabile; pazienti con malattia ad espressione completa, ingravescente; pazienti con malattia in stadio terminale; pazienti con scarsa aderenza alla terapia convenzionale)?
8. Con quale livello di priorità trattereste con la combinazione lumacaftor/ivacaftor le seguenti tipologie di pazienti con fibrosi cistica *F508del* omozigoti (elenco identico alla domanda 7)?
9. Per la valutazione dei pazienti con fibrosi cistica, a vostro avviso, qual è l'attuale ambito di applicazione delle seguenti metodiche diagnostiche (funzione polmonare, imaging polmonare, microbiologia, funzione pancreatica esocrina, funzione pancreatica endocrina, funzione epatica, tolleranza allo sforzo, stato infiammatorio, parametri di valutazione del CFTR, parametri di valutazione della "bone health"; elenco completo nella Figura 6)?
10. La struttura presso la quale lavorate dispone delle seguenti metodiche diagnostiche per la valutazione dei pazienti con fibrosi cistica (elenco identico alla domanda 9)?

COME SI È SVOLTA LA SURVEY

L'ampia partecipazione dei Centri contattati su tutto il territorio nazionale (risposte ricevute da 54 medici su 73 [74%] appartenenti a 31 dei 32 Centri fibrosi cistica italiani), dimostra che l'importanza della survey è stata ben recepita dai clinici.

Per facilitare la partecipazione, è stata approntata una piattaforma online, all'indirizzo www.surveyfibrosicistica.it, che consentiva un accesso tramite username e password personali, nonché la compilazione del questionario in forma anonima.

Al fine di garantire un'elevata attendibilità, le domande erano chiuse con solo in alcuni casi la possibilità di documentare un campo "altro". Inoltre, le domande erano presentate a coppia per indagare due aspetti differenti e complementari della medesima problematica (ad es. chiedendo di stabilire l'utilità di alcuni parametri clinici sia nella selezione sia nel monitoraggio periodico dei pazienti).

LE RISPOSTE ALLE DOMANDE DELLA SURVEY

Quali pazienti vanno selezionati per la terapia con LUM/IVA?

Dall'analisi delle risposte emerge una certa propensione a utilizzare LUM/IVA all'aumentare della gravità della patologia, anche se una percentuale non trascurabile di risposte favorisce l'utilizzo nelle fasi precoci della patologia. Infatti, la maggior parte degli intervistati somministrerebbe LUM/IVA a tutti i pazienti con malattia ad espressione completa, sia se clinicamente stabile (69%) sia soprattutto se ingressante (81%), ma si registra anche un 17% di clinici che somministrerebbe LUM/IVA a tutti i pazienti con FC totalmente asintomatici e un 48% che impiegherebbe il farmaco in tutti i soggetti con manifestazioni lievi della FC (Figura 1).

In quali delle seguenti tipologie di pazienti con fibrosi cistica F508del omozigoti utilizzereste la terapia di combinazione con lumacaftor/ivacaftor?

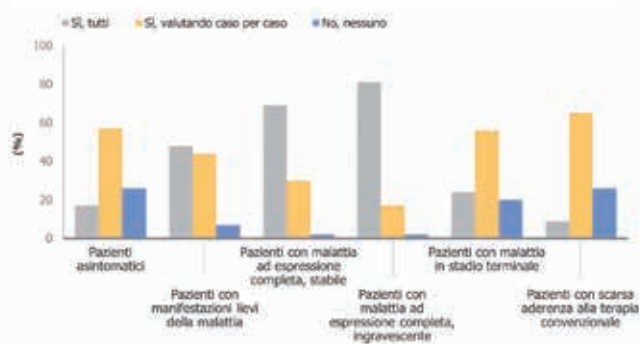


Figura 1. Risposte alla domanda 7 della survey.

Coerentemente, anche il livello di priorità con cui iniziare la terapia con LUM/IVA è risultato correlato al livello di gravità di malattia: il 41% degli intervistati tratterebbe con la massima priorità i pazienti con FC lieve, il 59% quelli con malattia ad espressione completa clinicamente stabile e il 76% quelli con malattia ad espressione completa ingressante (Figura 2).

Con quale livello di priorità trattereste con la combinazione lumacaftor/ivacaftor le seguenti tipologie di pazienti con fibrosi cistica F508del omozigoti?

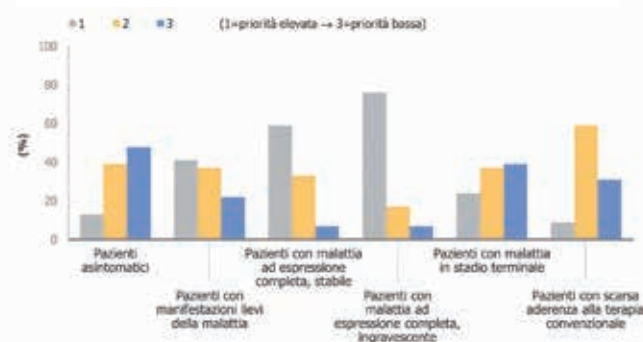


Figura 2. Risposte alla domanda 8 della survey.

Quali parametri utilizzare nella selezione del paziente e durante il monitoraggio?

Dalle risposte fornite emerge un interesse preminente nei confronti di un parametro sempre più utilizzato anche nei trial clinici per valutare la funzionalità respiratoria nei pazienti con FC, l'indice di clearance polmonare (Lung Clearance Index, LCI) sia nella selezione iniziale dei pazienti (85% di risposte) sia nel follow-up (89% di risposte).

Anche giudicati meritevoli di approfondimento l'imaging polmonare, i parametri d'infiammazione, i parametri di valutazione del CFTR e gli outcomes riferiti dal paziente (Figura 3).

Ai fini della scelta e del monitoraggio periodico dei pazienti con fibrosi cistica F508del omozigoti da avviare a terapia di combinazione con lumacaftor/ivacaftor, riterreste utile acquisire maggiori conoscenze a quelle attuali in merito ai seguenti parametri?

(solo risposte positive)

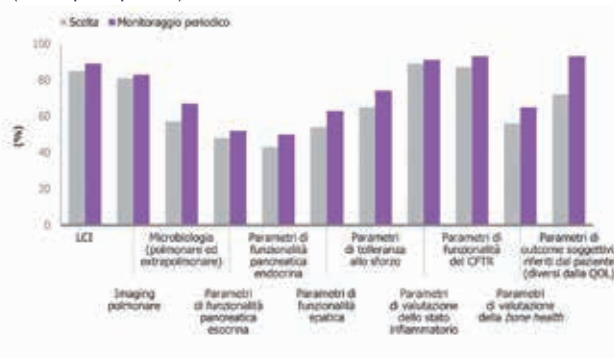


Figura 3. Risposte alle domande 5 e 6 della survey.

Come valutare i pazienti in trattamento con LUM/IVA?

Nonostante i suoi potenziali limiti, il FEV₁ rimane un indicatore importante di efficacia (Figura 5). Di conseguenza, il parametro raggiunge un'utilità complessiva (somma degli indici "abbastanza utile" e "molto utile") di oltre il 90%, sia nella selezione dei pazienti candidati al trattamento (Figura 4), sia nel monitoraggio (Figura 5). Per quanto riguarda il monitoraggio periodico, grande importanza è data al numero di riacutizzazioni annue ("molto utile" per il 76% degli intervistati) (Figura 5).

Buona considerazione è riservata anche ad altri parametri quali l'indice di massa corporea (BMI) e il test di tolleranza allo sforzo. Infatti l'utilità complessiva del BMI raggiunge un punteggio molto elevato sia per la scelta iniziale (85%) sia per il monitoraggio del paziente (98%) mentre per la tolleranza allo sforzo, le rispettive percentuali sono il 76% e l'83% (Figura 4 e 5).

La misurazione del cloro sudorale è stata considerata "inutile" e "poco utile" dalla maggior parte degli intervistati (72% complessivamente) per la scelta dei pazienti da avviare alla terapia di combinazione, ma la percentuale si riduce (52% complessivamente) per il monitoraggio periodico (Figura 4 e 5).

SPONSORIZZATA

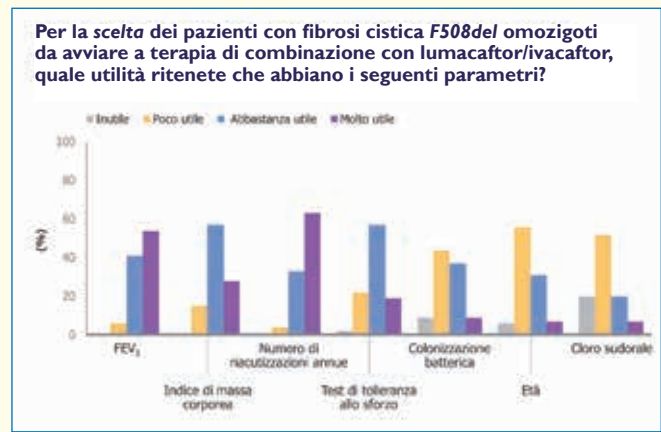


Figura 4. Risposte alla domanda 3 della survey.

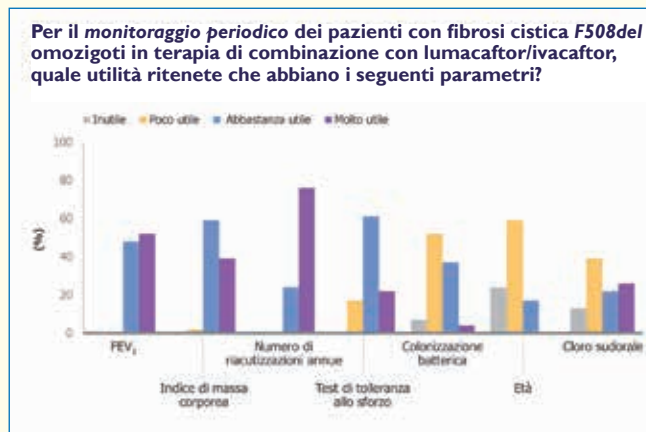


Figura 5. Risposte alla domanda 4 della survey.

Quali metodiche diagnostiche usiamo nella FC?

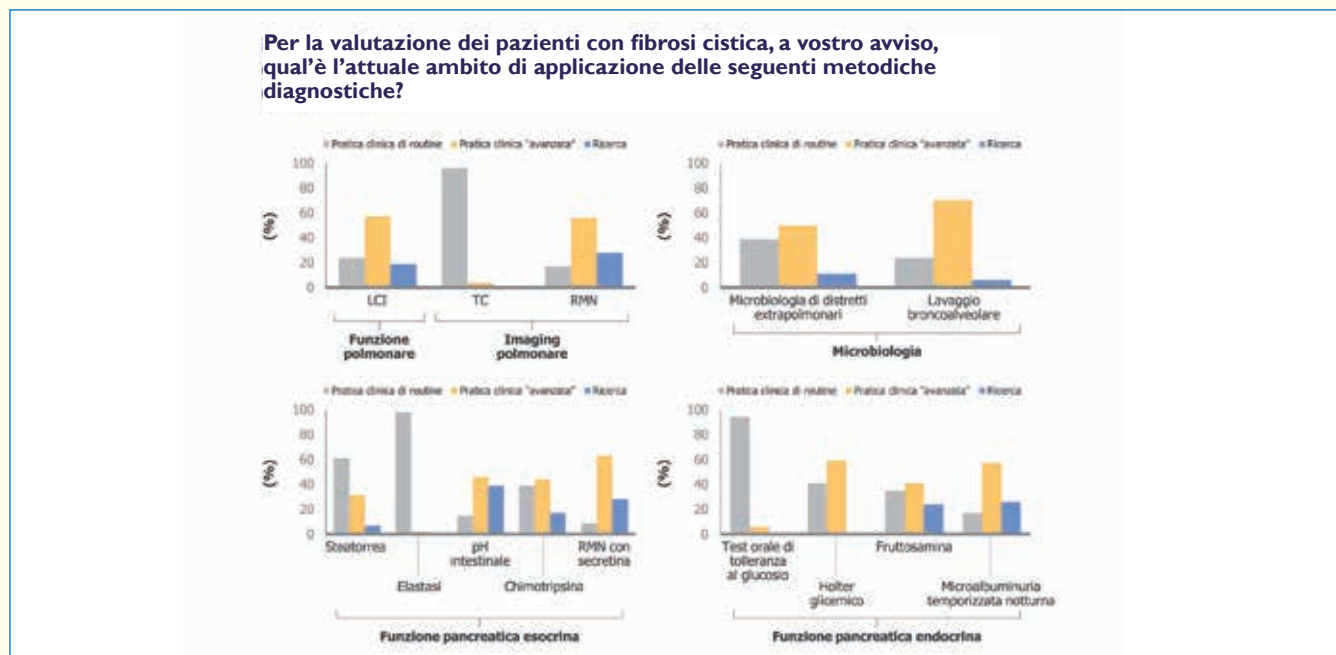
L'ambito di applicazione pratico delle diverse metodiche non appare influenzato dalla disponibilità delle metodiche stesse nei rispettivi Centri di appartenenza (dato non mostrato): ad esempio, la misurazione dell'LCI, pur essendo una metodica ancora poco diffusa (la metà degli intervistati non vi ha accesso), viene considerata utile non solo nella pratica clinica "avanzata" (57%) ma anche in quella di routine (24%) (Figura 6).

Confermato anche l'uso routinario della tomografia computerizzata (TC) mentre la risonanza magnetica nucleare (RMN) è riservata a casi selezionati (Figura 6).

Disponibilità pressoché ubiquitaria nei Centri per tutte le tipologie di test da sforzo, con particolare preferenza per il 6-minute walking test utilizzato di routine (Figura 6).

I test di valutazione della funzione ossea, infine, sono disponibili nella quasi totalità dei Centri e sono in grandissima parte utilizzati nella pratica clinica quotidiana (Figura 6).

Lo studio della funzione pancreatica endocrina si avvale pressoché sempre del test orale di tolleranza al glucosio (OGTT) disponibile di routine mentre il dosaggio delle elastasi e della steatorrea è utilizzato per la valutazione della funzione pancreatica esocrina. Le altre metodiche di valutazione della funzione pancreatica, sia esocrina (pH intestinale, chimotripsina, RMN con secretina) sia endocrina (holter glicemico, fruttosamina), pur essendo disponibili in percentuali piuttosto elevate, non rientrano nella pratica di routine. Dal punto di vista della ricerca, la valutazione del pH intestinale potrebbe rappresentare un campo di ricerca particolarmente interessante (Figura 6).



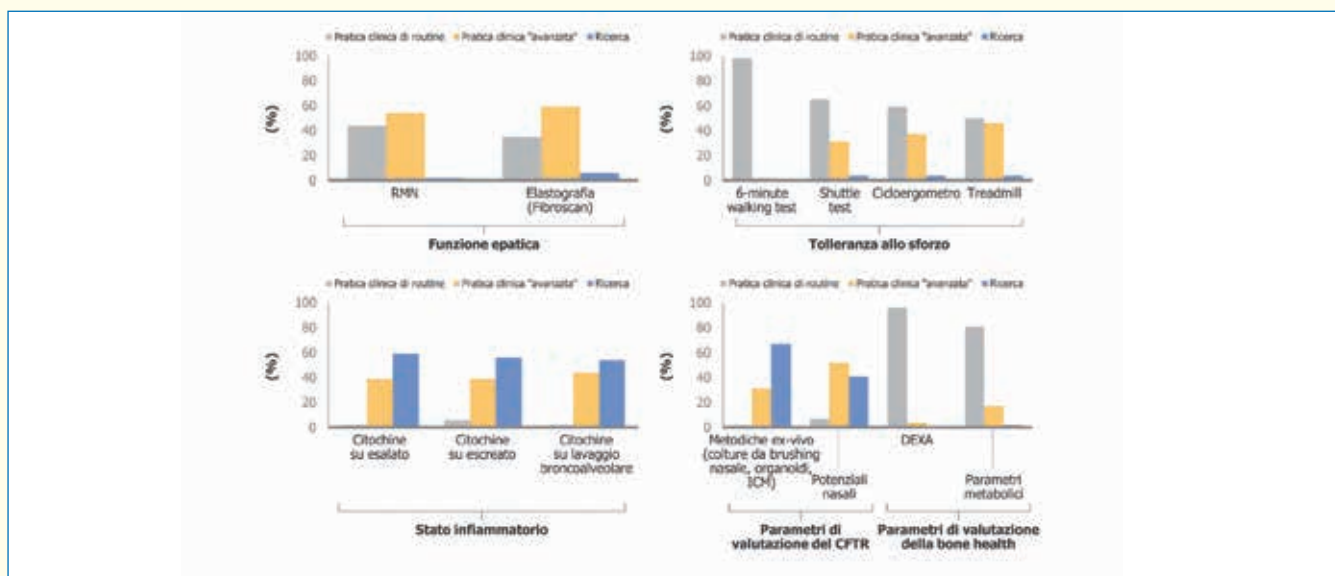


Figura 6. Risposte alla domanda 9 della survey.

ICM=misurazioni della corrente intestinale.

COSA EMERGE DALLA SURVEY: CIÒ CHE FACCIAMO OGGI E CIÒ CHE FAREMO

L'introduzione della nuova combinazione di modulatori del CFTR è accompagnata da forti aspettative da parte dei clinici esperti in FC. La survey indica come lo sviluppo dei farmaci che agiscono direttamente sulla funzione del CFTR faccia nascere l'esigenza di affiancare agli endpoint clinici ormai consolidati, come FEV₁ e BMI, altri parametri che possano misurare più accuratamente gli effetti delle nuove molecole.

Tra questi l'LCI potrebbe rivestire un ruolo primario nelle valutazioni cliniche, in quanto si è dimostrato più sensibile del FEV₁ nell'individuare la malattia nelle sue fasi precoci (1). Inoltre, nella considerazione dei clinici appaiono promettenti alcuni parametri che, valutando le manifestazioni gastrointestinali della FC (variazioni del pH, malassorbimento), permettono di indagare la funzione del CFTR (2).

Complessivamente, l'atteggiamento terapeutico dei clinici sembra

orientato a una percezione di maggiore utilità della combinazione LUM/IVA via via che la malattia assume connotati di maggiore gravità, senza dimenticare che oltre la metà dei clinici ne valuterà il potenziale impiego anche nei soggetti asintomatici, con attenta disamina del singolo paziente.

Questo atteggiamento, unito al fatto che verosimilmente in futuro avremo a disposizione metodiche specifiche per la valutazione della funzionalità del CFTR, dovrà procedere di pari passo con una intensa attività di ricerca e di confronto, da portare avanti con entusiasmo, allo scopo di poter offrire una terapia sempre più "personalizzata" per tutti i pazienti affetti da FC.

Bibliografia

1. Kent L, et al. Lung clearance index: Evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014;13(2):123-38.
2. Borowitz D. CFTR, bicarbonate, and the pathophysiology of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2015;50(S40):S24-S30.

Proteine pure - integre - ad alto valore biologico per una efficace integrazione dietoterapeutica

Concentrato di proteine isolate dal siero di latte ad alto contenuto di cisteina nativa e con aggiunta di arginina e grassi specifici (MCT-Trigliceridi a Catena Media)

- ✓ Le proteine del siero di latte sono in grado di trasportare cisteina in quantità rilevanti all'interno della cellula.
- ✓ La L-Arginina è precursore naturale dell'ossido nitrico (NO) e pertanto favorisce indirettamente i processi respiratori.
- ✓ Gli MCT-Trigliceridi a Catena Media favoriscono i processi di sintesi proteica.

Contenuti medi	Per busta
Proteine isolate del siero di latte	g 11,90
L - Arginina aspartato	mg 1500
di cui L - Arginina	mg 870
MCT	mg 530
FOS	mg 750



NEW



NUOVA EDIZIONE 2015 del Ricettario Dolce & Salato

"Ricette Speciali per Persone Speciali"

Richiedine una copia via e-mail a: segreteria@previfarma.it