

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



In questo numero

Saper Fare

- *Invalidità civile, disabilità ed handicap*

Narrazione e Medicina

- *La mia seconda nascita*

Caleidoscopio

- *Effect of segregation and growth with ivacaftor*



sommario



In copertina, "Tramonto sul ponte Ryogohu", xilografia della serie "Trentasei vedute del monte Fuji" (1826-1833), del giapponese Katsushika Hokusai (1760-1849)

EDITORIALE Pag. 2

...Una convergenza tra LIFC, FFC e SIFC è proponibile in questa fase? Se sì, quali azioni potrebbero essere messe in atto fin da ora?

A. Angioni, genetista, Roma

A. Bevivino, ricercatrice, Roma

OPINIONI..... Pag. 4

A cura di A. Macchiaroli

...Una convergenza tra LIFC, FFC e SIFC è proponibile in questa fase? Se sì, quali azioni potrebbero essere messe in atto fin da ora?

CENTRI A CONFRONTO Pag. 7

Screening e monitoraggio del diabete

- F. Battistini, M. Ambroni, CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Emilia Romagna, Cesena

SAPER FARE..... Pag. 9

A cura di S. Volpi

Saper districarsi tra invalidità civile, disabilità ed handicap a partire dal loro significato

G. Zoccatelli – CRR per la Fibrosi Cistica della Regione Veneto, Verona

CASI CLINICIPag. 11

A cura di M. Ros

Caso clinico n. 27: ABPA, diabete, steroide e non solo...

F. Cresta, S. Garuti, Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Liguria, Genova

ICONOGRAFIA.....Pag. 13

A cura di R. Casciaro

Calcolosi della colecisti: quando l'intervento chirurgico?

C. Campanello, G. Piccolo – Centro Reg. di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Liguria, Genova

BIOETICAPag. 14

A cura di P. Funghi

Bioetica clinica in fibrosi cistica: la storia di Luana

Un medico, un fisioterapista, un'infermiera, due psicologhe di un Centro FC italiano raccontano

NARRAZIONE E MEDICINAPag. 21

A cura di C. Risso

"La mia seconda nascita" – L'esperienza del trapianto come ponte tra due esistenze

S. Rampado – Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica della Regione Veneto, Treviso

CALEIDOSCOPIO.....Pag. 23

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Effect of segregation on *Pseudomonas aeruginosa* – Growth with ivacaftor

S. Tedesco, B. Fabrizzi, CRR della Regione Marche, Ancona

R. Buzzetti, metodologo, Bergamo

MEDICINA DELLE EVIDENZEPag. 29

A cura di G. Vieni

Tezacaftor-ivacaftor in fibrosi cistica – Parte I: mutazioni a funzione residua della proteina CFTR

NOVITÀ DALLA SIFCPag. 34

Un bilancio del primo anno di attività

V. Raia, Presidente della SIFC

WWW.FCPag. 35

A cura di D. Salvatore

MEDICINA, CULTURA ED ARTEPag. 37

Il progetto genoma umano, la vita sintetica e la longevità: Craig J. Venter, l'establishment accademico e il DNA

M. Conese, Università di Foggia

Medicina e salute in montagna, Hoepli – Intervista all'autrice Annalisa Cogo

E. Baldo, Rovereto

Direttore Editoriale
Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Manuela Goia

Annamaria Macchiaroli

Giuseppe Vieni

Sonia Volpi

Luigi Ratcliff

Mirco Ros



Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Valeria Raia

Consiglio Direttivo:

Serenella Bertasi, Marco Cipolli, Emanuele Delfino, Ida Milella, Sergio Oteri, Rita Francesca Padoan, Sara Tomezzolte
mail: sifc@sifc.it; segreteria@sifc.it
Tel. +39 0259902320

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

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

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo



EDITORIALE

Il Comitato Editoriale della rivista ha ritenuto rilevante aprire un dibattito nella comunità FC italiana su come è possibile oggi rendere più integrati e coordinati i contributi rilevanti offerti negli ultimi anni da 3 organizzazioni italiane attive nella realtà della fibrosi cistica, come SIFC, LIFC e FFC. La rubrica Opinioni proporrà il contributo di genitori e pazienti, gli Editoriali riporteranno il contributo di operatori sanitari e membri delle direzioni delle tre organizzazioni.

Il quesito sottoposto a tutti è il seguente:

“Orizzonti FC vuole proporre una riflessione ed un dibattito su un tema centrale della comunità FC italiana. LIFC, FFC e SIFC hanno sempre meglio definito in questi ultimi anni la loro identità ed il loro ruolo ed hanno accresciuto le loro iniziative. Ognuna ha propri punti di forza e di debolezza. Ciò che ci sembra carente in questa fase è la mancanza di un setting decisionale “strategico” comune alle tre istituzioni per poter dare maggior impulso e forza alle priorità condivise. Questa convergenza è proponibile in questa fase? Se sì, quali azioni potrebbero essere messe in atto fin da ora?”

Sviluppare un coordinamento strategico condiviso da parte delle tre più importanti istituzioni nel campo della Fibrosi Cistica, FFC, LIFC e SIFC, credo sia un obiettivo sostenibile anche se la sua realizzazione può richiedere un percorso organizzativo complesso. In questo ambito il mio contributo, pur se prevalentemente settoriale, essendo io un genetista medico che ha un'esperienza quasi ventennale nel campo della diagnosi molecolare della FC, cerca di individuare alcune aree di studio sulle quali proporre una convergenza di intenti.

Lo studio della genetica della Fibrosi Cistica ha generato una quantità di informazioni che hanno evidenziato come una malattia monogenica ereditaria a trasmissione recessiva apparentemente semplice, abbia in realtà una complessa struttura dinamica la cui espressione è modulata da diversi fattori di natura intrinseca (biologica), temporale ed ambientale. Il venir meno della certezza di alcuni indici di malattia come il test del sudore o il genotipo, spesso in concomitanza con mutazioni rare o nuove o in presenza di alleli complessi, ha generato difficoltà nella diagnosi, soprattutto in età pediatrica, e spinto verso la ricerca di altri indicatori di malattia sempre più connotati in un ambito funzionale. Dallo studio dei potenziali nasali all'analisi della trascrizione degli acidi nucleici, dalla determinazione dell'attività di "gating" della proteina mutata fino al recente innovativo studio degli organoidi, sono stati realizzati degli importanti progressi che hanno contribuito a fornire presidi ormai indispensabili per una corretta attività clinico-diagnostica. Purtroppo i laboratori in Italia che si possono fregiare di queste eccellenze sono pochi (si contano sulle dita delle mani), spesso oberati di lavoro e con mezzi e capacità recettiva limitati. Come rendere fruibili alla comunità medica questi test, ma soprattutto metterla nelle condizioni di

offrire opportunità di diagnosi, monitoraggio e cura eque ed uniformi per tutti i pazienti, mi sembra una sfida etica all'altezza di queste tre nostre istituzioni.

Un secondo aspetto di questa malattia che ritengo meritevole di attenzione è lo studio sulla variabilità dell'espressione della Fibrosi Cistica. Alcuni anni fa Giuseppe Castaldo, allora coordinatore del gruppo professionale dei genetisti SIFC, ha lanciato una call nazionale per raccogliere dati su fratelli con Fibrosi Cistica al fine di verificare ed individuare differenze nell'espressione fenotipica. Sono stati reclutati ben 208 pazienti di cui 95 coppie di fratelli e 6 gruppi di tre elementi, uniformi per abitudini alimentari, ambiente di vita, condizioni igieniche, zona geografica ed aderenza al trattamento terapeutico. I risultati di questo studio hanno messo in evidenza che, a parità di genotipo e condizioni ambientali, percentuali diverse di fratelli presentavano evidenti differenze di espressione di malattia che, in conclusione, potevano essere ricondotte ad un diverso background genetico che fosse in grado di modificare il fenotipo (geni modificatori). Come è noto l'ipotesi dei geni modificatori non è nuova e molti sforzi ed energie sono state investite nella ricerca di queste entità, purtroppo spesso con scarsi e deludenti risultati. Nuove opportunità di studio fortunatamente sono state recentemente offerte dalle attuali innovazioni tecnologiche del sequenziamento di prossima generazione (Next-Generation Sequencing). Il nostro gruppo ha progettato e testato un pannello di oltre 80 geni, correlato ai pathways pancreatici, ed ha identificato un gran numero di geni potenzialmente predisponenti l'insorgenza della pancreatite, sia isolata che associata alla Fibrosi Cistica. Un prossimo studio sulla patologia polmonare verrà presentato alla riunione del gruppo professionale dei genetisti al prossimo congresso nazionale SIFC ed è in preparazione anche un



modello di analisi genetica delle complicanze epatiche. Questi nuovi approcci sono in grado, come dimostrato, di produrre risultati incoraggianti, ma sono appannaggio di pochissimi laboratori che, per completare questi studi, hanno bisogno anche di sviluppare o collaborare con altri centri in grado di eseguire studi funzionali, con le problematiche espresse nella precedente disamina. Di qui la necessità di allargare la nostra visuale ed affrontare il problema da un punto di vista “omico”.

E' di recente acquisizione l'interesse del SSN per il settore della genomica che è stato inserito, in applicazione del decreto del ministro della Salute del 25 gennaio 2016 “tra le azioni prioritarie nel settore della prevenzione e della medicina predittiva”. Il decreto riporta numerose indicazioni, organizzative e strategiche, tra le quali “la ricerca e l'utilizzo di tecnologie innovative (anche mediante accordi pubblico-privato ed iniziative di start-up). Nonostante la genomica abbia conosciuto uno sviluppo tumultuoso in questo ultimo decennio, si prevede per il prossimo futuro una progressione ancor più rapida. Affrontare le molteplici problematiche della malattia Fibrosi Cistica in questo contesto è un percorso obbligato quanto irrinunciabile che, una volta istituito, potrà contribuire alla realizzazione di quel progetto di medicina personalizzata che, con difficoltà ma anche tanto entusiasmo, sta muovendo anche nel nostro campo i primi timidi passi.

Adriano Angioni, genetista, Roma (Ospedale Pediatrico Bambino Gesù)
(adriano.angioni@opbg.net)

Sono una ricercatrice che lavora da 13 anni per la Fibrosi Cistica (FC). In questi anni ho avuto l'occasione di collaborare con la LIFC, la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica - Onlus (FFC) e la SIFC. In particolare, ho coordinato progetti di ricerca finanziati dalla FFC, ho collaborato con la LIFC e sono membro della SIFC sin dalla sua istituzione. In tutti questi anni, tutte e tre le istituzioni, pur con ruoli diversi, hanno cercato di lavorare con l'obiettivo finale di migliorare la qualità e la durata di vita dei pazienti, e sempre di più stanno cercando di aumentare la comunicazione e la condivisione al fine di sviluppare la Ricerca Scientifica, identificare nuove terapie, migliorare la diagnosi precoce, la cura e la riabilitazione dei pazienti. Le tre Istituzioni stanno giocando un ruolo fondamentale nella battaglia ingaggiata contro la FC, con una ben definita struttura organizzativa che li porta a procedere in modo autonomo ed indipendente. Nonostante questo possa sembrare uno svantaggio, il contributo dato dalle tre Istituzioni nell'affrontare la cura della fibrosi cistica in tutti i suoi aspetti è estremamente importante. Ma molto resta da fare per non disperdere risorse ed energie e puntare all'obiettivo comune di sconfiggere definitivamente la fibrosi cistica.

Ibi semper est victoria, ubi concordia est (cit. Publilio Siro). Armonizzare in modo sinergico le tre Istituzioni e costituire una partnership forte, pur mantenendo l'autonomia nei rispettivi ambiti di competenza, rappresenta un percorso perseguibile, in parte già avviato tra la FFC e la LIFC nel 2012 con la firma di un protocollo di intesa e con il dialogo più stretto tra SIFC, FFC e LIFC che si sta avviando in questi

ultimi anni. Per dare impulso e forza alle priorità condivise, in particolare mi focalizzo data la mia esperienza al settore ricerca, occorre colmare il gap esistente tra le Istituzioni. A mio avviso, il comitato di consulenza scientifica della FFC, il comitato scientifico della LIFC e le Commissioni Permanenti di Ricerca e Formazione della SIFC devono trovare dei punti di convergenza ed individuare una strategia comune. Una possibile soluzione è quella di formare un *comitato scientifico nazionale FC* con membri delle tre istituzioni che porti al coordinamento delle attività e alla razionalizzazione delle linee di ricerca, orientando in maniera univoca le risorse destinate alla ricerca. Sarebbe poi auspicabile l'istituzione di un *comitato di coordinamento nazionale FC* che possa portare le tre Istituzioni a sedere sullo stesso tavolo per il raggiungimento di obiettivi condivisi, nel rispetto della propria specifica *mission* ma con il paziente FC al centro. L'istituzione di un *comitato di coordinamento nazionale* renderà più facile realizzare strategie per lo sviluppo dell'assistenza e della ricerca scientifica nel nostro Paese alla stregua di quanto accade negli Stati Uniti (CFF Foundation) e in Francia (Vaincre la Mucoviscidose) dove esiste addirittura un'unica organizzazione che affronta le attività e le problematiche inerenti la FC.

Annamaria Bevivino, ricercatrice, Enea, Roma
(annamaria.bevivino@enea.it)



OPINIONI

a cura di: A. Macchiaroli e M. Goia

E' AUSPICABILE UN COORDINAMENTO DELLE ORGANIZZAZIONI ONLUS ITALIANE PER LA FIBROSI CISTICA? COME COMINCIARE?

Il Comitato Editoriale della rivista ha ritenuto rilevante aprire un dibattito nella comunità FC italiana su come è possibile oggi rendere più integrati e coordinati i contributi rilevanti offerti negli ultimi anni da 3 organizzazioni italiane attive nella realtà della fibrosi cistica, come SIFC, LIFC e FFC.

La rubrica Opinioni proporrà il contributo di genitori e pazienti, gli Editoriali riporteranno il contributo di operatori sanitari e membri delle direzioni delle tre organizzazioni.

Il quesito sottoposto a tutti è il seguente:

“Orizzonti FC vuole proporre una riflessione ed un dibattito su un tema centrale della comunità FC italiana. LIFC, FFC e SIFC hanno sempre meglio definito in questi ultimi anni la loro identità ed il loro ruolo ed hanno accresciuto le loro iniziative. Ognuna ha propri punti di forza e di debolezza. Ciò che ci sembra carente in questa fase è la mancanza di un setting decisionale “strategico” comune alle tre istituzioni per poter dare maggior impulso e forza alle priorità condivise. Questa convergenza è proponibile in questa fase? Se sì, quali azioni potrebbero essere messe in atto fin da ora?”

Lucia, genitore

Come membro LIFC posso affermare di essere stata una promotrice della nascita di questa associazione nella mia regione e quindi ho accettato con estremo piacere di rispondere al quesito che mi è stato posto dalla dottoressa allargando gli orizzonti e coinvolgendo i membri LIFC di un centro di cura a me molto caro e familiare perché primo centro di cura di mia figlia e ancora oggi sempre importante punto di riferimento.

Premetto che quindici anni fa, quando a mia figlia è stata diagnosticata la fibrosi cistica, nella mia regione non esisteva né un'associazione LIFC, né un centro di cura. Fui costretta pertanto a rivolgermi al centro fibrosi cistica di una regione limitrofa, centro ormai esistente da molti anni, centro di riferimento regionale, supportato da una associazione LIFC molto attiva e vivace. I ripetuti e numerosi ricoveri di mia figlia mi hanno dato l'opportunità di stabilire una rete di amicizie con i pazienti e i familiari e di poter interagire con i membri della LIFC. Ciò mi ha permesso non solo di condividere da un punto di vista emozionale l'ansia spesso minacciosa che scaturiva dalla consapevolezza della gravità della malattia di mia figlia, e per questo li ringrazio di cuore, ma anche di capire, in base alla loro esperienza, l'importanza del ruolo che può assumere una associazione di genitori e pazienti per un centro di cura fibrosi cistica. Infatti, ogni

evento organizzato dalla LIFC regionale aveva l'obiettivo di migliorare la cura e l'assistenza del paziente fibrocistico. Con i fondi raccolti con l'organizzazione di uno spettacolo teatrale o di una manifestazione di piazza si acquistava un nuovo spirometro, si assumeva un fisioterapista, si formava il personale dedicato alla cura. Noi, sia pur pochi tra genitori e pazienti, dovevamo prendere esempio, unire le forze e con l'aiuto e la collaborazione degli amici LIFC, istituire una associazione LIFC anche nella nostra regione.

E così è stato e di questo gliene siamo grati. Il passo successivo non meno importante, è stato quello dell'istituzione del centro di cura, cosa che è avvenuta molto più tardi e con non poche difficoltà, ma sempre con il supporto e la guida dei nostri fratelli maggiori che ci hanno istruito sui passi da compiere e che in ripetute occasioni ci hanno accompagnato e sostenuti anche fisicamente durante gli incontri con le istituzioni regionali. Nulla sarebbe stato realizzabile senza il loro aiuto e ancora adesso restano punto di riferimento per tutte le iniziative della nostra associazione. E' questo il motivo per cui anche in occasione del quesito posto dalla dottoressa ho pensato fosse utile sentire il loro punto di vista.

Ciò mi ha permesso anche di effettuare un confronto tra le nostre due realtà regionali e mettere in risalto quanto loro hanno già fatto e noi abbiamo ancora da fare. In una grande regione con una grande associazione LIFC le opportunità di incontro e convergenza tra le tre associazioni, LIFC, SIFC e



FFC, sono sicuramente state più numerose e hanno fatto vedere i loro frutti sia in occasione di convegni nazionali SIFC che di manifestazioni di piazza LIFC. Io stessa ho partecipato a questi eventi e ho potuto riscontrare un forte legame tra SIFC e LIFC con una condivisione di obiettivi da perseguire. La voce dei pazienti tramite LIFC è arrivata al centro di cura e i medici come soci SIFC si sono fatti promotori delle loro principali richieste sia in termini di cura che di assistenza. L'impegno per migliorare la cura e l'assistenza del centro si è tradotto nella realizzazione di un centro regionale che per questi aspetti sicuramente si può considerare un'eccellenza.

Enon è mancata in ripetute occasioni anche la partecipazione di soci FFC a supportare le iniziative di LIFC numerose e animate da una grande partecipazione. Nella nostra realtà regionale invece i piccoli numeri sono stati causa di motivi di incontro più rari legati soprattutto all'iniziativa personale del presidente LIFC e raramente abbiamo avuto la partecipazione ai nostri eventi di un socio FFC. Inoltre abbiamo sempre pensato alla FFC come qualcosa legata esclusivamente alla ricerca, solo per addetti ai lavori e quindi distante dalla base.

Per quanto riguarda poi una strategia comune condivisa tra LIFC e SIFC sempre i piccoli numeri spesso hanno lasciato inascoltate le richieste dei nostri pazienti. Ma quando parliamo di strategie comuni e di convergenza tra LIFC, SIFC e FFC la realtà non sembra essere tanto diversa anche nei grandi centri. Dalle risposte degli amici ascoltati scaturisce il disappunto per una scarsa convergenza tra le tre associazioni soprattutto quando si fa riferimento alla ricerca scientifica. Se gli standard di cura e di assistenza sono stati raggiunti e così è stato, è evidente che obiettivo prioritario dei pazienti diventa la ricerca scientifica volta a migliorare la cura stessa e soprattutto a trovare la cura definitiva della malattia. A detta dei soci LIFC intervistati FFC, LIFC e SIFC, perseguono lo stesso obiettivo, ma procedono ancora con iniziative troppo personali e individuali e questo comporta spreco di tempo ma anche di denaro. Troppi progetti di ricerca ripetuti più volte e spesso non rispondenti alle richieste dei pazienti. E poi perché procedere ognuno per proprio conto sullo stesso progetto di ricerca? Disperdere gli obiettivi e gli sforzi certo non giova. Ma questa è un po' una caratteristica della ricerca scientifica in Italia in generale dove va ancora perfezionato il concetto di lavoro di squadra.

Forse ultimamente però comincia a vedersi una maggiore apertura, una maggiore condivisione che tuttavolta va perfezionata. Sarebbe pertanto necessario istituzionalizzare anche cambiando lo statuto delle tre società ripetuti incontri annuali ad un tavolo comune dai quali dovrebbe scaturire un programma coordinato di ricerca con il coinvolgimento di tutti i centri di cura e delle tre associazioni. Dalla LIFC che è la voce dei pazienti andrebbero proposti gli obiettivi prioritari della ricerca che poi FFC e SIFC dovrebbero perseguire insieme. In sede dei convegni nazionali SIFC questo dovrebbe poi essere più spesso argomento di discussione. Forse i tempi sono maturi per realizzare questo obiettivo.

Lucilla, genitore

Quando mi è stato chiesto di partecipare a questa

riflessione la prima domanda che mi è sorta è stata: perché sono nate LIFC, SIFC ed FFC e non un'unica associazione? Così la prima cosa che mi è sembrato utile fare è stata andare a rileggere gli obiettivi delle tre associazioni e ripercorrere la loro storia.

Personalmente quella che conosco meglio è LIFC, perché ne faccio parte ormai da più di dieci anni ed è stata la prima che ho incontrato nel mio percorso nel mondo della Fibrosi Cistica. L'incontro con LIFC, che allora era ..., è stato per me determinante per due motivi: attraverso l'impegno nel Consiglio Direttivo che ho accettato quasi subito, ha risposto al mio disperato bisogno di informazione qualificata e, nello stesso tempo, mi ha permesso di fare qualcosa di concreto evitandomi di sentirmi impotente e completamente sopraffatta dalla diagnosi che mi era piombata addosso come un uragano. Frequentando l'associazione ed i suoi membri ho cominciato ad orientarmi in questo mondo sconosciuto comprendendo che non ero sola e che c'era una speranza concreta rappresentata dalla ricerca.

Proprio per capire meglio quali prospettive ci offriva il mondo della ricerca ho cominciato a frequentare i Seminari di Primavera organizzati dalla Fondazione Fibrosi Cistica che ho sempre considerato un canale d'informazione esauriente e qualificato. Da subito mi sono resa conto che non ero l'unica a frequentare entrambe le realtà: molti familiari, pazienti e addetti ai lavori che incontravo in LIFC li ritrovavo puntualmente ai Seminari di Primavera e questo mi fa pensare adesso che esiste già una condivisione "di fatto" tra queste due realtà.

SIFC l'ho conosciuta un po' più tardi attraverso i suoi contatti con LIFC: ricordo una prima Assemblea Nazionale di LIFC a Rimini alla quale partecipai e ricordo che nello stesso Hotel si teneva l'Assemblea di SIFC, come quest'anno a Napoli a fine Novembre.

Credo che queste tre realtà siano nate per rispondere a tre istanze diverse: LIFC per rispondere ai problemi più immediati dei pazienti e delle loro famiglie, FFC per dare impulso alla ricerca e SIFC per condividere tra gli "addetti ai lavori" le loro esperienze cliniche. Ben presto però tutte e tre si sono rese conto che era necessario "allargare la prospettiva" e si sono, di fatto, per così dire, venute incontro spontaneamente, crescendo e cominciando ad interessarsi reciprocamente anche delle istanze portate avanti dalle altre, dimostrando così, direttamente sul campo, che per sconfiggere la Fibrosi Cistica è necessario l'apporto di tutti: pazienti e familiari, addetti ai lavori, ricercatori e finanziatori tutti impegnati in una dialettica continua con le istituzioni ed il resto della società.

In quest'ottica LIFC ha finanziato fin da subito ed assiduamente i progetti della FFC e, successivamente, si è impegnata direttamente nel campo della ricerca con la creazione, in collaborazione con ECFS (European Cystic Fibrosis Society), di IERFC (Istituto Europeo per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica), la realizzazione del PAB (Patient Advisory Board) che si propone di fungere da interfaccia tra pazienti e ricerca e la partecipazione, ancora con ECFS, al Clinical Trial Network nel tentativo di spingere lo sguardo verso la dimensione europea della ricerca FC.

Attraverso IPACOR ha cercato una sinergia tra PAB e SIFC per analizzare argomenti e parametri valutati dalle ricerche identificando quelli di maggior interesse per i pazienti nel tentativo di dare risposte concrete a problemi rilevanti non

solo dal punto di vista medico, ma anche in relazione alla qualità della vita dei pazienti. In quest'ottica si è sviluppata l'importante collaborazione tra SIFC e LIFC che ha portato alla realizzazione del Manuale di accreditamento dei Centri FC che accoglie entrambe le prospettive.

Parallelamente LIFC ha cercato un avvicinamento a FFC, sia promuovendo la collaborazione dei volontari nelle varie iniziative per la raccolta fondi, sia dialogando con i vertici della Fondazione che ha dimostrato la propria apertura ammettendo un rappresentante di LIFC nel proprio Comitato di Consulenza Scientifica.

Concludendo, mi sembra che un processo di interazione si sia, di fatto, già avviato in modo spontaneo sulle varie tematiche che ho appena ricordato e mi pare evidente che sia questa la via da percorrere per il futuro, integrando le tre realtà in modo sempre più efficace, pur mantenendo la loro specificità, per creare sinergie di azione sempre più ampie ed evitare di impiegare risorse in progetti simili ma separati, sottraendole ad altri ambiti. Probabilmente sono già stati messi a punto alcuni strumenti, come per esempio IPACOR, che dobbiamo stimolare e far crescere in modo da farne dei "progetti pilota" per la successiva sempre maggiore integrazione. In questa fase, però, anziché creare nuove strutture di vertice, punterei a sostenere e rafforzare le azioni comuni già esistenti, stimolandone la crescita e l'espansione, perché credo che sia più semplice e anche più efficace.

Adriana, genitore

Anni fa il contrasto sorto tra LIFC e FFC ci addolorò e ci disorientò profondamente, come familiari e pazienti con fc. Non riuscivamo a comprendere come istituzioni che avevano la stessa finalità, la lotta alla fibrosi cistica e il miglioramento della qualità della vita delle persone affette da fc, potessero contrapporsi anziché cooperare, realizzando azioni che, integrate, permettessero di economizzare energie e risorse. Alla SIFC non abbiamo pensato; il suo ruolo ci sembrava riservato agli operatori specifici, rispetto alle strategie della ricerca e della qualificazione dei Centri di Riferimento, dalle quali per ciascuno di noi dipendevano scelte e comportamenti quotidiani; e sogni, speranze, angosce.

Ci fu una reazione di genitori, operatori e pazienti appunto, giovani, che per la prima volta assumevano la responsabilità politica della gestione della propria condizione; e con fatica e sacrificio, mi sembra si sia ricostituita in certo modo, se non l'unità, una certa armonia tra le due, sulla base del riconoscimento reciproco di specifici settori d'intervento e di un'area comune importantissima.

Oggi le mie conoscenze sul rapporto tra le tre istituzioni risultano obiettivamente poco aggiornate, per essere da qualche anno ai margini. Per questo esprimerò considerazioni generali, risultanti tuttavia da un'esperienza lunga 40 anni nelle problematiche della fibrosi cistica.

FFC, LIFC e SIFC dunque debbono insieme progettare e realizzare azioni volte alla realizzazione degli obiettivi comuni? La mia risposta è sì. E se le strategie della FFC - di cui faccio parte da 15 anni come delegata - si sono di anno in anno, per scelta, piegate ad affiancare alla ricerca di

base la ricerca clinica (come campo privilegiato, soprattutto per poter testare i nuovi farmaci volti alla correzione del difetto di base, che hanno aperto un nuovissimo capitolo nella nostra storia) è chiaro, forse anche semplice, che questa ricerca clinica la debbano fare i centri regionali - dunque la LIFC - ed i medici e operatori vari - dunque la SIFC.

Ma c'è un altro aspetto: i successi sulla persona con fc di allungamento e di miglioramento della qualità della vita, oggettivamente rilevati negli ultimi decenni, sono frutto di modelli terapeutici complessi, pluridisciplinari, realizzati con modalità diverse, ma comunque rispondenti alle risultanze di studi effettuati a livello internazionale. Tali successi dipendono quindi in larga parte anche dall'adesione del singolo paziente e dei diversi operatori a questo approccio terapeutico, in cui l'équipe assume identità diverse a seconda delle fasce d'età e delle condizioni del paziente, ma anche del territorio di appartenenza e delle strutture ivi esistenti, centri e presidi vari, fino all'assistenza domiciliare.

Chiaro, quindi, il ruolo fondamentale che assume, per le tre istituzioni, la Formazione e l'aggiornamento degli operatori, vero trait d'union tra FFC, LIFC e SIFC; e la responsabilità primaria, io credo, della Società che unisce i medici interessati alla fc, nell'impegno a creare o a rafforzare dove già esista una rete territoriale di professionisti (medici di base, pediatri, internisti, ecc., infermieri, terapisti, nutrizionisti; e, in campo sociale, psicologi, assistenti sociali, insegnanti, ecc., ginecologi, sessuologi, andrologi, senza parlare dei nuovi professionisti chiamati in causa dal trapianto), che siano in grado di informare ed educare alla fc le coppie di aspiranti genitori, di individuare precocemente la malattia, ma anche di seguire la corretta gestione della malattia a livello locale, nell'ambito privato e familiare, mantenendo vivi e continui i contatti con il Centro e rispondendo adeguatamente alle esigenze concrete del paziente.

Centrale, infatti, in questo compito così importante della formazione, è che il medico, come ogni altro operatore sociale e sanitario, sia in grado di instaurare con la persona affetta un rapporto non superficiale, basato sul rispetto delle scelte individuali e sull'abitudine a soppesare insieme i problemi nuovi che sorgono inevitabilmente nel paziente e nei familiari, per cercare soluzioni, che non siano solo sanitarie o derivanti dal protocollo.

Inoltre, la comunicazione scientifica perseguita come un impegno etico soprattutto negli ultimi tempi, mentre stimola nella comunità fc una più consapevole adesione ai nuovi impegni, senza dubbio ne accentua attese e ansie con le promesse di miglioramento e di soluzione che sembrano prospettarsi. Parlo riferendomi in particolare ai pazienti non pediatrici. Alcuni dei problemi legati a questa fase della storia congiunta della lotta alla fibrosi cistica sono i seguenti: nuovi risultati della ricerca, aspettative aumentate di pazienti e familiari e paura realistica di non fare in tempo; difficoltà e limiti oggettivi delle strutture e carenze finanziarie; richieste ai centri di competenze nuove; fuga verso soluzioni personali o terapie alternative con l'accentuazione di sentimenti di sfiducia e delusione.

Interazione ed integrazione a livello progettuale come nelle azioni concrete sono dunque necessarie tra FFC, LIFC, SIFC, secondo itinerari che potrebbero essere concordati e verificati di anno in anno nella loro efficacia, come si fa con i progetti di ricerca scientifica strettamente intesa.

CENTRI A CONFRONTO



SCREENING E MONITORAGGIO DEL DIABETE

Descrivi per ciascuno degli anni 2013-2014 e 2015 i seguenti dati relativi ai pazienti in cura presso il tuo Centro:

- a) numero di OGTT eseguiti nei soggetti di età superiore ai 10 anni, che non sono in terapia insulinica, sia con sufficienza che insufficienza pancreatica, precisando il dato nelle fasce di età 10-17, 18-29, 30-39, >= 40 anni; il numero di OGTT va espresso in percentuale rispetto ai pazienti in cui è richiesto di farlo (età superiore ai 10 anni/sufficienza o insufficienza pancreatica/non già in terapia insulinica); pertanto è richiesto di presentare per le diverse fasce di età il numero di soggetti in cui è richiesto di fare l'OGTT e la percentuale di pazienti in cui viene effettivamente eseguito l'OGTT, nei tre anni considerati; ti chiedo inoltre di commentare questi dati anche alla luce di quanto riportato dal Registro Nord Americano dei pazienti del 2014 o del 2015 sul numero degli OGTT eseguiti;
- b) numero di soggetti in insulino-terapia nelle fasce di età 10-17, 18-29, 30-39, >= 40 anni;
- c) numero di soggetti in insulino-terapia per le fasce di età 10-17, 18-29, 30-39, >= 40 anni, con almeno due consulenze specialistiche diabetologiche.

Possibilmente tabella i dati richiesti in a, b e c, tenendo conto dei tre anni di monitoraggio (2013, 2014 e 2015) e delle diverse fasce di età. Inoltre descrivi se i pazienti con CFRD sono seguiti da un team di diabetologi e con quali modalità, ed in particolare quali accertamenti vengono eseguiti per il monitoraggio della nefropatia diabetica.

La seguente Tabella riporta i dati relativi al CRR di Cesena:

Fasce di età (anni)	OGTT*						N° soggetti in insulino-terapia			Soggetti in insulino-terapia con almeno 2 consulenze diabetologiche N° (%)#		
	N° soggetti nei quali deve essere eseguito			Soggetti nei quali è stato effettivamente eseguito N° (%)§								
	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015
10 – 17	31	26	22	4 (13%)	4 (15%)	0 (...)	1	1	0	1 (100%)	1 (100%)	0 (100%)
18 – 29	31	31	35	0 (...)	0 (...)	0 (...)	5	5	6	5 (100%)	5 (100%)	6 (100%)
30 – 39	25	23	24	0 (...)	0 (...)	0 (...)	10	12	9	10 (100%)	12 (100%)	9 (100%)
≥ 40	6	6	6	0 (...)	0 (...)	0 (...)	3	3	7	3 (100%)	3 (100%)	7 (100%)

*: la curva da carico del glucosio con glicemia a digiuno e 120' (OGTT), rappresenta il test di screening per identificare le anomalie del metabolismo del glucosio; deve essere eseguito in tutti i soggetti di età superiore ai 10 anni, che già non assumono insulina, sia con insufficienza che sufficienza pancreatica [Position Statement of the American Diabetes Association and a clinical practical guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Care 2010; 33:2697-708 – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) clinical practice consensus. Guidelines 2014. Pediatric Diabetes 2014; 15(Suppl 20):65-76]; §: riportare sia il numero dei soggetti che, tra parentesi, la percentuale rispetto al numero dei soggetti nei quali l'OGTT dovrebbe essere stato eseguito (tre colonne precedenti); #: riportare sia il numero dei soggetti che, tra parentesi, la percentuale rispetto al numero di soggetti in insulino-terapia (tre colonne precedenti)

A partire dal 2010 nel nostro Centro gli OGTT sono stati eseguiti sempre più raramente. Le ragioni di questa scelta in parte obbligata, sono diverse e complesse, analizzarle richiederebbe molto tempo. Vogliamo solo sottolineare che, pur culturalmente molto attenti alla possibile insorgenza della complicanza diabete e quindi molto motivati ad eseguire OGTT, il numero di pazienti raggiunto, l'assenza di spazi adeguati, e di personale dedicato, ci hanno portato a non eseguire OGTT.

La difficoltà pratica di eseguire gli OGTT si è rivelata però un fattore motivazionale forte che ci ha reso particolarmente sensibili e attenti alla ricerca di segni preclinici e premonitori, e dei fattori di rischio dell'insorgenza del diabete. Grazie alla presenza di una collega Diabetologa particolarmente motivata, nel 2013 sono stati selezionati 4 pazienti per eseguire un piccolo studio pilota e testare un apparecchio che ci permettesse la registrazione h24 della glicemia. Questo ci permise di ottenere un grafico riassuntivo che illustrava i valori della glicemia nell'arco delle 24 ore durante una giornata tipo. Il risultato di questo test è molto più fisiologico, rispetto all'OGTT, e perciò può essere considerato più veritiero nell'evidenziare il fabbisogno di insulina durante la giornata. Il test che noi abbiamo condotto voleva perciò essere rappresentativo di una quotidiana "fisiologicità".

I risultati ottenuti non sono facilmente interpretabili ma certo hanno indotto a ulteriori riflessioni. I valori di iperglicemia si riscontrano in ore diverse della giornata nei diversi pazienti, mentre nello stesso paziente l'iperglicemia ha un orario costante. Un paio di pazienti mostravano valori di glicemia elevati solo al mattino immediatamente dopo una colazione normale, altri due solo nel tardo pomeriggio, quasi prima di cena. Gli stessi 4 pazienti sono stati sottoposti ad OGTT classico. Due sono risultati nei limiti, mentre gli altri due hanno evidenziato un'intolleranza glucidica.

I pazienti pediatrici con CFRD sono seguiti da un diabetologo pediatrico che si occupa ormai di fibrosi cistica da molto tempo e si riferiscono al collega diabetologo pediatrico al 100%. I pazienti con età maggiore di 18 anni sono seguiti dal collega pediatrico in collaborazione con il collega dell'adulto che da qualche anno collabora con il Centro. Tutti eseguono due consulenze diabetologiche all'anno, anche in condizioni di stabilità clinica, solo eccezionalmente una. Tutti i pazienti pediatrici e parte degli adulti utilizzano il "calcolo dei carboidrati" per definire la quantità di insulina necessaria; due pazienti utilizzano microinfusori ed uno usa il misuratore istantaneo di glicemia.

Gli accertamenti che vengono annualmente eseguiti nei pazienti con CFRD sono TSH, FT4, Anti TPO, HbA1C, Na, K, assetto lipidico completo e albuminemia. Il monitoraggio della nefropatia diabetica invece richiede: esame urine standard, creatininemia, dosaggio della microalbuminuria e misura della pressione arteriosa alle visite.

F. Battistini, M. Ambroni, CRR di Cesena
(fbattistini@ausl-cesena.emr.it)

SAPER FARE

SAPER FARE

a cura di: S. Volpi



SAPER DISTRICARSI TRA INVALIDITA' CIVILE, DISABILITA' ED HANDICAP A PARTIRE DAL LORO SIGNIFICATO

Le cose belle della vita...non sono cose! Semplice affermazione per introdurre questo breve scritto, che mira a fare un po' di ordine su concetti che ogni giorno o quasi pronunciamo durante il lavoro, ma su cui spesso c'è un po' di confusione, la quale crea a sua volta aspettative, credenze e pensieri che possono essere non corretti, generando a sua volta altra confusione. Perché nel tritacarne (o nel minestrone, dipende dai gusti) del linguaggio comune ci finisce un po' di tutto: i virus vengono scambiati per batteri, l'integrazione è confusa con l'inserimento, la mappa sembra il territorio, le conoscenze passano per competenze, e via dicendo. Invece le parole sono importanti, anche se spesso non ci facciamo caso. Si stima che il patrimonio lessicale italiano (così forbito e ricco di parole desuete) sia compreso tra le 215.000 e le 270.000 unità lessicali; Tullio De Mauro ha calcolato 47mila parole per il lessico comune, tra cui rientrano 6mila 500 appartenenti al lessico di base, quelle che tutti conoscono senz'altro (<http://www.sulromanzo.it/blog/quante-parole-ci-sono-nella-lingua-italiana>).

Anche nel sociale ci sono parole e termini che vengono spesso confusi o usati come sinonimi; fare un po' di "pulizia" in questo senso non è esercizio teorico e da "precisini", ma un modo per conoscere diritti e opportunità previste dal legislatore, ed evitare fraintendimenti. Proviamo a mettere un po' di ordine partendo dalle basi, dalle parole *invalidità civile*, *disabilità* ed *handicap*, che pur sembrando simili tra loro, fanno riferimento a concetti ben diversi.

Invalidità civile e indennità di accompagnamento (IC)

Si considerano mutilati e invalidi civili i cittadini affetti da minorazioni congenite o acquisite, anche a carattere progressivo, che abbiano subito una riduzione permanente della capacità lavorativa non inferiore ad un terzo (quindi per essere dichiarati invalidi occorre una percentuale maggiore del 33%), o se minori di anni 18, che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età. L'invalidità è disciplinata dalla legge 118 del 1971, e successive modifiche; quando una persona è stata riconosciuta invalida, ha diritto a tutta una serie di benefici (esenzioni ticket, provvidenze economiche, ecc.) in relazione alla percentuale attribuita. Per legge, per i minorenni con età inferiore ai 16 anni e per gli over 65 non viene presa in considerazione la riduzione della capacità lavorativa; per questi si valuta rispettivamente la difficoltà di svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età, e la capacità di compiere gli atti della vita quotidiana.

Ai soggetti per i quali è stata accertata l'impossibilità di deambulare senza l'aiuto di un accompagnatore oppure l'incapacità di compiere gli atti quotidiani della vita, INPS riconosce un'indennità di accompagnamento.

Disabilità e menomazione (D)

La disabilità è la conseguenza pratica di una menomazione (intesa come qualsiasi perdita o anomalia di una struttura o di una funzione psicologica, fisiologica o anatomica) e questo termine chiarisce il potenziale residuo; l'accertamento delle condizioni di disabilità dà indicazioni sulle conseguenze pratiche derivanti dalla menomazione.

La "disabilità" è strettamente collegata alla capacità lavorativa del soggetto, normata dalla Legge 12 marzo 1999, n. 68 "Norme per il diritto al lavoro dei disabili" e successive modifiche e integrazioni. L'articolo 1 recita: "La presente legge ha come finalità la promozione dell'inserimento e dell'integrazione lavorativa delle persone disabili nel mondo del lavoro attraverso servizi di sostegno e di collocamento mirato". Si tratta quindi di valutare le capacità residue di una persona e di stilare una relativa certificazione che escluda mansioni, caratteristiche, tipologie di lavoro non compatibili con una certa patologia. Per essere iscritti nelle liste riservate alle categorie protette, le cosiddette liste speciali, è necessario essere riconosciuti invalidi civili con almeno il 46% di invalidità.

Handicap (H)

La condizione di handicap è disciplinata dalla legge 104/1992 e successive modifiche. L'handicap è innanzitutto un concetto sociale e culturale: con questo termine si intende la possibile condizione di svantaggio ed emarginazione conseguente a una menomazione o a una disabilità che in un determinato soggetto limita o impedisce l'adempimento di un ruolo sociale considerato comune in relazione all'età, al genere, al contesto socioculturale di appartenenza alla persona. Qualora la minorazione, singola o plurima, abbia ridotto l'autonomia personale in modo da rendere necessario un intervento assistenziale permanente continuativo e globale nella sfera individuale o in quella di relazione, la situazione assume connotazione di "gravità" (comma 3 dell'articolo Legge 104).

Riassumendo, una menomazione determina una disabilità, la quale può essere fonte di svantaggio (handicap). L'invalidità civile è il riconoscimento giuridico-legale della patologia. A grandi linee, la patologia FC (alterazione del gene CFTR) determina una menomazione (compromissione del corretto funzionamento di alcuni organi interni e della loro fisiologia), che genera una disabilità (cioè un limite alle attività della vita quotidiana), che può determinare a sua volta un handicap (uno svantaggio sociale). Invalidità, L68/99 e L104 sono misure legislative che mirano ad aiutare la persona ad integrarsi nella società, a sostenere i familiari, e a sviluppare la propria autonomia considerate le difficoltà generate da una determinata malattia.

Per quanto riguarda le modalità di presentazione della domanda di IC, L68 e L104, sul sito dell'INPS (<https://www.inps.it/nuovoportaleinps/default.aspx?itemdir=47642>) troviamo le seguenti informazioni:

A decorrere dall'1.1.2010 le domande per il riconoscimento dello stato di invalidità civile, cecità civile, sordità civile, handicap e disabilità, complete della certificazione medica attestante la natura delle infermità invalidanti, sono presentate all'INPS esclusivamente per via telematica:

- 1. Il cittadino si reca dal medico certificatore. La "certificazione medica" può essere compilata dal medico solo on line, sul sito internet dell'istituto www.inps.it. Il medico, dopo l'invio telematico del certificato, consegna al cittadino la stampa firmata, che dovrà essere esibita all'atto della visita, e la ricevuta di trasmissione con il numero di certificato. L'elenco dei medici certificatori accreditati, in possesso di PIN è pubblicato sul sito INTERNET.*
- 2. Il cittadino, in possesso del PIN, compila la "domanda" esclusivamente on line collegandosi sul sito internet dell'INPS www.inps.it ed abbina il numero di certificato indicato sulla ricevuta di trasmissione rilasciata dal medico certificatore entro il termine massimo di trenta giorni. La domanda e il certificato abbinato sono trasmessi all'INPS telematicamente. L'averne ricevuta la domanda è attestata dalla ricevuta rilasciata dalla stessa procedura. L'Inps trasmette telematicamente la domanda alla ASL. La domanda può essere presentata anche tramite i Patronati, le Associazioni di categoria o gli altri soggetti abilitati.*

Anche per prestazioni specifiche relative ad altre misure di sostegno (pensioni di inabilità lavorative, congedi, assegni vari) è consigliato far riferimento a Patronati o Associazioni di categorie che hanno rapporti diretti con l'INPS.

Ultima nota interessante*, l'INPS nel 2015, su richiesta di LIFC (Lega Italiana Fibrosi Cistica) e in collaborazione per la parte scientifica con SIFC, ha recepito e condiviso le linee guida denominate "Contributo tecnico-scientifico per l'accertamento degli stati invalidanti" a tutela dei pazienti con FC. Esse rappresentano un importante strumento operativo di valutazione a disposizione di tutte le commissioni medico legali territoriali dell'INPS al fine di garantire adeguatezza e omogeneità nelle relative valutazioni in sede di visita presso le rispettive commissioni territoriali. Queste indicazioni segnano una vera e propria svolta nella tutela sociale dei pazienti con FC perché disciplinano e uniformano la valutazione del paziente sotto diversi punti di vista: al minore di età viene riconosciuto non solo lo status di invalido civile ma anche la necessità di un intervento assistenziale "straordinario" rispetto a un coetaneo standard in buona salute, con il diritto all'indennità di accompagnamento; al paziente adulto l'INPS riconosce una condizione di totale invalidità nella misura del 100%; per il collocamento mirato suggerisce a tutte le commissioni per la "Valutazione delle capacità lavorative residue" di porre la massima attenzione nell'indicare tutte le eventuali condizioni lavorative che possano concausare un'evoluzione sfavorevole della patologia; in merito allo svantaggio sociale si evidenzia come il paziente con fibrosi cistica, a prescindere dall'età e dalla variante genetica, sia da considerarsi in ogni caso portatore di handicap con connotazione di gravità (Legge n. 104/92 art.3 comma 3); circa la previsione di revisione, colloca la fibrosi cistica nel punto 9 del decreto ministeriale del 2 agosto 2007, pertanto i pazienti devono intendersi esclusi in ogni caso dalla previsione di revisioni medico-legali; infine, circa le precauzioni nel corso dell'accertamento medico legale, fornisce ai medici legali alcune raccomandazioni sulla condotta da tenere durante la visita (uso della mascherina, breve permanenza in sala d'attesa, ecc.) e, in presenza della relazione del Centro di cura, questi dovranno evitare accertamenti specialistici superflui o inutili duplicazioni di visita.

Alla luce di tutto ciò, la precisione di parole come invalidità, handicap e disabilità non è quindi una pura disquisizione terminologica, ma la chiave di accesso ad esenzioni, prestazioni pensionistiche di varia natura, assegni, permessi, congedi, per i pazienti o per i familiari che di essi si fanno cura, che come equilibrati cercano di conciliare il tempo di lavoro, di cura e gli altri impegni familiari. Anche la preziosa collaborazione tra i medici e gli assistenti sociali dei CFC per la produzione di certificati necessari alle precedenti prestazioni, in questa chiave di lettura non diventa burocrazia fine a se stessa ma strumento per l'accesso alle misure previste dal nostro welfare state. Queste misure possono essere considerate poche o tante in relazione ai diversi punti di vista o alle necessità; ma l'aggettivo più adeguato in fondo potrebbe essere "preziose" per la promozione della persona e della sua dignità, per darle la possibilità di esprimersi e diventare il proprio "sé possibile".

Giorgio Zoccatelli, Assistente sociale, CRR di Verona
(giorgio.zoccatelli@aovr.veneto.it)

*Fonte: <http://www.sifc.it/contenuti/notizie/pubblicazione-delle-linee-guida-laccertamento-degli-stati-invalidanti>

CASO CLINICO

A cura di: M. Ros



Caso clinico n. 27: ABPA, diabete, steroide e non solo...

A. di anni 53 affetto da fibrosi cistica (F508del/F508del), buono stato nutrizionale (BMI 22,53), colonizzazione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa* MDR e MSSA, diabete mellito di difficile gestione (emoglobina glicata 9,8%). Nel novembre 2016 è stato ricoverato per esacerbazione polmonare con febbre serotina da circa una settimana e dolore puntorio postero-inferiore sinistro, esacerbato dagli atti respiratori e poco responsivo a terapia antalgica con paracetamolo. Al controllo TC torace (vedi Figura 1) si riscontrava la comparsa di addensamento parenchimale al segmento posteriore del lobo inferiore sinistro del diametro di 3 cm circa (Figura 1). La spirometria mostrava un peggioramento del quadro ostruttivo (FEV1 dal 78 al 68% predetto). il quadro spirometrico all'ingresso [FVC 2860 ml (64%), FEV1 2430 ml (68%), FEV1/FVC% 85] risultava in lieve peggioramento rispetto al baseline (FEV1 pred medio 6 mesi precedenti 78%). Stante la scarsa risposta clinica e funzionale all'antibiotico ev. veniva verificata l'ipotesi di ABPA, confermata da un incremento delle IgE (da 564 a 1507 kU/L) e delle IgE specifiche (Rast per Af da 29.5 a 62.8 kUA/L).



Figura 1: TC all'esordio

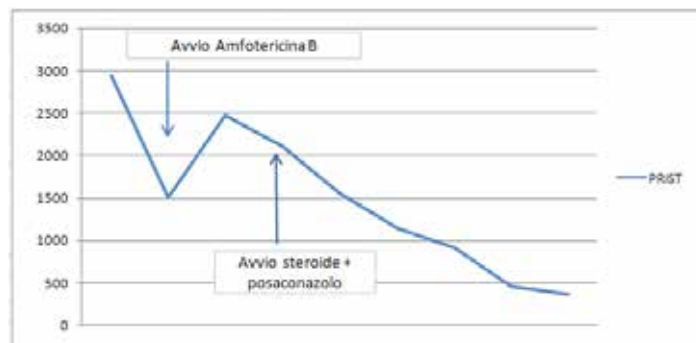


Figura 2: andamento delle IgE (Prist)

Alla luce del quadro clinico compatibile con ABPA e dello scarso controllo del diabete, abbiamo deciso di soprassedere all'avvio della terapia steroidea e di prescrivere una terapia antifungina con amfotericina B liposomiale aerosolica 25 mg per 2/die per 3 giorni alla settimana. Dopo 2 mesi circa di terapia, non si riscontrava beneficio clinico nè sintomatologico (SpO2 92-93% a riposo) e permanevano elevate le IgE per *Aspergillus* (50.30 KU/L) (Figura 2). Avviava perciò terapia steroidea (prednisone 50 mg/die a scalare) ed azolica con posaconazolo per os (dose carico 300 mg bid e successivamente 300 mg in monosomministrazione). Successivamente la spirometria ha mostrato incremento (FEV1 75% predetto) mentre si sono ridotte le IgE a 358 kU/L ed i Prist a 12.7 kUA/L (Figura 2). Anche il profilo glicemico è andato migliorando (Hb glicata 7.8%).

Quesito clinico: quale approccio terapeutico avreste scelto in questo caso, in seguito al fallimento della terapia aerosolica antifungina?

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. Proseguire con amfotericina B aerosolica, modificando posologia e tempi di somministrazione.
2. Avviare terapia steroidea ad alto dosaggio, interrompendo completamente la terapia antifungina. Lo steroide è la base della terapia, trattandosi di una reazione IgE-mediata, anche in chi ha il diabete. Occorre cercare di interpretare le ragioni del diabete poco controllato.
3. Avviare terapia steroidea ad alto dosaggio. Si può associare un antifungino, ma solo per os: solo con questa modalità di somministrazione si ha qualche evidenza di efficacia, valutabile come possibilità di ridurre la dose di steroide senza ricadute

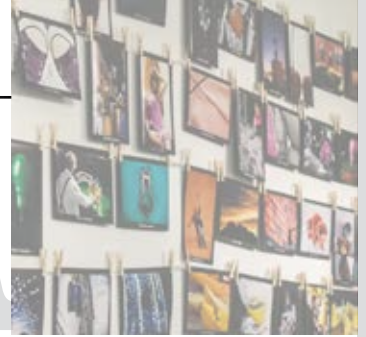
cliniche o ulteriori incrementi di IgE.

4. Avviare terapia steroidea ad alto dosaggio. Benchè non vi sia esperienza in fibrosi cistica, l'uso dell'antifungino per aerosol in altra patologia si è mostrato maneggevole ed utile, evitando i possibili effetti collaterali degli azoli per via generale.
5. Proporre l'avvio di anticorpi monoclonali anti-IgE (Omalizumab): questa terapia è mirata alla patogenesi dell'ABPA ed evita gli effetti collaterali della terapia steroidea e antifungina. Sono stati raccolti molti dati di sicurezza ed efficacia su questa terapia, che dovrebbe trovare più spazio anche nella fibrosi cistica.

Riferimenti bibliografici

- Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD002204
- Proesmans M. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: antifungal therapy with inhaled amphotericin B. *Pediatric Pulmonology* 2009; 44 Suppl 32

F. Cresta, S. Garuti, CRR di Genova
(federicocresta23@gmail.com)



Calcolosi della colecisti: quando l'intervento chirurgico?



Figura 1 (X/2014): colecisti distesa, all'interno almeno 3 formazioni iperecogene con cono d'ombra posteriore, la maggiore di 0.8 cm, riferibili a calcoli.



Figura 2 (X/2015): colecisti normodistesa, pareti non ispessite e contenuto limpido. Non evidenti le immagini litiasiche segnalate nel precedente controllo.

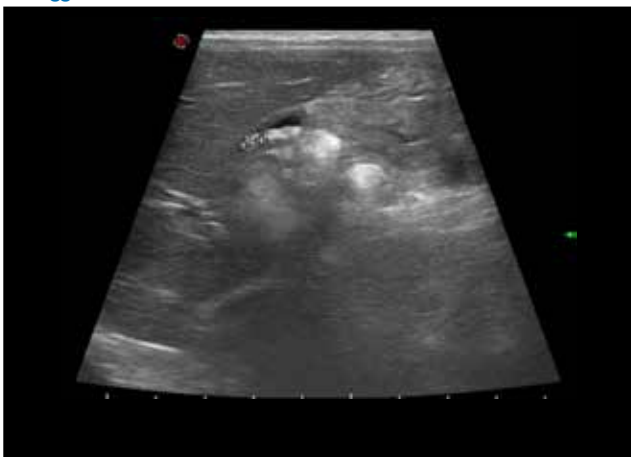


Figura 3 (VII/2016): fegato di regolare eco-struttura e dimensioni, colecisti distesa, a pareti regolari, con all'interno 3 formazioni iperecogene (3-4 mm ciascuna) con cono d'ombra posteriore, riferibili a concrezioni litiasiche.

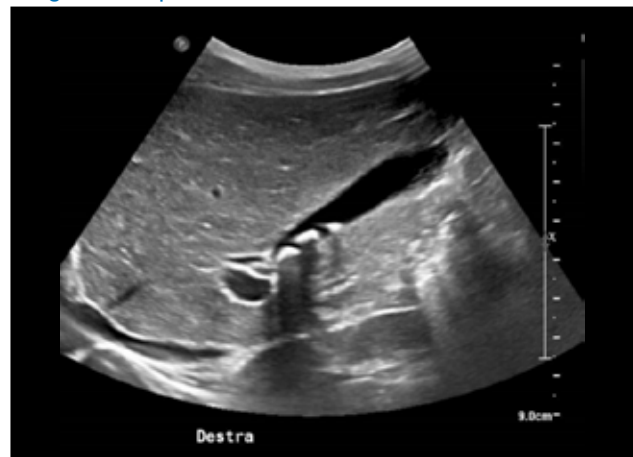


Figura 4 (XI/2017): quadro di colelistasi invariata. Modesta epato-splenomegalia.

Diagnosi di FC per screening neonatale (F508del/F508del). Già all'età di 12 mesi riscontro di calcolosi della colecisti (Figura 1), segni di citolisi e colestasi ed avvio di terapia con acido ursodesossilico (UDCA), mantenuto nel tempo e adattato nel dosaggio fino a 25 mg/kg/die. Normalizzazione degli indici di citolisi e colestasi fin dall'avvio della terapia ma persistenza della calcolosi della colecisti ed assenza di sintomi correlati.

Stante la persistenza di calcolosi e gli iniziali segni ecografici di epatopatia il gastroenterologo consultato ha proposto la colecistectomia in elezione. A favore di questa strategia ci stanno il tasso di successo del solo 7% ed una frequenza di recidiva del 50% con l'uso di UDCA in presenza di calcoli costituiti di pigmenti biliari ed i maggiori rischi anestesiologici se l'intervento venisse procrastinato nel tempo; a sfavore ci sta che la calcolosi della colecisti è in questo caso asintomatica. La strategia alternativa è di monitorare la situazione ed intervenire chirurgicamente solo se comparissero sintomi, considerata la scleroatrofia della colecisti per la patologia di base.

Riferimenti bibliografici:

- 1. Assis DN, Debray D. Gallbladder and bile duct disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017; 16: S62-S69
- 2. Rossi G, Cirillo F, Sciveres M, Riva S, Ricotta C, Spada M, Maggiore G. Calcolosi biliare: non solo per adulti... *Medico e Bambino* 2015; 34:495-503
- 3. della Corte C, Cirillo F; La litiasi della colecisti in età pediatrica. *Giorn Gastr Epatol Nutr Ped* 2017; IX:101-105 (doi:10.19208/2282-2453-165)

C. Campanello, G. Piccolo, CRR di Genova
(rosariacasciaro@gaslini.org)



BIOETICA

a cura di: P. Funghi

Bioetica clinica in fibrosi cistica: la storia di Luana

Introduzione

Sulla scia delle esperienze precedenti, un altro Centro FC ha scelto di condividere una storia clinica dai profili eticamente rilevanti: ancora una volta rifletteremo sul tema del trapianto. In precedenza (Orizzonti FC 1, 2017), mediante le narrazioni dei curanti di Agata, i riflettori erano stati orientati su un rifiuto di trapianto per motivi religiosi da parte di una paziente adulta; ora invece è la volta di Luana, una bambina a cui l'opportunità del trapianto viene al momento negata dai genitori.

L'analisi etica, come di consueto, cercherà di ricomporre il quadro dei diritti e dei doveri dei soggetti morali della storia, per poi cercare di rispondere almeno ad uno dei quesiti impliciti nelle narrazioni dei professionisti sanitari.

I contributi pervenuti lasciano intravedere alcune fragilità della famiglia di Luana, che, anche se non esplicitamente descritte in modo particolareggiato, non possono restare sullo sfondo della nostra analisi. Nel caso dei soggetti minori, i curanti possono trovarsi a volte a subire le scelte di coloro che giuridicamente rappresentano il proprio paziente, entrando in contatto con il lato concreto ed imperfetto dei principi etico-giuridici della libertà e responsabilità genitoriale.

Quesito: Cosa fare di fronte ad un dissenso dei genitori in relazione a ciò che ai curanti sembra essere l'unica reale opportunità terapeutica? Qual è il confine tra il dovere di rispettare il ruolo dei rappresentanti legali e il dovere di cura verso il paziente minore?

1. LA STORIA DI LUANA

Luana ha 11 anni, è una bambina vivace, socievole, amante dello sport, poco interessata allo studio. I suoi genitori si sono sempre mostrati collaboranti nei confronti dei sanitari, verso i quali manifestano fiducia.

Con il fratello di 12 anni, sano, ha sempre avuto una grande intimità, ma attualmente il loro legame risente molto dei cambiamenti legati alla fase preadolescenziale.

Luana è affetta da Fibrosi Cistica con insufficienza pancreatica ed è seguita dal Centro da una decina di anni; presenta una compromissione di grado severo delle condizioni respiratorie ed è stata inserita in lista di attesa per trapianto bipolmonare dal 2016. Il danno funzionale ostruttivo è di grado severo (CV 50% predetto; FEV1 40% predetto; FEF25-75: 20% predetto) ed il quadro radiologico è caratterizzato da broncopneumopatia di grado diffuso (colonizzazione respiratoria cronica da *Pseudomonas aeruginosa*). Ha recrudescenze infettivo-respiratorie frequenti, talvolta con necessità di ossigenoterapia di supporto. La ragazzina presenta, inoltre, intolleranza glucidica (diabete in terapia insulinica da quasi un anno) ed iposomatismo staturò-ponderale (altezza e velocità di crescita < -2DS). Quest'ultimo ha per Luana una serie di implicazioni psicologiche legate all'accettazione di sé, all'autostima, all'inserimento nel gruppo dei pari, alla percezione della "diversità". L'ormone della crescita (GH) non può essere utilizzato a causa del diabete e questo fa molto soffrire la bambina e la sua famiglia.

Il contesto familiare di Luana presenta delle criticità che si ripercuotono anche sull'assistenza e sulla qualità della sua vita (problematiche economiche e relazionali dei genitori).

Recentemente la mamma di Luana è stata contattata dal Centro Trapianti (per la prima volta dopo 18 mesi di attesa in lista) in previsione di un possibile organo compatibile per gruppo sanguigno; la signora però ha espresso il suo dissenso al trapianto (i polmoni poi sono stati considerati difficilmente compatibili per dimensioni).

2. I CONTRIBUTI DEI PROFESSIONISTI DEL CENTRO FC

MEDICO

Il giro visite in reparto stamane è quasi concluso: mi manca ancora una stanza, quella in cui faccio più fatica ad entrare. Dentro mi aspettano Luana e la sua mamma: la prima è una ragazzina dagli occhi svegli e attenti, di poche parole, che assume un'espressione seria e interrogativa quando si discute della sua salute, e si apre a un sorriso sincero solo quando si parla finalmente di dimissione. La madre è sempre presente, compliant nei confronti di tutte le prescrizioni mediche, ma anche molto protettiva con la figlia.

E' l'ennesimo ricovero per riesacerbazione polmonare per Luana quest'anno. Anche stavolta è stata ricoverata in insufficienza respiratoria



acuta, poi fortunatamente è stato possibile sospendere il supporto di ossigenoterapia. Il peggioramento clinico-radiologico degli ultimi mesi ci ha spinto a chiedere per lei l'inserimento in lista d'attesa per trapianto bi-polmonare. Sappiamo che il trapianto non è la terapia risolutiva, che è un trattamento suscettibile di molti rischi e che comunque ha una data di scadenza, soprattutto per una ragazzina di 11 anni. E' quindi fondamentale saper cogliere il momento ideale per l'inserimento in lista d'attesa: né troppo presto, né troppo tardi. Praticamente impossibile.

Luana è seduta nel suo letto, sta guardando un video di wrestling sul suo tablet. Quando entro, mi saluta senza staccare gli occhi da lì, mentre la madre mi accoglie con un debole sorriso e il solito "va tutto bene, dottoressa". Chiedo come va con la fisioterapia respiratoria, come si sono modificate le secrezioni respiratorie. "Non ce ne sono più: non sputa quasi niente...". Chiedo alla bambina di dedicarmi pochi secondi, interrompendo la visione del suo video per una breve visita. Mentre le ausculto il torace, le chiedo di fare dei respiri profondi: lei comincia a tossire, ha una tosse grassa, con evidente mobilitazione di abbondanti secrezioni, che la incito ad espettorare. Ed eccole lì, nel fazzoletto in mano alla mamma stupita. Mi trovo ancora una volta a spiegare alla ragazzina l'importanza di rimuovere ed espettorare le secrezioni respiratorie, a incitarla a impegnarsi, perché è possibile e la farebbe stare meglio. Lei mi guarda con un mezzo sorriso.

Il giorno successivo la scena sarà la stessa, ma io uscirò dalla stanza con qualche domanda in più: abbiamo fatto bene a inserire questa ragazzina in lista per trapianto? Non avremmo prima dovuto pretendere da lei un maggior impegno nelle cure? Quanto la madre è realmente collaborativa nelle terapie e quanto questo suo atteggiamento può aver mascherato una scarsa compliance, per proteggere la figlia? E io, come mi comporterei al loro posto?

FISIOTERAPISTA

Conosco Luana dal 2007. Inizialmente la incontravo soprattutto nei controlli ambulatoriali, dal 2012 in poi i ricoveri si sono fatti più frequenti e, con loro, le occasioni di lavorare insieme.

Se fosse un frutto Luana avrebbe una scorza molto dura, a volte ispida (grande appassionata di calcio e di wrestling), ma con un cuore tenero da scoprire.

Lavorare con i bambini apre un mondo particolare dove la relazione vince sulla pratica. E allora metti in moto un gioco fatto di racconti e di silenzi, di sguardi ai quali non puoi sfuggire, di contatto fisico che richiede accoglienza e fiducia, di promesse che devi mantenere. Con Luana questi aspetti hanno sempre avuto la priorità, solo tramite la relazione ho potuto lavorare e trovare la sua collaborazione. Con lei non è facile, per niente! Non ci sono mezze misure! Non posso nascondermi dietro la mia professione perché non me lo consente e mi chiede di esserci a 360°. Quanto sottile è il confine tra la mia identità di fisioterapista e quella non professionale, con il mio bagaglio di gioie e di dolori? C'è poi un vero confine? In questo spazio provo a cercare "la giusta distanza", la possibilità di fare al meglio il mio lavoro senza rischiare di trovarmi in difficoltà. Lo sto facendo da tempo, aggiustando il tiro qui e là, ora mi riesce abbastanza bene (saranno gli anni di esperienza?), a volte invece annaspo ancora un po'. Sento che non è solo di empatia che si parla, Luana mi chiede anche tenerezza ed affetto, apro il cuore e mi accorgo che questo mi permette di superare le sue difese per scoprire che dietro i suoi sguardi di sfida c'è anche tanta paura. La tenerezza allora diventa infinita...il confine non c'è più, ma questo non mi preoccupa, anzi, sento una grande carica.

Continuo il mio lavoro e spero che questa non sia una delle volte in cui annaspo un po'...

INFERMIERA

Conosco Luana dall'inizio della sua storia con il nostro Centro; con i suoi genitori, da subito ovviamente in difficoltà, ho sempre avuto una "vicinanza" quasi inevitabile, data l'eziologia dell'origine comune, meridionale.

I colori di Luana mi suggeriscono Casa; l'unico modo per alleggerire le tensioni che con il tempo e il progredire della malattia sono aumentate, è cercare la comunicazione in dialetto, dato che lei lo ha imparato dai nonni. Scherziamo e parliamo di cucina per allontanare l'angoscia.

La sua statura, poco adeguata all'età e alle sue aspettative, è stata sempre il suo problema maggiore. Difficile trovare una breccia dopo il no, motivato, dell'endocrinologo alla terapia con Gh e il nuovo approccio/problema con il diabetologo.

Insomma, non è semplice essere femmina, diversa per una sfilza di motivi e tentare di trovare una ragione per accettare tutto e provare ad avere una qualità di vita decente. Luana mette in difficoltà, perché indubbiamente lei e tutta la sua famiglia sono in difficoltà.

Ogni volta che ci vediamo, all'incirca una volta al mese, mi pongo sempre la stessa domanda: "Davvero non c'è altro da fare che aspettare un trapianto, restando a guardare la sua vita che scorre tra il disagio fisico, emotivo e sociale?"

PSICOLOGA I

Ho conosciuto Luana poco più di un anno fa, ma ci sono volute parecchie settimane prima che la bambina iniziasse a "fidarsi" di me, consegnandomi i suoi vissuti e le sue emozioni più profonde. Luana è una ragazzina vivace, socievole, amante del calcio, degli sport e dei giochi più fisici, comunemente praticati maggiormente da bambini di sesso maschile. Spesso mi spiazza con le sue domande a bruciapelo, con la sua determinazione e con quegli occhioni scuri e profondi che sanno esprimere, in uno sguardo, tutta la consapevolezza di una malattia che l'accompagna da 11 anni.

Ha da poco finito il percorso di studi alla scuola Primaria ed iniziato a frequentare la scuola Secondaria di Primo Grado, assieme al fratello di un anno più grande. Il passaggio alla scuola media ha preoccupato molto i suoi genitori, che temevano Luana venisse emarginata dai compagni di classe per la sua "diversità". La bambina, infatti, ha dei problemi di accrescimento, presentando una statura di gran lunga inferiore rispetto ai pari di età. Da sempre questo le crea disagio e sofferenza, lo verbalizza dicendo "la fibrosi cistica sarebbe niente se almeno fossi alta come gli altri...alcuni bambini di 7/8 anni sono più alti di me...io quando crescerò?". Abbiamo condiviso con i genitori la necessità di parlare con il Dirigente Scolastico, prima dell'inizio della scuola, al fine di "creare" una classe ad hoc per Luana, inserendovi i compagni della scuola primaria con i quali era maggiormente in relazione ed evitando ragazzini con atteggiamenti provocatori, irruenti, indisponenti. Inoltre, sempre allo scopo di aiutare la bambina che talvolta ha avuto qualche difficoltà a reggere il ritmo degli apprendimenti scolastici, da quest'anno è stato stilato un PDP, ovvero un progetto educativo e didattico personalizzato, commisurato alle sue potenzialità, che definisce tutti i supporti e le strategie che possono essere attuati per aiutare la realizzazione del successo scolastico. Ad oggi, Luana si è inserita positivamente nel nuovo gruppo classe, si sente integrata e va a scuola volentieri, dove ha instaurato buone relazioni con tutti i compagni, pur privilegiando il gruppo dei maschi. I suoi insegnanti la descrivono come una bambina serena, con un buon carattere e un rendimento scolastico nella norma.

Luana vive con la sua famiglia in una grande casa e passa molto tempo anche con i nonni e gli zii con cui condivide i pasti, riportando una relazione positiva con la famiglia "allargata". I rapporti con il fratello maggiore sono talvolta conflittuali, soprattutto in questo periodo nel quale lei è alle prese con i primi cambiamenti adolescenziali (sbalzi d'umore, desiderio di libertà, interesse per trucco e vestiti, bisogno di isolamento con il cellulare).

Luana dimostra di avere con la mamma e con il papà un buon attaccamento ed esprime nei loro confronti un sentimento di affetto sincero, riferisce di avere con la mamma una relazione improntata a maggiore dimestichezza e immediatezza. E' frequente che con il papà, invece, non riesca a confidare del tutto i suoi vissuti, talvolta per "proteggerlo e non farlo soffrire".

I genitori hanno delle modalità opposte di affrontare le problematiche legate alla patologia della figlia e si relazionano con noi operatori in modo molto diverso. Il papà si definisce una persona positiva ("vedo sempre il bicchiere mezzo pieno"), spesso scherza e ride, fa delle battute, sembra voglia negare, in primis a se stesso, la gravità della situazione. La mamma è sempre molto in ansia, esprime le sue (legittime) preoccupazioni per la salute della bambina, ha una serie di somatizzazioni corporee (mal di stomaco, acidità, mal di testa, stanchezza cronica). Per esempio: da quando Luana è stata inserita nella lista trapianti (18 mesi fa) la signora ha perso molto peso (13 kg). Si evidenziano in lei sintomi depressivi come la sensazione di tristezza persistente, umore depresso, sensazione di vuoto, difficoltà ad addormentarsi (insonnia) ed allo stesso tempo costante desiderio di dormire (ipersonnia), mancanza di energie, sensazione costante di fatica, difficoltà di concentrazione. La signora stessa racconta che talvolta le succede di non riuscire ad alzarsi dal letto per giorni, dove sente il forte bisogno di isolarsi da tutto e da tutti per "non pensare". Di fatto vivere assieme alla sua famiglia d'origine le permette di avere un aiuto nella gestione delle figlie, come durante i ricoveri di Luana presso il Centro, ma allo stesso tempo questa situazione le impedisce di viverci in una dimensione di nucleo familiare stretto con suo marito e le sue bambine.

Nel tempo sono emerse accese conflittualità all'interno della coppia genitoriale (per le complesse questioni economiche, per le relazioni con le rispettive famiglie d'origine), tutt'ora non superate anche se affievolite. La coppia è stata invitata ad intraprendere un percorso di terapia presso il Consultorio Familiare, ma l'invio non ha avuto seguito. Il mio tentativo, quindi, è stato quello di evidenziare lo stato emotivo e le difficoltà della mamma, motivandola a chiedere aiuto e ad affrontare questi nuclei problematici in uno spazio di terapia individuale. La signora pare cogliere la necessità ed il bisogno di lavorare su di sé, ma fatica poi a passare all'atto (non va dal medico per farsi fare l'impegnativa, non contatta il Consultorio). In questo caso, la lontananza tra la loro residenza e il Centro, mi impedisce di prenderla in carico direttamente, ma deve essere agganciata ad una struttura territoriale in modo da avere un accesso terapeutico settimanale.

Mi capita di sentirmi impotente. Vorrei poter fare di più, sento però che non posso accompagnarli per mano come se fossero dei bambini, che devono essere loro a prendere in mano la loro vita e cominciare a cambiare le cose che non la rendono serena (almeno quelle che possono cambiare!).

Eppure ogni volta che vengono al Centro mi cercano, sento la loro richiesta d'aiuto, li ascolto, li indirizzo, li sostengo, li saluto calorosamente mentre li vedo andare via... e continuo a sentirmi impotente.

PSICOLOGA 2

Conosco Luana e la mamma per la prima volta nel 2013. La bambina si mostra da subito collaborante e socievole, mentre la mamma appare in ansia, disorganizzata e a tratti confusa rispetto alle tante cose che deve affrontare sia di tipo sanitario che relative alla vita quotidiana: i pensieri nella sua testa devono essere davvero tanti e pesanti!

Nei vari incontri che si sono succeduti nel tempo, con Luana mi sono sempre sentita a mio agio mentre con la mamma ho trovato una certa difficoltà nel relazionarmi, in quanto la sentivo sfuggente e avevo l'impressione di doverla continuamente rincorrere per poter raggiungere degli obiettivi. Tale sensazione si è rinforzata in seguito, ma devo anche considerare che avrei potuto seguire con più costanza e regolarità la situazione, facendo più volte il primo passo invece di attendere i tempi della signora. Il dubbio si gioca sempre tra rispettare l'autonomia della persona, in modo da lasciarla entrare in relazione con la mia figura professionale secondo i suoi tempi, e intervenire invece in modo più immediato, allo scopo di far percepire un interesse autentico ed una vera presa in carico rispetto ai bisogni (sia di Luana che della madre, persona fragile e bisognosa di aiuto).

Mi chiedo quindi se, pur rispettando l'autonomia della madre, avrei dovuto e potuto azionare altri strumenti e mettere in atto modalità relazionali diverse in grado di farla sentire più accudita? Incontrata in vari DH o ricoveri, questa donna mi ha rimandato anche tanta solitudine, ma rimaneva sempre difficile entrare in contatto con lei: lanciava un sasso, io lo raccoglievo e nel momento in cui mi avvicinavo c'era sempre "la fretta" che impediva di affrontare il vero disagio.

Pensando a Luana, mi colpisce l'evidente disparità tra lei e le ragazze della sua età: altezza, aspetto corporeo, terapie, prospettiva futura (trapianto?) e progettualità. Guardandola mi si stringe il cuore ma, allo stesso tempo, penso che questa ragazzina sembra avere grande forza e grandi risorse personali; Luana è capace, nonostante tutto, di mettersi in gioco e di affrontare la sua situazione con coraggio. Purtroppo è un po' sola in questo; a volte sembra lei l'adulto che deve sostenere le figure di riferimento. La madre, per quanto restia a tanti approcci di noi operatori, non va "mollata"; è frustrante accorgersi che nonostante l'impegno, i risultati sono davvero minimi, ma ogni storia di vita e di famiglia va rispettata e accolta nelle sue fragilità e nelle sue potenzialità.

Una riflessione nasce spontanea: è fondamentale occuparsi della famiglia che sta attorno al paziente perché le preoccupazioni, i disagi, le sofferenze delle figure di riferimento, soprattutto quando parliamo di minori, vanno ad influenzare tutto il percorso delle cure. Avere come alleati i genitori di un bambino in un percorso, ci permette di accompagnare meglio il paziente e di raggiungere grandi obiettivi; il contrario mette ostacoli e rende il percorso difficilissimo.

Mi chiedo se a volte ci concentriamo troppo sul paziente, perdendo di vista il valore di questa grande alleanza con i genitori, di cui abbiamo assolutamente bisogno.

Cosa possiamo fare noi operatori? Sicuramente fare fronte comune, individuando le problematiche e cercando di intervenire su di esse per poter permettere a questa famiglia di trovare le risorse, seppur minime, per raggiungere la migliore qualità di vita possibile.



3. ANALISI BIOETICA DELLA STORIA DI LUANA

3.1 Presentazione sintetica dei soggetti/attori morali

Paziente: bambina di 11 anni, vivace, socievole, amante dello sport, ben integrata nel gruppo classe della sua nuova scuola, forte disagio per la sua ridotta statura; buone relazioni affettive con il contesto familiare; ha una compromissione di grado severo delle condizioni respiratorie ed è inserita in lista di attesa per trapianto bipolmonare dal 2016; ha un'intolleranza glucidica ed iposomatismo staturponderale. A volte sembra che sia lei l'adulto che deve sorreggere la famiglia con le sue evidenti fragilità. Con i curanti ha un buon rapporto, ma è piuttosto introversa, sorride solo quando si parla di dimissioni.

I contributi non riportano dati sul processo informativo in merito all'inserimento in lista trapianto e le relative opinioni della bambina.

Padre: nonostante i gravi problemi economici per la crisi della propria attività professionale, si definisce una persona positiva ("vedo sempre il bicchiere mezzo pieno"), spesso scherza, sembra voler negare, a se stesso e agli altri, la gravità della situazione della figlia e le fragilità emotive della moglie; rapporto apparentemente positivo e di fiducia con i curanti, ma appare restio a seguire le indicazioni ricevute dal Centro per tentare di gestire al meglio le criticità familiari.

Madre: molto ansiosa, a tratti confusa, presenza di forti sintomi depressivi, apparentemente collaborante con i curanti, ma emergono dubbi su una adeguata cura della figlia in base alle indicazioni ricevute, probabilmente a causa delle sue sofferenze e dei problemi economici e relazionali con il marito. Con i curanti ha un rapporto di fiducia, ma non mette in atto quanto da loro suggerito per affrontare le proprie fragilità; di fronte alla chiamata del Centro Trapianti ha espresso un dissenso che non è stato del tutto esplicitato e chiarito con i curanti.

Personale sanitario: la relazione di cura con Luana e i suoi genitori, pur essendo complessivamente positiva, è connotata da un forte disagio per il fatto di non riuscire ad incidere positivamente sul sostegno alle forti fragilità del contesto familiare ed in particolar modo della madre; i dubbi sulla corretta gestione della salute della bambina emergono e la riflessione sulla reale opportunità del trapianto si è fatta più complessa, soprattutto in seguito al dissenso espresso dalla madre in occasione della telefonata del Centro Trapianti.

3.2 Diritti e Doveri dei soggetti morali

Paziente:

- diritto alla tutela della salute e alla cura sulla base del proprio migliore interesse: il bene della paziente potrebbe non coincidere con quello ipotizzato e perseguito dai curanti e/o dai genitori;
- diritto ad una vita qualitativamente dignitosa, nel rispetto dei diritti fondamentali;
- diritto alla valorizzazione della propria autodeterminazione per quanto "debole" e in divenire;

Genitori della paziente:

- dovere di tutela della figlia minore: tale dovere risulta molto ampio e si applica a molteplici aspetti della vita dei figli. In ambito di salute occorre precisare che ad esso non corrisponde una vera libertà di scelta dei trattamenti terapeutici, come nel caso del diritto ad autodeterminarsi per i trattamenti su se

stessi. Ciò che i genitori possono e devono autorizzare/non autorizzare (consenso/dissenso) riguarda il migliore interesse della figlia (in senso più oggettivo possibile). Il bene di Luana resta il "valore guida" per genitori e professionisti sanitari che devono comunque tener conto anche del sentire e volere del minore;

- diritto ad un'adeguata informazione su diagnosi, prognosi, terapie e possibili alternative (con i relativi rischi/benefici): a tale diritto corrisponde il dovere dei curanti, in senso giuridico, etico e deontologico, di mettere in atto tutto ciò che può rendere possibile un valido consenso/dissenso genitoriale, valido in quanto proveniente dagli aventi diritto e poiché realmente consapevole. Occorre ricordare che il dovere dei curanti non si limita ai rappresentanti legali del paziente, ma si estende anche al minore con modalità ovviamente compatibili con la sua età e il grado di maturità;

- diritto di rivolgersi ad altri curanti per una seconda opinione o per le cure della figlia: i genitori potrebbero sentire l'esigenza di un confronto esterno al Centro FC in merito all'opportunità dell'inserimento in lista trapianto oppure potrebbero non sentirsi più a proprio agio dopo il dissenso espresso; la percezione di un'eventuale disapprovazione dei curanti e l'imbarazzo per le proprie evidenti fragilità (problemi economici e relazionali) potrebbero aver minato la relazione di cura;

- dovere di non sprecare le risorse: l'inserimento in lista trapianto impone una attenta riflessione anche sulle capacità di aderire e far fronte al complesso percorso assistenziale post trapianto; questa valutazione può condurre sia ad un dissenso ("non ce la sentiamo... non ce la possiamo fare") che alla richiesta (o accettazione di una proposta di aiuto) di un supporto concreto ("abbiamo paura di non farcela, ma se ci aiutate acconsentiamo").

Personale sanitario:

- dovere di tutelare la salute della paziente: il bene (in senso olistico) di Luana è il "valore guida" degli operatori e questo comporta anche il dovere di compiere scelte appropriate da un punto di vista dell'efficacia clinica (rispetto del principio di beneficiabilità);

- dovere di non nuocere: i professionisti sanitari devono valutare le reali e potenziali ricadute negative delle proprie azioni ed omissioni su Luana;

- dovere di prendersi cura dei rappresentanti legali della minore: è un reale dovere? Fino a che punto può estendersi? Come realizzarlo? Questi interrogativi risultano essere particolarmente significativi in tutte quelle storie in cui la fragilità del contesto si ripercuote fortemente sul bene del paziente;

- dovere di fornire un'adeguata informazione su diagnosi, prognosi, terapie e possibili alternative (con i relativi rischi/benefici): dovere non solo verso i genitori della paziente minore, ma anche verso Luana, compatibilmente con la sua età e il suo grado di maturazione;

- dovere di rispettare le scelte libere e consapevoli dei genitori: tale dovere si arresta solo di fronte a quei comportamenti ritenuti svantaggiosi per la paziente verso la quale si ha un ben preciso e forte dovere di tutela;

- dovere di valutare l'autenticità delle scelte dei genitori del minore: questa fase è molto delicata, ma indispensabile e preliminare rispetto a quella dell'accettazione e del rispetto del loro consenso/dissenso;

- dovere di riservatezza e segreto professionale: i sanitari non possono contattare e coinvolgere altre persone, all'insaputa o

senza il consenso dei genitori della paziente;

- dovere di cura nel rispetto dei criteri di equa allocazione delle risorse: la valutazione, per quanto complessa, va fatta in un'ottica che oltrepassa l'interesse del singolo individuo (valutazione sulla base del principio di giustizia).

Stato (soggetto morale implicito):

- dovere di tutelare i diritti fondamentali dei cittadini: ambito molto vasto in cui rientra anche il diritto alla tutela della salute, il diritto ad essere curati nel rispetto della propria dignità;

- dovere di solidarietà: nel sistema giuridico italiano questo si traduce in concrete azioni che consentano il superamento degli ostacoli al godimento dei diritti fondamentali;

- dovere di un'equa macroallocazione delle risorse: vasto ambito della giustizia sociale.

3.3 Problematiche etiche della storia

La storia di Luana sollecita la nostra riflessione aprendo molteplici itinerari (v. box 1), ma, come nei numeri precedenti di *Orizzonti*, ci limiteremo a mettere a fuoco la problematica etica maggiormente sentita dai curanti del Centro FC.

Box 1

PROBLEMATICHE ETICHE DELLA STORIA DI LUANA

IL BENE DI LUANA: LA DIVERSA IDEA DEI GENITORI E DEI CURANTI SUL TRAPIANTO.

AUTODETERMINAZIONE IN SENSO DEBOLE: QUAL È LA VOLONTÀ DI LUANA?

PRENDERSI CURA DELLA FAMIGLIA DI LUANA: UN DOVERE DEL CENTRO FC?

IL TRAPIANTO NEL MINORE: CURA PROPORZIONATA E SEMPRE DOVEROSA?

LA FRAGILITÀ DELLA FAMIGLIA LIMITA L'ACCESSO AL TRAPIANTO: QUAL È IL DOVERE DEI CURANTI?

Ciò che emerge con evidenza dai contributi pervenuti è la "dolorosa consapevolezza" che la famiglia è un contesto fortemente condizionante la qualità di vita di un paziente minore (risposte più o meno adeguate ai bisogni), e in situazioni estreme, come ad esempio in ambito trapiantologico, perfino la vita stessa.

Premesso ciò, soffermiamoci ora su alcuni interrogativi eticamente rilevanti per l'équipe di cura:

1) è doveroso accettare la volontà degli aventi diritto (genitori) in merito alla terapia proposta e ritenuta nel miglior interesse della bambina?

2) Il consenso/dissenso dei genitori è un invalicabile limite giuridico/etico/deontologico?

3) All'individuazione delle fragilità della famiglia segue doverosamente (o solo auspicabilmente?) la presa in carico delle stesse, affinché Luana possa venire adeguatamente curata?

4) Il contesto familiare del paziente minore (con tutte le sue ripercussioni economiche, sociali, logistiche) è un elemento da considerare nella valutazione delle indicazioni al trapianto?

5) Qualora il trapianto venga ritenuto per un paziente una terapia clinicamente appropriata, ma non proporzionata¹ rispetto al suo contesto, i curanti hanno il dovere di attuare soluzioni operative per bypassare gli ostacoli, le fragilità familiari? Chi realizza e supporta tali soluzioni?

Dai contributi dei professionisti sanitari non emergono informazioni sul processo decisionale per l'inserimento di Luana in lista trapianto; non abbiamo quindi elementi per comprendere se e quanto il consenso dei genitori sia stato "valido" ossia espresso a fronte di una reale consapevolezza della gravità delle condizioni di salute della figlia e in presenza di una sufficiente capacità decisionale. Sono assenti anche riferimenti in merito ad un eventuale coinvolgimento della bambina quale soggetto destinatario di informazioni (adeguate alla sua età e al suo grado di maturità) ed al suo ascolto in vista di un assenso/dissenso (affiancato a quello genitoriale). Il dissenso della madre al trapianto, nel momento in cui si è prospettata concretamente tale possibilità, impone una riflessione sulle cause che lo hanno provocato: è opportuno che l'équipe curante ripercorra a ritroso la vicenda per tentare di far luce su questo elemento, poiché esso risulterà determinante anche per l'evoluzione futura della storia.

La depressione materna quanto ha influito e potrà ancora influire? Il dissenso è scaturito da un'idea ben precisa circa il bene della figlia oppure è il risultato emotivo di un angosciante dubbio non ancora superato: "In questa fase della vita di Luana, che attualmente non necessita di ossigenoterapia e va a scuola tutti i giorni, il trapianto rappresenta veramente un'opportunità adeguata? Quanto senso ha, oggi, scambiare il benessere parziale ma certo di Luana, con un benessere probabile ed incerto?".

Tra le righe di alcuni contributi, mi è sembrato di percepire che anche la mente dei professionisti FC sia attraversata da alcuni interrogativi: "È stato fatto abbastanza/di tutto prima di individuare il trapianto come strategia terapeutica necessaria?" Se invece i sanitari sono convinti che il trapianto rappresenti l'unica possibilità per Luana, allora diventa urgente e moralmente rilevante riflettere su come gestire d'ora in avanti il dissenso e le fragilità della famiglia: è accettabile lasciare che una bambina di 11 anni non abbia cure adeguate a causa dei limiti del suo contesto familiare?

In sintesi, spetta sia ai genitori che ai curanti intraprendere di nuovo un valido processo decisionale, anche con il coinvolgimento della paziente, mediante modalità adeguate ai suoi attuali 11 anni.

¹ Al criterio di appropriatezza della clinica, l'etica affianca quello ben più vasto di proporzionalità (in passato si ricorreva alla contrapposizione tra mezzo "straordinario" e "ordinario"): ciò che è valutato come "sproporzionato" non può essere ritenuto moralmente doveroso, anche in presenza di appropriate indicazioni cliniche.



Il trapianto ha dei costi, alcuni calcolabili, prevedibili, quantificabili, altri difficilmente valutabili se non dalla soggettività dei protagonisti a cui spetta la scelta. Il personale sanitario sa bene come anche il paziente adulto e competente, giuridicamente legittimato ad una scelta autonoma, necessita di un adeguato supporto per giungere ad un autentico bilanciamento costi/benefici, premessa del proprio consenso o dissenso al trapianto. Nel caso di un minore lo scenario diviene inevitabilmente più complesso: scegliere per un altro implica non solo emozioni impegnative ed ambivalenti, ma una vera e propria responsabilità, in base alla quale i curanti non sono semplici spettatori delle volontà genitoriali.

Si pensi alle situazioni in cui il personale sanitario percepisce che il minore non è adeguatamente curato, assistito, nutrito, supportato: abbiamo più volte trattato questi casi e abbiamo sempre sottolineato che, per quanto difficile sia, i curanti hanno il dovere di tutelare il minore fino a dover giungere, se necessario, ad attivare percorsi in cui un giudice tutelare potrà intervenire sui genitori, a seconda dei casi, perfino con la sospensione temporanea o privazione della potestà genitoriale. Sono scelte dolorose, difficili, da ponderare molto bene, nella consapevolezza che solo raramente il bene del minore passa da un prendersi cura che oltrepassi il proprio contesto familiare.

Può forse esserci di stimolo ricordare alcuni contributi della giurisprudenza minorile, relativamente a quelle storie (sentenze) di trattamenti terapeutici imposti a minori contro la volontà dei genitori, in presenza di un'alta probabilità di successo. Diversamente, anche i giudici si sono più volte fermati, per evitare danni morali al minore, derivabili dall'inevitabile frattura/allontanamento dal suo ambito parentale.

I pronunciamenti riguardano trattamenti sanitari diversi (vaccini, trasfusioni, chemioterapie in sostituzione della Multiterapia di Bella), ma i principi etico-giuridici da applicare sono i medesimi. La somministrazione di un vaccino si riduce ad un breve momento, mentre una chemioterapia implica tempi e gestione del minore molto più complessi, al punto che in alcuni casi i medici non sono riusciti a portare avanti le cure oncologiche autorizzate dal giudice, soprattutto quando i minori, e non solo i genitori, si sono opposti rendendo di fatto non somministrabili le terapie.

In analogia con quanto descritto, proviamo, almeno in astratto, a riflettere sulla fattibilità e legittimità di un trapianto effettuato in assenza del consenso dei genitori, ma, quando possibile, con l'assenso del minore. Ricordiamo che, in base alla sua età e al suo grado di maturità, il bambino ha sempre il diritto di essere ascoltato e di veder valorizzato il proprio grado di autonomia.

Il trapianto non è esente da rischi gravi (tra cui la morte), non assicura la vita, ma offre una chance di vita buona (a tempo determinato) quando la gravità della patologia non consente più altre scelte terapeutiche. Siamo quindi in uno scenario in cui, con il linguaggio dell'etica, si compiono "scelte tragiche"; in questo ambito, come nel caso delle cure sperimentali, la volontà del minore capace di discernimento (dai 12 anni circa) non è irrilevante, assume una sua forza anche giuridica (soprattutto nella sua forma di diritto al rifiuto/autodeterminazione in senso debole).

Ai giudici spetta anche il compito di valutare attentamente le motivazioni oppostive dei genitori; in alcune sentenze infatti, l'opposizione alle cure oncologiche dei genitori è

stata accolta in quanto non appariva influenzata da motivi ideologici e la loro condotta non risultava inadeguata, superficiale, negligente, incompleta. Così i curanti, come più volte ribadito, pur senza giudicare, devono acquisire e sviluppare competenze valutative e, vorrei aggiungere, metodologiche, al fine di riuscire a gestire correttamente il graduale e complesso processo decisionale che rende attori morali tutti i soggetti delle storie di cura.

3.4 Strategie alternative

Con quali strategie può essere gestito un caso di dissenso al trapianto per un minore?

Possiamo elaborare almeno tre diverse ipotesi, senza escludere a priori anche quelle che non ci sembrano realmente percorribili (il loro esame potrebbe comunque stimolare idee positive per la soluzione del caso).

Ipotesi A: l'équipe curante rifiuta di proseguire la relazione di cura in quanto non condivide le scelte (dissenso) dei genitori e non vede in loro una concreta volontà di superamento dei problemi, che influiscono anche sulla vita della figlia (proponendo un "passaggio in cura" ad altri professionisti).

Questa via presenta alti costi di carattere psicologico per tutti i soggetti coinvolti ed esporrebbe la paziente a notevoli svantaggi; potrebbe però sbloccare le dinamiche familiari caratterizzate da negazione e non gestione attiva dei problemi.

Ipotesi B: la relazione di cura, pur non comportando per i curanti il dovere di giudicare le motivazioni alla base delle scelte, comporta sempre il dovere di "vigilare" sull'effettiva libertà e consapevolezza del soggetto che esprime e conferma le proprie decisioni. In particolar modo se si tratta di scelte su soggetti fragili come i minori e non su se stessi, il dovere dei curanti si sposta in modo prevalente sul dovere di tutela del minore e non sul rispetto delle volontà dei genitori.

Occorre quindi mettere in atto strategie comunicative ed operative che mettano in discussione le scelte genitoriali non ritenute "autentiche", e quindi giuridicamente valide, nel miglior interesse della figlia. Per quanto sia poco realistico ipotizzare un "trapianto forzato" su un minore, resta comunque possibile attivarsi affinché i genitori siano accompagnati, anche energicamente se necessario, a rivalutare quanto rifiutato forse più a causa di una loro fragilità, che non in nome di una loro consapevole responsabilità.

Ipotesi C: l'équipe curante sceglie con sofferenza di rispettare il dissenso al trapianto dei genitori e di attendere che in modo autonomo essi affrontino, se lo vorranno, i loro attuali problemi. Quindi si sceglie di continuare a prendersi cura della piccola paziente, nella dolorosa convinzione che non si stia facendo per lei tutto il possibile, in quanto alla bambina vengono realmente sottratte delle chances di vita. Temo che questa scelta, che forse al momento può apparire come l'unica realisticamente percorribile, getti le basi per dolorose e progressive lacerazioni nei curanti e, in un prossimo futuro, anche nei genitori, qualora dovessero assistere all'aggravarsi della figlia senza poter più modificare il percorso di cura.

Conclusioni

Sulla base dell'attuale quadro clinico della paziente e delle fragilità del suo contesto familiare, qualora i curanti

Box 2 FASI DEL PROCESSO DECISIONALE (attività eticamente rilevante)	
Definire l'obiettivo	Mettere l'obiettivo in forma scritta può aiutare ad ottenere la necessaria chiarezza mentale
Raccogliere informazioni rilevanti	Esame delle informazioni disponibili e ricerca delle mancanti
Individuare le opzioni possibili	Distinguere le alternative praticabili con le risorse possedute da quelle praticabili a condizione che...
Valutare le alternative individuate	Analizzare costi e benefici e mettere a fuoco quella migliore
Sperimentare mentalmente gli effetti	Valutare gli effetti che la decisione produrrà

riconfermino il trapianto come l'unica valida strategia terapeutica per la bambina, si ravvisa l'opportunità per il Centro di orientare la rotta verso il seguente obiettivo: ridelineare per i genitori un nuovo percorso di accompagnamento alla scelta (v. box 2).

La finalità è quella di offrire un ulteriore supporto/stimolo per giungere all'espressione di un consenso/dissenso nel miglior interesse della figlia e non solo protettivo delle loro fragilità e paure (per quanto comprensibili).

Non può essere dato per scontato che i genitori abbiano questa capacità, solo perché rappresentanti legali della figlia. Scegliere per il bene di un altro è una competenza da acquisire, non esiste un istinto alla scelta tra soggetti legati da relazioni affettive; pertanto, sarebbe opportuno elaborare ed applicare procedure finalizzate alla costruzione di un valido processo decisionale, supportando così quanti sono tenuti a scegliere per gli altri in modo responsabile. Da parte loro anche i curanti necessitano di potenziare le competenze necessarie per la gestione del consenso/dissenso ad un preciso trattamento, ricorrendo, se e nella misura in cui lo riterranno opportuno, ad un supporto di carattere non solo psicologico/psichiatrico, ma anche metodologico ed etico (bioetica clinica).

I genitori di Luana potrebbero essere messi di nuovo di fronte alle proprie fragilità con fermezza, senza temere di violare la loro autonomia. Il fine è ovviamente quello di modificare il loro atteggiamento inconcludente o negante, che disattende o rimanda le azioni concrete suggerite dai curanti, per un auspicabile miglioramento della qualità della vita loro e della figlia. Occorre essere accoglienti ma chiari sulla doverosità, anche giuridica, di tutela del minore sia per i genitori che

per l'équipe di cura. Solo una cattiva comunicazione può trasformare l'informazione in una minaccia!

In assenza di certezze, in presenza di gravi rischi, nessuno può imporre niente a nessuno, tantomeno un trapianto. Occorre però anche avere il coraggio di domandarsi, rispondendo con professionalità e non solo con comune buon senso: in nome di quale principio etico, giuridico o deontologico i curanti dovrebbero finire per diventare dolorosamente complici di una violazione del diritto alla cura di un paziente minore?

Come si evince dai contributi del Centro FC, l'alleanza con la famiglia va costruita, alimentata, gestita attraversando fasi che potrebbero diventare a tratti spigolose, "incisive" e quindi "taglianti", possibilmente mai conflittuali. Qualora la tutela del minore venga messa a rischio, si ha il dovere di intervenire almeno per tentare di spostare qualche pedina, pazientando ed attendendo, se possibile, ma sempre ricordandosi reciprocamente l'obiettivo dell'agire.

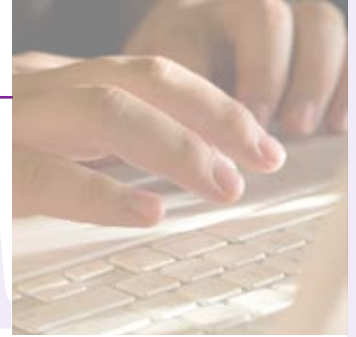
I bambini non possono essere guardati volare via come palloncini sfuggiti da una mano debole o distratta, perché sono "Nati per vivere. Il paradiso può attendere". Questo è il titolo del libro di narrazioni fotografiche pubblicato dal Centro di onco-ematologia pediatrico di Monza (M. Jankovic, A. Rossetti, *Nati per Vivere. Il paradiso può attendere*, Edizioni Contrasto, 2014) e può essere uno slogan adeguato e da condividere anche in molti altri contesti, come in quello FC.

Aspettiamo belle notizie Luana, magari in un prossimo numero di *Orizzonti*!

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

NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: C. Risso



“LA MIA SECONDA NASCITA”

L'esperienza del trapianto come ponte tra due esistenze

Sara è una giovane donna di 28 anni, affetta da fibrosi cistica. Di carattere intraprendente, creativa, originale, spiritosa, amante dello stare in compagnia e dei viaggi, Sara ha sempre accolto la vita in maniera attiva, con energia ed entusiasmo, esercitando fin da molto giovane uno spirito di acuta osservazione e critica verso alcuni aspetti della realtà che non condivideva.

La malattia ha cominciato a peggiorare per lei sensibilmente attorno ai venti anni di età, limitando sempre di più nel tempo la sua qualità di vita e costringendola ad abbandonare poco a poco tutti gli impegni (compresi gli studi universitari) e le sue passioni (tra cui la danza). Nel giro di pochi anni, Sara si è vista “bloccata” nella sua progettualità di vita e totalmente in balia di peggioramenti sempre più repentini delle condizioni di salute.

Vivere così è un non-vivere, tutti gli altri vanno avanti con la loro vita, io rimango ferma qua, senza poter fare progetti, senza poter pianificare niente...non ho mai niente da raccontare, mi sento anche in imbarazzo quando gli altri mi chiedono qualcosa, e spesso preferisco non uscire a questo punto.

Questa non è vita, il mio tempo è riempito solo dalle terapie e dal pensare alla vita degli altri.

Nonostante le condizioni di salute sempre più scadenti e la netta sensazione di non avere altre alternative possibili, non è mai semplice aderire alla proposta di inserimento in lista trapianto, nemmeno quando si sta talmente male che questa rappresenta l'unica possibilità di recupero della salute fisica.

Anche per Sara si è trattato di una decisione sofferta, affrontata con grande timore e, purtroppo, con il brutto presentimento che qualcosa potesse andar storto durante l'intervento. Una forte ambivalenza, da una parte il bisogno di riprendere a vivere una “vita vera”, dall'altra la paura che potesse finire anche quella vita che, seppur limitata e complicata, perlomeno in quel momento c'era, era presente, ed era fatta dai legami con le persone care attorno a lei. Un'ambivalenza espressa a volte attraverso il dubbio di non rispondere alla chiamata, di fuggire via.

Per Sara l'attesa è stata lunga e travagliata, durata due anni e mezzo, intervallata da tre “chiamate a vuoto”, come le definisce lei, in cui veniva contattata, di solito in orario notturno, per un possibile trapianto che poi purtroppo però non veniva eseguito perché i polmoni non risultavano, per vari motivi, adatti. Sara in quel periodo, durato più di un anno, ha cominciato a manifestare sintomi ansiosi di una certa rilevanza, tanto da rendere necessaria la somministrazione di farmaci per facilitare il sonno e calmare i pensieri intrusivi durante la giornata. Sono significative in questo senso le parole usate da Riccarelli per descrivere questa fase: “Galleggio nel tempo a cercare di aspettare il tempo e questa attesa sta diventando un'ossessione: si parla solo di aspettare, di domani, tra un'ora, una settimana, ma l'adesso, quello che riconosco ancora come il presente è solo tangibile dolore, sofferenza, scomodità e ancora non sono riuscito a uscirne”.

E poi finalmente i polmoni giusti sono arrivati, anche per Sara:

A quel punto non desideravo altro, per sfinimento quasi. Non avrei potuto reggere un'altra telefonata “a vuoto”, di nuovo l'angoscia, l'ansia senza nulla di fatto. Non ne potevo più.

Come spesso succede, gli eventi sollecitano nuovi adattamenti, ci si scopre più forti, più preparati del previsto. L'atteso diventa reale, avviene.

Mi piace di tanto in tanto farmi raccontare com'è andata quella giornata, a partire dal momento della telefonata, e poi l'arrivo in ospedale, e quando sono uscita dopo l'intervento...non so perché, ma mi piace, mi sembra di mettere insieme i pezzi, di capire meglio anche come se la sono vissuta gli altri. E' come quando ti ritrovi a chiedere alla mamma di raccontarti di quando sei nato...sì, come se fossi nata di nuovo.

Il trapianto come “seconda nascita”, tanto che molte persone trapiantate fanno riferimento alla data dell'intervento come allo spartiacque tra “il prima” e “il dopo”, tra la vecchia e la nuova vita. Una seconda nascita, appunto. E da qui deriva il bisogno di costruire una narrazione attorno all'evento che, per definizione, è il più importante della propria vita, il momento dell'origine. Il bisogno di raccogliere il maggior numero di dettagli rispetto alla successione dei fatti e, soprattutto, rispetto al vissuto emotivo di chi attendeva quella ri-nascita.

Ma anche il bisogno di trovare una sorta di collegamento tra il prima e il dopo, di riempire quello spazio di “assenza” in cui Sara non poteva avere coscienza di quello che le stava accadendo attorno e, soprattutto, dentro di sé. Il prima e dopo, nel

trapianto, risultano “ingarbugliati”, perché spesso la fine rappresenta l’inizio, e viceversa.

Si tratta di un processo molto delicato, in cui nascono e si integrano nuove rappresentazioni mentali, una nuova idea di corpo, e una nuova idea di malattia. Significativa l’affermazione di un altro paziente malato di fibrosi cistica: “In fondo, essere ammalato ti risparmia la paura di doverti ammalare”.

Non è stato per lei un buttarsi a capofitto nelle nuove possibilità, quanto piuttosto un cauto e, a volte, timido riaffacciarsi alla vita, piano piano, con moderazione, come per ridare modo a corpo e mente di fidarsi nuovamente delle proprie capacità.

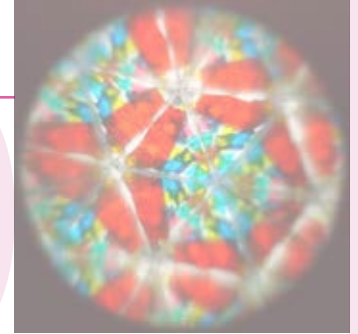
Non mi sono ancora abituata all’idea di avere così tanto tempo libero...libero dalle terapie, libero dai pensieri che ruotavano attorno alle terapie, libero dalla paure che ruotavano attorno ai pensieri delle terapie...non so ancora bene come occuparlo tutto, ma voglio andarci piano, preferisco fare tutto lentamente e un po’ alla volta, non voglio rischiare di buttare tutto all’aria.

Per usare le parole di Dolores Munari Poda, un percorso per recuperare o, forse, ricostruire, una nuova felice adesione alla vita.

Stefania Rampado, Psicologa-Psicoterapeuta, Treviso
(stefania.rampado@aulss2.veneto.it)

Riferimenti Bibliografici

- Chiesa S. *Il trapianto d’organo: crisi e adattamento psicologico*. *Psichiatria e Medicina*, 1989
- Munari Poda D, in *Costruirsi persona*, Edizioni La vita felice, 2008
- Riccarelli U. *Ricucire la vita*. Edizioni Piemme, 2011
- Romanini M.T. *Costruirsi persona*. Edizioni La vita felice, 2008
- Rupolo G, Tomasella E, et al. *Vissuto emotivo, disagio psicopatologico, coping e qualità della vita nel trapianto d’organo*. *Psichiatria Generale e dell’età evolutiva* 1997, 3



THE EFFECT OF STRICT SEGREGATION ON PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

van Mansfeld R, de Vrankrijker A, Brimicombe R, Heijerman H, van Berkhout FT, Spitoni C, Grave S, van der Ent C, Wolfs T, Willems R, Bonten M

PLoS ONE 2016; 11(6):e0157189 (doi: 10.1371/journal.pone.0157189)

RIASSUNTO

Lo studio olandese ha gli scopi di valutare se la segregazione dei pazienti per presenza di *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) riduce il tasso di acquisizione di infezione cronica del battere, se aumenta la variabilità del genotipo di Pa e se l'infezione da parte del clone olandese di Pa ST406 si associa a prognosi sfavorevole. Si tratta di uno studio osservazionale di coorte prospettico (2007-2011: n° 382) a confronto di una coorte storica (2005-2006: n° 315) e di uno studio trasversale della prevalenza di infezione e di tipizzazione dei ceppi di Pa con Multi Locus Sequence Typing (MLST) nel 2007 e 2011. Oltre che a valutare in questi due gruppi di pazienti il genotipo di Pa persistente è stata valutata la prevalenza del ceppo ST406 e di altri ceppi (altro ST). A partire dal 2006 presso i Centri FC olandesi sono state implementate le misure di segregazione che prevedevano rigide norme igieniche e la raccomandazione di evitare sia in ambiente ospedaliero che extra-ospedaliero qualsiasi tipo di contatto tra i pazienti FC.

I tassi di acquisizione d'infezione cronica da Pa erano, nei due periodi di tempo, rispettivamente 0.051 e 0.018 per anno di rischio. Il rischio relativo di acquisire un'infezione cronica durante il periodo di segregazione era 0.66 ($p=0.28$, non significativa) rispetto al periodo pre-segregazione; l'analisi per sottogruppi post hoc ha mostrato un maggior effetto, dopo l'inizio della segregazione, nel gruppo dei pazienti di età < 15 anni (HR 0.43, $p=0.04$) rispetto al gruppo dei pazienti >15 anni (HR 0.88, $p=0.85$). Il genotipo di Pa, che mostrava elevata variabilità, non ha mostrato cambiamenti dopo la segregazione, in particolare la prevalenza di ST 406 era del 15% nel 2007 e 14% nel 2011. L'infezione da clone ST406 non ha mostrato associazione con declino della funzionalità polmonare o riduzione del tempo di sopravvivenza libero da trapianto o morte.

Table 1. Patient characteristics, microbiological and genotypic characteristics of *P. aeruginosa* isolates associated with chronic infection of 411 patients at risk for acquiring chronic infection before (2005–2006) and during (2007–2011) strict segregation of CF patients.

	Patients at risk for chronic infection before segregation (2005–2006) N = 315	Patients at risk for chronic infection during segregation (2007–2011) N = 382
Age at end of follow-up (average and SD)	21.9 (SD 13.2)	18.9 (SD 14.0)
Male/female	0.55/0.45	0.54/0.46
Patient days at risk	196,881	551,490
Number of patients with acquisitions of chronic <i>P. aeruginosa</i> infection	28	28
Rate of acquisitions with <i>P. aeruginosa</i> /1000 patient days at risk	0.14	0.05
Number of patients with chronic <i>P. aeruginosa</i> acquisition and isolates genotyped * (%)	20 (71%)	18 (64%)
Number of different sequence types *	18	17
Number of patients with shared sequence types (%)*	12 (60%)	7 (38%)
Number of patients with acquisition of chronic <i>P. aeruginosa</i> ST 406 infection (%)*	3 (15%)	0 (0%)

* *P. aeruginosa* isolates were not available for genotyping from all patients with chronic acquisition. Therefore numbers are based only on all patients with genotyped isolates.

Table 3. Characteristics of patients infected with ST406 and non-ST 406 *Pseudomonas aeruginosa* genotypes.

	ST 406 (n = 40)	Other clones (n = 169)	p
Age, mean (SD)	18.9 (3.7)	25.0 (13.5)	0.005 ^a
Male, n (%)	20 (50)	91 (51)	0.92 ^b
Homozygosity <i>df508</i> , n (%)	30 (75)	98 (61)	0.10 ^b
ABPA, n (%)	3 (7.5)	34 (19)	0.08 ^b
CFRD, n (%)	9 (23)	40 (22)	0.98 ^b
Hospitalizations, median (IQR)	0 (0–1)	0 (0–1)	0.20 ^c
FEV1, mean (SD)	67.3 (27.3)	61.9 (23.5)	0.35 ^a
BMI z-score, mean (SD)	-0.5 (1.2)	-0.4 (1.1)	0.53 ^a
Pulmozyme, n (%)	18 (45)	86 (48)	0.73 ^b
Inhaled antibiotics, n (%)	32 (80)	114 (64)	0.048 ^b
Age at diagnosis, median (IQR)	0 (0–3)	0 (0–4)	0.25 ^c

^at-test^bChi²^cMann Whitney U

Abbreviations: SD = standard deviation, ABPA = Allergic bronchopulmonary aspergillosis, CFRD = cystic fibrosis related diabetes, IQR = interquartile range, FEV1 = Forced Expiratory Volume in one second.

IL COMMENTO DEL CLINICO

Lo studio tratta un tema di grande impatto clinico ma non ancora sistematicamente affrontato: l'adozione di strette misure di segregazione tra i pazienti FC riduce il tasso di acquisizione cronica di *P. aeruginosa*? E inoltre, la prevenzione dell'acquisizione dei cloni epidemici di *P. aeruginosa* si associa ad una riduzione degli outcome clinici avversi e quindi ad un miglioramento della prognosi?

Molti paesi hanno adottato negli ultimi anni misure di segregazione sempre più ristrette parallelamente all'implementazione di altri interventi (es. trattamento antibiotico più precoce e intensivo, monitoraggio clinico più frequente, screening per FC di tutti i nuovi nati), tuttavia dai pochi studi pubblicati risulta difficile estrapolare una reale quantificazione dell'effetto della segregazione sulla popolazione FC e non vi sono trial clinici randomizzati che ne valutano l'efficacia.

In questo scenario si inserisce dunque in modo estremamente interessante lo studio in analisi. Nonostante non sia un RCT e i risultati siano discordanti, la raccolta longitudinale dei dati, la larga coorte di pazienti, la completezza sia clinica che microbiologica e l'utilizzo di tecniche avanzate di genotipizzazione rappresentano sicuramente dei punti di forza.

I dati conclusivi sono però conflittuali: da un lato, successivamente alla segregazione, non sono state evidenziate nuove acquisizioni del ceppo epidemico ST406 (strettamente correlato a FC), indicando un potenziale ruolo nel prevenire la diffusione di cloni epidemici, ma con conseguenze cliniche apparentemente marginali. Dall'altro lato, solo i pazienti con meno di 15 anni hanno mostrato una riduzione significativa dell'infezione cronica da *P. aeruginosa* (dato tuttavia estrapolato da una analisi per sottogruppi post-hoc). Probabilmente se l'osservazione fosse stata più lunga o se si fossero controllate altre variabili come l'aderenza alle norme igieniche al domicilio e durante l'ospedalizzazione i risultati avrebbero potuto raggiungere la significatività statistica e/o clinica.

Da un punto di vista clinico quotidiano, seppur la negatività dei risultati apre un grosso interrogativo sulla reale necessità delle misure di segregazione oramai largamente utilizzate e strenuamente perseguite, non è tuttavia un dato sufficiente per abbandonare tali misure. Dal punto di vista invece della ricerca, l'articolo rende necessario ed urgente attuare uno studio clinico con disegno e potenza adeguata a valutare l'efficacia della segregazione e magari anche l'efficacia relativa delle diverse possibili forme o misure di segregazione (da valutare eventuale randomizzazione per Centro FC).

Silvia Tedesco e Benedetta Fabrizzi, CRR Ancona
(silvia.tedesco@ospedaliriuniti.marche.it)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Questo complicato studio osservazionale si prefiggeva più di un obiettivo. Tralasciando qui il confronto tra differenti sierotipi di *Pseudomonas* e i relativi effetti clinici, vorrei concentrarmi sullo scopo primario dello studio, che era quello di determinare **l'associazione tra la segregazione stretta e l'acquisizione della colonizzazione cronica**. In altre parole: vale la pena di praticare le misure di segregazione, per ridurre il rischio di infezione cronica da *Pseudomonas*?

A questo proposito, si legge nei metodi, "è stato utilizzato un modello di Cox a rischi proporzionali, con la segregazione come variabile tempo-dipendente e con il tempo a partire dalla nascita come scala temporale, con l'età utilizzata come covariata". Questa complicata formulazione si può tradurre nel fatto che viene studiato, con le tecniche dell'analisi della sopravvivenza (modello di Cox) il "time to event", in questo caso il tempo che passa tra la nascita di una persona e l'eventuale acquisizione cronica di *Pseudomonas* (evento studiato). La segregazione è stata introdotta in un preciso istante temporale (1/1/2007) e ovviamente per ogni soggetto allo studio corrisponde a un'età differente.



L'outcome viene studiato in due finestre temporali (prima e dopo l'introduzione delle misure di segregazione) quantificando l'insieme "pazienti x tempo" a rischio, per poter operare il confronto appunto tra quanto accadeva prima e dopo la segregazione, rispettivamente nel biennio 2005-2006 e nel quinquennio 2007-2011, e operando la correzione per l'età dei soggetti.

Complessivamente 784 pazienti erano includibili nello studio di follow-up longitudinale tra il 1 gennaio 2005 e il 31 dicembre 2011.

Sono stati però esclusi:

- 117 (15%) a causa di risultati insufficienti della cultura
- 217 in quanto già cronicamente infettati da *P. aeruginosa*, all'inizio del follow-up (1/1/2005)
- 39 infetti da specie Burkholderia o già trapiantati.

Restavano così 411 soggetti a rischio di acquisire infezione cronica da *P. aeruginosa* (l'insieme degli intermittenti e dei negativi).

La tabella mostra il tasso di acquisizione d'infezione cronica con *P. aeruginosa* (PA) (numero di nuovi eventi nel periodo / tempo x persone a rischio nel periodo):

	PRE (2005-2006)	POST (2007-2011)
<i>n</i> pazienti a rischio	315	382
giorni x paziente a rischio	196.881	551.490
nuove acquisizioni PA cronica	28	28
tasso di acquisizione PA cronica	0,14 casi ogni 1.000 gg x paz corrispondente a 51,9 casi ogni 1.000 aa x paz	0,05 casi ogni 1.000 gg x paz corrispondente a 18,5 casi ogni 1.000 aa x paz

Il rapporto degli hazard di acquisizione di infezione cronica ("hazard ratio" post- / pre-segregazione) era pari a 0,66 (IC 95% 0,2548-1,541, p = 0,28).

La successiva (posthoc) analisi per sottogruppi presenta i seguenti risultati:

- pazienti <15 anni HR = 0,43 (IC 95% 0,21-0,95 p = 0,04)
- pazienti >15 anni HR = 0,88 (IC 95% 0,23-3,34 p = 0,85).

Per meglio comprendere le complicate aggregazioni numeriche si consideri attentamente la tabella qui sotto (tratta dal materiale supplementare dell'articolo).

Anno	Pazienti a rischio (cioè senza PA cronica) al 1 gennaio	Nuovi pazienti a rischio entrati durante l'anno	N u o v e acquisizioni di PA cronica	Persi al follow-up	
2005	232	57	11	0	
2006	278	26	17	1	
2007	286	20	13	2	(trapianto polm, n=1)
2008	291	18	5	4	(trapianto polm, n=1, morte n=1)
2009	300	25	5	6	(morte, n=2)
2010	314	21	3	10	
2011	322	12	2	0	

All'inizio dello studio vi erano 232 soggetti a rischio (ancora senza infezione cronica). 315 (232+57+26) è il numero totale di soggetti che sono stati a rischio tra 1/1/2005 e il 31/12/2006, mentre 382 (286 al 1/1/2007+20+18+25+21+12) invece nel periodo post segregazione (1/1/2007-31/12/2011). La somma è ben superiore a 411, per i motivi di seguito illustrati.

Ovviamente i giorni trascorsi a rischio sono differenti per ogni paziente: ad esempio nei primi due anni, 232-11-17-1 = 203 soggetti sono stati a rischio per 2 anni pieni, mentre i nuovi entrati nel corso del periodo (57+26) e gli usciti per il verificarsi dell'evento (acquisizione cronica= 11+18=28) o per trapianto, morte o missing (1 in tutto) sono stati esposti a tale rischio per un periodo inferiore. A questo si ovvia calcolando, al denominatore del tasso di incidenza, la somma di tutti i periodi trascorsi a rischio da parte di ognuno dei soggetti considerati.

Il problema maggiore di questo studio consiste nel fatto che non vengono messi a confronto due gruppi indipendenti di pazienti, dei quali l'uno sia stato esposto alla segregazione e l'altro alla NON segregazione; ma piuttosto i soggetti sono in parte gli stessi, e restano nella coorte dal momento del loro ingresso (presenti all'inizio o entrati durante il periodo) fino alla loro uscita (dovuta a: acquisizione di PA cronica, trapianto, morte, persi di vista, o per il sopravvenire della fine del periodo di osservazione).

Più precisamente:

- 29 soggetti (usciti prima del 1/1/2007) sono stati esposti soltanto alla NON segregazione
- 96 (la somma dei nuovi entrati dopo il 1/1/2007) sono stati esposti soltanto alla segregazione
- 286 infine sono coloro che hanno saggiato entrambi le esposizioni, PRIMA la NON segregazione, POI la segregazione.

Un serio bias di selezione è dunque presente, e consiste nel fatto che la maggior parte (286) dei pazienti esposti alla segregazione (secondo periodo) avevano subito nei due anni precedenti l'esposizione alla NON segregazione. Essendone usciti indenni si può presumere che fossero i più "robusti"; venivano dunque esposti alla seconda esposizione soltanto i pazienti meno propensi all'evento, quelli che non si erano infettati cronicamente durante il primo periodo.

Questo bias porta probabilmente a una sovrastima dell'effetto della segregazione, e dunque a maggior ragione si conferma la non differenza di *Pseudomonas* cronico tra le due differenti esposizioni. Tale differenza resta da dimostrare, ma naturalmente il principio di precauzione continuerà a consigliare di evitare, ai pazienti suscettibili, inutili e potenzialmente dannosi contatti con i già infetti.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

GROWTH IN PREPUBERTAL CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS TREATED WITH IVACAFTOR

Stalvey MS, Oace J, Niknian M, Higgins MN, Tarn V, Davis J, Heltshe SL, Rowe SM

Pediatrics 2017; 139(2) (doi:10.1542/peds.2016-2522)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio è di valutare gli effetti del potenziatore ivacaftor sulla crescita di bambini in età prepubere. Vengono considerate analisi post-hoc di due trial clinici in soggetti con la mutazione G551D, il "Goal", studio osservazionale di coorte, prospettico e non controllato, e l'"Envison" studio di fase 3 randomizzato e controllato della durata di 48 settimane. La popolazione in studio consiste di 35 e 48 bambini, di età compresa tra 6 e 11 anni, arruolati nei due studi.

Considerando lo studio "Goal" lo z-score del peso e dell'altezza aumentavano significativamente di 0.1 ($p < 0.05$) e di 0.26 ($p < 0.0001$) dopo 6 mesi di terapia; la velocità di crescita aumentava significativamente solo nelle femmine dal 3° al 6° mese, mentre la velocità di crescita del peso aumentava significativamente in tutti. Considerando lo studio "Envison" lo z-score del peso ed altezza aumentava dopo 1 anno significativamente, rispetto al placebo, di 0.17 ($p < 0.001$) e 0.35 ($p < 0.001$); così pure aumentava significativamente la velocità di crescita del peso e dell'altezza, rispettivamente di 3.11 kg/anni ($p < 0.001$) e 1.08 cm/anno ($p < 0.05$), rispetto al placebo.

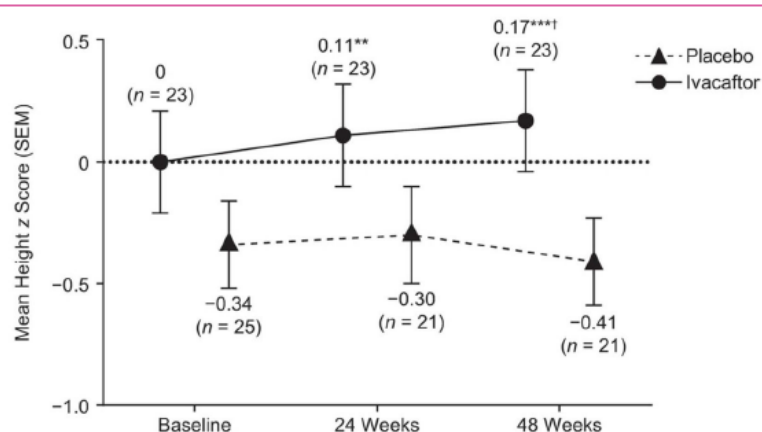


FIGURE 1.

Height z scores over time in ENVISION. ** $P < .01$ vs baseline. *** $P < .001$ vs baseline. † $P < .05$ vs placebo. SEM, standard error of mean; z score, standard deviation score.

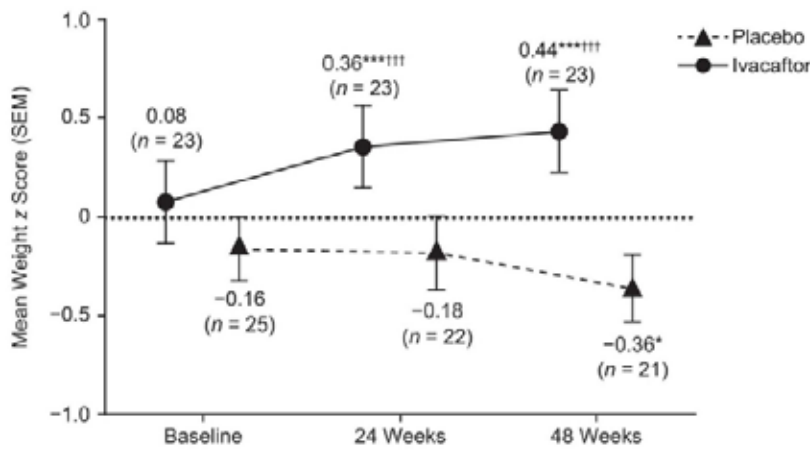


FIGURE 2. Weight z scores over time in ENVISION. * $P < .05$ vs baseline. *** $P < .001$ vs baseline. ††† $P < .001$ vs placebo. SEM, standard error of mean; z score, standard deviation score.

Weight and Height Outcomes From GOAL

Outcome	Mean (SEM)	P Value vs Baseline
Height z score		
Baseline	-0.15 (0.21)	—
3 months	-0.12 (0.21)	NS
6 months	-0.05 (0.22)	< .05
Weight z score		
Baseline	0.01 (0.20)	—
3 months	0.14 (0.19)	< .05
6 months	0.27 (0.20)	< .0001
Height GV, cm/y		
Prior to baseline	5.44 (0.31)	—
Baseline to 3 months	6.27 (0.57)	NS ^a
3 months to 6 months	7.54 (0.66)	< .01 ^a
Weight GV, kg/y		
Prior to baseline	2.61 (0.43)	—
Baseline to 6 months	7.15 (0.98)	<0.0001 ^a

^aCalculated GV was compared to mean GV prior to baseline.

GV, growth velocity; NS, not significant; SEM, standard error of mean; z score, standard deviation score.

COMMENTO DEL CLINICO

Lo studio tenta di rispondere ad un quesito di grande importanza clinica: la terapia con potenziatori del CFTR può influenzare l’andamento di crescita nei bambini FC prepuberi? In particolare, ivacaftor potrebbe avere un ruolo sui difetti staturali ed i ritardi di crescita spesso riscontrabili nei bambini con FC?

I dati disponibili in risposta a tale quesito sono scarsi, così come poco noti i possibili meccanismi alla base di una eventuale relazione tra parametri di crescita ed ivacaftor. E’ ipotizzabile l’esistenza di un difetto intrinseco nella crescita dei bambini con FC che può essere influenzato positivamente dalla modulazione della proteina CFTR, e ciò rappresenta sicuramente un interessante argomento per la ricerca futura.

Tuttavia i risultati riportati sono controversi e riferiti ad una analisi post hoc. Gli studi analizzati, infatti, non sono stati specificatamente disegnati per rispondere alla eventuale associazione tra ivacaftor e crescita lineare/velocità di crescita, né mostrano una adeguata dimensione campionaria. Un altro limite dello studio è l’utilizzo di dati di peso e altezza del Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry raccolti precedentemente

all’arruolamento nel trial. Inoltre, è difficile stimare la rilevanza clinica dei dati a causa del fatto che: 1) i dati sono stati gestiti come variabili continue e non dicotomiche (non categorizzando i pazienti in migliorati e non); 2) non è stata definita a priori una soglia di significatività clinica; 3) non è riportato in che percentuale di pazienti si ottiene una normalizzazione dei parametri di crescita.

L’articolo porta a considerare più dettagliatamente e prospetticamente i parametri di crescita ed il loro andamento nei bambini FC coinvolti in studi clinici che valutano l’effetto di potenziatori del CFTR e più in generale di regolatori del difetto di base. Per ottenere informazioni più attendibili su tale possibile relazione sarà necessario disegnare e condurre nuovi studi con maggiore dimensionamento campionario e più lungo follow-up.

Silvia Tedesco e Benedetta Fabrizzi, CRR Ancona
(silvia.tedesco@ospedaleiriuniti.marche.it)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Mi disorienta sempre un poco questo strano modo di procedere nel presentare l'efficacia di una farmaco, e cioè l'accostare due studi, già pubblicati in passato e ora rivisitati con l'occhio puntato sulla crescita staturale-ponderale; studi peraltro differenti per disegno (uno studio osservazionale - GOAL e uno sperimentale randomizzato - ENVISION). Ritengo che si dovrebbe fare una vera e propria revisione (sistematica!) di tutti gli studi, oppure meglio presentare uno studio alla volta.

Tralascerei i commenti su GOAL (studio osservazionale, 35 soggetti, confronto prima-dopo, ma senza un gruppo di controllo di non trattati) e mi concentrerei su ENVISION.

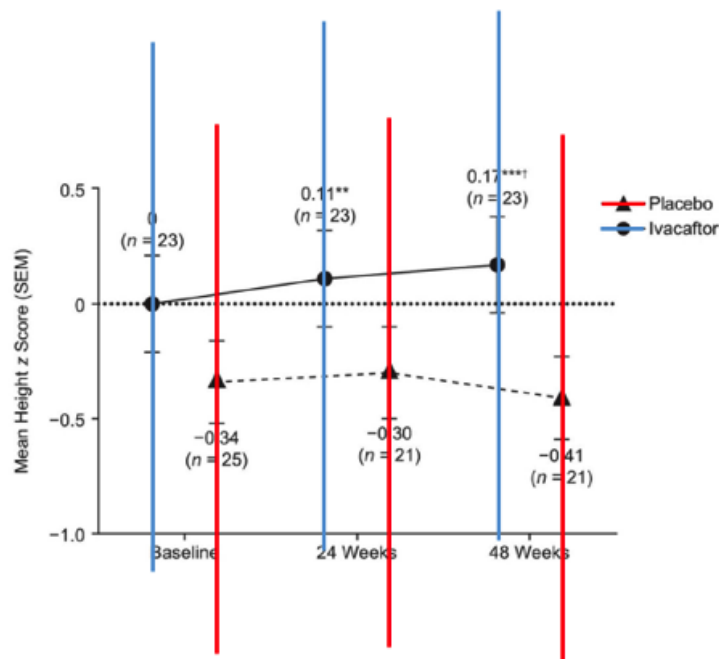
L'efficacia di ivacaftor riscontrata in questo piccolo studio randomizzato (26 soggetti per braccio di trattamento) è ormai storica e le figure delle due curve di FEV₁, trattati e non trattati, sono nella nostra mente come icona indelebile!

Analoga efficacia sembra qui potersi cogliere anche per l'effetto sulla crescita, cosa del resto prevedibile: quando il difetto di base viene corretto, tutto va meglio!

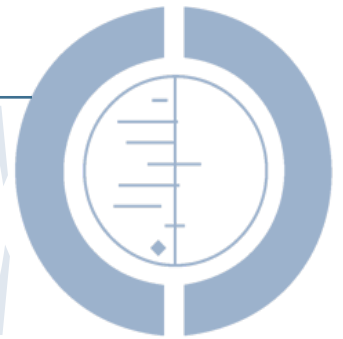
Ivacaftor pertanto conferma anche sulla crescita la sua efficacia.

Volendo cercare il proverbiale pelo nell'uovo, alcune osservazioni.

- I valori basali sembrano essere un po' a favore dei pazienti randomizzati al trattamento, che in media sono più alti di 1,3 cm, pesano 1,300 Kg in più, hanno 3,5 punti % in più di FEV₁; e soprattutto presentano una minore prevalenza di positività a Pseudomonas: 8 su 20 (40%) contro 12 su 21 (57%). Sembra che stessero già un po' meglio "prima della cura"
- Come sempre ci si concentra sulle medie, minimizzando le variazioni attorno alle medie. I grafici presentano come indice di variabilità gli errori standard. Teniamo presente che le deviazioni standard sono da moltiplicare per un fattore pari alla radice di n: in questo caso (n circa 25) di un fattore pari a 5 all'incirca. La figura che segue riporta, per i dati staturali, delle escursioni attorno alle medie grandi 5 volte quelle rappresentate dagli autori, questo ci dà una vaga idea dell'enorme variabilità individuale (e non solo di quella delle medie, rappresentata dall'errore standard). Potremmo chiederci: data una soglia predefinita di "successo clinico" quanti soggetti trattati superano questa soglia, e quanti del gruppo placebo?
- Dalla figura 3 dell'articolo, i soggetti del gruppo placebo sembrerebbero crescere di 3,340 Kg/anno e di 6 cm/anno. Come può una crescita così soddisfacente per ragazzi in età prepubere dare origine a delle curve declinanti di z-score? Certamente, in ogni caso, crescono meglio i trattati (+6,450 Kg e +7,08 cm)



Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)



Tezacaftor–Ivacaftor nei pazienti con fibrosi cistica

Parte I: Uso nei pazienti doppi eterozigoti, con una mutazione con funzionalità residua della proteina CFTR

In numeri precedenti della rivista abbiamo già commentato i trial pubblicati su farmaci potenziatori/correttori del CFTR come lumacaftor e ivacaftor. Proprio pochi giorni fa ne sono stati pubblicati altri due sul *New England Journal of Medicine* (1, 2), a cui dedicheremo questo numero e il prossimo della rivista, e i cui risultati preliminari erano già stati presentati a marzo dalla Vertex Pharmaceuticals, che ha già sottoposto alla FDA la richiesta di passare alla commercializzazione del nuovo farmaco.

I trial hanno indagato l'associazione di due farmaci: l'ivacaftor (VX-770) e il tezacaftor (VX-661). Il primo è un farmaco potenziatore, che in vitro mostra la capacità di aumentare la funzionalità di proteine CFTR mutate che mostrano attività residua, mentre da solo non riesce a restaurare l'attività di mutanti del CFTR che codificano per proteine completamente non funzionanti come la F508del. Esso in pratica agisce su proteine CFTR espresse sulla membrana cellulare ma alterate, aumentando la loro capacità di scambiare ioni sodio e cloro. Le mutazioni CFTR con funzione residua sono 25 in tutto: 3849+10KbC>T, 2789+5G->A, D110E, R352Q, D110H, A455E, 3272-26A->G, R117C, D579G, R1070W, 711+3A->G, E193K, S945L, F1074L, E56K, L206W, S977F, D1152H, P67L, F1052V, D1270N, R74W, R347H, K1060T, E138X. Il tezacaftor invece è un correttore ad ampio spettro, avendo la capacità di far muovere ed esprimere sulla superficie cellulare, e farle funzionare meglio, proteine CFTR mutate che altrimenti non verrebbero espresse e/o non funzionerebbero, quindi si presta ad un utilizzo nei pazienti FC che hanno nel loro genotipo la mutazione F508del in omozigosi o eterozigosi (associata cioè ad altra mutazione).

Lo studio di Rose et al. (1) è un trial clinico randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, di fase 3, di tipo crossover, cioè ogni gruppo di pazienti riceve prima un trattamento, ed a seguire, dopo un periodo di washout, l'altro tipo di trattamento con cui viene fatto il confronto ed il placebo. Esso ha valutato l'efficacia e la sicurezza di tezacaftor in combinazione con ivacaftor e di ivacaftor da solo su 248 pazienti FC di età ≥ 12 anni con genotipo caratterizzato da una mutazione F508del ed una mutazione associata a funzione residua della proteina CFTR, funzionalità polmonare stabile e assenza di complicanze d'organo al momento dell'arruolamento, e con FEV1 compreso tra 40% e 90% al momento dell'arruolamento. 234 (95%) hanno completato lo studio, quindi il numero di persi al follow-up è molto basso. I pazienti sono stati assegnati a ricevere tre trattamenti: tezacaftor-ivacaftor (100 mg di tezacaftor una volta/die e 150 mg di ivacaftor ogni 12h), ivacaftor in monoterapia (150 mg ogni 12h), placebo. Ognuno dei trattamenti è stato somministrato in due periodi di 8 settimane separati da 8 settimane di washout. End point primario è stata considerata la variazione assoluta in punti percentuale del FEV1 dal valore basale al valore medio delle misurazioni registrate dopo 4 e 8 settimane di intervento.

Tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor in monoterapia hanno determinato benefici significativi, comportando rispetto al placebo un aumento medio a 4 e 8 settimane di 6.8 punti assoluti in % predetto (95% CI 5.7-7.8) e 4.7 punti (95% CI 3.7-5.8), rispettivamente ($p < 0.001$ per entrambe le comparazioni) (Tabella 1). Comparando tra di loro i due gruppi dei trattati tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor in monoterapia è risultata una differenza significativa a favore del primo gruppo: 2.1 punti assoluti di % predetto (95% CI 1.2-2.9) ($p < 0.001$).

La Figura 1 mostra come già dopo 15 giorni di terapia la differenza fra tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor in monoterapia rispetto al placebo è significativa, e si mantiene tale in tutto il periodo delle 8 settimane di trattamento. I gruppi sono anche stati stratificati in base a: età $\geq 0 < 18$ anni, FEV1 $\geq 0 < 70\%$, tipo di mutazione CFTR con funzione residua (classe V da una parte e classi da II a IV dall'altra). L'analisi per i suddetti sottogruppi, e anche per altre variabili, quali genere, regione geografica, uso di altri farmaci convenzionali, colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa*, ha confermato i risultati a favore di tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor rispetto a placebo (tabella 2). Interessante da osservare che in entrambi i gruppi di pazienti trattati gli effetti sul FEV1 rispetto al placebo sono maggiori nei pazienti più giovani (< 18 anni) e in quelli con funzionalità polmonare di base più elevata, a conferma dell'opportunità di un uso precoce di tali farmaci.

End point secondario è stata considerata la qualità di vita basata sul questionario CFQ-R per il respiratory domain score. La variazione in punti a 4 e 8 settimane è risultata significativamente maggiore nei gruppi tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor rispetto a placebo, mentre tra i gruppi tezacaftor-ivacaftor e monoterapia con ivacaftor la differenza non è stata significativa (tabella 1). La percentuale di pazienti che ha avuto un aumento di almeno 4 punti del CFQ-R, considerata la soglia alla quale i pazienti FC avvertono i benefici clinici di un trattamento, è stata 65% nel gruppo tezacaftor-ivacaftor, 58% nel gruppo ivacaftor, 33% in quello placebo. Anche per gli altri end point secondari (variazione relativa percentuale del FEV1 rispetto al valore basale e variazione della concentrazione di cloro nel test del sudore) risultavano dei benefici maggiori nei gruppi trattati rispetto al placebo e nel gruppo tezacaftor-ivacaftor rispetto a quello con solo ivacaftor (Tabella 1). La tabella 3 mostra altri end point secondari che sono stati esplorati: i gruppi trattati rispetto al placebo hanno avuto un minor numero di esacerbazioni respiratorie (differenza non statisticamente significativa); a 4 e 8 settimane avevano maggiori livelli di elastasi fecale (marker di insufficienza pancreatica) e minori livelli di tripsinogeno immunoreattivo sierico (marker di danno pancreatico), calcolati come

variazione rispetto al basale (non valutata la significatività statistica di tali dati). Nessun impatto significativo è stato invece osservato sul BMI nelle 8 settimane, ma questa è una tempistica che può anche essere relativamente breve per osservare significative variazioni dello stato nutrizionale. L'incidenza di eventi avversi è stata sovrapponibile nei 3 gruppi e la maggior parte sono stati di tipo lieve o moderato (tabella 4). Nessun paziente del gruppo tezacaftor-ivacaftor ha dovuto abbandonare lo studio a causa di questi, e solo pochissimi (1%) lo hanno fatto nel gruppo ivacaftor.

Tabella 1: End point primari e secondari

Table 2. Primary and Secondary End Points.*			
End Point	Ivacaftor (N=156) vs. Placebo (N=161)	Tezacaftor-Ivacaftor (N=161) vs. Placebo (N=161)	Tezacaftor-Ivacaftor (N=161) vs. Ivacaftor (N=156)
	<i>least-squares mean difference (95% CI)</i>		
Primary end point: absolute change in percentage of predicted FEV ₁ — percentage points	4.7 (3.7 to 5.8)†	6.8 (5.7 to 7.8)†	2.1 (1.2 to 2.9)†
Key secondary end point: change in CFQ-R respiratory domain score — points	9.7 (7.2 to 12.2)†	11.1 (8.7 to 13.6)†	1.4 (-1.0 to 3.9)‡
Other secondary end points§			
Relative change in percentage of predicted FEV ₁ — %	8.1 (6.3 to 9.9)	11.4 (9.6 to 13.2)	3.3 (1.8 to 4.8)
Absolute change in sweat chloride — mmol/liter	-4.5 (-6.7 to -2.3)	-9.5 (-11.7 to -7.3)	-5.1 (-7.0 to -3.1)

* End points reflect the change from the baseline value or score to the average of the week 4 and week 8 measurements or scores in each intervention period. Numbers of patients shown are the total numbers of patients in the intervention groups in intervention periods 1 and 2.
 † P<0.001 for the between-group comparison.
 ‡ P=0.26 for the between-group comparison.
 § P=0.26 for the between-group comparison.

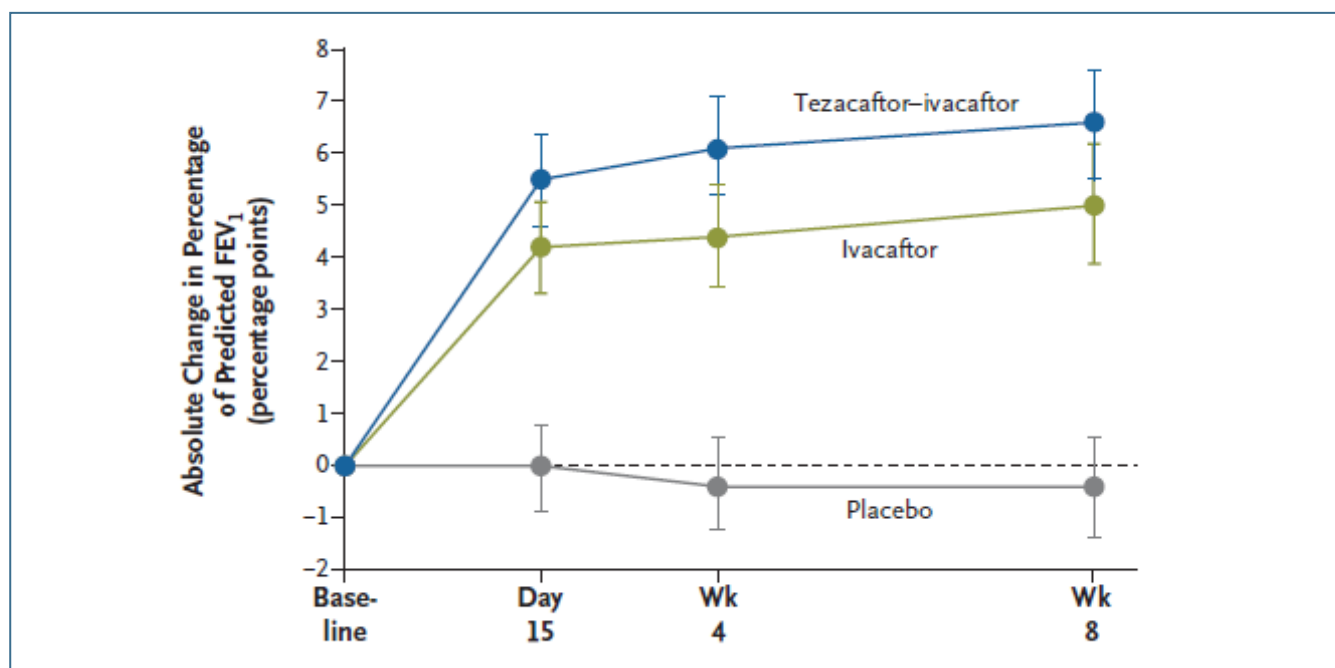


Figura 1: variazione assoluta in punti di % predetto del FEV₁ rispetto al valore basale ad ogni visita fatta a 15 giorni, 4 e 8 settimane. In tutti e 3 questi punti è statisticamente significativa la differenza fra trattamenti attivi e placebo (p<0.001) e la differenza fra gruppo tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor in monoterapia (p<0.05).

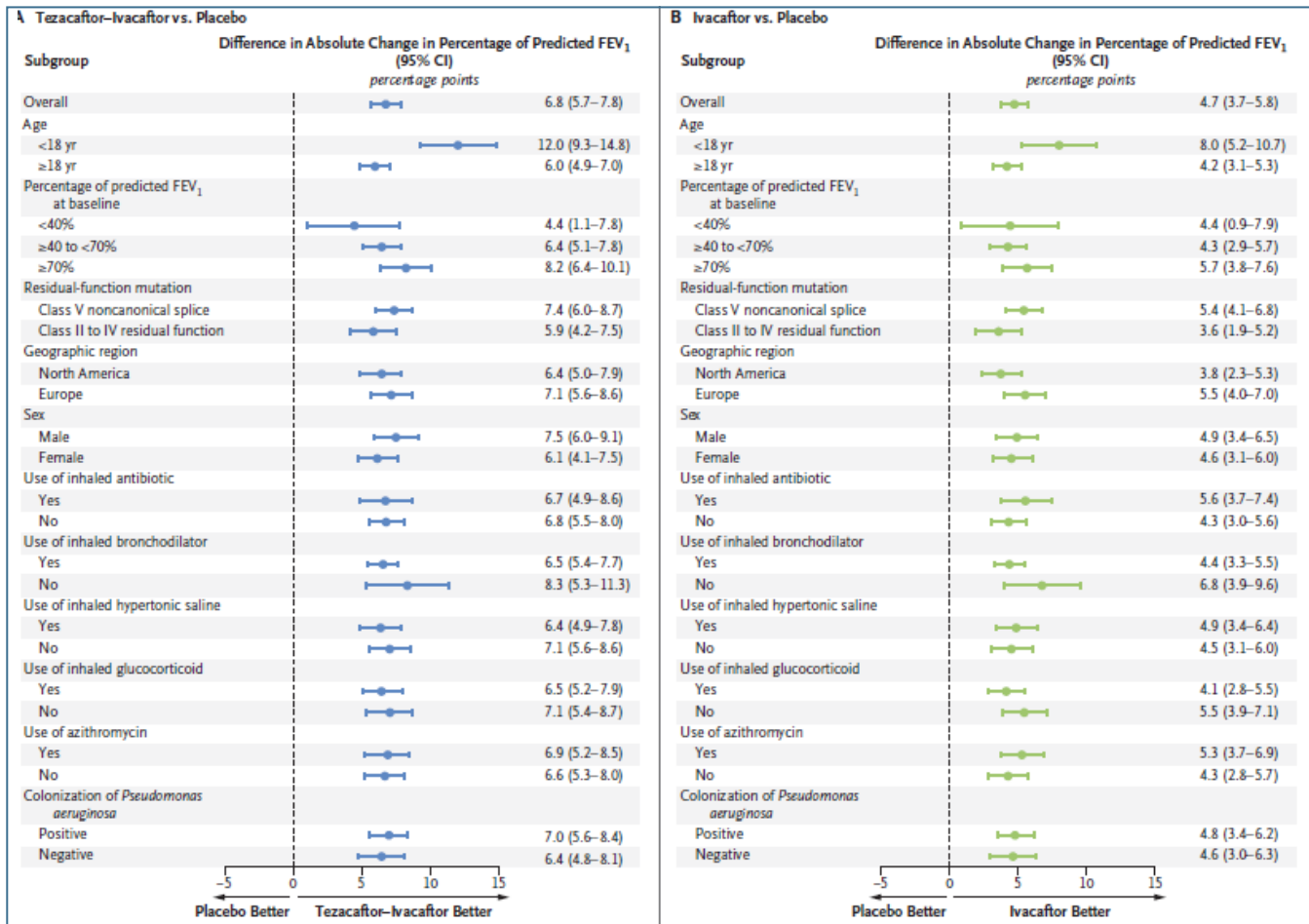


Tabella 2: analisi per sottogruppi sull'efficacia di tezacaftor-ivacaftor e ivacaftor in monoterapia vs placebo sulla variazione media in punti di % predetto del FEV₁ dal valore basale al valore medio delle misurazioni registrate dopo 4 e 8 settimane di terapia nei sottogruppi di pazienti arruolati.

End Point	Placebo (N=161)	Ivacaftor (N=156)	Tezacaftor-Ivacaftor (N=161)
Pulmonary exacerbations			
No. of events	20	9	11
Estimated event rate per yr	0.63	0.29	0.34
Rate ratio vs. placebo (95% CI)	—	0.46 (0.21 to 1.01)	0.54 (0.26 to 1.13)
Fecal elastase-1			
No. of patients with measurements	127	118	129
Absolute change from baseline value to average of wk 4 and wk 8 measurements — μg/g	-23.1±85.9	-16.1±80.6	-3.4±68.5
Immunoreactive trypsinogen			
No. of patients with measurements	146	149	150
Absolute change from baseline to wk 8 — ng/ml	-2.1±31.8	-23.2±36.4	-18.1±24.5

Tabella 3: altri end point secondari esplorati

Event	Placebo (N=162)	Ivacaftor (N=157)	Tezacaftor–Ivacaftor (N=162)
Any adverse event	126 (78)	114 (73)	117 (72)
Adverse event related to the trial regimen†	38 (23)	31 (20)	37 (23)
Maximum severity of adverse event			
Mild	63 (39)	55 (35)	58 (36)
Moderate	54 (33)	51 (32)	55 (34)
Severe	8 (5)	8 (5)	4 (2)
Life-threatening	1 (<1)‡	0	0
Grade 3 or 4 adverse event	9 (6)	8 (5)	4 (2)
Serious adverse event	14 (9)	10 (6)	8 (5)
Serious adverse event related to the trial regimen†	2 (1)	2 (1)	0
Adverse event leading to discontinuation of the trial regimen	1 (<1)§	2 (1)§	0
Adverse event leading to death	0	0	0
Adverse events occurring in ≥5% of patients in any group			
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	31 (19)	20 (13)	21 (13)
Cough	30 (19)	17 (11)	23 (14)
Fatigue	16 (10)	7 (4)	12 (7)
Hemoptysis	14 (9)	17 (11)	12 (7)
Headache	13 (8)	11 (7)	19 (12)
Pyrexia	12 (7)	2 (1)	8 (5)
Dyspnea	11 (7)	3 (2)	9 (6)
Increase in sputum production	11 (7)	12 (8)	14 (9)
Diarrhea	10 (6)	5 (3)	13 (8)
Nausea	10 (6)	3 (2)	9 (6)
Oropharyngeal pain	9 (6)	7 (4)	9 (6)
Nasal congestion	9 (6)	3 (2)	6 (4)
Nasopharyngitis	5 (3)	6 (4)	13 (8)
Increase in the blood level of creatine kinase	5 (3)	8 (5)	6 (4)

Tabella 4: eventi avversi registrati nei 3 gruppi di pazienti: placebo, ivacaftor e tezacaftor-ivacaftor

Commenti

Lo studio sembra ben condotto da un punto di vista metodologico. Il campione di pazienti arruolato (sample size) è stato adeguato per poter osservare il beneficio dei trattamenti, conferendo allo studio una potenza del 90% (ciò significa che l'analisi statistica può rilevare un beneficio con una probabilità del 90%). Già nella fase di disegno sono stati presi degli accorgimenti per limitare al massimo l'errore statistico di tipo I, ossia il rischio di ottenere dall'analisi risultati falsamente positivi, sia per gli end point primari che per i secondari. Viene fatta un'analisi secondo *intention to treat*, cioè tutti gli arruolati sono stati inclusi nell'analisi statistica, e questo è un punto di forza. Il disegno crossover e la randomizzazione riducono l'influenza sui risultati delle caratteristiche cliniche basali dei pazienti, che nel campo della FC possono essere molto variabili.

I benefici che l'associazione tezacaftor-ivacaftor ha ottenuto sulla funzionalità respiratoria ottenuti nello studio sono di notevole entità, e superano quelli ottenuti col solo potenziatore ivacaftor. Questi benefici sono stati raggiunti già dopo soli 15 giorni di trattamento (effetto precoce come quello ottenuto per altri modulatori della proteina CFTR, indagati in altri trial) e si mantengono per tutta la durata della terapia (8 settimane). L'incremento medio del FEV₁ rispetto al valore basale è pari ad oltre 6 punti in % predetto: ciò non è poco, se consideriamo che annualmente un paziente FC perde in media 2 punti di % predetto di FEV₁. È vero che in uno studio di breve durata non può essere valutato l'impatto sulla sopravvivenza, ma ottenere un aumento così significativo di un "outcome hard", strettamente correlato a quest'ultima, lascia ben sperare. A maggior ragione, se a tale effetto sulla spirometria si associa un significativo effetto migliorativo sulla qualità di vita, oggettivato da un aumento di oltre 4 punti del CFQ-R respiratory domain score.

Questi effetti sono stati ottenuti anche in sottogruppi di pazienti, in particolar modo in quelli più giovani e che hanno di base una migliore funzionalità polmonare: ciò suggerisce l'opportunità di un uso precoce di tali farmaci. Alla luce di questi dati si potrebbe pensare ad un modello che possa prevedere un uso il più possibile precoce di tezacaftor-ivacaftor nei pazienti con genotipo F508del/mutazione CFTR con funzione residua, prevedendo la sua sospensione in pazienti in cui entro breve termine non siano stati ottenuti determinati risultati sul



piano spirometrico. Quest'ultimo è comunque un aspetto da verificare con trial di più lunga durata e studi di fase IV (post-marketing), che servono anche per verificare il mantenimento nel tempo dei risultati delle prime 8 settimane e per verificare in un tempo maggiore l'impatto su altri outcome mal valutabili in sole 8 settimane, come le esacerbazioni respiratorie e lo stato nutrizionale (correlati strettamente a funzionalità polmonare e sopravvivenza).

I dati relativi alle variazioni positive indotte su elastasi fecale e tripsinogeno immunoreattivo sierico suggeriscono che la funzione pancreatica residua possa aumentare o essere preservata dalla combinazione tezacaftor-ivacaftor. Anche questo è un ulteriore elemento a supporto dell'idea di un loro uso precoce, magari anche in pazienti di età < 12 anni (da includere in prossimi trial).

La potenzialità terapeutica di tezacaftor-ivacaftor è ancor di più amplificata dalla sicurezza mostrata dal farmaco, anche se questa va valutata in tempi più lunghi e su una popolazione molto più ampia con studi di fase IV. Tezacaftor-ivacaftor ha comportato solo effetti avversi lievi o moderati e non ha comportato rischi aggiuntivi nei pazienti trattati, nessuno dei quali ha dovuto interrompere la terapia. Non sono stati registrati eventi respiratori acuti o deflessioni acute transitorie dei parametri spirometrici come invece precedentemente riportato in alcuni pazienti sottoposti a terapie modulatrici della proteina CFTR con lumacaftor, e questo rappresenterebbe un potenziale vantaggio per la combinazione tezacaftor-ivacaftor in pazienti con bassa funzionalità polmonare di base (anche questo sottogruppo di pazienti nel trial ha beneficiato del trattamento) o con iperreattività delle vie aeree.

Giuseppe Vieni, UO di Pediatria, Ravenna
(giuseppevienilibero.it)

Riferimenti bibliografici

1. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017 Nov 3. doi: 10.1056/NEJMoa1709847. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29099333
2. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017 Nov 3. doi: 10.1056/NEJMoa1709846. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29099344
3. Grasemann H. CFTR Modulator Therapy for Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017 Nov 3. doi: 10.1056/NEJMe1712335. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29099349



NOVITÀ DALLA SIFC

UN BILANCIO DEL PRIMO ANNO DI ATTIVITÀ

Il programma presentato dal Consiglio Direttivo (CD) della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC) insediatosi nel gennaio del 2017 ha perseguito nel corso del primo anno alcuni degli obiettivi proposti, quali l'implementazione della multidisciplinarietà e multiprofessionalità attivando, grazie al contributo liberale di un'azienda farmaceutica, un nuovo modello d'interazione fra Centri (progetto "sharing competence"), favorendo il confronto fra diverse esperienze e scambi culturali presso i diversi Centri di cura. I dettagli di tale iniziativa sono riportati nel sito della SIFC.

Il CD ha inoltre supportato il Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) per una migliore condivisione e validazione dei dati clinici raccolti a livello nazionale, attraverso sia la diffusione dei risultati epidemiologici aggiornati nel contesto delle attività congressuali previste nell'anno 2017 che l'implementazione di nuove proposte metodologiche (software), mediante un corso teorico-pratico dedicato e l'aggiornamento della piattaforma RIFC.

Sono state inoltre attivate tutte le iniziative atte ad incentivare e sostenere l'accreditamento dei Centri, in accordo con il programma della Commissione Accreditamento, in collaborazione con la Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC).

Il sostegno al programma dei trapianti d'organo in Italia, dalla logistica alla sinergia fra centri FC e Centri trapianto, con uno sguardo attento alle nuove opportunità metodologiche quali il ricondizionamento degli organi, si è tradotto in un importante e costante contributo di specialisti invitati in qualità di relatori ai lavori congressuali 2017 della SIFC.

La SIFC è stata fortemente impegnata, nel corso degli ultimi mesi dell'anno 2017, per la modifica delle norme statutarie vigenti dopo la pubblicazione del decreto ministeriale del 2 Agosto 2017 del Ministero della Salute. Sulla base di tale decreto tutte le società scientifiche sono tenute a presentare istanza di iscrizione per essere inserite nell'elenco delle società scientifiche e delle associazioni tecnico scientifiche delle professioni sanitarie. Il procedimento della presentazione dell'istanza, avvalendosi di appositi moduli, è stato completato dopo le revisioni statutarie approvate dai soci in sede assembleare in occasione del XIII Congresso Nazionale, in conformità ai requisiti previsti dal DM 2 agosto 2017.

Il consolidamento di collaborazioni con altre società scientifiche attinenti le specialità della Fibrosi Cistica (FC) e con LIFC per rafforzare le sinergie volte a garantire il rispetto delle esigenze del malato e delle loro famiglie trova riscontro nei contenuti scientifici del XIII Congresso Nazionale della SIFC tenutosi a Napoli dal 23 al 25 Novembre 2017. Il programma scientifico, principalmente centrato sul confronto nelle multidisciplinarietà, ha affrontato importanti tematiche quali l'individuazione dei fattori in grado di influire sul miglioramento della qualità e della durata di vita dei pazienti, attraverso l'analisi degli effetti dell'alimentazione e di particolari nutrienti nei primi anni di vita fino alla formulazione di proposte di modelli organizzativi di transizione adeguati all'età adulta. In questo percorso, particolare attenzione è stata dedicata alle novità in tema di trapianto, microbiologia, nuove terapie, grazie anche al prezioso supporto dei giovani che per la prima volta si sono cimentati nella conduzione di una sessione congressuale con risultati entusiasmanti, giovani ai quali guardiamo con fiducia per contribuire nel futuro al mantenimento dei successi raggiunti in ambito FC in Italia.

La disponibilità di SIFC a discutere e condividere con la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica ogni iniziativa orientata al consolidamento della ricerca e della formazione in Italia si tradurrà nello sviluppo di un programma scientifico volto a facilitare l'interazione fra ricerca biologica e ricerca clinica che sarà oggetto del prossimo Meeting di Primavera della SIFC.

Tutte le attività della Società nel corso dell'anno 2017 sono state puntualmente aggiornate attraverso gli strumenti telematici disponibili (Home Page Sito SIFC e/o Newsletters).

Valeria Raia
Presidente SIFC



IN QUESTO NUMERO DELLA RUBRICA PRESENTIAMO SITI O PAGINE WEB CHE DANNO VOCE AI PAZIENTI ED AI LORO FAMILIARI IN QUESTIONI RIGUARDANTI LA RICERCA CLINICA IN FC.

<http://www.jla.nihr.ac.uk/priority-setting-partnerships/cystic-fibrosis/top-10-priorities.htm>

The screenshot shows the James Lind Alliance website. At the top left is the logo for James Lind Alliance, featuring a portrait of James Lind. Below the logo is the text 'Priority Setting Partnerships'. A navigation menu includes links for Home, About the JLA, The PSPs, Top 10s, JLA Guidebook, News and Publications, Making a difference, and Have your say. The current page is 'Cystic Fibrosis Top 10'. The main content lists 10 research priorities for Cystic Fibrosis, such as 'What are the effective ways of simplifying the treatment burden of people with Cystic Fibrosis?'. To the right, there is a 'Mailing list' sign-up section, a 'JLA on Twitter' section showing a tweet from @LindAlliance, and a 'Share this page' section with social media icons. At the bottom right, the NHS National Institute for Health Research logo is visible, along with a note that the JLA infrastructure is funded by the NIHR.

In U.K. il National Institute for Health Research (NIHR) promuove la collaborazione fra pazienti, clinici e ricercatori attraverso la “James Lind Alliance”, la cui vision è molto chiara e non necessita ulteriori commenti: “The idea of bringing together clinicians, patients and carers to discuss research priorities seems obvious – why shouldn’t all those affected have a chance to jointly discuss frustrations about the things we don’t know, and aspirations for the future?”

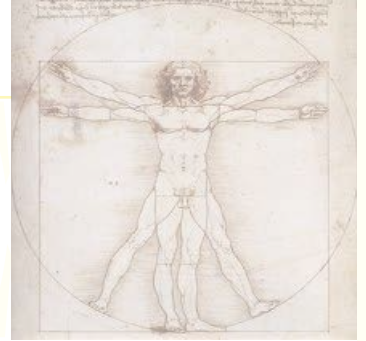
<https://www.cff.org/Get-Involved/Community/Contribute-to-Our-Research/>

The screenshot shows the Cystic Fibrosis Foundation website. At the top left is the CFF logo. The navigation menu includes 'About Us', 'News', 'Blog', 'Chapters', and a search bar. Below this is a secondary menu with 'WHAT IS CF?', 'LIFE WITH CF', 'CARE', 'ASSISTANCE SERVICES', 'RESEARCH', 'GET INVOLVED', and a blue 'DONATE' button. The main heading is 'Contribute to Our Research'. The introductory text states: 'The Insight CF Registry Research Project gathers questions from the cystic fibrosis community and uses data in the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry to answer them.' Below this are social sharing icons and a 'Print' icon. The main content area has three columns: a primary text column, a 'DOWNLOADS' sidebar with links to 'Information in the CF Patient Registry' (516 KB) and 'How Questions Are Reviewed' (505 KB), and a 'RELATED TOPICS' sidebar with links to 'PATIENT REGISTRY', 'VOTE FOR THE QUESTIONS YOU WANT ANSWERED BY THE PATIENT REGISTRY', and 'TURN YOUR CURIOSITY INTO A CF RESEARCH PROJECT'. At the bottom of the sidebar is a 'FOLLOW US ON' section with icons for Facebook, Twitter, YouTube, Instagram, and Email.

Anche la CF Foundation coinvolge la comunità dei pazienti, nel contempo valorizzando le potenzialità del Registro, cui essi “donano” i propri dati.



MEDICINA, CULTURA ED ARTE



IL PROGETTO GENOMA UMANO, LA VITA SINTETICA E LA LONGEVITÀ: CRAIG J. VENTER, L'ESTABLISHMENT ACCADEMICO E IL DNA

Che ne sarà della vita sulla Terra quando la specie umana non ci sarà più? Ci saranno solo automi o ci sarà una vita artificiale (sintetica) in cui i geni non saranno più come quelli che oggi istruiscono le nostre cellule a compiere le loro funzioni? E sarà una vita sintetica le cui fondamenta sono state poste ai nostri giorni? Possono le sequenze del nostro DNA predire se avremo delle malattie? È possibile stabilire in modo abbastanza esatto il modo in cui moriremo e quando, da quanto "scritto" nel nostro genoma? In definitiva, può lo studio del solo DNA informarci su chi siamo, come ci comportiamo e come finiremo la nostra vita su questa terra?

Ci porremmo tutte queste domande se pensassimo a ciò che lo scienziato-manager Craig J. Venter sta creando tra la fine del XX secolo e lo scorcio iniziale di questo secolo.

Il Progetto Genoma Umano

Venter è conosciuto soprattutto per l'impresa di aver sequenziato per primo un genoma umano (con la sua società Celera Genomics), insoddisfatto del ritardo con cui il consorzio pubblico internazionale stava portando avanti il cosiddetto "Human Genome Project" (HGP). Un importante promotore dello HGP era il Dipartimento dell'Energia americano. Venter è un *habitué* nel far alterare l'*establishment*, non importa quale sia, e il sentimento è reciproco. Il suo *exploit* nel sequenziamento del genoma umano è stato uno dei più importanti risultati scientifici del XX secolo, eppure non gli è stato mai assegnato il premio Nobel. L'accademia vede Venter come qualcuno più interessato al profitto che alla scienza.¹

Venter, dapprima professore alla State University of New York at Buffalo dal 1976, nel 1984 si trasferisce ai National Institutes of Health (NIH). Qui i temi che caratterizzeranno la sua carriera cominciano a definirsi: produttività, un'avidità abbastanza evidente, il conflitto tra la scienza pura e il guadagno che se ne può ottenere dallo sviluppo industriale. Usando una nuova tecnologia, egli scoprì migliaia di geni umani. Gli NIH presero una decisione senza precedenti, patentando i nuovi geni con il suo nome, con l'immediato biasimo dei colleghi, che accusarono Venter appunto di avidità. Il premio Nobel James Watson disse che era "scioccato" e, nel 1992, per il disaccordo sui brevetti con il suo superiore

fu costretto a dare le dimissioni come direttore del National Center for Human Genome Research che avrebbe dovuto guidare l'HPG. Venter, a sua volta, dichiarò che egli era sempre stato contro le patenti a suo nome ma che gli NIH avevano proceduto comunque.

Frustrato da tanta risonanza negativa, egli fondò un Istituto non-profit con alla base il modello di ottenere fondi a rischio da finanziatori con capitali "venture", ma che andò male per un problema relativo allo pubblicizzazione dei dati. Ma nel 1995, il Venter Institute ottenne il primo di risultati importanti in campo genomico: il sequenziamento del primo genoma di batterio, l'*Haemophilus influenzae*.² Tutto era nato dall'incontro con Hamilton Smith, premio Nobel per la Medicina³, ad una conferenza in Spagna nel 1993. Prefigurando la gara che ci sarebbe stata sull'HPG, Venter e Smith batterono l'accademia su progetti simili di molti mesi.

Questi risultati spinsero la Perkin-Elmer, una *company* di apparecchiature di laboratorio, impegnata nel sequenziare il DNA, ad avvicinare Venter. Se egli poteva sequenziare un genoma batterico, perché non usare le nuove macchine della *company* per sequenziare un genoma umano? Venter non poteva negarsi questa possibilità e fondò la Celera Genomics nel 1998. La quale, non solo riuscì a sorpassare l'HPG di 3 miliardi di dollari, ma mappò anche i genomi del moscerino della frutta e del topo, due importanti modelli animali nella ricerca genetica⁴. Questi risultati ottenuti da Venter irretirono

1. Le notizie che riguardano le imprese affaristiche di Venter sono tratte da Herper M., *Craig Venter Mapped The Genome. Now He's Trying To Decode Death*, in "Forbes", 21.02.17. Disponibile al sito: <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2017/02/21/can-craig-venter-cheat-death/#2343f0721645>. Ultimo accesso: 15 novembre 2017.
2. Fleischmann R.D. et al., *Whole-genome random sequencing and assembly of Haemophilus influenzae Rd*, *Science*, vol. 269, p. 496-512, 1995. Il primo genoma ad essere sequenziato in assoluto è stato quello del fago ϕ X174 (Sanger F. et al., *Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA*, *Nature*, vol. 265, p. 687-695, 1977).
3. Il Premio Nobel per la Medicina fu attribuito a Smith nel 1978 per la scoperta degli enzimi di restrizione di tipo II, insieme a Werner Arber e Daniel Nathans.
4. Adams M.D. et al., *The genome sequence of Drosophila melanogaster*, *Science*, vol. 287, p. 2185-95, 2000. La sequenza del genoma del topo è stata annunciata da Celera nel 2001 ma non è stata mai pubblicata ed è stata resa disponibile solo dietro pagamento (cfr. Marshall E., *Celera Sequences Mouse Genome*, *Science*, 27.04.01. Disponibile al sito: <http://www.sciencemag.org/news/2001/04/celera-sequences-mouse-genome>). Il consorzio pubblico ha invece pubblicato la sua sequenza un anno dopo (Waterston R.H. et al., *Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome*, *Nature*, vol. 420, p. 520-62, 2002).

gli scienziati di tutto il mondo, inorriditi che tale ricerca era stata guidata dal profitto piuttosto che dalla ricerca della conoscenza. In quel tempo, a quanto si dice, James Venter si infuriò così tanto da paragonare Venter a Hitler, e chiedendo ai colleghi dell'*establishment* chi di loro sarebbe voluto essere un Chamberlain o Churchill. E comunque questa pressione incitò talmente la competizione, sia alla Celera che nel consorzio pubblico, il quale migliorò i suoi metodi ed accelerò la sua ricerca. Tale competizione portò all'annuncio congiunto di aver mappato un intero genoma umano alla Casa Bianca il 26 giugno del 2000, un risultato che i nostri pronipoti leggeranno sui loro libri di storia.

Nell'era dell'*e-commerce*, Celera prese il volo, ottenendo 855 milioni di dollari in una offerta di azioni del febbraio 2000 e raggiungendo il capitale di mercato di 855 milioni di dollari proprio prima che il mercato iniziasse a collassare a marzo. Il pacchetto azionario di Venter in breve sorpassò i 700 milioni di dollari. Egli disse di aver devoluto metà dei suoi utili al suo Istituto no-profit, che in seguito vendette per metà, con un ricavo netto di 150 milioni di dollari, che serviranno a finanziare i suoi progetti a venire.

Da allora Venter non si è più fermato, in maniera letterale per certi versi. Nel 2004 intraprese un viaggio intorno al globo col suo yacht *Sorecer II* per mappare i geni della maggior parte delle specie microbiche esistenti nel mare. Nel marzo di quell'anno annunciò che aveva scoperto almeno 1800 nuove specie e più di 1,2 milioni di nuovi geni nel mar dei Sargassi. Conservativamente parlando, tale cifra raddoppiava il numero di geni precedentemente conosciuti in tutte le specie della Terra⁵. Il viaggio di Venter fu ideato per ripercorrere quello di Charles Darwin sulla *H.S.M. Beagle* del 1831, durante il quale lo scienziato pose le basi per la sua teoria dell'evoluzione⁶.

La vita sintetica

Il sogno di comprendere la vita abbastanza bene da crearla, partendo da materiale inanimato, suona come *Frankenstein*, ma anche in questo campo Venter sta stabilendo delle pietre miliari. Nel 2010, il suo gruppo di ricerca, inclusi il suo guru scientifico Hamilton Smith e il biologo sintetico Daniel Gibson, crearono un nuovo genoma a partire da sequenze del batterio *Mycoplasma mycoides*, ricreate prima nel computer e poi sintetizzate mediante tecniche di biologia molecolare in vivo in una cellula di lievito ed infine introdotte in un altro batterio, *Mycoplasma capricolum*, che era stato privato del proprio cromosoma. Questo approccio ha permesso di isolare 901 geni, di cui 381 indispensabili alla vita, codificati da 1.078.809 paia di basi, e di ottenere il *Mycoplasma laboratorium* (JCVI-syn1.0)⁷. Il bello è che il nuovo genoma conteneva delle sequenze nucleotidiche, chiamate "watermark", utilizzate per distinguere in seguito il batterio sintetico da quelli naturali, e che comprendevano i nomi di 46 ricercatori coinvolti nel progetto e citazioni da James Joyce e dai fisici Richard Feynman and J. Robert Oppenheimer. Inoltre, sembra che una sequenza contenesse una URL che, chiunque decifri il codice, può inviare con una email⁸. Dopodiché ci sono voluti sei anni per ottenere il "genoma minimo" finale, ovvero 473 geni, pari a 531.409 paia di basi. Il risultante microorganismo (JCVI-syn3.0, sotto riportato in una fotografia al microscopio elettronico a scansione) ritiene geni coinvolti in processi cellulari chiave come la trascrizione e la traduzione, ma contiene anche 149 geni di funzione ignota⁹. Ad oggi, JCVI-syn3.0 è l'organismo con il genoma più piccolo capace di vivere e crescere in un *medium* di laboratorio. Giusto per paragone, il batterio Gram-negativo *Escherichia coli* contiene dai 4.000 ai 5.000 geni, mentre l'uomo ne ha approssimativamente 20.000 e il

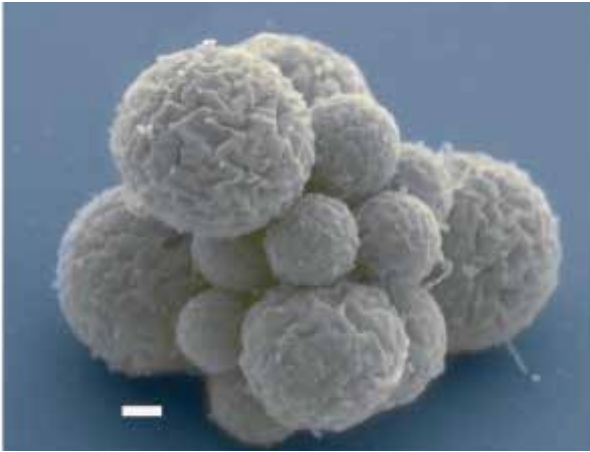
moscerino della frutta (*Drosophila melanogaster*) circa 26.000. Come sappiamo dall'HPG e da progetti simili su altre specie, la complessità non è correlata al numero di geni. Ritornando a JCVI-syn3.0, il 31% di geni a funzione ignota (149 su 473) getta un'altra sfida al novello Darwin e a tutti coloro che si vogliono impegnare sulla comprensione dei meccanismi dell'evoluzione: siamo cioè di fronte a funzioni nuove e non conosciute che sono essenziali per la vita. Un'altra linea speculativa potrebbe essere quella di aggiungere ora al JCVI-syn3.0 un gene alla volta per ricapitolare l'evoluzione,



5. Shreeve J., Craig Venter's Epic Voyage to Redefine the Origin of the Species, in "Wired", 08.01.04. Disponibile al sito: <https://www.wired.com/2004/08/venter/>. Ultimo accesso: 15 novembre 2017.
6. La mappa presentata è di Jack Molloy per "Forbes", op. cit.
7. Gibson D.J. et al., Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome, *Science*, 20 May 2010, doi: 10.1126/science.1190719. Disponibile al sito: www.sciencexpress.org.
8. I "watermark" apparentemente dicono: "TO LIVE, TO ERR, TO FALL, TO TRIUMPH, TO RECREATE LIFE OUT OF LIFE.", da *A Portrait of the Artist as a Young Man* di James Joyce; "SEE THINGS NOT AS THEY ARE, BUT AS THEY MIGHT BE.", una citazione dalla biografia di Oppenheimer, *American Prometheus*; "WHAT I CANNOT BUILD, I CANNOT UNDERSTAND.", da Richard Feynman. Citati da "The Christian Science Monitor" <https://www.csmonitor.com/Science/2010/0521/J.-Craig-Venter-Institute-creates-first-synthetic-life-formm>. Ultimo accesso 12 novembre 2017.
9. Hutchinson C.A. III et al., Design and synthesis of a minimal bacterial genome, *Science*, vol. 351, p. aad6253, 2016.



un'idea che, pare, sarà perseguita proprio da Venter¹⁰.



La longevità umana

E infine Venter, dopo queste “imprese”, ha intrapreso un progetto sulla diversità umana, il cosiddetto “Human Longevity” che fa paura agli scienziati e produce miliardi di dollari nella sua esecuzione, ma soprattutto scuote alle fondamenta un argomento di cui il 100% degli *Homo sapiens* è interessato profondamente: come e quando ognuno di noi morirà. Con lo “Human Longevity”, Venter spera di risolvere il problema che ha limitato sostanzialmente l'efficacia di Celera e dello HGP. Tali studi hanno prodotto una sequenza di DNA “media”. Mentre ciò è incredibilmente importante per un libro di testo scientifico, per gli individui sono le differenze ad essere importanti, cioè come i geni di una determinata persona sono differenti da quelli di un'altra, portando a differenti nasi e bocche, differente colore degli occhi e, sì, anche a differenti malattie.

Venter crede che, grazie alle nuove tecnologie di sequenziamento, egli può generare i dati che determinano queste differenze. Alla sede di Celera, Venter mostrava con orgoglio le stanze (occupanti una superficie di 25.000 metri quadri) colme di macchine sequenziatrici. Oggi, un solo moderno sequenziatore da bancone è potente tanto quanto migliaia di queste macchine e può mappare il genoma di una persona nel giro di giorni e per circa 1000 dollari. E Illumina, la *company* di San Diego che costruisce i sequenziatori da bancone, è uno dei principali investitori nello “Human Longevity”. Venter ha già ottenuto 300 milioni di dollari dagli investitori, tra i quali Celgene e GE Ventures, con cui sta cercando di ottenere dal DNA quelle informazioni che ha contribuito a “tradurre” in modo da allontanare la morte per anni se non per decenni.

In questo progetto è stato inizialmente sequenziato il DNA di 40.000 individui che avevano partecipato a studi clinici per le industrie farmaceutiche Roche e AstraZeneca. In tale fase, il progetto ha portato alla scoperta di varianti geniche che possono essere trovate nelle persone giovani ma non in quelle più vecchie. La comprensione di cosa fanno questi geni potrebbe essere la svolta che trasformerebbe il sequenziamento genico in un'indagine salva-vita.

Eppure Venter ha voluto allargare lo studio a molti più

individui rispetto a quelli ottenibili da un trial clinico. E qui torniamo agli affari. Al giorno d'oggi, Venter fa pagare 25.000 dollari per un check-up approfondito che comprende esami del DNA ottenuto da sangue e feci, un test cognitivo, esami ecodoppler e TAC del cuore e due risonanze magnetiche. Al momento, quasi 500 persone hanno aderito al cosiddetto “Health Nucleus” del programma “Human Longevity”, e Venter spera di reclutarne 2000 all'anno già da quest'anno: ciò dovrebbe generare un ricavo di 50 milioni di dollari. Ci sarà mercato per la promessa della salute come un servizio di lusso definitivo?

I medici non approvano questo approccio. Si pensi ad uno studio recente che ha usato la TAC per lo screening del cancro del polmone: circa il 60% dei pazienti ha necessitato dei test di follow-up mentre solo l'1.5% aveva un cancro¹¹. È la vecchia storia dei falsi positivi, che porterebbe i sistemi sanitari a protrarre per decenni i test con una notevole ricaduta economica e sulla salute di questi individui. Secondo molti questo approccio è ricerca, non medicina, e quindi induce false speranze. Venter, d'altro canto, è convinto che i test di screening precoce producono troppi pochi dati. Egli stesso è l'evidenza di quanto dice. Il sequenziamento del suo genoma ha fatto credere che il suo rischio per molti tipi di cancro era basso. Ma dopo ebbe un cancro alla prostata. In maniera retrospettiva, forse se n'è capito il motivo. Nel genoma di Venter si era scoperto che egli rispondeva molto agli androgeni a causa di una ripetizione nucleotidica nel recettore per il testosterone. Se un uomo ha 22 di queste sequenze ripetute, il recettore è meno efficiente e questo potrebbe ridurre la crescita del cancro alla prostata, dipendente dai livelli di testosterone. Venter ha solo 6 di queste sequenze, quindi un recettore molto efficiente. Quando scoprì di avere livelli bassi di testosterone, ne assunse in dosi farmacologiche e ciò potrebbe aver creato una condizione di crescita neoplastica nella sua prostata. Ecco uno dei rischi dell'“Health Nucleus” da 25.000 dollari. Circa il 40% dei pazienti esaminati ha trovato di avere qualcosa di serio dal punto di vista medico. Alcuni, come Hamilton Smith hanno scoperto di avere un cancro del polmone che, molto probabilmente, lo avrebbe ucciso se scoperto solo qualche settimana più tardi. Comunque, nella maggior parte dei pazienti reclutati nello “Human Longevity” i risultati non sono così chiari. Eppure molti si stanno sottoponendo alla procedura di Venter in quanto sapere qualcosa su stessi con questa precisione è seducente. A parte il guadagno, forse queste indagini porteranno finalmente Venter a fornire un aiuto all'umanità sulla base delle promesse del genoma.

L'ultima “trovata” di Venter è ora quella di predire alcuni tratti somatici a partire dalle sequenze genetiche. Sempre usando i dati dello “Human Longevity”, e partendo dai genomi di 1061 individui di differente età ed etnia, Venter ha costruito un modello statistico con cui mettere in relazione le tante piccole differenze di sequenza nucleotidica con l'età, il sesso, il peso, il colore della pelle e degli occhi, la voce ed i tratti del volto umano. Messo alla prova su 10 persone ad etnia mista, il modello ha previsto, sulla base di una sequenza genomica, che dovrebbe essere unica, la foto giusta nel 75%

10. Anonimo, *New Evolution Nightmare for Craig Venter*, 21.04.16. Accessibile al sito: <http://www.darwinthenandnow.com/2016/04/new-evolution-nightmare-craig-venter/>. Ultimo accesso: 12 novembre 2017.

11. Kinsinger L.S. et al., *Implementation of Lung Cancer Screening in the Veterans Health Administration*, *JAMA Intern. Med.*, vol. 177, p. 399-406, 2017. Si veda anche Young K., *Lung Cancer Screening in Real World Has High False-Positive Rate*, *NEJM Journal Watch*, 31.01.17. Disponibile al sito: <https://www.jwatch.org/fw/112499/2017/01/31/lung-cancer-screening-real-world-has-high-false-positive>. Ultimo accesso: 18 novembre 2017.

dei casi¹². Testato invece su 10 persone tutte della stessa etnia, o americana di origine Africana o europea, i ricercatori sono riusciti ad identificare la persona solo nel 50% dei casi. Con questo studio controverso, Venter ha quindi dimostrato che in qualsiasi banca dati pubblica non esiste una vera e propria deidentificazione, ponendo dei problemi seri sulla privacy. Eppure, le ricadute, se ci pensiamo, sono molteplici, ad esempio nella medicina forense. Il DNA recuperato dalla scena di un crimine da una traccia di sangue potrebbe essere usato per rivelare i tratti fisici di un sospettato e potenzialmente facilitare la sua identificazione. La tecnica della fenotipizzazione del DNA (ovvero l'estrazione delle caratteristiche fisiche a partire dal DNA), comunque, esiste già, ma l'originalità dell'approccio di Venter è di utilizzare un algoritmo che integra singoli modelli predittivi in modo da utilizzare i dati di sequenziamento profondo del DNA ad alta accuratezza. Altri scienziati hanno criticato il modello di Venter, poiché il modello si basa soprattutto sul sesso e sulla ascendenza genomica, quindi predicendo un viso generico di "uomo bianco" piuttosto che le caratteristiche del volto di un singolo individuo¹³. Se guardiamo alle interpretazioni neurobiologiche dell'arte, incredibilmente ciò non appare del tutto scorretto. La ritrattistica è una parte importante della storia dell'arte e appare come se alcuni pittori abbiano voluto rappresentare più uno stato d'animo piuttosto che una particolare persona, come ci dice Semir Zeki a proposito del *Ritratto di uomo* di Tiziano (a Londra alla National Gallery): «Si tratta di un grande ritratto non per la somiglianza con un [...] individuo, ma perché ha fissato l'aspetto essenziale di disdegno e arroganza conservati nel cervello, l'idea platonica o il concetto hegeliano che, trasposti su qualunque volto, trasmetteranno la stessa configurazione psicologica. Esso non fornisce delle informazioni solo su quella particolare persona ma su tutte le persone con caratteristiche simili. Ancora di più, le caratteristiche così dipinte sono quelle costanti che indicano sempre un certo tipo di personalità»¹⁴. Queste caratteristiche, che sono di sdegno e arroganza in questo particolare caso, potrebbero derivare dal DNA? Ma

forse qui ci stiamo spingendo un po' oltre, ancora forse più lontano di quel che vorrebbe dire Venter.



Ma potrebbe esserci il rischio che anche questa volta Venter si sia lasciato prendere la mano dall'avidità? Secondo un coautore della ricerca, che poi ha cambiato laboratorio, non solo Venter avrebbe presentato i dati in modo distorto, ma ha suggerito un possibile conflitto d'interessi: la società Human Longevity vorrebbe creare la banca dati di informazione genetica umana più grande al mondo e restringere la circolazione di questi dati, a meno che non ci sia un lauto pagamento¹⁵. Lo scienziato e l'imprenditore non si smentiscono.

Massimo Conese, Università di Foggia
 massimo.conese@unifg.it

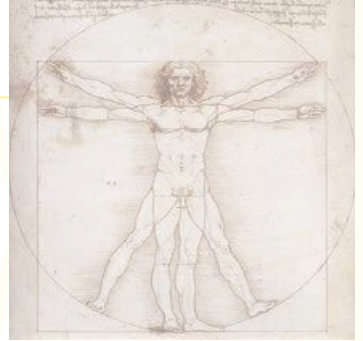
12. Lippert C. et al., Identification of individuals by trait prediction using whole-genome sequencing data, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 114, p. 10166-10171, 2017.

13. Bennett C., Two Sides of Craig Venter's Facial Prediction Study, *Genetic Engineering and Biotechnology News*, 12.09.17. Accssibile al sito: https://www.genengnews.com/gen-exclusives/two-sides-of-craig-venter-s-facial-prediction-study/77900978/?utm_medium=newsletter&utm_source=gen+daily+news+highlights&utm_content=02&utm_campaign=gen+daily+news+highlights_20170912. Ultimo accesso: 18 novembre 2017.

14. Zeki S., *La visione dall'interno. Arte e cervello*, Bollati Boringhieri, Torino 2003 e 2007, p. 199.

15. G. Sabato, *Polemiche genomiche*, *Le Scienze*, n. 591, p. 25, 2017.

MEDICINA, CULTURA ED ARTE



MEDICINA E SALUTE IN MONTAGNA

Di Annalisa Cogo, Seconda edizione, Hoepli

Intervista ad Annalisa Cogo

La presentazione di questa seconda edizione ha usato poche righe per ricordarci i tanti aspetti della salire in montagna, della fisiologia e fisiopatologia applicata che rendono questo testo affascinante e coinvolgente come un racconto, "Il volume affronta tutti i più importanti argomenti riguardanti la salute in montagna: - le caratteristiche del clima di montagna e le risposte dell'organismo alle mutate condizioni ambientali. Le differenze nella capacità di esercizio tra la bassa e l'alta quota. Il mal di montagna e altre patologie legate all'ambiente. La preparazione, l'allenamento e l'alimentazione. La possibilità per persone con patologie croniche di andare in montagna. Gli accorgimenti necessari per far vivere bene la montagna ai bambini."

Parlarne con l'autrice è stata però occasione per entrare in maniera semplice dentro conoscenze e concetti complessi, illuminati dalla passione scientifica e dall'amore per la montagna. Annalisa Cogo, docente universitaria ed alpinista, è pneumologa, e professore associato di Metodi e Didattiche dell'Attività Motoria presso l'Università di Ferrara. È stata presidente (ed è l'attuale delegata italiana presso la Società Internazionale) della Società Italiana di Medicina di Montagna e della Società Italiana di Pneumologia dello Sport, ha partecipato a numerose spedizioni scientifico-alpinistiche e da anni collabora con l'Associazione Ev-K²-CNR, per la quale coordina le ricerche in Area Medica.

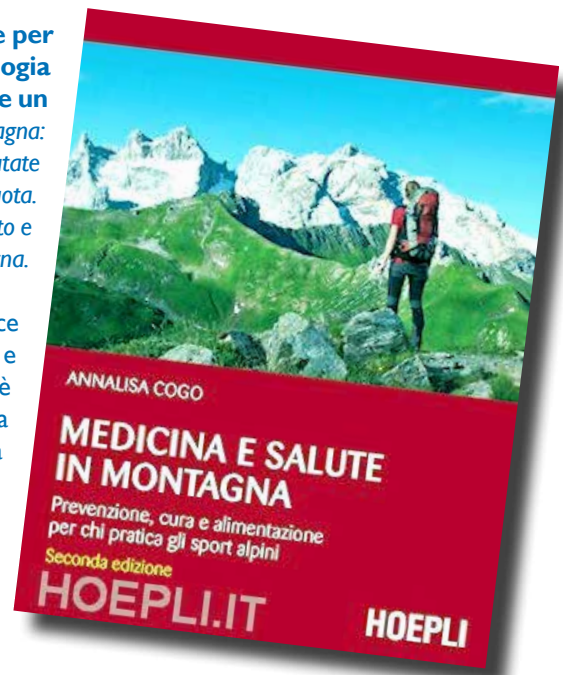
Ecco le nostre domande e le sue risposte.

Tu hai percorso molti sentieri e dedicato molte energie e lavoro alla medicina di montagna, coinvolgendo colleghi e come hai scritto "alpiniste ed alpinisti" in progetti di ricerca che ti hanno portata non solo sulle cime delle Alpi ma anche in Himalaya, al laboratorio Piramide ai piedi del K2, collaborando con il comitato Ev-K²-CNR, ed hai partecipato a numerose spedizioni scientifico-alpinistiche. Il tuo libro *Medicina e Salute in Montagna* edito da HOEPLI, molto apprezzato e noto non solo a chi di montagna si occupa, ma anche ad un pubblico più ampio di appassionati, è alla sua seconda edizione e credo possa essere occasione per porti alcune domande. Su questo libro innanzitutto e su questa seconda edizione. Come è nato "Medicina e Salute in Montagna" e cosa hai aggiunto o innovato in questa seconda edizione?

Il libro è stato il coronamento di un percorso iniziato subito dopo la laurea. Infatti ero già appassionata di montagna e sognavo di poter fare il medico in una spedizione alpinistica, tanto che mi ero procurata l'unico libro di Mountain Medicine in circolazione allora. Poi, per il concatenarsi di eventi assolutamente casuali, sono stata coinvolta in una spedizione scientifico-alpinistica all'Aconcagua, organizzata dall'Università di Milano e dal CAI di Verona. Infatti, mi ero ferita ad una gamba durante un'escursione e il mio professore, che era il responsabile scientifico della spedizione, è venuto a sapere della mia passione per la montagna da quella vistosa fasciatura e così mi ha coinvolto. Da allora, nuove idee, nuove proposte, approfondimento delle conoscenze fino alla fondazione della SIMeM (la Società Italiana di Medicina di Montagna) e alla proposta dell'editore HOEPLI nel 2009 di scrivere questo libro. Per me, come dissi subito quando mi chiamarono per la proposta, era la realizzazione di un sogno.

La seconda edizione si è resa necessaria perché in cinque anni, le conoscenze si sono evolute, soprattutto quelle relative alla prevenzione e al trattamento del mal di montagna, è attuale la frequentazione della montagna da parte di soggetti con patologie croniche o da parte di soggetti più fragili quali gli anziani ma anche i bambini, sono migliorate anche le conoscenze relative agli adattamenti genetici delle popolazioni native dell'alta quota. La nuova edizione è quindi il frutto di un intenso lavoro di aggiornamento.

La seconda domanda che ti proporrei sempre sul tuo libro la formulerei così: l'amore per la montagna mi pare una molla indispensabile per scrivere un testo come il tuo, anche quando nasce ed è sostenuto dall'impegno e dalla passione professionale per la medicina e la pneumologia. Forse da Ferrara l'amore per la montagna può



persino diventare nostalgia, ma quale è il tuo rapporto con la montagna?

Non è solo l'amore per la montagna ma è anche la possibilità di mettere a disposizione l'esperienza di moltissimi anni dedicati a questo argomento. Adesso vivo e lavoro a Ferrara ma sono nata a Milano e ho vissuto lì per quarant'anni. Da Milano la frequentazione della montagna è molto più facile che da Ferrara: in meno di un'ora d'auto arrivi in Grigna! E' vero che adesso in certi momenti l'amore per la montagna è nostalgia: le montagne, quando non le frequento per un po' di tempo, mi mancano; mi mancano soprattutto i loro profili e allora me li immagino nelle forme disegnate dalle nuvole! L'orizzonte piatto non mi piace!

Per me montagna è tante cose e non obbligatoriamente il raggiungimento di una vetta; c'è anche questa soddisfazione ovviamente, ma è soprattutto il ritmo del tuo passo, il rumore della neve sotto gli scarponi di primo mattino, le storie che ti racconti mentre cammini, gli odori e i silenzi, il cardo che si apre col bel tempo e si chiude se è in arrivo la pioggia. Insomma tutto lo scenario in cui ci muoviamo noi; in cui si muove il nostro corpo che si adatta e risponde agli stimoli esterni, anche alla fatica. E qui, dalla passione per la montagna è breve il passo verso la medicina di montagna che è conoscenza, innanzitutto, poi prevenzione e, quando serve, anche cura.

Il titolo del tuo libro, *Medicina Salute e Montagna*, come dicevamo, rimanda anche a temi meno poetici della passione e quindi ti chiederei di affrontare questo rapporto fra passione e difficoltà che la montagna evoca, ma che può diventare problematico quando a confrontarsi con l'asperità della montagna e con l'altitudine sono pazienti con patologie respiratorie croniche, penso alla fibrosi cistica, alla BCPO e all'asma.

Come ho scritto anche nella presentazione del mio libro, montagna può essere tante cose, da un rilievo di qualche centinaio di metri a una vetta himalayana; in montagna si può camminare, sciare, arrampicare, camminare con le ciaspole, fare sci di fondo o scialpinismo e altro ancora. Io sono convinta che ciascuno possa trovare la dimensione più adatta anche ai suoi eventuali limiti. Se adesso ho dolori alle mani e ai piedi e non mi fido più della loro presa, non arrampicherò più ma in montagna potrò lo stesso camminare, fare sci alpinismo o altro. Ovviamente il tipo e l'intensità dell'attività fisica vanno adattati nel corso degli anni e anche alla comparsa di qualche malattia ma l'abitudine non va necessariamente abbandonata.

Il problema, come giustamente sottolinei nella tua domanda, può derivare dall'altitudine: infatti più si sale, più si riduce la pressione barometrica e quindi la pressione di ossigeno (che è sempre circa il 21% di quella barometrica). Questa riduzione di ossigeno, però, diventa marcata al di sopra dei 3000 m, fino a 1500-2000 m non è molto evidente. Il nostro organismo risponde alla scarsità di ossigeno, aumentando l'attività dell'apparato respiratorio e di quello cardiocircolatorio: aumenta la ventilazione e aumenta la frequenza cardiaca. E' quindi evidente che persone con patologie croniche che coinvolgono

soprattutto questi due apparati possono avere difficoltà ad adattarsi all'altitudine e va quindi consigliato di mantenersi a quote inferiori.

La montagna come luogo salutare ed "incantato" ha un'ampia letteratura. Come ultima cosa ti chiederei cosa pensi di questo, che forse è un luogo comune ed una semplificazione soprattutto per quanto riguarda il rapporto respiro e montagna, luogo di riallenamento per tanti atleti e di riabilitazione respiratoria. Talvolta si ha l'impressione che il tema sia un po' forzato e che si chiedano alla montagna cose che sono più legate al modo di intendere oggi lo sport, più centrato sul risultato ed il gesto sportivo, che sulla salute. Il rapporto salute e montagna e la riabilitazione respiratoria sono realisticamente un'opportunità sostenibile e perseguibile per alcune patologie o uno dei tanti miti che l'immagine della montagna evoca e che al massimo può ragionevolmente restare confinata nell'ambito della ricerca sperimentale e degli sport più estremi.

No, la montagna può veramente avere un ruolo migliorativo e, se vogliamo, anche riabilitativo. Basta intendersi sugli obiettivi. Lascerei da parte gli obiettivi prettamente sportivi e la ricerca di un miglioramento della prestazione, che sono riservati essenzialmente ad atleti agonisti, e mi concentrerei sui miglioramenti che ci possiamo attendere da un soggiorno a medie quote, per intenderci, nelle nostre località alpine o appenniniche. Innanzitutto l'aria è meno inquinata e questo riduce l'infiammazione sulle vie aeree che è una delle cause delle malattie respiratorie croniche quali asma e bronchite cronica; poi è meno umida e meno densa e questo facilita la respirazione. Inoltre, se durante il soggiorno in montagna si pratica attività fisica a intensità e durata progressivamente crescenti, l'apparato respiratorio e quello cardiocircolatorio si allenano e riusciremo a fare lo stesso esercizio con meno impegno dei due apparati. Oppure, con lo stesso impegno cardiorespiratorio potremo fare un esercizio più intenso o più prolungato. Questo è un vantaggio per chi ha delle limitazioni respiratorie. Inoltre, soprattutto per i bambini il cui polmone non è ancora completamente sviluppato, il continuo allenamento che induce una respirazione più profonda e anche più frequente, sostanzialmente la mobilitazione di maggiori volumi di aria, può essere un vantaggio a lungo termine sui volumi polmonari. Chiuderei con un consiglio: chi ha una patologia cronica e desidera continuare ad andare in montagna, prima di arrendersi alla pianura o di avventurarsi oltre i propri limiti, dovrebbe rivolgersi a uno specialista che, dopo accurate valutazioni, possa dare indicazioni motivate e aiutare nel scegliere, nel modificare e nel graduare l'attività in montagna. Anche per questo, ho riassunto 40 anni di esperienza come medico e ricercatore appassionato di montagna in un libro in cui cerco di spiegare come, con accorgimenti e prudenza, si possa continuare a salire, basta adattare se stessi e la meta.

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

CFDB ... PER TUTTI

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

The screenshot shows the CFDB website homepage. At the top, there is a green navigation bar with the logo of the Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus and contact information: +39 045 812.34.38 and info@cfdb.eu. The main header features the title "CFDB - Cystic Fibrosis DataBase" in large green letters. Below the header, there is a search section titled "SEARCH ARTICLES" with a search input field, radio buttons for "at least one term" (selected) and "all terms", and a green "Search" button. To the right of the search section, there is a "WELCOME" message and a description of the database. Below the search section, there is a "QUICK MENU" with links to Database, Topics, About, Help, and Contact. The "Objective of CFDB" section lists two main goals: identifying effective interventions and determining the extent of literature for clinical decisions. The "Latest articles" section is also visible at the bottom.

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

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

