

# Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



## In questo numero

### Editoriale

- *Il "contratto" terapeutico*
- *Adulti nell'associazionismo*

### Narrazione e Medicina

- *Storia di un trapianto*

### La capsula del tempo

- *I ruoli di TGF- $\beta$*



# sommario

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

### **Il “contratto” terapeutico**

*Paola Catastini*

*Graziella Borgo*

*Alberto Bastianelli*

### **La comunità italiana per la fibrosi cistica: il ruolo attivo degli adulti nell'associazionismo**

*Alberto Gerosa*

*Alberto Bastianelli*

*Francesco Sfredda*

## **OPINIONI.....Pag. 12**

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

### **Medicina per l'adulto con fibrosi cistica**

*- G. Castaldo. Fibrosi cistica, cosa ci aspetta negli anni a venire?*

*- R. Ciprandi, F. Sibilla. La presa in carico del paziente adulto affetto da fibrosi cistica: il punto di vista dello specialista psichiatra*

*- A. Gramegna. Il ruolo della terapia con broncodilatatori nel paziente adulto con fibrosi cistica*

## **CENTRI A CONFRONTO .....Pag. 17**

### **Malattia polmonare in età pediatrica**

*- M. Ambron, B. Mannozi, E. Balestri, S. Dall'Ara, C. Torri, P. Marchetti, F. Battistini – CRR di Cesena*

## **SAPER FARE.....Pag. 20**

*A cura di N. Cirilli*

### **Micobatteri a rapida crescita in fibrosi cistica**

*L. Cariani, A. Biffi, S. Rizzetto, D. Girelli, A. Teri – CRR di Milano*

## **CASI CLINICI .....Pag. 24**

*A cura di M. Ros*

### **Caso clinico n. 33: Micobatteri atipici: fare o non fare il trattamento?**

*M. Ros, SS di Treviso*

## **ICONOGRAFIA.....Pag. 26**

*A cura di R. Casciaro*

### **Mucocele appendicolare ad esito in patologia neoplastica?**

*S. Palmeri, T. Aloè, CRR di Genova*

## **BIOETICA .....Pag. 27**

*A cura di P. Funghi*

### **Bioetica clinica in fibrosi cistica: Genitorialità e malattia, l'etica delle scelte**

*Il caso è stato commentato da 3 pediatri, un medico dell'adulto, uno specialista in formazione, uno psicologo*

## **NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag. 33**

*A cura di S. Dioni*

### **Storia di un trapianto, tra senso di estraneità e valore del dono**

*S. Dioni, CRR di Parma*



In copertina, La raccolta delle mele (1909, dalla Collezione Alex Lachmann) di Natalia Goncharova (1881-1962)

**CALEIDOSCOPIO.....Pag. 35**

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura  
**Hypertonic saline in preschool children – Pulmonary scedosporiosis and therapy**

G. F. Parisi, SS di Catania  
R. Buzzetti, metodologo, Bergamo  
L. Ferrera, Istituto Biofisica-CNR, Genova  
C. Farina, Microbiologia e Virologia, Bergamo

**MEDICINA DELLE EVIDENZE .....Pag. 47**

A cura di G. Vieni  
**Gli individui con fibrosi cistica inclusi nei trials clinici mostrano risposta al placebo?**

**LA CAPSULA DEL TEMPO .....Pag. 51**

A cura di M. Conese  
**I molteplici ruoli del TGF- $\beta$  nella malattia polmonare FC e nella risposta ai modulatori di CFTR**  
N. Pedemonte, IRCCS Gaslini, Genova

**NOVITÀ DALLA SIFC .....Pag. 55**

**L'assistenza ai pazienti adulti in Italia nel 2018: una riflessione per il futuro**  
S. Bresci ed i membri della Commissione Adulti della SIFC

**NOVITÀ DALLA LIFC .....Pag. 57**

**Tra sfide e opportunità, LIFC delinea le azioni messe in campo per migliorare la qualità della vita e delle cure delle persone con fibrosi cistica**  
Il consiglio Direttivo della LIFC

**NOVITÀ DALLA FFC .....Pag. 58**

**Echi dalla XVII Convention dei ricercatori della Rete di ricerca FFC**  
G. Mastella, Direzione Scientifica, FFC

**WWW.FC .....Pag. 60**

A cura di D. Salvatore

**CINEFORUM .....Pag. 62**

A cura di A. Bigalli  
**The rider – Il sogno di un cowboy – Regia di Clhoè Zhao, USA 2017**  
**Quel fantastico peggior anno della mia vita – Regia di Alfonso Gomez-Rejon, USA 2015**

**MEDICINA, CULTURA ED ARTE .....Pag. 64**

A cura di E. Baldo  
**Senti ti dico una cosa che preferirei non dire – Dalla raccolta di poesie di Tiziano Scarpa**  
E. Baldo, Rovereto

**Direttore Editoriale**  
Cesare Braggion

**Comitato editoriale**

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



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

**Presidente:** Valeria Raia

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

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

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

**Progetto grafico e impaginazione**  
Alessandro Tosi  
at@alexandrososi.name

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

**Abbonamento:**  
gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

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



# EDITORIALE

## Il “contratto” terapeutico

In questo e nel precedente numero della rivista abbiamo presentato una sintesi delle lezioni, tenute durante il Corso di Perfezionamento “Assistenza all’adulto con fibrosi cistica”, per il ciclo “Il contratto terapeutico tra operatore sanitario ed adulto con fibrosi cistica”.

Il termine “contratto terapeutico” può essere considerato da qualcuno improprio nel contesto della complessa relazione tra operatore sanitario ed adulto con fibrosi cistica. Lo abbiamo preferito per sottolineare che le decisioni terapeutiche andrebbero prese da “pari”. Il processo di alleanza tra operatori ed individuo con fibrosi cistica inizia con la comunicazione di diagnosi, attraversa le tappe della crescita e prosegue nell’età adulta, quando il soggetto con fibrosi cistica si fa attore “alla pari” e senza intermediari (la famiglia). La condivisione delle scelte terapeutiche è il punto di arrivo di un confronto sulle conoscenze acquisite sulla malattia, i risultati della ricerca, le caratteristiche cliniche ed il grado di evolutività di questa in ogni singolo individuo, le attitudini e le scelte di vita dell’adulto. Questo processo di condivisione diventa maturo quando gli operatori superano il paternalismo, che li vedrebbe “suggeritori” del bene con l’attesa di essere ubbiditi, e quando l’adulto con fibrosi cistica vi contribuisce con la propria consapevolezza e responsabilità.

In questo numero della rivista riportiamo il punto di vista dello psicologo, un “mediatore” del contratto, di un membro della direzione scientifica della Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica per delineare come la ricerca, i suoi risultati e le attese che essa induce, possano influenzare le decisioni terapeutiche; ed infine, l’opinione di un adulto. Crediamo che l’insieme di questi interventi possa rappresentare un nucleo di riflessione e di confronto, congeniale ad un percorso formativo per i giovani medici.

(Comitato di Redazione)

Il tema è il “contratto” terapeutico: non è un caso che sia così e che, ad esempio, non si parli di direttive terapeutiche. Questo perché le direttive terapeutiche esistono, sono numerose in FC e, in senso più ampio, nei percorsi assistenziali, ma queste non assicurano un progetto, su cui le persone si muovono, si confrontano e possano riconoscersi. Ci serve un qualcosa di diverso, e direi in un certo senso, di più profondo, che possiamo chiamare “contratto” terapeutico ma potrebbe essere definito anche momento di incontro, di condivisione, di costruzione od altro ancora, comunque sempre qualcosa che abbia insita una mediazione, il confronto, il condividere una strada comune su cui pazienti e clinici devono camminare insieme.

Fare un contratto terapeutico con il paziente implica confrontarsi ma soprattutto riconoscerlo. Ormai tutta la letteratura parla della cronicità come un’area di cura in cui è indispensabile mettere al centro il paziente. Senza polemica, ma solo per sollevare una riflessione e magari una reazione e confronto, devo dire che non è assolutamente scontato che ciò poi nella pratica accada davvero. Se consideriamo il grande carico che la cura richiede, ritengo non si possa essere così certi di riuscire veramente a porre i nostri pazienti al centro delle nostre scelte.

Il tema vero è raggiungere la centralità del paziente, perseverare nel cercare per lui la migliore qualità della vita e quindi scegliere la terapia utile e necessaria, quella quanto più utile ed efficace con il minor sforzo, la minore richiesta possibile. Considerando quanto chiediamo loro e la loro

fragilità emotiva per il continuo confronto con la malattia quanto effettivamente siamo in grado di comprendere e condividere congiuntamente il loro vissuto?

Talvolta li perdiamo di vista e rischiamo alla fine di proporre loro una direttiva terapeutica e non fare un contratto. In questo senso le difficoltà che incontriamo nel raggiungere l’aderenza dei pazienti, sono forse strettamente connesse a questa tematica, alla possibilità di costruire questo percorso, in cui vi sono barriere, ma anche aspetti agevolanti, che dobbiamo quotidianamente conoscere, tenere ben presenti ed affrontare, affinché anche grazie ad un contratto terapeutico pensato e costruito con i singoli pazienti si possa raggiungere una ottimizzazione della cura, in termini di efficacia e di obiettivi.

Questo, però, non deve essere considerato un postulato statico: dobbiamo essere sempre in grado di ridefinire, mettere in discussione modalità e scelte in base a ciò che il paziente ci racconta e chiede di Sé, anche attraverso l’uso di tecniche che non devono essere solo patrimonio dello psicologo, come ad esempio il colloquio motivazionale o la narrazione, che danno una maggior garanzia di conoscenza delle persone.

Occorre riconoscere che non è chiaro da dove si parte e dove si va ma deve essere chiaro dove stiamo camminando. Non sappiamo da dove si parte perché non conosciamo le effettive risorse di condivisione; noi possiamo avere un protocollo, due, dieci, cento, loro possono decidere di non seguirlo a volte, raramente, tutte le volte. Non sappiamo quindi dove si arriva, se potremo trovare un momento di





incontro vero o sarà sempre difficile toccarci, sebbene con il tentativo di arrivare a raggiungere la loro migliore qualità di vita. Capisco che questa affermazione può sembrare pleonastica o addirittura provocatoria e sarebbe forse più “didattico” affermare che siamo certi di camminare verso il raggiungimento dell’aderenza, della condivisione, del piano terapeutico ottimale.

Non si può pensare di arrivare a condividere un piano di cura con i pazienti se essi non sentono che noi ci impegnano a preservare, nonostante le necessità terapeutiche, la loro qualità della vita. E non è scontato che la nostra concezione di qualità di vita sia sovrapponibile alla loro; non è scontato che per loro curarsi sempre e molto per arrivare a stare bene ottenga una buona qualità di vita.

In questo contesto il ruolo dello psicologo è arduo e si muove tra poli opposti: il paziente, i curanti, a volte lo stesso psicologo, i familiari. Queste dinamiche di poli opposti non sono rare: noi raccogliamo dall’una e dall’altra parte il disagio, con il rischio di fallimento di quella sintonia, che è la forza motrice per arrivare ad un maggior risultato e benessere possibile del paziente. Lo psicologo ha il compito di mediare, agevolare la conoscenza reciproca ed avvicinare un dialogo, che è prerequisito del successo, senza cui non si crea una positiva relazione. E in questa delicatezza della relazione si comprende il perché lavorare sulla cronicità presuppone una competenza sul campo, che deve portarci a vedere il mondo con i suoi occhi, senza attribuzioni né aspettative, ad accompagnarlo in un rapporto con la sua malattia e con i suoi curanti, perché possa trovare un ruolo personale nella sua cura e perciò raggiungere un contratto terapeutico, che mantenendosi diviene garanzia di cura.

Comprendere l’altro non vuol dire condividere: dobbiamo, per il nostro ruolo professionale e deontologico, conoscere chi è l’altro, diverso da noi e dalle nostre costruzioni; dobbiamo sapere come lui costruisce il suo mondo e le sue verità e valorizzare, nel rispetto del suo sistema e insieme a lui, le scelte per lui più proficue. Sapendo talvolta accettare, sebbene con fatica e spesso con apprensione, anche ciò che a noi sembra sconveniente, ma che, in un dato momento della sua storia, è l’unica strada percorribile per quel paziente: il rifiuto di una cura, un comportamento estremo, uno stile di vita che espone a rischi. Se perseguiamo un vero ruolo di accompagnamento e non ci irritiamo, non rimaniamo delusi, possiamo rammaricarci ma sappiamo che dobbiamo fermarci e lasciare andare l’altro a camminare dove e come riesce.

Credo si possa affermare che ognuno di noi ha sperimentato, almeno una volta, tali “critici” sentimenti con alcuni pazienti per noi difficili, che non ci seguono e che non permettono a noi di ottimizzare la loro cura e sperare nella stabilità di malattia. Accade perciò che lo psicologo si trovi a raccogliere nel team commenti delusi, arrabbiati e dubbiosi e questo è assolutamente normale così come di frequente accade di raccogliere dai pazienti commenti arrabbiati, di solitudine nel non sentirsi compresi, delusi di essere inascoltati e poco capiti.

Questi stati emotivi creano da ogni parte chiusura e bisogni di difesa che hanno il rischio di impedire nel rapporto strade alternative, chiusure, in cui ci giochiamo la possibilità di raggiungere un diverso, ma comunque nuovo contratto con loro ed aprire un’altra strada su cui camminare. Lo psicologo entra in queste dinamiche: avvicina o dovrebbe avvicinare i due poli ed è la persona con cui, in spazi dedicati e non nei corridoi, si dovrebbe discutere delle fatiche nel rapporto con

il paziente e dall’altra parte della solitudine o della rabbia che alcuni rapporti medico paziente possono provocare. Questo per mettere al centro il paziente ma anche noi curanti e creare un “gruppo” che si confronta con la cura della FC, che poi di fondo è l’unico nemico vero che abbiamo.

**Paola Catastini, psicologa, Livorno**  
([pcatastini@icloud.com](mailto:pcatastini@icloud.com))

\*\*\*\*\*

L’orizzonte della ricerca è vasto e non è detto che guardandolo vediamo tutti la stessa cosa. Per questa ragione mi sembra utile descriverlo dal punto di vista del malato e dal punto di vista di chi lo cura, entrambi attori del contratto terapeutico auspicabile nella strategia assistenziale della fibrosi cistica. Penso utile introdurre in questo ambito anche lo sguardo del ricercatore e dell’organizzazione che in Italia ha l’obiettivo primario di supportare la ricerca FC.

Per il malato di fibrosi cistica l’orizzonte della ricerca alimenta il sentimento della speranza, un termine con ampia gamma di significati che vanno dal sogno di guarire ad un progetto più realistico di avere una vita migliore, sgombra dal timore di ciò che può riserbare il futuro. La speranza è di per sé un sentimento terapeutico e come tale spetta a chi cura coltivarla attentamente, rispettando l’interpretazione personale del malato: c’è chi vuole capire ed essere informato perché questo lo aiuta a dare una sorta di razionalizzazione alle sue paure; ma c’è chi vuole genericamente solo sognare, non vuole entrare nello specifico dei temi di ricerca e si “affida” a chi la ricerca deve portare avanti, fiducioso che stanno lavorando per lui e prima o poi i risultati verranno. Per questa disomogeneità di vedute, mi sembra importante tenere sempre presente l’individualità e l’attitudine che la persona con FC esprime; e sempre per questo mi sembra difficile stabilire quale sia la via migliore per coinvolgere il malato sulle priorità della ricerca, un argomento molto attuale.

Certamente questo coinvolgimento può rappresentare la base del “contratto” che i ricercatori e in generale una ONLUS come FFC più o meno esplicitamente stabilisce con chi la supporta, in larga parte familiari di persone con FC e queste stesse. Le esperienze condotte all’estero ma anche in Italia attraverso l’iniziativa IpaCOR (1) dicono che non è vero che tutti i malati ritengono prioritaria la ricerca che porta al risultato “ora, subito, adesso”. La priorità della ricerca di approcci farmacologici che risolvano in maggiore o minor grado la malattia è largamente condivisa, ma, al di là di questo, dagli studi è emerso il fatto che le priorità appaiono diverse a seconda delle conoscenze e del grado di “acculturamento” del malato, che focalizza argomenti vari, spesso raggruppabili nel grande tema della semplificazione/riduzione del carico terapeutico (2). Non è un caso che la CFF americana abbia annunciato, nel corso del congresso di Nashville, la decisione di avviare nel 2020 un grande progetto clinico dal nome accattivante: SIMPLIFY. E’ possibile comunque che, data la disomogeneità delle valutazioni, sia da prospettare per il futuro un duplice approccio per il coinvolgimento delle persone con FC nell’orizzonte della ricerca: uno più estensivo rivolto all’intera comunità, per la quale è possibile, attraverso iniziative a carattere divulgativo, trasmettere i concetti base

e le conoscenze che la ricerca raggiunge; e diffondere una sorta di ABC della ricerca che metta le persone in grado di difendersi dalle *fake news* scientifiche, un genere purtroppo in aumento. Un secondo approccio, più selettivo, punta al ruolo, in Italia tutto da creare, di “malato esperto”, persona che ha acquisito maggiori competenze culturali (l’“education” del vocabolario anglosassone) ed esprime maggior voce a vari livelli, diffondendo egli stesso esperienze e valutando priorità nell’ambito delle istituzioni/organizzazioni nazionali FC.

Per stipulare un contratto è fondamentale che i contraenti parlino la stessa lingua, in modo che entrambi ne capiscano contenuto e termini. Se non si usa un linguaggio comprensibile, nel comunicare sulla ricerca ci sarà sempre uno sbilanciamento: il medico o il ricercatore saranno sempre in posizione di superiorità e non ci sarà nessun contratto, addirittura neanche un minimo di coinvolgimento/interesse. Questa è la ragione per cui, piuttosto che illustrare come l’orizzonte delle ricerca scientifica possa influenzare le scelte terapeutiche, un tema che richiederebbe di entrare nello specifico della materia, mi sembra importante sottolineare, è rappresentato dal “come” si comunica la ricerca, tema su cui la Fondazione di cui faccio parte, investe molto.

Per comunicare obiettivi e risultati della ricerca, è fondamentale abbandonare il linguaggio elitario della categoria professionale d’appartenenza e mettersi dalla parte dell’altro, attivando la quota di neuroni-specchio che ognuno di noi possiede. Solo se si cerca di entrare nel mondo dell’altro si può avere un’idea del suo linguaggio e quindi di quello che capisce e non capisce. In altri termini, come in tutte le interazioni positive, anche alla base della comunicazione / divulgazione della ricerca scientifica deve esserci un minimo di empatia da parte di chi parla o scrive verso chi ascolta/ legge. E proprio nell’epoca degli annunci sensazionali e del meccanismo perverso che obbliga il ricercatore a pubblicare articoli scientifici per attirare fondi alla ricerca, è indispensabile l’onestà intellettuale nella presentazione delle prospettive. Fa parte dell’onestà intellettuale il far conoscere non solo i successi della ricerca, ma anche gli insuccessi, perché ogni tanto la ricerca deve ripensarsi e dire pubblicamente che le cose non stanno come aveva ipotizzato; soprattutto, in particolare nel caso della FC, spesso deve dire che i tempi per raggiungere l’obiettivo sono più lunghi di quanto aveva trionfalmente annunciato, o che i successi raggiunti sono di minore portata e rappresentano le tappe di un percorso complesso (concetto assai difficile da comunicare). Occorre quindi realismo, ma anche qui condito con il rispetto dei sentimenti della persona con FC: non uccidere le speranze, ma neanche creare illusioni (e delusioni), un equilibrio comunicativo non sempre facile da raggiungere.

A questo proposito la recente comparsa sulla scena terapeutica dei farmaci modulatori della proteina CFTR dovrebbe aver insegnato qualcosa: non c’è dubbio che gli echi iniziali hanno indotto il mondo della ricerca e quello dei malati insieme a pensare che avrebbero cambiato radicalmente (“farmaci di radice”!) la storia clinica della malattia, hanno fatto sognare che si potesse rinunciare agli aerosol e al Creon quotidiano. Ora, un po’ faticosamente, la ricerca ci dice che non è così, che con questi farmaci la fibrosi cistica sarà un’altra malattia, compatibile con quantità e qualità di vita diverse, ma non scomparirà. Allora viene al ricercatore e all’uomo di scienza la tentazione di spostare l’attesa (il mito?) della guarigione sulla nuova tecnica di terapia genica, il “taglia e

cuci” (gene editing) del DNA così pubblicizzato. Informazione che andrebbe data solo se accompagnata dalla nota realistica sui tempi ancora lunghi e sulle tante cose ancora da conoscere prima di realizzare questa rivoluzionaria innovazione.

Per chiudere, facendo parte di un’organizzazione che raccoglie fondi per la ricerca attraverso donazioni spontanee, vorrei aggiungere che nel contratto terapeutico il mondo della ricerca ha necessità di inserire un terzo elemento, che è la popolazione generale, spettatrice distratta e bersagliata da mille altri richiami comunicativi. In Italia la malattia FC, dobbiamo dirlo, è ancora poco conosciuta e, realisticamente parlando, rappresenta un problema di nicchia. Colpisce, in particolare, quanto poco sia conosciuta la frequenza del portatore sano del gene mutato e il meccanismo di trasmissione della mutazione genetica che porta alla nascita del figlio malato (3). La ricerca dedicata alla FC potrebbe forse avere maggiore supporto se la popolazione generale fosse attratta ad informarsi sulla malattia sempre attraverso un meccanismo empatico di identificazione (“...potrebbe succedere anche a me, è successo alla mia amica, al mio compagno di scuola...”). E fosse informata che la fibrosi cistica rappresenta un modello di malattia i cui successi di ricerca sono esportabili nell’ambito di altre malattie genetiche. Tra questi successi un test per identificare i portatori, finalizzato non ad impedire la nascita di nuovi malati, ma ad offrire ad ogni coppia maggiori possibilità di decidere del proprio futuro, secondo le proprie convinzioni. Una società più informata può essere una società più generosa e solidale, e il contratto terapeutico fra persona con FC, medico e ricercatore potrebbe allargarsi e diventare una sorta di contratto sociale da parte della popolazione sana nei confronti di chi per caso è nato con un pezzo di DNA diverso dagli altri.

**Graziella Borgo, Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica**

**([graziella.borgo@fibrosicisticaricerca.it](mailto:graziella.borgo@fibrosicisticaricerca.it))**

#### Riferimenti bibliografici

1. Buzzetti R, Galici V, Cirilli N, et al. Defining research priorities in cystic fibrosis. Can existing knowledge and training in biomedical research affect the choice? *J Cyst Fibros*. 2019 May; 18(3):378-381 (doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.009)
2. Gifford AH, Mayer-Hamblett N, Pearson K et al. Answering the call to address cystic fibrosis treatment burden in the era of highly effective CFTR modulator. *J Cyst Fibros* 2019, Nov 21 (in press) (doi: 10.1016/j.jcf.2019.11.007)
3. Braido F, Baiardini I, Sumberesi M, et al. Public awareness on cystic fibrosis: results from a national pragmatic survey. *Eur Respir J* 2015; 46(1):264-267

\*\*\*\*\*

Lo sviluppo di un’alleanza terapeutica tra medico e paziente è un elemento chiave per il raggiungimento di una relazione di qualità che porta al successo pieno della cura. L’obiettivo finale del rapporto medico-paziente dovrebbe essere un’alleanza terapeutica, in grado di alimentare fiducia e soddisfazione reciproca o ovviamente migliori risultati



in termini di benessere. Per identificare i quattro principali modelli di relazione medico-paziente spesso si fa riferimento a quello che viene definito il modello “bio-psicosociale” schematizzato nel 2006 da Roter e Hall (ma introdotto da Engel già nel 1977), nel quale non si tende più a considerare esclusivamente la patologia, ma un rapporto che tenda a prendersi cura della persona nella sua interezza, favorendo un'interpretazione più olistica del rapporto con il paziente.

		Controllo del medico	
		Alto	Basso
Controllo del paziente	Basso	Paternalismo	Noncuranza
	Alto	Reciprocità	Richiesta d'aiuto (consumismo)

### 1. Paternalismo (alto controllo da parte del medico e basso controllo da parte del paziente)

In questo tipo di relazione il medico si assume la totale responsabilità delle decisioni terapeutiche, indipendentemente dalle preferenze del paziente, il quale, dal canto suo, è disposto ad accettare un errore medico come possibile. Il rapporto medico-paziente è stato caratterizzato fin dal giuramento di Ippocrate da un'etica medica paternalistica, vale a dire da una concezione etica che prescrive di agire, o di omettere di agire, per il bene di una persona senza che sia necessario chiedere il suo assenso, in quanto si ritiene che colui che esercita la condotta paternalistica (nel caso specifico il medico) abbia la competenza tecnica necessaria per decider in favore e per conto del beneficiario (il paziente). Da questa prospettiva, il medico è impegnato a ripristinare una oggettiva condizione di salute (indipendente dalle preferenze del paziente) e la relazione è fortemente asimmetrica, poiché il paziente viene considerato non solo privo della conoscenza tecnica ma anche incapace di decidere moralmente. I principi etici che sono alla base del paternalismo sono il principio di beneficenza, che prescrive l'obbligo di agire per il bene del paziente, ed il principio di non maleficenza, che esprime l'obbligo di non arrecare danno al paziente.

È un modello che viene dal passato e che oggi incontra sempre maggiori difficoltà ad essere applicato in consenzienza di una maggiore cultura in materia di salute che anche le persone laiche sono in grado di sviluppare.

### 2. Consumismo (basso controllo da parte del medico e alto controllo da parte del paziente)

Rappresenta la situazione opposta al paternalismo, nella quale il paziente afferma in maniera netta la sua autonomia e desidera essere protagonista delle scelte che riguardano la propria salute. Il medico, in questo modello, si può trovare nella condizione di giustificare al paziente che le scelte terapeutiche siano effettivamente le migliori possibili ma per qualche motivo manca la vera relazione e il concetto del “prendersi cura” da parte del medico. Per il paziente, adeguatezza delle cure non significa solo avere l'ultimo ritrovato o ottenere più esami magari impropri, ma significa in

primis rispetto, dialogo, buona accoglienza, empatia. Il medico invece non è invitato su questa via, ma piuttosto a seguire protocolli, mansionari e orari come fosse in un'azienda e la conseguenza è duplice: pensare, sbagliando, che seguendo un protocollo si è “fatto tutto il dovere” e arrivare all'esito più infausto: la mediocrità. Questa porta ad un rapporto mercantile e consumista della medicina, che a sua volta comporta sprechi dovuti a domande esagerate o ad offerte di servizi ridondanti e doppi, a richieste nate per paure addirittura indotte da parte del sistema farmaceutico nel cosiddetto “*disease mongering*”. Il termine si può tradurre in italiano come “mercificazione della malattia” ovvero quel fenomeno secondo il quale addirittura in alcuni casi un certo tipo di comunicazione può portare ad incrementare la nosografia e la promozione della lotta contro varie patologie allo scopo di trarne profitto.

In questo modello le premesse per la creazione di alleanze terapeutiche di successo non sono ideali, in quanto condizionate da troppi elementi estranei alla relazione d'aiuto e di cura.

### 3. Noncuranza (basso controllo da parte del medico e basso controllo da parte del paziente)

In questa tipologia si ha una relazione di bassa qualità, contraddistinta dall'indifferenza e dalla scarsa attenzione verso lo scambio comunicativo. Il paziente segue passivamente e senza convinzione il medico, il quale percepisce di non aver conquistato la sua fiducia, augurandosi perfino talvolta di “perderlo”, ossia spera che il paziente decida di farsi seguire da un altro professionista. Altri motivi che conducono alla noncuranza sono l'insoddisfazione che il medico può provare verso la propria professione o l'esistenza di contenziosi e conflitti che possono portare a guardare il paziente con sospetto e in maniera difensiva. Ma quasi sempre la rottura dell'alleanza terapeutica avviene per la scarsa qualità della comunicazione interpersonale, che innesca una catena di eventi qui di seguito riassunti:

- *Comunicazione inefficace*: non si instaura una relazione interpersonale di qualità tra medico e paziente, spesso a causa delle scarse competenze comunicative.
- *Scarsa empatia*: il medico non riesce a stabilire un contatto di tipo empatico con il paziente e non riesce a conquistarne la fiducia.
- *Bassa compliance*: il paziente non considera il medico come una guida autorevole e non segue le indicazioni terapeutiche.
- *Inefficacia delle terapie*: senza la collaborazione del paziente i percorsi terapeutici presentano una maggiore probabilità di essere poco efficaci.
- *Sfiducia*: il paziente, constatando il fallimento delle cure, matura un sentimento di sfiducia personale verso il medico.
- *Fallimento dell'alleanza terapeutica*: di fatto, si spezza irrimediabilmente quella relazione di collaborazione ed entrambi i protagonisti si allontanano emotivamente.

### 4. Reciprocità (alto controllo da parte del medico e alto controllo da parte del paziente)

Viene considerata il miglior tipo di rapporto possibile, nel quale il medico e il paziente interagiscono nella creazione di un clima empatico, ideale per lo sviluppo di una relazione

armonica. Le scelte terapeutiche vengono discusse apertamente con il paziente, al quale vengono proposte le possibili alternative, richiedendo il suo consenso e favorendo la sua partecipazione nel percorso terapeutico. Il termine “consenso” non è più considerato come puro atto formale sancito dalla firma di un modulo cartaceo, ma si concretizza nella fiducia che il paziente è disposto a fornire al medico, grazie alla chiarezza del rapporto. Per la realizzazione di questo modello sono determinanti le competenze comunicative da parte del medico che permettono di entrare in relazione con il paziente, prendendosene cura nella completezza di mente e corpo, nel rispetto dell'unicità di ogni essere umano.

Uno strumento utilissimo a creare tale rapporto è l'ascolto attivo, caratterizzato da empatia, clima positivo, atteggiamento non giudicante. La reciprocità porta vantaggi ad entrambi i protagonisti della relazione ed è in grado di determinare: i) minore incidenza dei contenziosi medico-legali; ii) maggiore soddisfazione professionale; iii) migliore efficacia delle terapie. Il primo obiettivo che i professionisti della salute, a qualunque livello, devono perseguire è una relazione di qualità nel rapporto interpersonale con il paziente.

Il modello bio-psicosociale, introdotto da Engel nel 1977, ha come finalità quella di guardare all'uomo come un sistema complesso, analizzabile come un insieme di parti che lo compongono e come parti di sistemi sovrastanti. La malattia modifica non solo la struttura organica dell'individuo, ma anche tutte quelle parti in relazione con essa. Il modello bio-psicosociale si caratterizza per l'acquisizione di un approccio olistico, integrando nella raccolta e nell'analisi delle informazioni fornite dal paziente non solo gli aspetti biologici, ma anche quelli psicologici e sociali, relativi al disturbo presentato (Engel, 1977). L'approccio è centrato sul paziente. Diventa necessario quindi affinare le tecniche di comunicazione.

Hesse distingue “disease”, la malattia, ciò che accumuna i malati, da “illness”, il “vissuto” di malattia, la soggettività della malattia che distingue paziente da paziente con la stessa malattia (il modo in cui si vive e affronta la malattia). Gli obiettivi del medico diventano quindi non solo il trattamento della malattia, ma soprattutto la cura della persona.

Nel corso di quest'ultimo cinquantennio l'approccio del medico alla malattia si è gradualmente modificato, lasciando sempre più il dovuto spazio al “paziente” nella sua globalità e alla “relazione”, come strumento fondamentale e imprescindibile nel processo di diagnosi e cura. Una sorta di rivoluzione copernicana: non più la malattia al centro dell'interesse del clinico, ma il paziente con la sua storia individuale e irripetibile. Si tratta di un cambiamento culturale e, come tale, non può dirsi tuttora completamente realizzato: in campo medico l'approccio alla malattia subisce ancora l'influenza di antichi retaggi con conseguente estrema variabilità da parte del personale sanitario nella relazione con il paziente e con la sua patologia. Tale variabilità si avverte ancor di più all'interno di contesti diversi, quali l'ospedale, la casa di cura privata, lo studio del medico di medicina generale. E' auspicabile che, col tempo, il paziente, ovunque vada, possa beneficiare di un approccio univoco, fondato sull'ascolto globale e sull'umanizzazione della malattia: soggetto attivo e partecipe, protagonista del proprio benessere/malessere psico-fisico. Il paziente non è una malattia, un organo colpito, bensì una persona dotata di corpo e spirirtualità. Che soffre non solo per la propria malattia ma anche per i pensieri

cui questa è correlata. E il malato deve poter percepire che anche il medico è una persona come le altre: competente, ma essa stessa con angosce, speranze, dubbi, vanità, ambizioni, pregiudizi, limiti, impotenza.

*“Tranquillizzare l'immaginazione del malato, che almeno non abbia a soffrire, come è accaduto fino ad oggi, più dei suoi pensieri sulla malattia che della malattia stessa, penso che sia già qualcosa. E non è poco” (Nietzsche)*

**Alberto Bastianelli**  
**(bastianelli.alberto@libero.it)**





### La comunità italiana per la fibrosi cistica: il ruolo attivo degli adulti nell'associazionismo

Il Corso di Perfezionamento universitario "Assistenza all'adulto con fibrosi cistica", che si è tenuto a Firenze da aprile ad ottobre di quest'anno, ha offerto ai giovani medici partecipanti l'occasione di conoscere direttamente alcune delle realtà attive nella comunità italiana della fibrosi cistica. Accanto alle presentazioni di membri della Lega Italiana Fibrosi Cistica, della Società Italiana Fibrosi Cistica, della Fondazione per la Ricerca per la Fibrosi Cistica, si è voluto dare risalto ad alcune esperienze di partecipazione attiva all'associazionismo da parte di persone adulte con fibrosi cistica. Benchè si tratti di una presenza ancora limitata, le loro storie hanno voluto mettere al centro dell'attenzione la volontà di contribuire a costruire una realtà assistenziale e di ricerca rispondenti alle esigenze e alle necessità delle persone con fibrosi cistica. Questi "primi passi" potranno dare vigore ed offrire nuovi punti di vista ai processi di miglioramento dell'assistenza e della ricerca.

(Comitato di redazione)

L'importanza di costruire un rapporto aperto e condiviso fra pazienti e operatori medici e scientifici è sempre più riconosciuta. Talvolta questa consapevolezza è ancora insufficiente ed è per questo che i malati devono avere maggiori occasioni per esprimere e partecipare le proprie esperienze e le proprie esigenze. Questo vale sia per l'attività di assistenza sia per l'attività di ricerca. Quella che segue è la narrazione sintetica di alcune esperienze di concreta partecipazione di pazienti alla vita d'istituzioni italiane ed europee che si occupano a vario titolo di ricerca e di assistenza al paziente con fibrosi cistica. Sono esperienze che ho vissuto assieme ad altri pazienti, nel corso delle quali i pazienti hanno ricoperto anche ruoli di massima responsabilità. Sono storie in cui il paziente esce pertanto dalla propria condizione iniziale di oggetto dell'attività di cura e diviene soggetto di questa stessa attività. La condizione di "oggetto di cura" nell'ambito delle usuali relazioni che si instaurano nei momenti di visita e di terapie ospedaliere permette limitati spazi di manovra finalizzati a costruire un rapporto condiviso con gli operatori. La condizione di "soggetto di cura" in seno alle istituzioni che di cura si occupano consente viceversa al paziente di essere presente nei momenti fondativi dei rapporti tra paziente ed operatori e quindi di governare più incisamente il loro svolgersi.

#### Paziente e LIFC: il paziente protagonista

Nel 2005 a Milano inizia lavorare e ad organizzarsi un gruppo di pazienti sulla spinta dell'insoddisfazione delle cure ricevute e del giudizio critico sull'operato dell'Associazione, l'Associazione lombarda fibrosi cistica, ora Lega italiana fibrosi cistica-Lombardia (LIFC-Lombardia), che si occupava, sin dai tempi della sua costituzione nel 1972, di garantire adeguati livelli qualitativi e quantitativi all'organizzazione dell'assistenza.

Nel nostro Piano strategico scrivevamo (2006): "L'Associazione sta attraversando negli ultimi tempi momenti di difficoltà sia in termini economici che in termini di progetti ed idee atte a promuovere i fini per i quali l'Associazione è nata e lavora da tantissimi anni nel territorio della regione Lombardia. Il rilancio della rappresentatività dell'Associazione si deve basare su una rifondazione della stessa per quanto riguarda i suoi membri, la sua vision e la sua mission: è necessaria una vera e propria rinascita fatta di nuove persone, nuovi sogni e nuovi entusiasmi".

A proposito di vision spiegavamo come fossero necessari: a) il superamento dell'approccio medico-centrico alla cura del paziente FC; b) la promozione della centralità dell'assistenza al paziente FC: "Vogliamo rivalutare il ruolo di una associazione

laica che abbia al centro delle proprie attenzioni e dei propri sforzi il malato nella sua completa dignità e nei suoi diritti garantendogli la possibilità di curarsi al meglio. Per questa via si approda ad un approccio paziente-centrico articolato almeno nelle seguenti figure: 1) il malato, 2) il medico e gli altri professionisti (infermiere, fisioterapista, dietista, psicologo, assistente sociale ed altri), 3) il ricercatore, il manager, il fund raiser (riuniti in altrettante task force di lavoro). In questa rete di soggetti cooperanti spetta al malato il compito di dare la linea d'azione".

A questo punto spiegavamo quale dovesse essere il ruolo del paziente: "Il paziente non è oggetto passivo delle tre attività primarie del volontariato, dell'assistenza e della ricerca. Il paziente è soggetto attivo di queste tre attività. Quello che si realizza è un modello di partecipazione in cui ciascun attore, su un piano paritetico e nel rispettivo ruolo, fornisce un contributo unico e originale alla soluzione del problema FC".

"Il paziente in particolare è depositario di esperienze e di conoscenze da cui l'azione delle tre attività primarie non può prescindere. Le sue legittime aspirazioni rappresentano il punto di riferimento. Possiede motivazioni sconosciute agli altri attori perché è solo in capo a lui che si producono le conseguenze infauste della malattia".

"Le relazioni tra le attività primarie (volontariato, assistenza, ricerca) e tra queste e il paziente si svolgono senz'altro sul piano dei rapporti interpersonali ma inevitabilmente si formalizzano e agiscono sul piano istituzionale. E sul piano istituzionale il paziente è chiamato ad agire in seno all'Associazione. suo destino".

Eravamo e siamo convinti inoltre che nell'ambito dell'Associazione il socio-malato ha una marcia in più: "Sarebbe sbagliato ritenere che l'azione del paziente adulto in Associazione possa risultare limitata dalla malattia. Sostengono questa tesi i nostri curricula che raccontano di persone che lavorano come professionisti in multinazionali, che fondano e dirigono società, che costituiscono una famiglia, che crescono figli, che coltivano hobby, che svolgono attività di volontariato. Il socio-malato è anzi un socio con una marcia in più. Una marcia in più perché, grazie all'esperienza della malattia, ha sviluppato una maggiore capacità di gestire il tempo e di risolvere i problemi. Una marcia in più perché è sospinto da motivazioni che, in quanto malato, solo lui possiede".

"In un'ottica diversa il paziente prima ancora che malato è socio; e prima ancora che socio è cittadino. E come cittadino e come socio opera nell'Associazione a tutela degli interessi di tutti i portatori di FC analogamente a come farebbe un cittadino e un socio senza la FC. Anzi, meglio di come farebbe quest'ultimo perché ha conoscenza diretta della malattia e dei suoi problemi".

Il nostro obiettivo era chiaro: assumere la guida

dell'Associazione. E coerentemente con le ambiziose premesse sopra ricordate nel corso dell'Assemblea dei Soci del 2006 annunciammo la nostra intenzione di candidarci alle elezioni per il rinnovo del consiglio direttivo che si sarebbero svolte l'anno successivo. Nei mesi che seguirono, per prepararci a questo appuntamento, partecipammo in qualità di uditori senza diritto di voto alle sedute del consiglio direttivo dell'Associazione allo scopo di apprendere il funzionamento della macchina associativa, lavorammo alla costituzione di una squadra di persone operative e coordinate che fosse in grado di presentare all'Assemblea dei Soci un programma da sottoporre al giudizio dei soci elettori, organizzammo concrete attività di raccolta fondi.

Nel 2007 vincemmo le elezioni ed assumemmo tutte le principali cariche direttive a partire dalla presidenza. Quella che ne è seguita è la storia recente ed attuale di LIFC Lombardia. Una associazione: a) del paziente, b) indipendente, c) organizzata, d) alleata dei Centri Medici e) altamente progettuale. Un'associazione che ha finanziato figure professionali e progetti di ristrutturazione, che ha acquistato macchinari, che ha sostenuto direttamente attività di ricerca ma solo quelle di incontrovertibile ed immediata utilità per il paziente (come ad es. il ricondizionamento degli organi per il trapianto), che ha lavorato per il miglioramento degli aspetti organizzativi interni ai Centri Medici e per una maturazione del rapporto medico/paziente. Queste attività sono state affiancate a quelle più istituzionali di divulgazione e di sensibilizzazione dell'opinione pubblica e degli organi legislativi e a quelle volte a presidiare una piena attuazione della legge 548/1993 e del suo finanziamento.

L'Associazione è cresciuta nel consenso e nel bilancio ed attualmente si prefigge l'ambizioso obiettivo di superare le carenze strutturali, implicate dalle attuali condizioni del Sistema Sanitario Nazionale e più in generale dal bilancio dello Stato con progetti relativi al percorso globale del paziente nella sua quotidianità sia a casa sia in ospedale. Lo scopo è quello di realizzare percorsi in cui siano le strutture ed i processi a girare attorno al paziente e non viceversa, in modo cioè che il fattore spazio (trasferimenti) e il fattore tempo (attese) siano il meno possibile a carico del paziente.

### **Paziente e SIFC: il pazienti assieme ai medici**

Nel 2014 la Commissione Adulti della Società Italiana per lo studio della fibrosi cistica (SIFC) inizia un progetto riguardante specificatamente la gestione della fase adulta della malattia nei Centri Medici. L'obiettivo è definire come devono essere strutturati, organizzati e quali pratiche devono adottare i Centri dell'Adulto. Vengo chiamato a partecipare ai lavori come unico membro paziente della Commissione.

La Commissione per prima cosa mette in cantiere un'analisi conoscitiva della situazione corrente tramite questionari da compilarli a cura dei responsabili dei Centri Medici di tutta Italia. L'analisi conoscitiva conduce nel 2016 alla pubblicazione del "Libro bianco: gli adulti con fibrosi cistica in Italia" (disponibile sul sito della SIFC).

Nelle conclusioni del Libro bianco si legge: "Deve [...] essere riconosciuto che un modello ad impronta strettamente pediatrica risulta inadeguato alle necessità cliniche e relazionali di un adulto. Serve pensare a modelli nuovi, che molto spesso all'estero hanno trovato realizzazione in Centri specialistici dedicati a questa fascia di età. In Italia queste esperienze sono ancora sporadiche e il loro sviluppo andrà certamente facilitato ed appoggiato".

Ad oggi la situazione pare ancora essere la medesima, senza che siano stati formalizzati modelli a tendere e senza che veri e propri Centri dell'Adulto abbiano visto la luce (quasi sempre accolti in altre unità operative). Anche se la strada da fare è ancora molta, l'inclusione da parte di SIFC di almeno un paziente nei lavori della Commissione Adulti è un segnale positivo che va nella giusta direzione e che deve essere incoraggiato.

### **Paziente e ECFS/SIFC/LIFC: il paziente assieme ai ricercatori**

Spostando l'attenzione sull'attività di ricerca sono significative due esperienze in cui sono stato coinvolto assieme ad altri pazienti.

La prima riguarda il Clinical Trial Network (CTN) della Società europea di fibrosi cistica (ECFS). A partire dal 2013 il CTN ha deciso di includere nel Comitato di Valutazione dei protocolli di ricerca anche i pazienti ed i loro familiari con lo scopo di dar loro voce in questa attività. Come gli altri membri del Comitato i pazienti hanno la possibilità di esprimere pareri sulla progettazione dei trial, sulle modalità di arruolamento dei pazienti, sulla gravosità dell'impegno richiesto agli stessi, sulla sicurezza, sull'etica.

Sono stati individuati una ventina tra pazienti e familiari che sono divenuti membri effettivi (Patient Reviewer) del Comitato di Valutazione. Si tratta di un'esperienza interessante ed innovativa in cui però il paziente, rispetto ad un dato protocollo di ricerca, può intervenire solo sui dettagli della sua implementazione.

La seconda esperienza che vede il coinvolgimento dei pazienti nella ricerca ha preso invece vita da un'attività congiunta di SIFC e di LIFC, che a partire dal 2013 hanno costituito una commissione composta sia da ricercatori della SIFC sia da pazienti e loro familiari. Questa commissione è stata chiamata Italian Patient-Centered Outcome Research (IPaCOR) sul modello dell'analogo istituto costituito negli USA in seno al Congresso Americano (Patient-Centered Outcome Research Institute - PCORI).

Questa esperienza punta a ridefinire il ruolo dei pazienti e dei loro familiari nella ricerca attraverso l'individuazione di uno spazio comune dove confrontarsi. L'obiettivo (ambizioso) è quello di coinvolgere il paziente sin dalla definizione degli issues e non solo a partire dalla fase di revisione dei protocolli. Dal modello di ricerca "classico" orientato dal ricercatore si passa ad un modello di ricerca "innovativo" orientato al paziente, dai tratti peculiari e distintivi. Nel modello classico: a) gli issues sono scelti dai ricercatori; b) si mira all'eccellenza; c) si soddisfano gli interessi dei ricercatori; d) contano visibilità ed impatto. Nel modello orientato al paziente: a) gli issues sono orientati dai pazienti; b) si mira ai bisogni dei pazienti; c) si soddisfano gli interessi dei pazienti; d) contano i risultati. La sfida deve essere quella di far coesistere entrambi i modelli.

### **Conclusioni**

Le storie che ho raccontato qui sono molto diverse tra loro. Le prime due innanzitutto riguardano l'attività di assistenza. Nel caso di LIFC Lombardia il ruolo dei pazienti è stato di assoluto protagonismo, nato da aspirazioni, ambizioni e spinte dei pazienti stessi. Non è stata una gentile concessione ma una conquista, maturata su un piano squisitamente democratico: la conquista del governo di un ente preposto alla gestione di attività a loro dedicate. Il limite posto all'azione dei pazienti in questo caso è connesso con le capacità di gestione dei pazienti



stessi così come normalmente accade nel funzionamento di un ente associativo.

Nel caso della Commissione Adulti della SIFC siamo invece in presenza di un'apertura di un organo esistente da tempo ad una minima rappresentanza: un solo paziente. Rappresentanza che finisce per essere poco più che simbolica sia perché il paziente è uno solo sia perché non c'è una progettazione di meccanismi specificamente finalizzati ad un pieno coinvolgimento dei pazienti e del loro punto di vista. Gli obiettivi della Commissione sono sicuramente alti (predisporre una sorta di linee guida per l'assistenza dell'adulto) ma la sua azione, anche se meritoria, appare troppo "diluata nel tempo" e quindi poco incisiva.

Le altre due esperienze riguardano invece l'attività di ricerca. Nel caso del Comitato di Valutazione dei protocolli di ricerca del CTN siamo ancora una volta in presenza dell'apertura di un organo già esistente ad una rappresentanza di pazienti. In questo caso sia il numero di pazienti coinvolti che le modalità del loro arruolamento e la loro distribuzione geografica, sia i meccanismi di funzionamento dell'organo consentono una partecipazione attiva e paritetica rispetto agli altri membri. Tuttavia è l'organo stesso ad essere limitato nella sua azione potendo intervenire solo ex-post sulle modalità di implementazione di protocolli di ricerca che sono stati decisi e programmati altrove. Ed i pazienti restano completamente esclusi da queste fasi iniziali.

Nel caso di IPaCOR è l'organismo stesso che nasce proprio con l'obiettivo di concretizzare il coinvolgimento dei pazienti nell'attività di ricerca. La velleità è quella di pensare un modello di ricerca nuovo in cui pazienti e ricercatori definiscano assieme gli obiettivi da perseguire sin dalla definizione degli *issues*. Sinora l'esperienza sembra essere confinata ad uno stadio strettamente teorico ed intellettuale limitandosi ad auspicare un cambiamento culturale che sembra tuttora di là da venire.

Ed invece è proprio da un mutamento culturale da cui si dovrebbe ri-partire, un mutamento culturale che preveda l'ideazione e la progettazione di strumenti di partecipazione attraverso una vera e propria re-ingegnerizzazione degli organismi esistenti e del loro funzionamento. La sfida è aperta.

**Alberto Gerosa**  
([alberto.gerosa@alice.it](mailto:alberto.gerosa@alice.it))

\*\*\*\*\*

La presenza ed il ruolo dei pazienti nelle associazioni è diventato nel tempo di centrale importanza. Stiamo assistendo sempre di più ad un processo di "circolazione orizzontale" delle esperienze, delle strategie e delle attività nelle varie patologie croniche, e proprio i pazienti, direttamente o tramite le associazioni, sono i testimoni fondamentali delle informazioni più concrete sul decorso della malattia.

I pazienti e le associazioni sono tra i principali protagonisti del supporto e del sostegno ai malati, grazie alla loro esperienza di cura. Dovrebbero essere loro i veri portatori dei bisogni e delle attese dei malati nei confronti delle strutture sanitarie e dei relativi decisori politici. Il coinvolgimento dei pazienti nelle associazioni si sta modificando e sta assumendo sempre di più il ruolo di portavoce di bisogni attraverso una partecipazione attiva – assieme a medici e amministratori

– che va dalle scelte cliniche a quelle di politica sanitaria, e questa circolazione orizzontale (e relazionale) creerà in un futuro non troppo lontano un grande valore aggiunto a tutto il sistema sanitario italiano.

Il ruolo del paziente comincia - oggi ancora di più che le informazioni hanno un livello di condivisione altissimo - nel momento in cui, con la prima diagnosi medica, inizia la ricerca di informazioni, di conoscenza dei possibili sviluppi della malattia, di orientamento, di confronto fra i diversi tipi di cura, di informazioni sul valore dei vari farmaci e di accesso a fonti di conoscenza e sperimentazione. Chiudersi e rimanere isolati rischia di aggravare la propria condizione, certamente dal punto di vista psicologico e di conseguenza poi anche dal punto di vista fisico, e prima il paziente capisce il valore della condivisione e il valore di in una relazione più ampia possibile con i suoi "compagni di viaggio", prima può iniziare il suo percorso di cura compliant. Da questo punto di vista l'entrata nel grande mondo dell'associazionismo può rappresentare una facilitazione a questo tipo di percorso.

Arrivando al nostro caso specifico, la domanda è: "Perché ad oggi il paziente FC non è protagonista nelle associazioni di familiari FC?" Credo che i motivi possano essere molteplici ma mi sento di dire che certamente alcuni ricorrono più spesso. Ne ho individuati tre più frequenti:

1. Il mondo dell'associazionismo FC è stato fondato da genitori che ne rivendicano, seppur in maniera non dichiarata, la paternità;
2. Il genitore molto spesso sente il bisogno di fare qualcosa per i figli e di fronte alla sensazione di impotenza davanti al dolore dei figli, cerca di lenire il suo senso di colpa e di inadeguatezza prestando la sua opera a favore del prossimo;
3. Il paziente molto spesso si sente vittima del suo destino, e crede di essere colui che deve ricevere attenzioni piuttosto che darle.

"Come potrebbero cambiare le cose?" Sicuramente rendendo il paziente consapevole del suo ruolo fondamentale nella società, non più solo come utente, ma come cittadino competente, protagonista della propria salute, attraverso l'attivazione di momenti di confronto finalizzati alla definizione degli obiettivi di salute e alla valutazione dei risultati ottenuti, per arrivare, per chi ne avrà forza e competenza, ad assumere responsabilmente il ruolo di caregiver.

Questo ruolo è fondamentale nella società iperconnessa di oggi e il paziente FC se ne deve rendere conto. Una delle motivazioni più rilevanti è il cambio di status della malattia, che è passata in tempi relativamente brevi, da patologia di competenza esclusivamente pediatrica a malattia dell'adulto. In questo senso allora, se prima non era possibile chiedere una partecipazione consapevole ad un bambino, oggi deve diventare normale la partecipazione del paziente adulto.

Un'altra forte motivazione è data dalla rivoluzione del rapporto medico-paziente-sistema sanitario, che si sta aprendo sempre di più verso la fine del modello paternalista in favore di quello partecipativo. Ancora, perché esiste una medicina basata su prove di efficacia che va affiancata necessariamente a quella teorica da letteratura e deve diventare un riferimento metodologico fondamentale. Per ultimo, ma comunque d'importanza enorme, vi è la necessità che il paziente sia compliant perché la rete offre una quantità enorme di disinformazione, e solo un paziente partecipativo può avere gli strumenti per distinguere la cattiva informazione da quella corretta e utile.

Questo percorso di coinvolgimento del paziente potrebbe poi portare a quello che viene definito l'”*health technology assessment*”, ossia il procedimento che serve per fare la valutazione ex ante dell'ingresso di una nuova tecnologia, sia essa un farmaco o una procedura. In questo processo, come avviene in Inghilterra, in Canada o in Australia, potrebbe diventare normale che anche i pazienti facciano sentire la loro voce. Se un farmaco o un trattamento migliora la qualità di vita di un paziente FC, o riduce l'impatto che la FC ha sulla famiglia, o il numero di ore lavorative, a cui quella persona deve rinunciare a causa della sua patologia, o sul numero di ospedalizzazioni, queste diventano evidenze fondamentali per decidere se introdurre o meno una tecnologia. Questi aspetti li possono valutare proprio i pazienti, quelli che vivono in prima linea il problema, e a parere di chi scrive bisogna impegnarsi perché la *patient evidence* diventi normale anche in Italia.

Affinchè questo percorso possa diventare realtà sarà necessario:

- che i *clinici e ricercatori* superino la difficoltà di accettare i pazienti come interlocutori preparati, riconoscendone esperienza e capacità, e rinunciando di fatto all'autoreferenzialità e al paternalismo;
- che il *Sistema Sanitario* crei le condizioni e implementi i metodi per una attiva partecipazione pubblica in comitati, associazioni e gruppi di lavoro, perché un paziente partecipativo è una risorsa e un minor costo per la società;
- che i *pazienti* diventino protagonisti, e attraverso il libero accesso a informazioni indipendenti, possa avvenire il passaggio da paziente che riceve istruzioni e rassicurazioni a cittadino che conosce i propri diritti e sceglie autonomamente.

**Alberto Bastianelli**  
([bastianelli.alberto@libero.it](mailto:bastianelli.alberto@libero.it))

\*\*\*\*\*

Dopo aver ascoltato i contributi degli amici Alberto Gerosa e Alberto Bastianelli, che ci hanno descritto le loro esperienze di pazienti in prima fila al timone di influenti Leghe Regionali Fibrosi Cistica, e parti attive di importanti organismi consultivi in ambito sanitario, il mio intervento avrà l'effetto di raffreddare gli entusiasmi. Il mio obiettivo sarà quello di evidenziare punti di forza e di debolezza del ruolo dei pazienti nell'associazionismo FC nel momento attuale, giugno 2019; e sarà inevitabile confrontarci non solo con la sua indubbia funzione positiva, ma anche con i limiti che esso si trova ad affrontare. Sarà quindi in primo luogo un'autoanalisi dell'attività dell'associazionismo FC, e della sua capacità di portare avanti fino in fondo gli obiettivi per cui le associazioni sono nate, fruibili innanzitutto a chi ne fa parte: ma credo che possa essere importante anche per chi ha deciso di dedicare alla cura della fibrosi cistica la propria vita professionale, per comprendere meglio il mondo in cui essa si esplica.

Innanzitutto mi presento: mi chiamo Francesco Sfredda, ho trentadue anni, ormai grazie al cielo quasi trentatré, e lavoro come insegnante di scuola media. Da due anni vivo a Vasto, in Abruzzo. Sono stato diagnosticato alla nascita grazie a un colpo di fortuna, ovvero quello di essere nato in Lombardia, in una regione che è stata fra le pioniere dello screening neonatale. Sono stato curato a lungo nel centro pediatrico di Milano; e

di seguito nel centro abruzzese del dottor Moretti, con due parentesi: qualche visita occasionale presso il Wilhelminen Spital di Vienna, dove mi trovavo per un semestre Erasmus e dove sono stato curato in maniera eccellente dal Dott. Wantke, e due anni di cure altrettanto valide nel centro del dottor Ros a Treviso, dove ho risieduto per motivi lavorativi. Oggi non vi porto qui unicamente il punto di vista mio personale: quello che vi dirò è il risultato di un confronto non solo con gli altri due pazienti qui presenti, ma anche con il Laboratorio Pazienti Adulti della LIFC nazionale, di cui faccio parte da due anni.

Per esplorare i punti di forza e di debolezza dell'impegno dei pazienti adulti nell'associazionismo, è necessario ricordare per un attimo a noi stessi chi è LIFC e quale è il ruolo dei pazienti al suo interno. Come hanno ricordato la Presidente Gianna Puppo nel corso del suo intervento di due giorni fa e Gerosa poco fa, la Lega Italiana Fibrosi Cistica è l'associazione creata dai pazienti e dalle loro famiglie per migliorare la vita dei pazienti FC nei campi più vari, dalla qualità delle cure alla qualità della vita, alla ricerca, tramite azioni di raccolta fondi, offerta di servizi integrativi, informazione e sensibilizzazione, rappresentanza di interessi. È proprio il carattere globale e omnicomprensivo del suo campo d'azione uno degli elementi fondamentali che differenzia LIFC da altre associazioni di pazienti e famiglie che hanno un interesse più settoriale. LIFC è stata a lungo una ONLUS, ma oggi è una OdV, dopo aver adeguato il suo statuto alla riforma del terzo settore promulgata nel 2016. Si struttura su una base regionale, pensata per ricalcare l'articolazione dei Centri Regionali di Riferimento, ed esiste da più di quarant'anni, anche se in alcune Regioni più piccole, come la mia, si è strutturata con un po' più di ritardo.

Ne deriva che LIFC, alla sua nascita, non poteva che essere una associazione di genitori di piccoli pazienti pediatrici. Come tale è nata negli anni Settanta e come tale si è strutturata negli anni Ottanta, acquisendo una *forma mentis* che, per forza di cose, non è ancora scomparsa del tutto. L'impegno in prima persona dei pazienti adulti è stato un valore aggiunto che LIFC ha imparato a riconoscere solo nel tempo, man mano che l'evoluzione delle cure portava la fibrosi cistica dall'essere una malattia prettamente pediatrica alla situazione attuale, in cui la maggioranza dei pazienti italiani, come sappiamo e come ci dicono i dati del Registro, ha superato la maggiore età.

L'impegno in prima linea di persone validissime quali Gerosa e Bastianelli è stato un frutto di questa scoperta tardiva, e ha sicuramente permesso a LIFC di portare avanti in modo migliore i suoi obiettivi, portandole in dote il punto di vista originale e specifico dei pazienti adulti, quella che Gerosa chiama la marcia in più del socio malato, che è paziente cronico, e per questo spesso anche paziente esperto. Credo che nessuno possa mettere in dubbio che l'unico soggetto in grado di offrire un punto di vista completo dell'esperienza della malattia, fatti salvi ovviamente gli aspetti clinici, su cui sono titolati a esprimersi i medici, sia il paziente stesso.

Un genitore ha per forza di cose un punto di vista sulla fibrosi cistica deformato dalla sua esperienza in età pediatrica; e questo è vero anche per quei genitori che hanno la fortuna di poter vedere i propri figli superare quell'età, entrare nell'età adulta e formare delle famiglie a loro volta; perché il periodo di più intenso coinvolgimento di un genitore nella gestione della malattia è appunto quello pediatrico, e in età adulta, salvo casi particolari, sono i pazienti stessi ad avere in mano la cura del proprio corpo e del proprio benessere mentale, e a comprendere appieno la portata dei sacrifici





che essa impone nel quotidiano. L'impegno dei pazienti adulti non è dunque solo un diritto civile del malato: è una risorsa imprescindibile, perché una Lega Fibrosi Cistica che non riuscisse a mobilitare l'intervento attivo dei pazienti adulti potrà sicuramente continuare a svolgere un lavoro encomiabile, ma senza dubbio si condannerebbe ad avere una visione solo parziale dell'esperienza della malattia.

LIFC questo lo sa perfettamente, e sono state tante le iniziative prese dal suo attuale gruppo dirigente per sollecitare, dai territori, un maggiore coinvolgimento dei pazienti adulti. Il punto centrale del mio intervento è però proprio questo, e lo voglio dire con chiarezza e con onestà. La Lega Italiana Fibrosi Cistica, a sollecitare l'interesse e il coinvolgimento attivo dei pazienti adulti nell'attività associativa, fa, da sempre, molta fatica. Nonostante proposte in tal senso, la Lega non ha mai ceduto alla tentazione di imporre, per Statuto, una quota garantita di pazienti nei propri organismi deliberativi ed esecutivi, considerando preferibile che i pazienti accedessero alle cariche interne sullo stesso piano di tutti gli altri soci tramite il proprio impegno, come è accaduto nel caso di Gerosa e Bastianelli. E tuttavia, questo non è accaduto nella misura auspicabile, e oggi sono pazienti adulti solo un Presidente Regionale su 21 e due membri del Direttivo Nazionale su 27. L'Associazione è del paziente veramente? Parrebbe di no. Si direbbe che la politica del "paziente al centro" stia fallendo, e ritengo nostro compito, se vogliamo dare un senso a questo mio intervento, indagare cause e possibili rimedi.

In parte, questo accade di certo a causa del maggiore impegno richiesto ai pazienti, rispetto ai "sani", per portare avanti la propria vita quotidiana privata e lavorativa, e sicuramente anche perché la categoria sociale più dotata di tempo libero spendibile per le attività di volontariato, quella dei pensionati in salute, è per ovvie ragioni poco rappresentata fra i pazienti di fibrosi cistica. Se gli unici motivi fossero questi, vi si potrebbe forse ovviare a livello associativo, trasformando le figure apicali come quella di Presidente della Lega Nazionale in figure retribuite, come pure qualcuno ha proposto. Ma c'è probabilmente anche dell'altro: una ritrosia di fondo da parte dei pazienti nell'assumersi in proprio responsabilità decisionali, aspetto per cui Gerosa e Bastianelli rappresentano una felice, ma rara, eccezione. Su questo aspetto tornerò in seguito.

Le cose non vanno meglio se ci spostiamo dagli organismi deliberativi ed esecutivi verso quelli consultivi. L'organismo consultivo di cui faccio parte, il Laboratorio Pazienti Adulti, in LIFC è previsto per Statuto. Svolge il suo lavoro con impegno e regolarità, e lo fa esclusivamente in videoconferenza, per sgombrare il campo da qualsiasi ansia e da qualsiasi retropensiero legato al pericolo di infezioni crociate, rappresentando un interessante esperimento di associazionismo e condivisione a distanza di sicurezza, "a un metro da te". Ciononostante, esso riesce ad avere un numero di membri attivi assolutamente insufficiente rispetto alle sue ambizioni, pari mediamente a cinque/sei unità. Perché questo accade? Parlando con questi miei compagni d'avventura, e sollecitando una valutazione sulle attività del Laboratorio, viene fuori in tutti loro innanzitutto una grande soddisfazione riguardo al contributo che il volontariato nel mondo FC e la condivisione di esperienze con i propri pari può dare al benessere dei pazienti sul piano psicologico, quasi che l'attività associativa possa avere un effettivo valore terapeutico, costringendo chi vi prende parte a fare i conti, da adulto, con la propria condizione di malattia e con i limiti che essa comporta.

Mi sembra un segnale interessante, e mi piacerebbe che di questo elemento tengano conto i medici e gli psicologi che devono confrontarsi con i periodi bui che ogni paziente attraversa, chi più e chi meno, come del resto ogni persona sana: il confronto con i pari, effettuato con strumenti più diretti ed empatici della semplice presenza sui social network, può essere una risorsa importante per contribuire al benessere del paziente FC, e, come sappiamo, purtroppo non può avvenire per via spontanea e ordinaria per il pericolo di infezioni crociate. È compito dei clinici stabilire il perimetro all'interno del quale situazioni d'incontro e di condivisione, come ad esempio una "giornata del paziente" afferente ad un tale centro, proposta da un membro del Laboratorio, possano essere organizzate senza timori per lo stato di salute dei partecipanti, e con quali precauzioni; fermo restando che esistono altri spazi di condivisione, come il Laboratorio, attivi unicamente per via telematica, cui i pazienti possono confrontarsi tra pari al riparo da qualsiasi timore.

E tuttavia, il Laboratorio stesso, nonostante questo suo innegabile punto di forza, sembra essere soggetto agli stessi mali di cui hanno sofferto altri gruppi consultivi che l'hanno preceduto, come il PAB, Patient Advisory Board, di cui hanno fatto parte sia Gerosa che Samantha Cialfi, un'altra paziente che sarebbe dovuta essere qui, ma ha dovuto rinunciare all'ultimo momento per ragioni di famiglia: scarsa capacità di incidere nel lavoro effettivo della Lega, incertezza di fondo sui suoi obiettivi e, in ultima analisi, progressivo indebolimento della motivazione dei pazienti al lavoro associativo.

C'è un nodo, da qualche parte, che fa sì che l'associazionismo dei familiari continui a funzionare, in modo obiettivamente molto efficace, da più di quarant'anni, e che invece quello dei pazienti non riesca compiutamente a svilupparsi, registrando un evidentissimo ritardo rispetto all'andamento della curva demografica dei pazienti adulti. Il problema, forse, è che mentre l'impegno associativo è spesso, per i familiari di un paziente, l'unico modo che hanno a disposizione per tentare di supportare una persona che amano, impegnata in una difficilissima battaglia quotidiana, ciò che indubbiamente rappresenta un fortissimo elemento di motivazione, per un paziente è diverso: un paziente quella battaglia la vive sulla propria pelle, e, in un certo senso, non ha bisogno della "sovrastuttura" associativa per dimostrare a se stesso che si sta dedicando anima e corpo a combattere la fibrosi cistica. Lo fa, quotidianamente, con ogni suo respiro, se mi è permesso un pizzico di retorica. Questa consapevolezza, pur importante perché spesso riesce, da sola, a riempire una vita di senso, può avere però anche l'effetto indesiderato di prosciugare la nostra motivazione all'impegno associativo.

È questa la situazione in cui l'impegno degli adulti nell'associazionismo FC si trova, e questi i dilemmi con cui, da dirigente LIFC, dico che LIFC deve confrontarsi, se nutre l'ambizione di rappresentare in modo ottimale l'esperienza della malattia in tutte le sue fasi e i suoi risvolti e mettere il paziente veramente al centro della propria azione. Se la via d'uscita da questa situazione fosse facile, l'avremmo già trovata. Non lo è, ma credo sia compito di tutta la comunità FC, compresi i clinici che a essa si dedicano, continuare a cercarla o a facilitarne la ricerca, nel migliore interesse dei pazienti e delle loro famiglie.

**Francesco Sfredda**  
(francesco.sfredda@gmail.com)



# OPINIONI

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

## MEDICINA PER L'ADULTO CON FIBROSI CISTICA

*In questo e nei prossimi numeri, la rubrica Opinioni vuole proporre agli operatori sanitari del team multidisciplinare di mettere al centro dell'attenzione aspetti assistenziali, organizzativi e relativi alla ricerca che sono prioritari per gli adulti con fibrosi cistica. In una fase in cui si stanno disegnando o assestando le realtà assistenziali italiane per gli adulti, abbiamo elementi epidemiologici, derivati dai Registri, che pongono all'attenzione alcune delle caratteristiche principali della malattia in età adulta, con poco slancio peraltro per orientare la ricerca prospettica o per raccogliere le sfide di domani, come gli esiti a distanza del trapianto polmonare, il ruolo delle comorbidità dipendenti dalle terapie mediche continuative, l'evoluzione della malattia nei diversi organi a cui si sommano gli effetti dell'aging, una progettualità di vita centrata su un nuovo nucleo familiare.*

*Chiediamo agli operatori di soffermarsi su uno dei tanti aspetti, ritenuto rilevante, tracciando il profilo di ciò che si conosce e si fa ora, di cosa si sente l'urgenza di esplorare domani per riproporre una prassi assistenziale o organizzativa, adeguata alla realtà degli adulti con fibrosi cistica di oggi e di domani.*

### **Fibrosi Cistica, cosa ci aspetta negli anni a venire?**

*C'era una volta un bambino che baciato sulla fronte sa di sale. Egli è stregato e morirà presto.*

Rispetto al Medio Evo, oggi sono cambiate tante cose: la Fibrosi Cistica (FC) non è più una malattia di pertinenza solo pediatrica. Infatti, la diagnosi precoce attraverso lo screening neonatale, che in alcune Regioni italiane è partito tra le prime aree del mondo sin dagli anni '90 (1) e l'immediato avvio dei pazienti alle terapie più idonee, permettono ad un numero crescente di pazienti con forma severa di malattia di raggiungere l'età adulta in condizioni eccellenti (2). Nello stesso tempo, il miglioramento delle conoscenze sulle basi molecolari della malattia consente di identificare un numero sempre più alto di pazienti con diverse forme di CFTR-RD, che spesso vengono diagnosticate in età adulta e per le quali ancor oggi non esiste una definizione chiara e condivisa del monitoraggio da offrire ai pazienti. Ciò significa che le sfide per i professionisti che operano nel campo della FC, sono cambiate. Giusto per fare qualche esempio: a) cresce la domanda di trapianti polmonari ed epatici, cui attualmente si risponde con tecnologie più avanzate come il trapianto da donatore vivente, che permette di aumentare il numero di donatori e di selezionare organi di migliore qualità; b) cresce il numero di pazienti FC con complicanze prima rare, oggi in crescita con il crescere della sopravvivenza media dei pazienti, come il diabete correlato alla FC o la malattia epatica severa; c) cresce la domanda - da parte dei pazienti - di poter avere figli, cui le tecnologie di procreazione medicalmente assistita (PMA) contribuiscono a dar risposta. E su questi punti voglio dire con forza che il nostro Paese, dal punto di vista legislativo (si vedano le recenti modifiche della legislazione sulla PMA e quella sui trapianti da donatore

vivente) risponde con attenzione alle esigenze dei pazienti, grazie anche alla pressione insostituibile che la LIFC e spesso gli stessi professionisti del settore hanno costantemente effettuato sul legislatore. Nello stesso tempo, la ricerca su queste tematiche, promossa dal legislatore stesso e favorita dalle Società Scientifiche del settore, dalla Fondazione FC, e dalle tante professionalità (molte giovani e soprattutto interdisciplinari) che ruotano intorno al mondo FC ha permesso al nostro Paese di fornire sinora un contributo prezioso al miglioramento della diagnosi e della terapia della malattia ai pazienti del mondo intero.

*Il bambino che sa di sale non è stregato:* oggi si conoscono in dettaglio i meccanismi molecolari che sono alla base della malattia, forse fin troppo! Tuttavia, una delle questioni aperte riguarda proprio la diagnosi di malattia: il test del sudore, per oltre un secolo considerato il *gold standard* per la diagnosi di FC inizia un po' a vacillare: aumentano i casi in cui il risultato del test è borderline e magari sono presenti due mutazioni di significato incerto (si pensi al crescente numero di casi di CF-SPID che emerge dallo screening neonatale); si moltiplicano le descrizioni di casi in cui il test del sudore, inizialmente negativo, con il tempo si modifica, o ancora le descrizioni di falsi positivi dovuti a malattie diverse. E non sempre l'analisi molecolare aiuta: lo sviluppo di tecnologie avanzate d'analisi come quelle di sequenziamento massivo hanno una detection rate che supera il 95% per gli alleli FC, ma sempre più spesso queste tecnologie identificano mutazioni nuove, per le quali è difficile definire l'impatto patogenetico senza un'analisi funzionale complessa e costosa, lontana dal contesto routinario. E allora ci si domanda se può essere utile ricorrere a queste tecnologie avanzate, oppure limitarsi allo studio di poche mutazioni con un significato definito. Infatti, sono note oltre 2000 mutazioni e soltanto per poche di esse conosciamo con esattezza l'impatto



clinico. In questo contesto, il progetto CFTR2 che definisce l'impatto patogenetico di circa 200 mutazioni rappresenta un prezioso contributo (3) e in molti centri ci si orienta a testare specificamente queste mutazioni. Alla fine la diagnosi di FC resta "multidisciplinare" e richiede la valutazione critica e integrata dei risultati del test del sudore, dell'analisi molecolare, dell'anamnesi familiare, ma soprattutto degli aspetti clinici del singolo individuo.

Nel frattempo la ricerca procede, ed è emerso che le aree non codificanti del gene (quelle che un tempo venivano definite "DNA spazzatura") contribuiscono a regolare l'espressione del gene CFTR, e quindi la quantità di proteina che potenzialmente andrà in membrana. Una perfetta cabina di regia, altro che spazzatura! Molte mutazioni nelle aree del promotore del gene possono ridurre (o in qualche caso addirittura aumentare) la quantità di proteina prodotta (4) contribuendo a definire la gravità della malattia; altre mutazioni, nelle aree "a valle" del gene possono modificare l'affinità con i micro RNA (piccole molecole che regolano la quantità del gene da produrre), e quindi causare l'aumento o la riduzione dell'espressione di CFTR (5). E molte di queste mutazioni nelle regioni non codificanti hanno un effetto "organo-specifico", cioè modificano l'espressione della proteina in un organo anziché un altro, contribuendo a spiegare uno dei grossi dilemmi della malattia, ossia la discordanza (anche notevole) dell'espressione clinica della malattia in pazienti con le stesse mutazioni, o addirittura in coppie di fratelli affetti (6).

Ovviamente l'espressione clinica della malattia dipende da numerosi fattori, come la precocità della diagnosi, l'aderenza alle terapie, il contesto socioculturale delle famiglie e non ultimo una serie di geni diversi da CFTR che possono influenzare la malattia, i *geni modulatori* (7). Negli ultimi 10 anni sono stati studiati almeno 100 diversi geni le cui mutazioni possono causare l'alterato funzionamento di proteine diverse da CFTR che si riverbera sul peggioramento (o in qualche caso sul miglioramento) dell'espressione clinica della malattia. Ma la conclusione, allo stato, è che ciascuno dei tanti geni modulatori può influenzare (forse) l'espressione della malattia in una piccola percentuale di pazienti, per cui oggi l'analisi dei geni modulatori della FC ha ancora un valore di ricerca scientifica.

L'ultima frontiera della ricerca in FC riguarda i farmaci molecolari. Da alcuni anni sono disponibili molecole farmacologiche in grado di agire su specifiche mutazioni, correggendo (o riducendo) l'effetto della mutazione stessa (8). Questi farmaci includono molecole che possono correggere l'effetto di mutazioni di stop (nonsense), correggere la localizzazione anomala della proteina favorendo la sua presenza sulla membrana apicale delle cellule (correttori), oppure aumentare l'attività di trasporto della proteina (potenziatori). In termini di principio, questi farmaci potrebbero rappresentare una soluzione definitiva per curare la malattia. Tuttavia, vi sono numerosi aspetti che per ora impediscono l'utilizzo su vasta scala di questi nuovi farmaci: a) il loro utilizzo è per ora limitato ad un piccolo numero di mutazioni di cui si conosce con certezza l'effetto molecolare, ed è molto difficile aumentare il numero di mutazioni target poiché occorrerebbe, per ogni mutazione, effettuare studi complessi per definirne l'effetto molecolare; b) l'efficacia di questi farmaci (per ora utilizzati in prevalenza in pazienti in fase avanzata di malattia) è sicuramente provata,

ma non è tale da "guarire" clinicamente i pazienti; c) anche in pazienti con la stessa mutazione vi sono notevoli variazioni nella risposta al farmaco (come d'altra parte accade per qualunque farmaco); d) i costi delle terapie molecolari sono talmente elevati da rappresentare una sfida anche per i Paesi più avanzati economicamente. Sicuramente l'aumento del numero di pazienti che possono accedere a questi farmaci, e l'individuazione preventiva dei pazienti che possono rispondere efficacemente a tali terapie rappresenterebbe un importante passo avanti (anche nella riduzione dei costi). Per questo motivo oggi si tende a sperimentare preliminarmente il farmaco in sistemi cellulari "ex-vivo" ottenuti dal singolo paziente candidato alla terapia (*medicina personalizzata*), utilizzando il sistema degli organoidi (8), oggi largamente impiegato in Olanda oppure sistemi cellulari più facilmente ottenibili, come ad esempio le cellule di epitelio nasale (9) come ha proposto il nostro gruppo di ricerca. E attraverso questo sistema, abbiamo addirittura definito che due mutazioni che riguardano lo stesso codone, rispondono in maniera diversa ai farmaci molecolari (10).

Ovviamente siamo ancora lontani dal poter offrire una terapia adeguata a tutti i pazienti con FC, però la cultura della ricerca interdisciplinare ci ha aiutato ad imboccare la strada giusta che potrà servire sia nella Fibrosi Cistica che in molte altre malattie genetiche.

**Giuseppe Castaldo, Università Federico II di Napoli, CEINGE-Biotecnologie avanzate, Napoli**  
(giuseppe.castaldo@unina.it)

#### Riferimenti bibliografici

1. Castellani C, Picci L, Tridello G, Casati E, Tamanini A, Bartoloni L, Scarpa M, Assael BM; Veneto CF Lab Network. Cystic fibrosis carrier screening effects on birth prevalence and newborn screening. *Genet Med.* 2016;18:145-51.
2. Tridello G, Castellani C, Meneghelli I, Tamanini A, Assael BM. Early diagnosis from newborn screening maximises survival in severe cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2018 Apr 20;4(2).
3. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColley SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017 Feb;181S:S4-S15.
4. Giordano S, Amato F, Elce A, Monti M, Iannone C, Pucci P, Seia M, Angioni A, Castaldo G, Tomaiuolo R. Molecular and functional analysis of the large 5' promoter region of CFTR gene revealed pathogenic mutations in CF and CFTR-related disorders. *J Mol Diagn.* 2013;15:331-40.
5. Amato F, Seia M, Giordano S, Elce A, Zarrilli F, Castaldo G, Tomaiuolo R. Gene mutation in MicroRNA target sites of CFTR gene: a novel pathogenetic mechanism in cystic fibrosis? *PlosONE* 2013;8:e60448.
6. Terlizzi V, Lucarelli M, Salvatore D, Angioni A, Bisogno A, Braggion C, Buzzetti R, Carnovale V, Casciaro R, Castaldo G, Cirilli N, Collura M, Colombo C, Di Lullo AM, Elce A, Lucidi V, Madarena E, Padoan R, Quattrucci S, Raia V, Seia M, Termini L, Zarrilli F. Clinical expression of cystic

- fibrosis in a large cohort of Italian siblings. BMC Pulm Med. 2018;18:196.*
7. Marson FAL. *Disease-modifying genetic factors in cystic fibrosis. Pulm Medicine 2018; 24:1-12.*
  8. Chen KG, Zhong P, Zheng W, Beekman JM. *Pharmacological analysis of CFTR variants of cystic fibrosis using stem cell-derived organoids. Drug Disc Today 2019 (in press).*
  9. Di Lullo AM, Scorza M, Amato F, Comegna M, Raia V, Maiuri I, Ilardi G, Cantone E, Castaldo G, Iengo M. *An "ex vivo model" contributing to the diagnosis and evaluation of new drugs in cystic fibrosis. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2017;37:207-13.*
  10. Amato F, Scudieri P, Musante I, Tomati V, Caci E, Comegna M, Maietta S, Manzoni F, Di Lullo AM, De Wachter E, Vanderhelst E, Terlizzi V, Braggion C, Castaldo G, Galiotta LJV. *Two CFTR mutations within codon 970 differently impact on the chloride channel functionality. Hum Mutat. 2019;40:742-8.*

\*\*\*\*\*

### **La presa in carico del paziente adulto affetto da Fibrosi Cistica: il punto di vista dello specialista Psichiatra**

La gestione del paziente adulto affetto da Fibrosi Cistica (FC) può, talvolta, tradursi nella necessità di una presa in carico anche psichiatrica: ciò rappresenta un momento importante per il paziente e necessita di una stretta collaborazione con la figura dello psicologo e, più in generale, di tutto il team di cura del Centro FC. In presenza di tale patologia cronica, si può sviluppare un quadro di psicopatologia con una conseguente ricaduta sulla qualità di vita del paziente e dei caregiver di riferimento del paziente adulto. È altresì importante tenere presente che la collaborazione con lo psichiatra è necessaria in un'ottica di prevenzione primaria, già nell'ambito dell'età evolutiva, nei confronti delle figure di accudimento principali del paziente (in particolare la madre), laddove sia presente un quadro psicopatologico che possa inficiare la relazione di accudimento ed un normale sviluppo psichico del figlio. In tal senso è fondamentale una collaborazione attiva con lo psicologo del centro FC, al fine di strutturare una diagnosi funzionale e non meramente nosografica della psicopatologia, che possa tradursi in una migliore presa in carico, finalizzata ad un intervento integrato psicoterapeutico e psicofarmacologico (Glasscoe & Quittner, 2003, *Cochrane Database Syst Rev*, 3).

La letteratura evidenzia come nei soggetti FC e nei loro caregiver vi sia una maggiore incidenza di disturbi di ansia e depressione (Yohannes et al., 2012, *Respiratory Care*, 5, (4):550-56; Cruz et al. *Semin Respir Crit Care Med*, 2009, 20(5): 569-78). Sarebbe auspicabile condurre delle ricerche che indaghino in maniera più approfondita la genesi e l'evoluzione della psicopatologia nel contesto pediatrico e nell'adulto, anche in relazione a quadri di disturbi di personalità.

La nostra esperienza clinica pone in rilievo come sia difficile l'accettazione di un disturbo psichiatrico in un paziente con una patologia di base come FC, così impattante sulla qualità di vita e sulla salute non solo fisica, ma anche mentale. Questo

potrebbe porre le basi per condurre un'ipotesi di ricerca su studi di confronto tra la FC ed altre patologie croniche, in termini di esordio ed evoluzione di psicopatologie. A riguardo, evidenziamo che per sostenere il futuro del paziente adulto FC, relativamente all'ambito della salute mentale, sia fondamentale studiare quali fattori predittivi possano incidere in maniera rilevante sulla sfera psichica dei pazienti, in relazione ad una prospettiva di vita che sta aumentando, grazie alle continue innovazioni terapeutiche.

Risulta inoltre evidente come lo psichiatra, integrando le conoscenze della psichiatria biologica, quindi la gestione corretta degli psicofarmaci, con la collaborazione costante dello psicologo e di un eventuale percorso di psicoterapia, possa contribuire non solo ad un migliore benessere psichico del paziente adulto, ma anche favorire una migliore *adherence* alle cure. Stare all'interno di un regime terapeutico così impegnativo per il paziente non è di per sé semplice, tanto più se è presente una fragilità psichica, o ancor più una psicopatologia di base, che può contrastare in maniera significativa la motivazione a svolgere tutte le terapie in maniera regolare ed adeguata (Fidika et al., 2014, *BMC Pulmonary Medicine*, 14:205). Pertanto, in tal caso, il trattamento integrato psicoterapeutico e psicofarmacologico rappresenta un intervento mirato alla salute mentale del paziente e ad un maggiore coinvolgimento nei confronti del percorso di cura e della relazione con i clinici (Hind et al., 2019, *BMC Pulmonary Medicine*, 19,77).

Si deve evidenziare come si possano riscontrare difficoltà da parte dello psichiatra, professionista esterno al team di cura del Centro FC, nell'interfacciarsi con un caregiver di riferimento del paziente adulto, che può risultare difficile anche per lo psicologo stesso del Centro intercettare in maniera costante nelle visite di controllo.

Per quanto concerne il paziente in lista per il trapianto bipolmonare ed il paziente trapiantato, è talvolta necessario ricorrere ad una terapia psicofarmacologica in grado di supportare la persona in una fase così delicata del percorso di cura. A riguardo, la letteratura evidenzia come lo stato psichico conseguente al trapianto abbia risvolti importanti per la gestione clinica del paziente ed è emerso come nel primo anno del post trapianto il 30% dei pazienti presenti depressione maggiore, il 18% disturbo di panico e il 15% disturbo post-traumatico da stress (Smith et al., 2017, *Clinical Transplantation*, 31,2). Lo psichiatra gioca in tal senso un ruolo importante: infatti la collaborazione tra il Centro Trapianti ed i colleghi psichiatri è fondamentale per eventuali rimodulazioni della terapia, nonché per un aggiornamento costante rispetto al percorso psicoterapeutico e dunque sono necessari feedback regolari con gli psicologi dei Centri FC e dei Centri trapianti.

Infine si è ormai aperta la strada a nuovi scenari in merito alle continue innovazioni farmacologiche, riguardanti i modulatori del gene CFTR; sarà quindi sempre più spesso necessaria la rivalutazione delle terapie di competenza dello psichiatra, anche alla luce delle possibili interazioni farmacologiche.

**Riccardo Ciprandi, psicologo, Francesca Sibilla, psichiatra, IRCCS G. Gaslini e Policlinico San Martino, Genova**  
([ric.cip@libero.it](mailto:ric.cip@libero.it)) ([sibillafra@tiscali.it](mailto:sibillafra@tiscali.it))





\*\*\*\*\*

## Il ruolo della terapia con broncodilatatori nel paziente adulto con fibrosi cistica

### Il razionale

L'età adulta nel paziente con fibrosi cistica si denota per il crescente coinvolgimento respiratorio al punto tale che anche oggi la più frequente causa di mortalità in questa popolazione risulta essere l'insufficienza respiratoria cronica con le sue complicanze. Rallentare la progressione della malattia polmonare ed il declino funzionale è quindi un obiettivo fondamentale per assicurare un incremento della sopravvivenza nei pazienti adulti con fibrosi cistica. Esistono molteplici ragioni a sostegno dell'utilizzo dei broncodilatatori in questi pazienti: 1) trattare la sottostante sindrome disventilativa ostruttiva; 2) trattare un quadro di concomitante iperreattività bronchiale e/o comorbidità asmatica; 3) ottimizzare l'efficacia della terapia di disostruzione bronchiale; 4) prevenire il broncospasmo dovuto all'utilizzo di altri farmaci inalatori.

### Dati real-life

Una prospettiva di quanto spesso i farmaci broncodilatatori siano utilizzati nel trattamento cronico ci viene fornita dall'analisi dei registri nordamericano ed europeo. Il registro nordamericano pone in evidenza che a quasi tutti i pazienti con FC vengono prescritti farmaci beta-2-agonisti, ad eccezione di una piccola percentuale che utilizza anticolinergici. La maggior parte dei pazienti utilizza formulazioni *short-acting*. Questi dati sono confermati da una survey multicentrica svolta in USA, in cui appare che una quota di circa l'82% dei 18.000 pazienti intervistati riferisce l'utilizzo di broncodilatatori (qualsiasi molecola/posologia/formulazione). In modo simile, la prevalenza dell'utilizzo di broncodilatatori dai dati del registro ECFS si attesta tra 40 e 80% dei pazienti europei.

### Le raccomandazioni internazionali

Contrariamente a quanto ci si potrebbe attendere, l'impiego così esteso di questa categoria di farmaci non trova corrispondenza nelle raccomandazioni internazionali. Le linee-guida nordamericane sulla terapia respiratoria cronica non raccomandano né a favore né contro l'utilizzo di broncodilatatori, soprattutto anticolinergici, nella popolazione con fibrosi cistica ed età > 6 anni. Ancora più drastico il documento europeo. La recente revisione della *best practice* promossa dalla Società Europea ECFS affronta il complesso problema della gestione del quadro respiratorio senza mai nominare un possibile ruolo per i broncodilatatori, se non come possibile pre-trattamento di altri farmaci inalatori allo scopo di aumentarne la tollerabilità.

La scarsa o assente considerazione delle linee-guida per il ruolo dei broncodilatatori trova giustificazione nel fatto che disponiamo di numero molto limitato di studi clinici controllati sull'utilizzo dei broncodilatatori in questa popolazione. Pur mancando a questo commento ogni intento di sistematicità, seguirà una breve rassegna delle evidenze al momento disponibili a sostegno della terapia cronica con broncodilatatori nei pazienti adulti affetti da fibrosi cistica.

### Le evidenze

Esiste ed è periodicamente aggiornata una revisione sistematica della letteratura scientifica con metanalisi dei risultati degli studi clinici sugli effetti della terapia con broncodilatatori a lunga durata di azione nella popolazione con fibrosi cistica. La revisione ha avuto il suo ultimo aggiornamento nel 2017 e prende in considerazione entrambe le classi di broncodilatatori inalatori di uso clinico, rispettivamente beta-2-agonisti (LABA) e anti-colinergici (LAMA). La metanalisi valuta più di 15 trial di cui però include solo 4 trial per un totale di circa 1082 pazienti (popolazione mista di età pediatrica ed adulta). Un trial (16 partecipanti) riporta un incremento del FEV1 a 28 giorni della popolazione in trattamento con LABA (salmeterolo), ma con un disegno di studio di scarsa qualità e senza la possibilità di valutazione di altri outcomes, come i *Patient-Reported Outcomes (PROs)* e la qualità di vita. Gli altri tre trial (1066 pazienti) sperimentano invece gli effetti LAMA a basso ed alto dosaggio (tiotropio 2.5 mcg e 5 mcg) su due diversi orizzonti temporali, a breve termine (28 giorni) e a lungo termine (3 mesi). Solo uno studio clinico analizza le variazioni di FEV1 dal baseline senza trovare alcuna differenza tra i due bracci di trattamento (tiotropio versus placebo). Tutti e tre gli studi non riportano eventi avversi legati all'utilizzo di tiotropio e nemmeno in questi sono stati raccolti *PROs* e qualità di vita. In conclusione, né beta-2-agonisti né anti-colinergici a lunga durata di azione si associano ad un miglioramento della funzione ventilatoria, in particolar modo del FEV1. Non si è osservata nessuna differenza tra intervento e placebo in termini di qualità della vita o eventi avversi.

### Implicazioni per la pratica clinica

In considerazione dell'elevato carico del trattamento, l'opportunità di aggiungere un ulteriore farmaco cronico come il broncodilatatore a lunga durata d'azione meriterebbe una dimostrazione di efficacia. Il beneficio clinico potrebbe essere ottenuto sia dalla riduzione dei sintomi respiratori per il paziente sia dal miglioramento dei parametri spirometrici, non limitandosi al solo FEV1. A tale scopo l'esecuzione di un test funzionale completo mediante cabina pletismografica + DLCO potrebbe fornire più endpoint per monitorare l'efficacia della terapia inalatoria.

### Implicazioni per la ricerca futura

Una serie di importanti studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato il ruolo della broncodilatazione nel ridurre il declino funzionale, la frequenza delle riacutizzazioni bronchiali ed ospedalizzazioni, nonché la mortalità nei pazienti con COPD, una malattia respiratoria cronica e progressiva. Per i ricercatori che si occupano di fibrosi cistica l'attuazione di studi adeguatamente disegnati ad indagare questi obiettivi dovrebbe costituire una priorità di ricerca in considerazione della mortalità respiratoria legata alla malattia. In particolare, studi clinici a bracci paralleli sembrerebbero l'approccio più appropriato per misurare gli effetti dei broncodilatatori in una popolazione in cui la funzione ventilatoria è instabile e declina in modo progressivo. Inoltre, i futuri studi clinici dovrebbero concentrarsi non solo sul dato funzionale ma anche sulla raccolta dei cosiddetti *outcomes* riportati dai pazienti (*PROs*), come il miglioramento della qualità di vita e dei sintomi respiratori.

**Andrea Gramegna, Centro FC Adulto, Milano**  
([andrea.gramegna@unimi.it](mailto:andrea.gramegna@unimi.it))

**Riferimenti bibliografici**

- <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/>
- <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>
- Mogayzel PJ Jr et al. Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 1;187(7):680-9.
- Castellani C et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):153-178.
- Smith S, Edwards CT. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2018 Sep;28:31-32.
- Smith S, Edwards CT. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2018 Sep;28:31-32.

# CENTRI A CONFRONTO



## MALATTIA POLMONARE IN ETÀ PEDIATRICA

“Suddividere la casistica pediatrica, in cura negli anni 2016 e 2017, in due fasce di età (6-11 e 12-17 anni) e sulla base del genotipo (A: presenza di mutazioni in eterozigosi composta o omozigosi di classe I, II e III; B: presenza di almeno 1 mutazione di classe IV, V o VI a funzione residua e con sufficienza digestiva – escludere le diagnosi di CFSPID e di patologia CFTR-correlata) ed indicare: i) il numero e la percentuale di soggetti sul totale; ii) il numero e la percentuale di pazienti con FEVI “best” dell’anno maggiore dell’80% predetto; iii) il numero e la percentuale di pazienti con FEVI “best” dell’anno compreso tra il 40 e 80% predetto; iv) la mediana ed il range interquartile del FEVI “best” registrato nell’anno nelle diverse fasce di età e genotipi (vedi Tabelle); v) il numero e la percentuale di soggetti che hanno eseguito nell’anno una TC del torace; vi) il numero e la percentuale di soggetti che hanno avuto nell’anno l’infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*; vii) il numero e la percentuale di soggetti che ha assunto nell’anno (almeno per 6 mesi): inalazione di Rh-DNase, di ipertonica salina, di antibiotici, azitromicina o ibuprofene per os; viii) il numero e la percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici ev./anno; ix) il numero e la percentuale di soggetti che nell’anno sono stati trattati per almeno 6 mesi con un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore; x) il numero e la percentuale di soggetti che nell’anno hanno fatto meno di tre visite. Per facilitare la raccolta dei dati, che è piuttosto complessa, sono allegate due Tabelle, che andranno completate. Si chiede di commentare i dati riportati e le strategie applicate per evitare la progressione della malattia polmonare.”

\*\*\*\*\*

	2016			
	6 - 11,9 anni		12 anni - 17,9 anni	
	A*	B*	A*	B*
<b>Numero di soggetti e percentuale sul totale</b>	<b>21 (64%)</b>	<b>12 (36%)</b>	<b>18 (64%)</b>	<b>10 (36%)</b>
<b>Numero e percentuale di soggetti con FEVI “best” nell’anno &gt; 80% predetto</b>	<b>13 (62%)</b>	<b>9 (75%)</b>	<b>5 (44%)</b>	<b>10 (100%)</b>
<b>Numero e percentuale di soggetti con FEVI “best” nell’anno compreso tra 40 e 80% predetto</b>	<b>8 (38%)</b>	<b>3 (25%)</b>	<b>10 (56%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Mediana e range interquartile del FEVI “best” registrato nell’anno</b>	<b>89</b> (56 - 113)	<b>103</b> (69 - 129)	<b>76</b> (25 - 117)	<b>99</b> (88 - 120)
<b>Media e percentuale di soggetti che hanno eseguito nell’anno almeno una TC del torace</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>4 (22%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Numero e percentuale di soggetti che nell’anno hanno infezione polmonare cronica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i><sup>oo</sup></b>	<b>2 (9%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (11%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto durante l’anno, almeno per 6 mesi:</b>				
• Inalazione di Rh-DNase	<b>4 (19%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>5 (28%)</b>	<b>0 (0%)</b>
• Inalazione di soluzione ipertonica	<b>13 (62%)</b>	<b>6 (50%)</b>	<b>12 (67%)</b>	<b>6 (60%)</b>
• Inalazione di antibiotici	<b>8 (38%)</b>	<b>1 (8%)</b>	<b>9 (50%)</b>	<b>1 (10%)</b>
• Azitromicina o ibuprofene per os	<b>3 (14%)</b>	<b>1 (8%)</b>	<b>3 (17%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Numero e percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici per via endovenosa nell’anno</b>	<b>4 (19%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>5 (28%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto nell’anno, almeno per 6 mesi, un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (10%)</b>
<b>Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto meno di tre visite nell’anno</b>	<b>1 (5%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (11%)</b>	<b>4 (40%)</b>

A\*: genotipo caratterizzato da eterozigosi composta o omozigosi per mutazioni di classe I, II o III; B\*: genotipo caratterizzato dalla presenza di almeno una mutazione di classe IV o V o VI (mutazione a funzione residua con sufficienza digestiva); oo: per infezione cronica si intende una positività maggiore del 50% delle colture di un anno, quando sono state eseguite almeno 3 colture/anno.

	2017			
	6 - 11,9 anni		12 anni - 17,9 anni	
	A*	B*	A*	B*
<b>Numero di soggetti e percentuale sul totale</b>	<b>25 (76%)</b>	<b>8 (24%)</b>	<b>17 (59%)</b>	<b>12 (41%)</b>
<b>Numero e percentuale di soggetti con FEV1 "best" nell'anno &gt; 80% predetto</b>	<b>15 (60%)</b>	<b>7 (88%)</b>	<b>10 (59%)</b>	<b>12 (100%)</b>
<b>Numero e percentuale di soggetti con FEV1 "best" nell'anno compreso tra 40 e 80% predetto</b>	<b>10 (40%)</b>	<b>1 (12%)</b>	<b>7 (41%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Mediana e range interquartile del FEV1 "best" registrato nell'anno</b>	<b>84</b> (58 - 119)	<b>101</b> (75 - 128)	<b>83</b> (44 - 109)	<b>98</b> (80 - 115)
<b>Media e percentuale di soggetti che hanno eseguito nell'anno almeno una TC del torace</b>	<b>1 (4%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (12%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Numero e percentuale di soggetti che nell'anno hanno infezione polmonare cronica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i><sup>oo</sup></b>	<b>3 (12%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (6%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto durante l'anno, almeno per 6 mesi:</b>				
• Inalazione di Rh-DNase	5 (20%)	0 (0%)	9 (53%)	0 (0%)
• Inalazione di soluzione ipertonica	19 (76%)	5 (63%)	12 (71%)	4 (33%)
• Inalazione di antibiotici	15 (60%)	0 (0%)	9 (53%)	2 (17%)
• Azitromicina o ibuprofene per os	3 (12%)	0 (0%)	6 (35%)	0 (0%)
<b>Numero e percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici per via endovenosa nell'anno</b>	<b>9 (36%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>5 (29%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto nell'anno, almeno per 6 mesi, un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore</b>	<b>1 (4%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>1 (8%)</b>
<b>Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto meno di tre visite nell'anno</b>	<b>1(4%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>4 (24%)</b>	<b>3 (25%)</b>

A\*: genotipo caratterizzato da eterozigosi composta o omozigosi per mutazioni di classe I, II o III; B\*: genotipo caratterizzato dalla presenza di almeno una mutazione di classe IV o V (mutazione a funzione residua con sufficienza digestiva); °°: per infezione cronica si intende una positività maggiore del 50% delle colture di un anno, quando sono state eseguite almeno 3 colture/anno.

Riportiamo i dati richiesti, riferiti al periodo di osservazione 2016-2017, dei pazienti di età compresa tra 6-17.9 anni, in follow-up presso il nostro Centro.

Per l'anno 2016 risultano in totale 61 pazienti, di cui 39 (64%) rientrano nel gruppo A (genotipo severo); per l'anno 2017 risultano 62 pazienti, di cui 42 (68%) appartenenti al gruppo A.

Dall'analisi dei nostri dati, confrontati con quelli del RIFC (report 2016) e del Registro europeo (report anno 2017), emergono diverse criticità. Dal RIFC ricaviamo che più dell'80% dei soggetti di età 6-17 aa, ha un FEV<sub>1</sub> > o uguale al 70% del predetto: se consideriamo complessivamente tutti i nostri pazienti inseriti nello studio (6-17.9 aa), per l'anno 2016 otteniamo che l'81% dei 61 pazienti inseriti ha un FEV<sub>1</sub> > o uguale al 70%, ma solo il 66% ha un FEV<sub>1</sub> > o uguale all'80%. Anche per l'anno 2017, l'88% dei 62 individui esaminati ha un FEV<sub>1</sub> > o uguale al 70%, ma solo il 71% ha FEV<sub>1</sub> > o uguale all'80%. Analizzando la mediana del FEV1 "best" registrato per anno, i nostri dati sono sufficientemente allineati a quelli europei (anche se la suddivisione per classi di età non è esattamente corrispondente e nel Registro non si distinguono i soggetti in base al genotipo).

Mettendoci in discussione e confrontandoci all'interno dell'equipe multidisciplinare è emerso che, soprattutto per i pazienti più piccoli del gruppo B, probabilmente sono state incluse prove di funzionalità respiratoria che non soddisfacevano i criteri ATS sulla corretta esecuzione della spirometria. Inoltre, c'è da considerare che, nella compilazione delle Tabelle, abbiamo rigorosamente escluso le diagnosi di CFSPID e di *CFTR-related disease* che, nella fascia d'età considerata, non presentano interessamento polmonare (es. 2 pz con pancreatiti ricorrenti: FEV<sub>1</sub> best 2016: 130% e 133%; FEV<sub>1</sub> best 2017: 128% e 150%). Viceversa, sono inclusi nel gruppo A - età 12-17.9 aa, 2 soggetti che, rispettivamente a giugno 2017 e gennaio 2019, entrambi all'età di 15 anni, sono stati sottoposti a trapianto di polmone per la loro grave situazione respiratoria (nonostante l'aderenza assoluta alle prescrizioni mediche e fisioterapiche e i cicli antibiotici ev. programmati o in fase di riacutizzazione messi in atto fin dai loro primi anni di vita). La presenza di questi 2 soggetti spiega anche il dato, apparentemente contraddittorio, del numero di soggetti con meno di 3 visite/anno nel gruppo A, età 12-17.9 aa, in quanto essendo frequentemente ricoverati (ogni 2-3 mesi circa) in urgenza o per cicli ev programmati, si riducevano gli accessi in DH. Per lo stesso motivo (ricoveri programmati o in urgenza, ogni 2-3 mesi circa) troviamo un soggetto del gruppo A (6-11.9 aa) con meno di 3 visite/anno: si tratta di una bimba gravemente compromessa, omozigote delF508, per la quale è stato richiesto "ad uso compassionevole" il farmaco lumacaftor/ivacaftor, iniziato a marzo 2017, all'età di 8 anni: da allora la piccola non è più stata ricoverata.

Nel 2017 risultano altri 2 individui (gruppo A, 12-17.9 aa) con meno di 3 visite/anno: si tratta di 2 fratelli, molto compromessi dal punto di vista respiratorio e nutrizionale, che vivono in un contesto familiare un po' "alternativo" e poco aderente alle nostre proposte terapeutiche.





Per quanto riguarda la programmazione dei controlli in DH, questi vengono fatti ogni 3 mesi circa (più frequentemente nel primo anno dopo la diagnosi e nei pz più compromessi) con l'obiettivo principale di monitorare l'eventuale comparsa della *Pseudomonas aeruginosa* e mettere prontamente in atto la terapia eradicante. Questa attenzione, oltre alla segregazione dei pz in giornate ed orari diversi a seconda della loro microbiologia e le scrupolose misure igieniche messe in atto, spiegano la nostra bassa percentuale di soggetti con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, inferiore al 15%, come riportato nei Registri per la fascia d'età 0-18.

La bassa prevalenza di infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* e il sempre più diffuso utilizzo degli antibiotici inalatori, spiegano in parte la riduzione dei cicli antibiotici ev. Dobbiamo considerare però che nella nostra casistica, quadri clinici particolarmente severi sono correlati alla presenza cronica dell'*Alcaligenes xylosoxidans*, dello *Stafilococco aureo meticillino-resistente* o, in alcuni casi, *meticillino-sensibile*. Questo potrebbe spiegare la coesistenza di FEV<sub>1</sub> relativamente bassi con la scarsa prevalenza di *Pseudomonas aeruginosa*.

Riguardo alle prescrizioni terapeutiche, si evidenzia come, nel nostro Centro, la soluzione ipertonica rappresenti la prima scelta come terapia mucolitica, riservando l'Rh-Dnase a casi selezionati (si valuta la presenza di segni radiologici, l'aderenza alla terapia aerosolica, l'intolleranza all'ipertonica). Per quanto riguarda la terapia anti-infiammatoria cronica normalmente non utilizziamo l'ibuprofene, ma l'azitromicina.

Nel nostro Centro, in età pediatrica, la TC del torace non viene eseguita di routine, ma sulla base di indicazioni cliniche; segnaliamo comunque che, considerando sempre la popolazione in studio, nel 2018 sono state eseguite 16 TC-torace e 13 nel 2019. Inoltre nei bambini più piccoli è stata spesso utilizzata l'ECO-polmonare come controllo in corso di riacutizzazioni respiratorie e ci stiamo attivando con i colleghi della Radiologia per inserire la RM polmonare nel follow-up dei nostri pz.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei nuovi farmaci (potenziatori e correttori), tutti i nostri pazienti pediatrici che rispondono ai requisiti di prescrivibilità per Ivacaftor sono attualmente in terapia, in totale 4 pz. Per la combinazione lumacaftor-ivacaftor, l'arruolamento dei pz è stato più graduale: attualmente sono in terapia 5 pz nella popolazione considerata. Queste terapie in particolare, ma tutto il piano terapeutico dei nostri pazienti viene concordato con i genitori e bimbi prima e con i ragazzi poi, con l'obiettivo di ottenere la massima aderenza possibile cercando di creare una buona alleanza terapeutica.

Vorrei personalmente e con affetto ringraziare il dr. Braggion perché con la sua "legittima" insistenza, come un tempo faceva anche il dr. Miano, ci induce a riflettere sul nostro operato per poter poi mettere in atto azioni di miglioramento.

**Maura Ambroni, Benedetta Mannozi, Elena Balestri, Stefania Dall'Ara, Cosetta Torri, Petra Marchetti, Fiorella Battistini – CRR Cesena**  
(maura.ambroni@gmail.com)



# SAPER FARE

a cura di: S. Cirilli

Cari lettori questo numero della rubrica “Saper Fare”, come già anticipato, sarà curato dal Gruppo Professionale Microbiologi SIFC.

L'argomento trattato è stato sempre ricavato dalle Raccomandazioni recentemente pubblicate ([www.sifc.it](http://www.sifc.it)), che costituiscono un vademecum per orientarsi nella microbiologia clinica FC, corredato da istruzioni molto tecniche per la gestione delle indagini microbiologiche, nonché per il corretto monitoraggio delle infezioni respiratorie nei pazienti FC. I contenuti di questa 2° edizione delle Raccomandazioni Microbiologiche SIFC sono rivolti a tutti i laboratori di microbiologia ma anche ai clinici FC ed agli operatori addetti al prelievo, conservazione e trasporto dei campioni biologici delle vie aeree di pazienti FC.

Il Gruppo Professionale Microbiologi SIFC, coordinato dalla Dr.ssa Patrizia Morelli dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova, è composto da colleghi provenienti da gran parte dei laboratori di microbiologia che collaborano con i Centri FC.

Il terzo articolo è dedicato ai Micobatteri a rapida crescita, curato dai microbiologi del CRR Fibrosi Cistica di Milano.

Il documento si basa su una revisione non sistematica della letteratura e su un confronto tra esperti, che sono confluiti nel Gruppo Professionale dei Microbiologi della SIFC. E' stato fatto riferimento anche a documenti internazionali. Il documento rappresenta uno strumento di lavoro, da proporre ai Laboratori che si occupano di microbiologia nella fibrosi cistica.

(Nota della Redazione)

## MICOBATTERI A RAPIDA CRESCITA IN FIBROSI CISTICA

Studi di caratterizzazione genomica mediante il Whole-Genome Sequencing (WGS) hanno riconosciuto oltre 170 specie appartenenti al genere *Mycobacterium*, la maggior parte delle quali non patogene per l'uomo. Oltre agli agenti eziologici di lebbra (*Mycobacterium leprae*) e tubercolosi (*Mycobacterium tuberculosis* complex), i micobatteri più frequentemente riscontrati nell'uomo sono i non tubercolari (NTM). Gli NTM, a differenza di *M. leprae* e *M. tuberculosis* che sopravvivono solo in ospiti viventi (uomo e animali), sono microrganismi ambientali largamente diffusi nel suolo e nelle acque. La bassa richiesta di nutrienti, le caratteristiche della parete cellulare e la propensione alla formazione di biofilm rendono questi microrganismi particolarmente resistenti e persistenti anche in ambienti popolati dal genere umano, soprattutto nelle fonti idriche, comprese quelle ospedaliere e casalinghe, dove rappresentano un problema per la salute umana ed una minaccia per alcune popolazioni di pazienti (1, 2).

Alcuni fattori di rischio, quali deterioramento della funzionalità polmonare, infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aspergillus spp* (3) e basso indice di massa corporea (BMI) caratterizzano i pazienti con Fibrosi Cistica (FC), similmente ai bronchiectasici, e li rendono particolarmente predisposti a colonizzazioni da NTM, con la prevalenza di infezione del 20%. Inoltre, circa il 40% dei pazienti con infezione da NTM ha età mediana di 40 anni (4), indicando nell'età un ulteriore fattore di rischio; tuttavia diversi studi recenti indicano che i valori di prevalenza di NTM stanno aumentando anche nell'età pediatrica. Negli ultimi anni, sia nella popolazione generale (5-6) sia nella popolazione FC (7-10), si è riscontrato un notevole incremento delle colonizzazioni sostenute da ceppi di NTM a rapida crescita (RGM), con valori di prevalenza compresi tra 3,8 e 16% (11).

Le specie di RGM più frequentemente isolate dai campioni respiratori dei pazienti FC appartengono al *Mycobacterium abscessus* complex (MABSC), seguite da *Mycobacterium chelonae* (*M. chelonae*) e altre specie appartenenti al *Mycobacterium fortuitum* group. Sebbene i primi isolamenti risalgano all'inizio degli anni '50 del secolo scorso (12), il coinvolgimento di *M. abscessus* in infezioni polmonari venne riscontrato circa 40 anni dopo, e solo nei primi anni del 2000, con l'evoluzione ed applicazione di indagini molecolari, è stato reso possibile discriminare tra *M. abscessus*, *M. massiliense* e *M. bolletii*. Nel 2011 si propone di far confluire *M. massiliense* e *M. bolletii* in un'unica sottospecie: *M. abscessus* subsp. *bolletii*. L'attuale tassonomia del MABSC si deve allo sviluppo del sequenziamento dell'intero genoma (WGS). Il suo impiego ha permesso di determinare chiaramente le tre sottospecie, *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* (*M. abscessus*), *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* (*M. bolletii*), e *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* (*M. massiliense*), di cui il complex si compone (13-17).

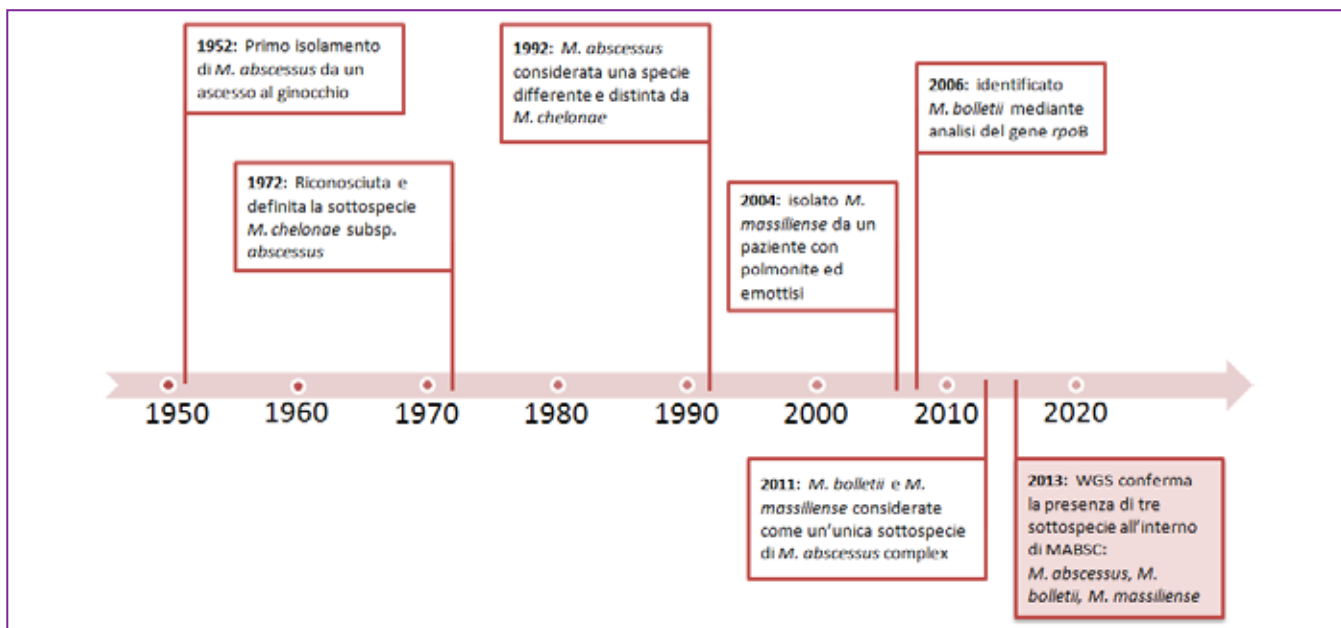


Figura 1- Ridefinizione tassonomia del *Mycobacterium abscessus* complex dal suo primo isolamento ad oggi (modificata da Lopeman et al. *Microorganism* 2019)

Dati di letteratura (15) evidenziano come le tre sottospecie differiscano tra loro per resistenza agli antibiotici ed espressione di patogenicità, e quindi probabilmente associate a diversi outcome clinici (18).

Il coinvolgimento di MABSC nelle colonizzazioni polmonari è in aumento nella popolazione generale ed in particolare nei pazienti con FC, in cui la presenza delle esacerbazioni polmonari, l'alterata clearance mucociliare, l'infiammazione delle vie respiratorie, le lunghe terapie con azitromicina, antibiotici inalatori e steroidi (3) costituiscono fattori predisponenti (19-20).

Le infezioni possono essere transienti o assumere un andamento intermittente o cronico, possono rimanere sintomatologicamente silenti o causare gravi danni di tipo infiammatorio al polmone, comportando un marcato e progressivo declino della funzionalità respiratoria, di entità maggiore rispetto a quello determinato da altre specie di NTM (21).

Opinioni divergenti sono state espresse in merito alla possibilità di pazienti colonizzati da MABSC di accedere al trapianto di polmone. *M. abscessus* può assumere il ruolo di patogeno in grado, in alcune occasioni, di causare infezioni disseminate gravi (22), talvolta fatali, in pazienti trapiantati, nonostante cicli di terapia antibiotica mirata e aggressiva sia pre- che post-trapianto (23). Facendo riferimento alle recenti linee guida internazionali (1, 19), le raccomandazioni sull'idoneità al trapianto polmonare, dipendono dunque da molti fattori riguardanti sia il paziente e il suo stato di salute, sia il grado di colonizzazione da MABSC e la relativa gravità della patologia ad esso correlata (1, 19). Nonostante l'incertezza sull'esito post operatorio, la colonizzazione da *M. abscessus* non dovrebbe rappresentare un criterio di esclusione dal trapianto polmonare, in quanto esso rappresenta ad oggi una terapia potenzialmente salvavita.

## INDAGINE MICROBIOLOGICA

### Non Tuberculous Mycobacteria (NTM) a lenta crescita

Così come per la ricerca di *Mycobacterium tuberculosis*, anche per i micobatteri non tubercolari a crescita lenta è consigliabile eseguire una ricerca in tre campioni di espettorato eseguito in giorni differenti. I più frequentemente isolati in pazienti con FC sono appartenenti al *Mycobacterium avium* complex (MAC). In genere si raccomanda l'esame batterioscopico e, in caso di coltura positiva, l'esecuzione di antibiogramma. Non è richiesta una ulteriore identificazione a livello di specie di MAC, ma è consigliabile affidarsi a un Centro di Riferimento Regionale per la diagnostica dei Micobatteri a lenta crescita.

### Micobatteri a rapida crescita (RGM)

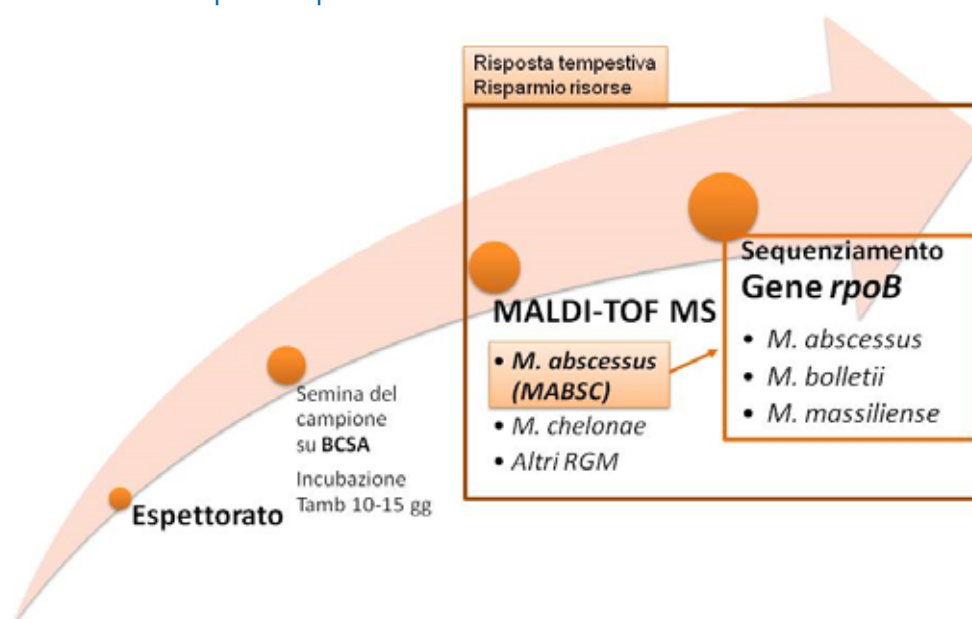
Le specie di micobatteri a rapida crescita (RGM) maggiormente isolati nei campioni respiratori dei pazienti FC sono il *Mycobacterium abscessus* complex (MABSC), *M. chelonae* e *M. fortuitum* group. L'aumento della loro prevalenza nella popolazione FC (7-10), il loro profilo di antibiotico-resistenza e la loro possibile implicazione nella progressione della malattia cronica polmonare, inducono ad attivare programmi di sorveglianza e di monitoraggio dei pazienti colonizzati nel tempo. Risulta essere fortemente raccomandata l'identificazione di specie o di sottospecie, in quanto ognuna di esse può essere differente per espressione di patogenicità e spettro di resistenza agli antibiotici. Qualora non fosse possibile effettuare ciò nel centro FC che ha in carico il paziente, si raccomanda di rivolgersi ai laboratori di riferimento regionali che applicano protocolli specifici per la ricerca di RGM in pazienti con FC.

Nel trattamento dei campioni respiratori di pazienti con FC, raccomandazioni nazionali (24) ed internazionali (1) suggeriscono l'utilizzo di terreni selettivi per *B. cepacia* complex in grado di incrementare l'isolamento di RGM da 0.7%

a 2.8% rispetto ai terreni tradizionali perché più efficaci nell'inibire la crescita di diversi batteri gram-negativi, soprattutto *P. aeruginosa* con fenotipo mucoide (25). La loro crescita risulta visibile dopo 5-15 giorni, con fenotipo rugoso o mucoso, accompagnato dal caratteristico odore di cantina-muffa. Non esiste ad oggi un metodo Gold Standard per l'identificazione delle diverse specie di RGM, in particolare di ceppi appartenenti al MABSC (1). Ad oggi per una corretta identificazione ci si affida, ormai in maniera routinaria alla spettrometria di massa (MS) con tecnologia MALDI-TOF. L'utilizzo della tecnologia MALDI-TOF MS consente una rapida identificazione a livello di specie degli isolati di RGM, ma non è in grado di discriminare fra le tre sottospecie di MABSC (*M. abscessus* subsp *abscessus*, *M. abscessus* subsp *bolletii* e *M. abscessus* subsp *massiliense*) (26). L'identificazione molecolare dei ceppi di MABSC mediante il sequenziamento genico risulta ad oggi l'unico ed indispensabile approccio per differenziare le tre sottospecie. È quindi raccomandato, dopo l'isolamento, l'utilizzo routinario di MALDI-TOF MS per l'identificazione di specie di tutti gli RGM, al fine di poter fornire un'identificazione in tempi più brevi e con costi inferiori rispetto alle indagini molecolari.

Il sequenziamento del gene *rpoB* (27-28) è necessario per l'identificazione di sottospecie per gli isolati identificati come appartenenti al MABSC nei seguenti casi:

- 1) al momento della prima colonizzazione;
- 2) una volta all'anno in pazienti con infezione cronica, per monitorare la colonizzazione e verificare un eventuale cambiamento di sottospecie;
- 3) nei pazienti in attesa di trapianto di polmone.



## TEST DI CHEMIOSENSIBILITA'

L'MABSC è resistente alla maggior parte dei farmaci antitubercolari, mentre può essere sensibile ad alcuni farmaci non comunemente usati in terapia, inoltre le sue diverse sottospecie presentano differenti profili di sensibilità antibiotica. Per una terapia più appropriata e mirata le linee guida del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (29) raccomandano test di microdiluzione in brodo e forniscono le concentrazioni di breakpoint per l'interpretazione delle concentrazioni minime inibenti (MIC) sebbene ad oggi non ci siano dati di farmacocinetica e farmacodinamica specifici per guidare il trattamento delle infezioni da MABSC Il CLSI raccomanda l'utilizzo di test di chemiosensibilità, includendo: claritromicina, cefoxitina, amikacina, tobraciclina, doxiciclina, imipenem, moxifloxacina, linezolid, cotrimossazolo, ciprofloxacina, tigeciclina. Inoltre, per la valutazione della resistenza inducibile alla claritromicina, suggerisce una incubazione prolungata (14 giorni) degli isolati al fine di evitare un possibile fallimento terapeutico. Risulta quindi fortemente raccomandata l'esecuzione dei test di chemiosensibilità mediante microdiluzione in brodo e la valutazione della resistenza inducibile alla claritromicina mediante sequenziamento del gene *erm* per discriminare le sottospecie con il gene mutato o deletato (30-31) Le resistenze costitutive agli aminoglicosidi e ai macrolidi possono essere determinate con l'analisi molecolare delle subunità ribosomiali 16S rRNA (32) e 23S rRNA (33). Le diverse caratteristiche di patogenicità e la variabilità dei profili di multiresistenza di questo gruppo di microrganismi inducono ad uno studio più approfondito e ad un attento monitoraggio nel tempo dei pazienti colonizzati per chiarire la correlazione dell'infezione con la progressione della malattia polmonare e con il decorso clinico post operatorio nel caso di trapianto polmonare.

I dati così ottenuti permettono di definire un corretto e dettagliato quadro epidemiologico della popolazione in esame e forniscono ai clinici indicazioni utili sul trattamento delle infezioni, in base ai pattern di resistenza associati a ciascuna sottospecie, e sull'outcome del paziente.

**Lisa Cariani, Arianna Biffi, Sara Rizzetto, Daniela Girelli, Antonio Teri dell'UOS Laboratorio di Microbiologia, Laboratorio di Microbiologia della Fibrosi Cistica, CRR Fibrosi Cistica, Milano (lisa.cariani@policlinico.mi.it)**





## Riferimenti bibliografici

1. Floto, R.A., et al., US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax*, 2016. 71 Suppl 1: p. i1-22
2. Zavarella M. Micobatteri atipici: patogeni del futuro? 2012; 1-165
3. Viviani, L.; Harrison, M.J.; Zolin, A.; Haworth, C.S.; Floto, R.A. Epidemiology of Nontuberculous mycobacteria (NTM) amongst individuals with cystic fibrosis (CF). *J. Cyst. Fibrosis*. 2016, 15, 619-623
4. Griffith, D.E.; Aksamit, T.; Brown-Elliott, B.A.; Catanzaro, A.; Daley, C.; Gordin, F.; Holland, S.M.; Horsburgh, R.; Huitt, G.; Iademarco, M.F.; et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007, 175
5. Lai, C.C., et al., Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000-2008. *Emerg Infect Dis*, 2010. 16(2): p. 294-6
6. Thomson, R.M. and N.w.g.a.Q.T.C.C.a.Q.M.R. Laboratory, Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg Infect Dis*, 2010. 16(10): p. 1576-83
7. Olivier, K.N., et al., Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 167(6): p. 828-34
8. Roux, A.L., et al., Comparing *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium abscessus* lung infections in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*, 2015. 14(1): p. 63-9
9. Levy, I., et al., Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. *Emerg Infect Dis*, 2008. 14(3): p. 378-84
10. Griffith, D.E., Emergence of nontuberculous mycobacteria as pathogens in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 167(6): p. 810-2.
11. Torrens, J.K., et al., Non-tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Thorax*, 1998. 53(3): p. 182-5
12. Moore, M.; Frerichs, J.B., An Unusual Acid-Fast Infection of the Knee with Subcutaneous, Abscess-Like Lesions of the Gluteal Region. *J. Investig. Dermatol.* 1953, 20, 133-169
13. Fedrizzi, T., et al., Genomic characterization of Nontuberculous Mycobacteria. *Sci Rep*, 2017. 7: p. 45258
14. Tortoli, E., et al., The new phylogeny of the genus *Mycobacterium*: The old and the new. *Infect Genet Evol*, 2017
15. Tortoli, E., et al., Emended description of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* and designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2016. 66(11): p. 4471-4479
16. Trovato, A., et al., Molecular typing of *Mycobacterium abscessus* isolated from cystic fibrosis patients. *Int J Mycobacteriol*, 2017. 6(2): p. 138-141
17. Cho YJ, Yi H, Chun J, Cho SN. The genome sequence of 'Mycobacterium massiliense' strain CIPI08297 suggest the independent taxonomic status of the *Mycobacterium abscessus* complex at the subspecies level. *PLoS One*. 2013; 8(11); e81560
18. Bryant, J.M., et al., Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2013. 381(9877): p. 1551-60
19. Haworth CS et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*, 2017. 72 (Suppl2)
20. Tortoli E, Simonetti MT. I micobatteri. *Caleidoscopio*. 1990; 51:1-63.21
21. Esther, C.R., et al., Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2010. 9(2): p. 117-23.
22. Gilljam, M.; Schersten, H.; Silverborn, M.; Jonsson, B.; Ericsson Hollsing, A Lung transplantation in patients with cystic fibrosis and *Mycobacterium abscessus* infection. *J. Cystic Fibros*. 2010, 9, 272-276
23. Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team, *Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis*. 2017
24. Gruppo Microbiologi Fibrosi Cistica della Società italiana Fibrosi Cistica (SIFC). *Raccomandazioni per l'esecuzione delle indagini microbiologiche di campioni delle vie respiratorie di pazienti con Fibrosi Cistica*. 2010
25. Flume PA. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016; 15(2):139-40
26. Suzuki H, Yoshida S, Yoshida A, Okuzumi K, Fukusima A, Hishinuma A. A novel cluster of *Mycobacterium abscessus* complex revealed by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015; 83(4):365-70
27. Adékambi, T., et al., *rpoB* gene sequence-based characterization of emerging non-tuberculous mycobacteria with descriptions of *Mycobacterium bolletii* sp. nov., *Mycobacterium phocaicum* sp. nov. and *Mycobacterium aubagnense* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2006. 56(Pt 1): p. 133-43
28. Meier, A., et al., Identification of mutations in 23S rRNA gene of clarithromycin-resistant *Mycobacterium intracellulare*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994. 38(2): p. 381-4
29. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically 2011*; *Susceptibility Testing of mycobacteria, nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes 2011* (M24-A2 Vol.31 No. 5 2011)
30. Nash, K.A., B.A. Brown-Elliott, and R.J. Wallace, A novel gene, *erm(41)*, confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009. 53(4): p. 1367-76.
31. Kim, H.Y., et al., *Mycobacterium massiliense* is differentiated from *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium bolletii* by erythromycin ribosome methyltransferase gene (*erm*) and clarithromycin susceptibility patterns.
32. Prammananan, T., et al., A single 16S ribosomal RNA substitution is responsible for resistance to amikacin and other 2-deoxystreptamine aminoglycosides in *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae*. *J Infect Dis*, 1998. 177(6): p. 1573-81
33. Meier, A., et al., Identification of mutations in 23S rRNA gene of clarithromycin-resistant *Mycobacterium intracellulare*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994. 38(2): p. 381-4.

# CASO CLINICO

a cura di: M. Ros

## Caso clinico n. 33 – Micobatteri atipici: fare o non fare il trattamento?

L. ha 26 anni, insufficienza pancreatica, genotipo F508del/I507del, discreto stato nutrizionale, periodici episodi di DIOS, osteoporosi. Il quadro respiratorio è caratterizzato da:

- 1-2 esacerbazioni, che rispondono al trattamento per os (un unico ricovero per peggioramento del quadro della TAC toracica);
- rino-congiuntivite allergica (pollini, epitelio gatto e cane, dermatofagoidi);
- quadro funzionale normale (Figura 1);
- quadro TAC toracico in lieve peggioramento rispetto al 2015 (Figura 2, 3 e 4): bronchiectasie diffuse, più rappresentate e di grado maggiore (Brody 3) nel LSD, lingula e segmento postero-basale del LIS; ristagno mucoide soprattutto a dx; in espirio (Figura 4) plurime aree ipodense subsegmentali bilateralmente e pattern segmentale al LSD;
- colonizzazione cronica da *Stafilococco aureo meticillino-sensibile*, sporadici riscontri di *Pseudomonas aeruginosa* (ultimo riscontro nell'ottobre 2018); dal gennaio 2019 riscontro di *Micobacterium abscessus*.

L. è in terapia per os con enzimi pancreatici, supplementazione vitaminica e di calcio; al bisogno fa macrogol ed antisitaminerici; inala DNase una volta al giorno e broncodilatatori a breve durata d'azione due volte al giorno. Pratica attività sportiva con regolarità, PEP-mask 3-4 volte alla settimana. Studia all'Università.



**Quesito clinico:** *E' giustificato fare un trattamento eradicante per il *Mycobacterium abscessus* (trattamento acuto per 4-6 settimane e poi cronico per almeno un anno dopo il primo riscontro culturale negativo) nel caso di L.?*

*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. Considerato che l'unico elemento di peggioramento è il lieve appesantimento del quadro della TAC toracica, senza variazioni funzionali e cliniche, è giustificato proseguire con il monitoraggio della situazione clinica e microbiologica, senza variare la terapia di fondo e senza terapia eradicante per il micobattere.
2. Il *Mycobacterium abscessus* è associato ad un peggioramento clinico nel tempo dopo il suo riscontro: nel caso almeno due colture lo confermino e l'antibiogramma consenta di organizzare un trattamento con 3-4 farmaci è giustificato applicare un trattamento eradicante il micobattere.
3. Il trattamento eradicante per il micobattere è giustificato nel caso sia isolato anche nel broncoaspirato, poiché il peggioramento della TAC del torace è un segnale di attività dell'infezione da micobatteri. Il broncoaspirato ha anche lo scopo di identificare l'eventuale presenza di *Pseudomonas aeruginosa*: se questo fosse il caso, il trattamento eradicante dovrebbe essere fatto prima per questo battere gram-negativo.
4. La situazione clinica di L. è stabile e molto buona. Il micobattere peraltro è potenzialmente causa di peggioramento della situazione polmonare nel tempo. E' appropriato avviare una terapia inalatoria con amikacina, cui associare un macrolide, per 6-12 mesi, in alternativa ad un trattamento eradicante come sopra indicato.
5. Considerato che la situazione clinica di L. è sostanzialmente stabile e buona è opportuno fare il trattamento eradicante solo per la fase acuta di 4-6 settimane con amikacina ev. e 2-3 farmaci per os, secondo l'antibiogramma.
6. Prima di avviare qualsiasi terapia è indispensabile tipizzare dal punto di vista genetico il *Mycobacterium abscessus* complex, al fine di identificare le specie *abscessus*, *bolletii* o *massiliense*, che si caratterizzano per una diversa risposta alla terapia eradicante.



Figura 2



Figura 3



Figura 4

**Mirco Ros, SS di Treviso**  
([mirco.ros@aulss2.veneto.it](mailto:mirco.ros@aulss2.veneto.it))

#### Riferimenti bibliografici

- Strnad L, Winthrop KL. Treatment of *Mycobacterium abscessus* Complex. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 Jun;39(3):362-376. doi: 10.1055/s-0038-1651494
- Waters V, Ratjen F. Antibiotic treatment for nontuberculous mycobacteria lung infection in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 19;12:CD010004. doi: 10.1002/14651858.CD010004.pub4.
- Floto RA, Olivier KN, Saiman L, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax.* 2016 Jan; 71(Suppl 1):i1-i22



# ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro

## Mucocele appendicolare ad esito in patologia neoplastica?

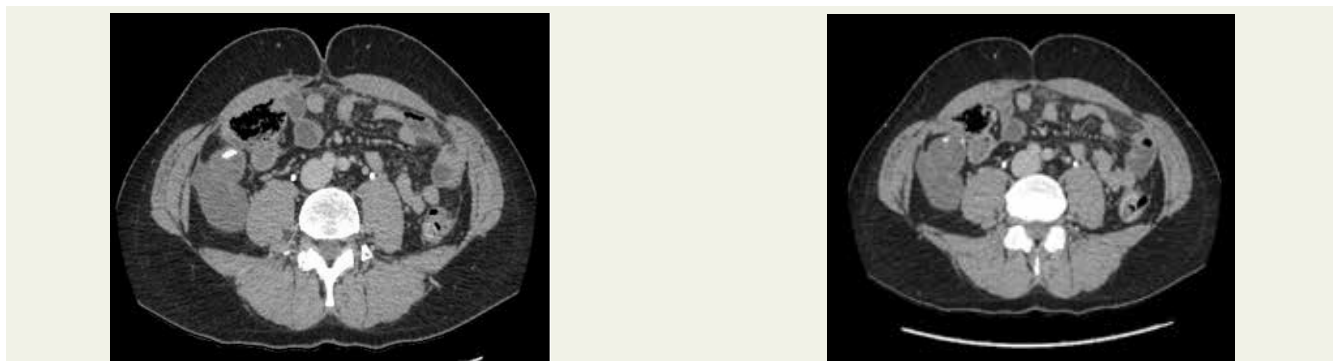


Figura 1 TAC addome

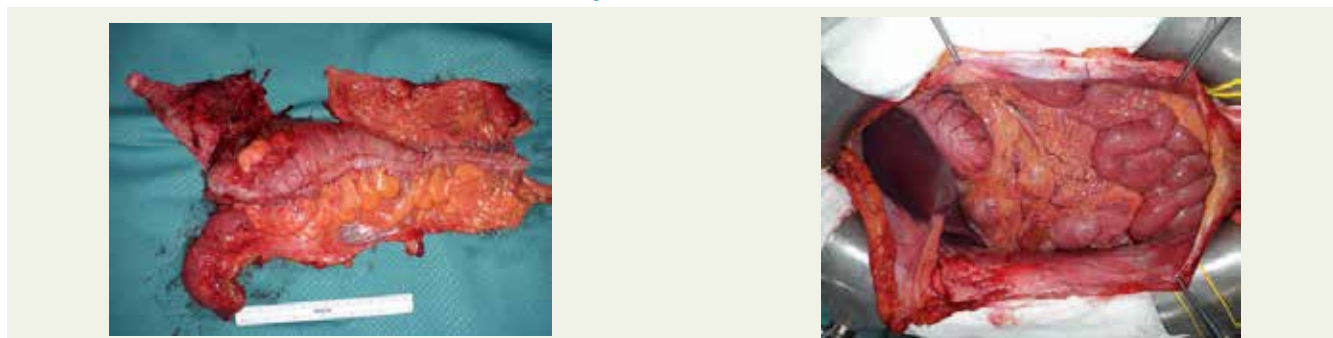


Figura 2: reperti intraoperatori

In soggetto maschio di 47 anni (diagnosi a 34 anni per infertilità ed episodio di polmonite – genotipo G542X/D1152H – sufficienza digestiva – test sudore negativo) comparsa nell'ottobre di addominalgia in fossa iliaca dx, irradiata alla regione antero-mediale della coscia. L'ecografia addominale era poco significativa; diagnostica invece per mucocole appendicolare cronica con evoluzione in pseudomixoma peritoneale la TAC dell'addome (Figura 1). È stato sottoposto ad intervento chirurgico di emicolectomia dx, splenectomia, colecistectomia, peritonectomia totale con asportazione di glissoniana epatica, chemioipertermia intra-operatoria con cis-platino. Sono riportati i reperti intraoperatori in Figura 2.

*L'incidenza nella popolazione generale dello pseudomixoma peritonei è molto rara (1 su un milione per anno). L'eziologia seppur non confermata sembrerebbe associata a perforazione di neoplasia mucinosa. La revisione della letteratura non fa emergere una chiara associazione tra fibrosi cistica e pseudomixoma peritonei. Tuttavia sono riportati diversi casi di pazienti affetti da fibrosi cistica e mucocele, la cui eziologia sarebbe da ricondurre alla presenza di secrezioni mucose dense, intra-appendicolari, con consensuale dilatazione del lume che predisporrebbero ad aumentato rischio di perforazione.*

**Serena Palmeri, Teresita Aloè, CRR Fibrosi Cistica, IRCCS G. Gaslini, Genova**  
(serenapalmeri1993@gmail.com) (telematita@gmail.com)

### Riferimenti bibliografici:

1. Beyond acute appendicitis: imaging and pathologic spectrum of appendiceal pathology; Kara Gaetke-Udager et al; Emerg Radiol (2014) 21:535–542 DOI 10.1007/s10140-013-1188-7
2. Bowel ultrasound imaging in patients with cystic fibrosis: Relationship with clinical symptoms and CFTR genotype. Mirella Fraquellia et al; Digestive and Liver Disease 48 (2016) 271–276



# BIOETICA

**BIOETICA**  
a cura di: P. Funghi



## Bioetica clinica in fibrosi cistica: “Genitorialità e malattia: etica della scelta”.

### Introduzione

Nel presente numero di Orizzonti vogliamo riflettere sul tema della genitorialità in un contesto di malattia; più specificatamente ci porremo con coraggio alcune domande, sicuramente scomode ma eticamente rilevanti, nel tentativo di individuare alcuni criteri utili per orientare le scelte di coloro che stanno già riflettendo su questo tema, non in astratto ma da protagonisti. Anche per i professionisti sanitari diventa necessario riflettere con metodo, in quanto, quando vengono interpellati su questi temi, difficilmente possono limitarsi a dare risposte di tipo “semplicemente” clinico: la relazione di cura non consente barricate, muri come confini invalicabili, ma neppure autorizza a sconfinamenti maldestri e inopportuni, ignorando o negando i singoli spazi di responsabilità. Il caso proposto e presentatoci attraverso le narrazioni di un Centro FC, sembra sottendere i seguenti quesiti:

**Quesiti:** *Quale significato può assumere un progetto di genitorialità in un contesto di una malattia come la Fibrosi Cistica e in base a quali criteri può essere valutato eticamente? È eticamente corretto da parte del personale sanitario sconsigliare una gravidanza ad una paziente con malattia polmonare severa?*

### I. LA STORIA DI VITTORIA

Vittoria è una donna di 40 anni, affetta da fibrosi cistica diagnosticata a 2 anni per disidratazione. Genotipo F508del/R553X, pertanto suscettibile di trattamento con modulatori di nuova generazione. Vie respiratorie colonizzate da PSA mucoide e micobatterio intracellulare. Pessima aderenza alla terapia. FEV1 40-60%. Tra le complicanze osteopenia, calcolosi renale, DIOS ricorrenti e diabete con pessimo compenso glicemico (Hb1AC 8.5%).

Inoltre fibromatosi dell'utero. In questa situazione a 38 anni ha presentato una gravidanza spontanea esitata in parto eutocico: il piccolo Emanuele è venuto alla luce la notte di Pasqua e oggi ha 2 anni.

Dopo la nascita del bambino la situazione clinica è peggiorata; attualmente è ipotizzabile un suo inserimento in lista per trapianto polmonare, a meno di una stabilizzazione della sua malattia con l'avvio di trattamento con farmaci innovativi.

### 2. I contributi dei professionisti del Centro FC

#### MEDICO PEDIATRA I

Vittoria è una ragazza “sciocca”: così si difende dalla sua malattia in un ambiente in cui solo i forti e i sani possono sopravvivere. La sua è una famiglia matriarcale dei sobborghi di una grande città. Schema mentale semplice il suo. Ama essere appariscente e spende molto tempo per ricostruirsi le unghie nonostante la deformità delle sue dita. I suoi occhi profondi sono pitturati di un nero che li rende irraggiungibili, ma ha un sorriso unico, disarmante, anche tutte le volte che si riprova a spiegarle come si utilizza l'insulina oppure come si esegue la pep mask. Si perde spesso la pazienza con Vittoria. La definiamo impossibile ma probabilmente è molto altro. È impalpabile, sfuggente, superficiale. Vittoria non sta bene. La sua malattia è intrusiva nella sua vita nonostante lei cerchi di tenerla fuori. Non rispetta i controlli. Non segue i trattamenti ma sorride...

Poi un inimmaginabile giorno (considerando le sue pessime condizioni generali) ci comunica che aspetta un figlio. Sono sempre stata dalla parte di Vittoria in questa scelta: non sarei riuscita ad essere ipocrita. Paradossalmente ho rivisto me stessa; la mia maternità tardiva secondo i canoni della scienza, pervasa da una felicità incontenibile ma investita solo da preoccupazioni e da poche rassicurazioni. Paure, speranze, aspettative, desideri, bisogni, conflitti. Ma una donna/mamma è potente e tenace e fiduciosa.

Vittoria è felice perché ha dimostrato a se stessa di essere come le altre. In altre parole la sua menzogna ha funzionato ed è consapevole della sua scelta. La sua mamma è altrettanto felice perché: “allora quella figlia non è tutta “malata”: lei (sua mamma) è stata in grado di trasmetterle qualcosa che funzioni!!!”

Vittoria vorrebbe vivere la sua gravidanza nella normalità ma non è semplice. Il sentirsi capace di essere mamma non equivale ad esserlo, considerando le difficoltà che la sua malattia le pone davanti giorno dopo giorno. Una volta è lo scompenso glicemico; una volta la subocclusione intestinale; una volta la sua tosse. Vittoria è difficile: con lei si perde spesso la pazienza. All'inizio cerca di sfuggire alla sua responsabilità rifugiandosi nel suo stato di "sciocca". Alla fine cede le armi e si rimette nelle mani dei suoi benefattori/persecutori che decidono all'unisono di tenerla ricoverata fino al parto. Si arrende perché una madre non è mai sciocca: deve proteggere il suo bambino a costo di non proteggere se stessa. Così è stato per Vittoria. Ha deciso di essere accompagnata durante il percorso più importante della sua vita; più importante della sua stessa vita che per una volta ha prodotto non solo muco.

Il bimbo è nato la notte di Pasqua attraverso un parto cesareo imposto dalla gravidanza preziosa e per me è stato come essere diventata ancora una volta madre, felice della felicità di una nuova mamma.

## MEDICO PEDIATRA 2

Conosco Vittoria da quando sono entrata nel "mondo" della fibrosi cistica, un mondo dove la parola "lotta" è all'ordine del giorno. Si lotta per qualsiasi cosa: per mangiare, per "guadagnarsi" una vacanza, addirittura per respirare. Vittoria non mi ha mai dato l'idea di guerriera; sempre evanescente, serafica, immersa nel "suo mondo" estraneo alla fibrosi cistica (o almeno all'apparenza), sempre pronta a dire "Sì dottoressa", ma poi a fare l'esatto contrario, specializzata nel collezionare errori nella terapia e fare "sorpresa" da far restare noi operatori senza parole. Insomma una paziente "sui generis" ma purtroppo anche una paziente "complicata"; infatti, oltre alla scarsa aderenza alle cure, negli anni ha sviluppato innumerevoli problematiche che hanno reso il suo quadro clinico instabile. Pertanto, benché l'allungamento delle aspettative di vita abbia comportato una maggiore progettualità per i nostri pazienti, rendendo spesso più concreta l'idea di una maternità, nel caso di Vittoria abbiamo sempre scoraggiato la gravidanza. Del resto, anche se in letteratura sempre più evidenze suggeriscono che la gravidanza è una realtà possibile e non comporta un impatto negativo sulla prognosi della malattia, si sottolinea anche che venga avviata in condizioni di malattia stabile con funzione polmonare discreta e complicanze ben controllate, cose mancanti in Vittoria. Non avrei, quindi, mai pensato di vedere Vittoria mamma e confesso che la notizia della gravidanza mi ha raggelato, lasciandomi sbigottita. La presenza di una madre disposta ad accompagnarla in questo percorso era un punto fermo ma, di contro, la scarsa compliance alle cure, il carattere poco volitivo, l'instabilità clinica e le complicanze della patologia (diabete non ben controllato in primis) mi terrorizzavano. Mi sono chiesta più volte se eravamo stati chiari con lei sulle modalità di trasmissione della malattia sul nascituro, sui possibili risvolti sulle sue condizioni di salute e, soprattutto, se lei aveva compreso le difficoltà a cui sarebbe andata incontro nella gestione della sua malattia. In questi casi è difficile operare, ti chiedi quanto puoi incidere nella scelta e quanto sia etico per la paziente stessa e per il nascituro. Quando, come in questo caso, una donna nella vita vuole altro, vuole essere madre "a qualunque costo", come bisogna approcciarci? Mille dubbi e paure ti attanagliano e spesso sono i pazienti a risolverli... "inconsapevolezza" o "coraggio"?

## MEDICO PEDIATRA 3

Conosco Vittoria da almeno 10 anni e fin dal primo incontro ho capito che non si trattava di un paziente come gli altri. Sono stati 10 anni di battaglie tra mancata aderenza alle terapie prescritte ed incomprensioni più o meno importanti, più o meno incidenti sul decorso della sua malattia, tra noi (staff medico e paramedico) da una parte e lei e il suo entourage familiare dall'altra. Anni di differenze sostanziali tra il "comunicato" ed il "percepito", che in più di un'occasione hanno fatto vacillare l'alleanza medico-paziente. Per tale motivo quando chiamò per comunicarci che si trovava in stato interessante, la preoccupazione fu tanta. Dal punto di vista squisitamente clinico, si trattava di una paziente di 38 anni con fibrosi cistica ad espressione digestiva e respiratoria severa (l'ultimo FEV1 prima della gravidanza era 42% del predetto) complicata da diabete non compensato, emottisi ricorrenti e calcolosi renale e con colonizzazione cronica da micobatterio intracellulare e *Pseudomonas aeruginosa*: non proprio la paziente con cui pensi di intavolare una discussione su una possibile gravidanza. Ed effettivamente seguirono quasi 4 mesi di ricovero, di trattamenti antibiotici, di gestione del dolore per una frattura costale, di trattamento intensivo del diabete e di tanti altri interventi per portare avanti la gravidanza quanto più a lungo possibile. Oltre all'aspetto clinico le implicazioni etiche furono molteplici. Nessuno di noi alla notizia della gravidanza, alla 19 settimana, ha discusso con la paziente di una possibile interruzione volontaria di gravidanza, dando per scontato che avrebbe voluto portarla avanti ad ogni costo. Mi sono posto allora una serie di domande:

- quando avevamo discusso l'ultima volta con la paziente delle possibili conseguenze sulla sua salute di una gravidanza?
- avevamo discusso con la paziente della possibilità di avere un figlio affetto da fibrosi cistica?
- avevamo dato indicazione al marito di eseguire il test genetico?

Ovviamente tutte queste domande erano destinate a restare senza risposta, in quanto la paziente aveva più volte negato di avere ricevuto informazioni sulla sua malattia che in realtà avevamo ripetutamente fornito, né avevamo annotato le discussioni avute sull'argomento che verosimilmente risalivano ad anni prima.

Altre considerazioni sono emerse a distanza di tempo. La gravidanza alla fine è stata portata a termine, il bambino sta benissimo, non ha la fibrosi cistica e la famiglia è felice. D'altra parte la paziente dopo la gravidanza ha presentato un netto peggioramento clinico e della sua funzione respiratoria e stiamo valutando una candidatura all'inserimento in lista di trapianto polmonare. La gravidanza ha accelerato significativamente il decorso della sua malattia e l'inserimento in lista di trapianto per una paziente con scarsa compliance non è assolutamente scontato. Considerati sia il rischio di un aborto spontaneo, sia le conseguenze della gravidanza sulla malattia polmonare, ne valeva la pena? Avremmo forse dovuto consigliare (dovremmo farlo in pazienti in simili situazioni cliniche?) un programma di contraccezione? Il miglioramento della qualità di vita dei pazienti con fibrosi cistica rende necessario porsi questo tipo di domande, dal momento che, ad un certo punto della vita di una paziente con fibrosi cistica, il confronto con questo tema diventa fondamentale.



Se è vero che il numero di gravidanze in pazienti con fibrosi cistica è drammaticamente aumentato negli ultimi anni, è anche vero che i rischi legati alla gravidanza e al post parto in pazienti con malattia polmonare severa non sono ancora perfettamente conosciuti. Forse un modo per dare un'informazione più completa alle nostre pazienti è anche quello di condividere le nostre esperienze; al momento, a mio parere, resta senza risposta la domanda fondamentale: è etico sconsigliare o meno una gravidanza in caso di malattia polmonare severa? Anche nei casi con esito apparentemente positivo, non mancano le implicazioni negative.

## MEDICO DELL'ADULTO

Nel nostro centro non abbiamo tante madri affette da fibrosi cistica, ma sicuramente Vittoria è la meno compliant sotto tutto gli aspetti; lei è quella a cui avevamo detto e scritto a caratteri cubitali: "NO GRAVIDANZA, perché nel tuo caso è rischiosa!!! perché il FEV1 è basso, perché sei diabetica, perché gli impatti fecali sono all'ordine del giorno, perché stai facendo il trattamento per il micobatterio...".

Vittoria è quella paziente che dopo ore di visita a parlare di gravidanza ti diceva: "No, no, dottoressa ho capito, per la mia situazione non conviene, certo!!!"

Vittoria è la stessa paziente che dopo qualche mese è arrivata in ambulatorio e con gli occhi felici ed un sorriso disarmante mi ha detto: "Sono incinta!!!"

Incredula e confusa mi sono fatta mille domande: ma con chi avevo parlato precedentemente per ore in ambulatorio? Le avevo veramente fatto capire la sua situazione? Vittoria era incosciente nell'affrontare la gravidanza o il forte desiderio di realizzarsi come donna e madre le aveva fatto dimenticare cosa le era stato spiegato? E la famiglia? La madre? Il marito? Avevano realizzato che la sua situazione dopo la gravidanza poteva peggiorare a tal punto da avere necessità di ossigeno terapia o peggio ancora di trapianto? Sembravano tutti sereni e felici di quanto il Signore gli avesse regalato.

Allora, forse, non spettava a me, medico, giudicare se fosse incosciente o cosciente/realista. Il mio compito era, a quel punto, accompagnarla nel suo percorso, che come previsto, è stato tutto in salita.

Oggi la situazione respiratoria di Vittoria è peggiorata sia in termini spirometrici che radiologici, ma quando entri nella sua stanza di degenza un tappeto di giocattoli ti dà il benvenuto...ed il suo piccolo ometto, sempre presente, sembra dirti GRAZIE!!!

## SPECIALISTA IN FORMAZIONE DI PEDIATRIA

Vittoria è stata una delle prime pazienti FC che ho conosciuto. E' stata una paziente difficile, poco compliant, una paziente che vive la sua malattia in maniera quasi inconsapevole, con una leggerezza che talvolta sfiora la superficialità. Avrà affrontato con più consapevolezza almeno la scelta della gravidanza? Avrà valutato tutti i rischi? Probabilmente no. Lei, così imperfetta, ha deciso di accettare l'imperfezione della vita. Ha accettato che la vita può essere anche malattia e che nella sua vita ci potesse essere una nuova malattia. Se ce l'aveva fatta lei, perché non avrebbe potuto farcela suo figlio? Se lei aveva convissuto con la Fibrosi Cistica, perché non avrebbe potuto farlo il figlio? Così ha affrontato un lungo ricovero durato tutta la gravidanza, ha rinunciato a tutti i preparativi in cui le mamme sono solitamente protagoniste, trascorrendo quasi tutti i nove mesi in reparto, in isolamento, con la compagnia instancabile della madre, donna forte ma altrettanto inconsapevole della malattia. Insieme, in tante situazioni, hanno tenuto medici ed infermieri con il fiato sospeso. La leggerezza dell'una e l'ironia dell'altra ci hanno regalato momenti che mai dimenticherò. La nascita alla fine è arrivata in un giorno festivo, al cambio di turno, in perfetto stile Vittoria. Il bambino è nato sano. Ancora una volta Vittoria ci ha sorpreso e con lei la vita stessa che procede per regole ed eccezioni. La nostra paziente imperfetta, mi ha consegnato un messaggio di speranza e di fiducia, ricordandomi che il senso di questo lavoro è sostenere e rendere degnamente vivibile l'imperfezione, senza rinunciare a farsi sorprendere dell'imprevedibilità della vita!

## PSICOLOGO

Quando il concepimento avviene per vie naturali e all'interno di un nucleo familiare che possiede i requisiti "ideali" per l'arrivo di un bambino (giudicati tali secondo parametri collettivi), l'evento viene accolto quale suggello poetico del più insito e profondo senso della famiglia. Non si va a scomodare il primitivo ed ancestrale istinto di procreare, finalizzato a dare una continuità genetica a se stessi e alla specie; non si invoca la ricerca di quel senso di immortalità che si concretizza grazie al fatto che qualcosa di noi continuerà a vivere anche dopo la nostra morte; non si parla, per dirla psicoanaliticamente, di proiezione narcisistica nel proprio bambino. Quando invece un bambino non arriva per vie naturali, come nel caso delle coppie infertili che intraprendono il percorso dell'adozione o della procreazione medicalmente assistita, oppure come nel caso di soggetti affetti da una patologia cronica come la FC, allora si viene sottoposti ad una serie di valutazioni e di giudizi: quel desiderio/istinto primordiale è corretto, legittimo e/o opportuno? quella persona/coppia possiede i requisiti sufficienti per poter realizzare il proprio progetto di genitorialità? Certamente questa è una questione fortemente bioetica, ma anche clinica e di grande responsabilità per l'équipe curante che non può non gettare uno sguardo verso il futuro della paziente e del bambino che nascerà da una madre affetta da FC (consapevolezza delle potenziali complicanze pre- e post-partum e di una aspettativa di vita condizionata dalla patologia cronica). Nel caso specifico, Vittoria ha sempre mostrato dei limiti intellettivi nella comprensione e nella gestione della sua patologia, nonostante potesse contare su un supporto materno, non privo però di ambivalenze e conflittualità. Anche il rapporto con il marito non è apparso privo di criticità (presenti e future). Il compito dello psicologo di fronte a tale scenario non risulta quindi di semplice risoluzione; l'intervento di consulenza psicologica dovrebbe mirare, tra le altre cose, a rendere consapevole il paziente e il suo entourage familiare, affinché la scelta del concepimento possa essere quanto più possibile responsabile (per se stessi e per il nascituro), cercando di ridurre le spinte egoistiche disfunzionali o la costruzione di scenari ideali ed illusori che allontanano dalla realtà.

In FC la scelta consapevole non riguarda solo il concepimento, ma anche il suo timing, tenendo conto della complessa gestione della malattia in gravidanza. Concepire un figlio può essere un atto naturale ed istintivo ed allo stesso tempo in grado di celare qualcosa di miracoloso non sottoponibile a valutazione o giudizio; nello stesso tempo la procreazione è una scelta talmente significativa sul piano esistenziale, che non può prescindere dalla responsabile consapevolezza dei complessi bisogni del nascituro. Una genitorialità matura

non può tenere conto solo dei desideri degli aspiranti genitori, ma dovrebbe mettere in primo piano soprattutto le esigenze del figlio. A mio modo di vedere, nel caso di una paziente che esprime un desiderio di procreazione, il percorso psicologico dovrebbe supportare anche l'équipe curante nel suo compito di essere un polo di confronto e di sintesi tra i desideri, la consapevolezza della condizione clinica e la responsabilità del mettere al mondo un nuovo individuo (pur guardando ai propri valori e al proprio modo di concepire la genitorialità). Al netto di tutto, quando il miracoloso concepimento è avvenuto e quando, a distanza di anni, si vede correre per il reparto FC un piccolotto che sembra ignaro delle difficoltà percorse e dei numerosi e complessi dubbi, tutto assume un carattere ancora più incerto, relativo e misterioso: di fronte a ciò, forse, non resta altro da fare che umilmente inchinarsi.

## 2. ANALISI BIOETICA DEL CASO

### 2.1 Presentazione sintetica dei soggetti/attori morali

**Paziente:** donna di 40 anni, da due anni è diventata madre nonostante i medici le avessero sconsigliato in modo categorico una gravidanza; il suo stato clinico è peggiorato ulteriormente in seguito alla maternità; possibile prospettiva di trapianto polmonare e speranza di un beneficio dai nuovi farmaci. Paziente poco compliant, superficiale sia nella gestione della malattia che della gravidanza, accolta con grande felicità e trascorsa in gran parte in ospedale.

**Figlio:** Emanuele ha due anni, è sano e presente con i suoi giocattoli durante i ricoveri della madre in ospedale.

**Madre:** donna forte, presente, collaborativa, ma anche lei appare poco consapevole e aderente alla complessa realtà della malattia e della gravidanza, molto felice per la maternità della figlia.

**Marito:** presente solo sullo sfondo, in un tipo di relazione definita non priva di criticità.

**Personale sanitario:** definisce la paziente "sciocca", superficiale, impalpabile, complicata, impossibile; di fronte alla gravidanza si preoccupa molto ed esprime sensazioni di sbigottimento, si interroga sull'adeguatezza delle informazioni fornite circa la necessità di evitare una gravidanza e i rischi di trasmissione della malattia al nascituro. Nonostante un senso d'incredulità, smarrimento iniziali e numerosi dubbi sul da farsi, l'équipe curante non prospetta alla paziente la possibilità di un'interruzione di gravidanza, supera la tentazione di facili giudizi e si concentra sul bene della paziente e del nascituro. Il personale sanitario appare in un certo senso guidato, orientato da quella forza vitale che scaturisce dalla mamma e dal bambino, trovando così la rotta da seguire in mezzo ad una situazione piuttosto complessa ed ambivalente.

### 2.2 Diritti e Doveri dei soggetti morali

La storia di Vittoria in realtà andrebbe definita come la storia del figlio Emanuele, poiché intorno alla sua presenza si sono orientate le azioni di tutti i soggetti morali del caso. Pertanto, sulla base della storia narrata, potremmo interrogarci sui diritti del figlio e alla luce di essi definire i diritti e i doveri degli altri.

Alternativamente potremmo mettere al centro della nostra riflessione la paziente Vittoria e proseguire l'analisi identificando un percorso sulla base dei suoi diritti-doveri; in questo caso potrebbe essere formulata anche l'ipotesi di una proposta da parte dei curanti d'interruzione di gravidanza, al fine di tutelare il diritto alla salute della madre. Da tale proposta possono scaturire due finali diversi, a seconda che la paziente, esercitando il suo diritto a una scelta autonoma e consapevole, decida di proseguire o meno la gravidanza. Sarebbe comunque sempre il principio etico di *Autonomia* ad indicare la soluzione del caso; tale principio si inserisce nello specifico quadro giuridico della Legge 194/1978 in tema di interruzione volontaria di gravidanza, in cui è possibile operare un bilanciamento tra contrastanti fondamentali diritti della madre e del nascituro.

Ciò che invece sarebbe inopportuno fare è impostare l'analisi partendo dai diritti-doveri dell'équipe curante, poiché essa, come ha dimostrato di saper bene, non è un'entità autonoma, ma il partner della paziente e del suo inaspettato figlio. Ciò non toglie che i curanti, a prescindere dai casi concreti dei singoli pazienti e dalla soggettività della propria morale, debbano operare sulla base di un quadro normativo ben preciso, alimentato dalla deontologia professionale, dalle norme giuridiche e dai valori etici insiti nella professione sanitaria (valori etici che potremmo chiamare "esterni" per non confonderli con quelli "interni", ossia derivanti da un soggettivo panorama valoriale).

Riflettere quindi su "come" leggere i diritti e i doveri dei soggetti morali di una storia, è un passaggio importante e non neutro al fine di sciogliere gli interrogativi bioetici implicati da un caso.

La storia di Vittoria in realtà ci risparmia questa fatica, poiché il contrasto tra diritti che si sarebbe potuto verificare, è stato ampiamente risolto dal fatto che la gravidanza è stata accettata, tenuta nascosta ai medici fino alla diciannovesima settimana e mai messa in discussione. I curanti stessi non hanno mai proposto una IVG, probabilmente in quanto si sono "sintonizzati" con la volontà materna: il diritto alla vita del nascituro non è stato un elemento di discussione.

### 2.3 L'équipe di cura ha il dovere di "sintonizzarsi" con la volontà di Vittoria?

Riflettere su tale eventuale dovere può essere utile, dato che gli stessi curanti nelle proprie narrazioni si pongono questo quesito, in modo più o meno implicito. Per rispondere occorre preventivamente chiarire ed accordarci sull'ambito di appartenenza di questo presunto dovere: ci muoviamo in un contesto giuridico? deontologico? psicologico? etico? I curanti di Vittoria, di fronte alla notizia della gravidanza, avranno elaborato riflessioni ricercando lumi in una singola disciplina? Ossia si





saranno avvalsi di specifiche conoscenze scientifiche oppure giuridiche oppure etiche, al fine di trovare la risposta al quesito: “Qual è la cosa giusta da fare?” Oppure avranno reagito ed agito in base alla loro personalità, inevitabilmente condizionati da emozioni e valori individuali?

Avranno forse agito dopo aver fatto “sintesi” di una serie di passaggi concettuali di tipo analitico, attingendo da molteplici discipline (scienza, clinica, deontologia, diritto, etica) per obbligare la mente a non giungere troppo velocemente a conclusioni che, seppur spontanee, intuitive, di buon senso, potrebbero non essere di per sé “professionalmente corrette”?

Ragionare ed agire da professionisti sanitari comporta il saper “come fare” anche quando non si sa ancora “cosa fare”: i fatti/le persone possono sempre coglierci di sorpresa ed obbligarci ad uscire da schemi ormai collaudati, equilibrati, elaborati e validati da percorsi di condivisioni multidisciplinari. Uscendo da questo spazio del “buon governo”, in quale dimensione è possibile e doveroso navigare? Questo credo che sia il vero quesito etico sotteso alla storia di Vittoria e a tutte le altre anche solo parzialmente analoghe. La risposta non va ricercata nel binomio cuore-cervello come nel dialogo tra i protagonisti del Mago di Oz:

«Chi non possiede il cuore non può amare....lo chiederò lo stesso un cervello invece del cuore» disse lo Spaventapasseri «perché uno stupido non saprebbe che farsene di un cuore, anche se ne avesse uno».

«Io prenderò il cuore» replicò il Boscaiolo di Latta «perché l'intelligenza non rende una persona felice, e la felicità è la cosa più bella del mondo. Ma, dopo tutto, l'intelligenza non è la cosa più importante a questo mondo». «Tu ce l'hai?» si informò lo Spaventapasseri. «No, la mia testa è vuota» rispose il Boscaiolo di Latta. «Ma una volta avevo un cervello, e anche un cuore; così, avendoli provati entrambi, ritengo che sia meglio avere un cuore». «Insomma, non me lo puoi dare il cervello?» gli domandò lo Spaventapasseri. «Non ne hai bisogno: ogni giorno tu impari qualche cosa. Un bambino appena nato ce l'ha, eppure non sa servirsene. Non c'è che l'esperienza che renda intelligenti, e quanto più a lungo uno vive su questa terra, tanto più è certo di accumulare esperienza».

Ai professionisti sanitari occorre sia il cuore che il cervello per poter prendersi cura di Vittoria e per non limitarsi solo a curarla; un cuore e un cervello che insieme dovranno aiutarsi a percorrere le fredde acque delle norme giuridiche, in cui è possibile trovare non solo doveri ma anche diritti dei singoli agenti morali della storia; cuore e cervello insieme potranno aiutare i professionisti a compiere il necessario per quanto difficile bilanciamento dei diversi legittimi interessi dei vari soggetti della storia, ma dopo aver analiticamente percorso le vie della medicina (conoscenze scientifiche, clinica, percorsi assistenziali) e del bio-diritto (principi giuridici generali come quello dell'autodeterminazione e leggi specifiche come ad esempio la 194/1978 su IVG).

La via dell'etica si schiude come fase di sintesi in cui i professionisti corrono sempre il rischio di inoltrarvisi sintonizzandosi su se stessi invece che sulla paziente.

Sintonizzarsi sulla paziente non vuol dire tacere, omettere, nascondere, edulcorare ciò che doverosamente spetta ai curanti dire, spiegare, al fine di prevenire rischi e danni per Vittoria e per un ipotetico o già reale figlio. Sintonizzarsi su Vittoria non vuol dire necessariamente gioire della sua gravidanza se le nostre emozioni, ricordi, vissuti personali non vengono sollecitati in tal senso. Sintonizzarsi su Vittoria non vuol dire neppure impedire alla nostra mente di formulare istintivi giudizi nei confronti dei suoi comportamenti irresponsabili.

Può voler dire invece, impedire che tali giudizi incrinino e indeboliscano quell'alleanza terapeutica che fa percorrere insieme anche strade che sarebbe stato più saggio e responsabile non intraprendere. In nome di chi o di cosa? Qui lo spazio di risposta è del tutto personale e contraddistinto da valori afferenti non più all'etica esterna/professionale ma a quella interna/individuale: a guidare ogni azione professionale può essere sia il rispetto del valore Vita (sia del nascituro che della paziente) oppure il rispetto del valore Autonomia della paziente, unica responsabile della scelta o non scelta della gravidanza.

Questo scenario costituito da fatti scaturiti da ipotetiche scelte o irresponsabilità, è l'unico in cui i professionisti si trovano ad agire: è quindi poco utile dare spazio a ciò che può solo portare a sottolineare il “sarebbe stato meglio se”, “te lo avevamo spiegato” per sentirsi poi rispondere “non me lo avete mai detto” e ripetere a se stessi “forse era meglio aver documentato questo tipo di informazione”.

Prendersi cura di Vittoria vuol dire, come infatti è stato fatto dai curanti, agire in un contesto di verità, in cui non vengono sottaciute le difficoltà ma ci si sintonizza su ciò che lecitamente è perseguibile sulla base delle indicazioni della paziente: sua è la decisione della rotta e i curanti non abbandoneranno mai la nave!

### 3. CONCLUSIONE

L'opzione della genitorialità in FC deve essere valutata caso per caso e preferibilmente pianificata per poter essere realizzata in condizioni ottimali, nel maggior interesse della donna e del futuro bambino. Questa valutazione e l'eventuale pianificazione sono complesse operazioni in cui l'équipe di cura è attivamente coinvolta al fine di supportare adeguatamente la coppia.

Ciò premesso, la scelta al termine del processo decisionale (vedi box) non riguarda i curanti; sarà la paziente/coppia a dover soggettivamente riesaminare la propria attuale condizione e le realistiche alternative, e tentare infine un bilanciamento rischio-benefici.

Vittoria forse non ha mai compiuto una consapevole scelta in merito alla genitorialità, né per escluderla né per ricercarla, ma nel momento in cui, per superficialità o per desiderio di autorealizzazione, si è trovata di fronte alla realtà di un figlio, non ha coinvolto i curanti nella fatica della scelta: a loro ha chiesto solo di continuare a prendersi cura di lei e conseguentemente del suo bambino.

Vittoria mi ricorda la protagonista del *Mago di Oz*, Dorothy, che si chiede se esista un posto dove non cacciarsi nei guai: “Tu

credi che esista un posto del genere, Totò? Deve esistere. Certo non ci si potrà arrivare con un piroscalo o un treno. Deve essere molto, molto lontano, oltre la luna, oltre le nuvole. Da qualche parte oltre l'arcobaleno, lassù in alto c'è un posto di cui una volta ho sentito parlare in una ninnananna. Da qualche parte oltre l'arcobaleno il cielo è azzurro e i sogni impossibili diventano realtà. Da qualche parte oltre l'arcobaleno volano uccelli azzurri, volano oltre l'arcobaleno. Se ci volano felici gli uccellini oltre l'arcobaleno, non posso volarci anch'io?"

E mentre Vittoria cerca di scrutare oltre l'arcobaleno, anche qualcuno dei curanti guardando oltre la malattia, allungando lo sguardo verso l'orizzonte, afferma: "Ancora una volta Vittoria ci ha sorpreso e con lei la vita stessa che procede per regole ed eccezioni. La nostra paziente imperfetta, mi ha consegnato un messaggio di speranza e di fiducia, ricordandomi che il senso di questo lavoro è sostenere e rendere degnamente vivibile l'imperfezione, senza rinunciare a farsi sorprendere dell'imprevedibilità della vita!".

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

**PROCESSO DECISIONALE**  
**della donna/uomo con FC**  
**Genitorialità sì - Genitorialità no**

**Tappa 1:** Individua le opzioni possibili e i relativi vantaggi e svantaggi.

**Tappa 2:** Individua le ragioni per te più importanti del SÌ e del NO.

**Tappa 3:** Quale ruolo vuoi avere nella scelta? Autonomo, dietro consiglio di altri, insieme ad un altro, deleghi ad altri la scelta ?

**Tappa 4:** Individua ciò di cui hai ancora bisogno per poter scegliere: Sicurezza, Informazioni, Bilanciamento rischi-benefici, Incoraggiamento/Sostegno.

**Tappa 5:** Definisci un piano d'azione (E ora come procedo?).

# NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni



## STORIA DI UN TRAPIANTO, TRA SENSO DI ESTRANEITÀ E VALORE DEL DONO

Il trapianto polmonare è entrato a far parte in modo sempre più rilevante della gestione dei pazienti con fibrosi cistica. Si tratta di una soluzione terapeutica “life saving”, laddove quindi non esistono soluzioni alternative, e che offre la speranza sia di un prolungamento della vita che di una presunta riconquista di una qualità di vita soddisfacente. Accanto all’entusiasmo per questa opzione ardita e risolutiva occorre però tenere in considerazione quanto la strettissima connessione tra vita e morte possa alimentare fantasie predatorie e sensi di colpa nei pazienti sottoposti a trapianto d’organo, legati all’idea di aver ricevuto una “nuova” vita attraverso la morte altrui. Inoltre la dimensione dell’identità psicologica e corporea, per quanto soggettiva, esercita un impatto non trascurabile sull’esperienza dei pazienti trapiantati; l’integrazione profonda dell’organo ricevuto, per quanto compresa e condivisa dal ricevente sul piano razionale, richiede un lungo e complesso processo psichico di accettazione del fatto che la propria vita possa prolungarsi grazie all’organo vitale di qualcuno che è altro da sé. Infine la progressiva presa di coscienza che il trapianto non costituisce un atto magico e liberatorio dalla propria sofferenza quanto piuttosto l’inizio di una diversa ma ugualmente impegnativa fase del proprio percorso di cura può talvolta invalidare speranze e illusioni, per cui è indispensabile un attento supporto multidisciplinare dei pazienti dall’inserimento in lista d’attesa e lungo tutto il periodo post-operatorio, affinché il trapianto possa davvero tradursi in una valida e proficua scelta terapeutica.

Paola oggi ha 47 anni; nel febbraio 2007 è stata inserita in lista d’attesa per trapianto polmonare bilaterale a seguito di gravi e frequenti riacutizzazioni polmonari ed emoftoe. A partire da febbraio 2008 è stata posta in ossigenoterapia domiciliare continuativa e da gennaio 2009 in ventiloterapia non invasiva. In data 8 maggio 2009 è stata sottoposta a trapianto bipolmonare.

### *Mi racconti della sua esperienza, da dove le piacerebbe iniziare?*

*Prima di tutto non è stato facile decidere se accettare il trapianto oppure no.*

*Solo sentirne parlare mi dava fastidio, ero convinta di non averne bisogno, avevo un atteggiamento combattivo, volevo dimostrare a tutti i costi che ce l’avrei fatta anche senza. Poi invece, nel giro di un paio d’anni, i ricoveri hanno iniziato a diventare più lunghi, più frequenti e io a stare sempre peggio; è stato allora che ho cominciato a valutare l’ipotesi del trapianto più seriamente.*

*L’esperienza forse più dolorosa che ha coinciso con l’inserimento in lista d’attesa è stata quella di lasciare il lavoro, è stato come ammettere che l’aggravamento era reale; finché avevo mantenuto la mia routine lavorativa vivevo in una dimensione piuttosto normale, che con il licenziamento sentivo di aver perso definitivamente.*

*I primi tempi mi sentivo come sospesa, sapevo di essere idonea al trapianto ma allo stesso tempo stavo abbastanza bene, poi le mie condizioni sono precipitate rapidamente e in un attimo sono passata dall’irritarmi all’idea che mi chiamassero al timore che non mi chiamassero in tempo. Nel momento in cui mi hanno confermato che i polmoni c’erano ed erano compatibili, dopo mesi di attesa durissimi, ho pensato che se ci fosse stato solo un altro contrattempo non ce l’avrei fatta.*

*Ormai non respiravo più.*

*Ricordo che in sala operatoria mi colpì la quantità di tavoli e di strumenti chirurgici intorno a me, tantissimi strumenti e tante persone; c’era anche una bella musica di sottofondo, gli operatori erano allegri, chiacchieravano piacevolmente tra di loro. Io invece fissavo un tavolo apparecchiato di bisturbi ed ero nel panico.*

*Del risveglio non ricordo molto, se non la fatica incredibile a parlare e un solo pensiero: “Ce l’ho fatta”. Anche del periodo di rianimazione non ho grandi ricordi, non mi rendevo bene conto delle mie condizioni, sentivo un gran dolore, e soprattutto non sentivo più il rumore dei polmoni. Ricordo bene lo sconcerto per il silenzio che veniva dai “miei” polmoni, riprendere a respirare è stato difficile, non riuscivo più a controllare il respiro perché non ne sentivo alcun suono, non coordinavo bene l’inspirazione con la pancia, mi innervosivo, facevo una gran fatica, stavo in apnea per poter ascoltare i polmoni, ma non sentivo più niente, non capivo se stavano funzionando oppure no.*

*Ero molto confusa, da tanto tempo facevo l’autogeno ed ero diventata espertissima nel controllare la mia respirazione e i miei polmoni, ora invece mi sembrava di non governarli più.*

*Quando poi ho capito di essere fuori pericolo ho dovuto anche fare i conti con l’idea che una ragazza era morta perché io potessi prendermi i suoi polmoni; quando ho ricevuto la chiamata ero così felice che non avevo minimamente pensato che qualcun’altro, da qualche altra parte, aveva ricevuto a sua volta una chiamata, ma ben diversa.*

*Tra l’altro si trattava di una ragazza morta alla stessa età in cui era morta mia sorella e io mi sentivo in colpa nei confronti di tutte e due. Poi mi sono detta: io non ho rubato niente, lei ha scelto di donare, non è stata colpa di nessuno ma solo del destino, avevo mantenuto la promessa fatta a mia sorella che non avrei rinunciato al trapianto. Mi davo queste spiegazioni per superare i miei sensi di colpa.*

### Le è capitato, in questa sua esperienza, di avere la sensazione che gli altri non la capissero?

Anche prima di essere trapiantata le persone spesso non si rendevano conto della mia malattia, non capivano, mi guardavano solo un po' storto quando tossivo rumorosamente e mi dicevano "Fumi, eh?!"

Da una parte mi ha sempre dato fastidio che la mia malattia non venisse riconosciuta, dall'altra però anch'io stavo al gioco, dicevo che avevo un po' di bronchite, oppure davo la colpa all'aria condizionata, inventavo scuse per farli star zitti. Noi malati viviamo questa ambivalenza, ci sforziamo di essere come gli altri, cerchiamo di studiare, lavorare, di non essere un peso poi però soffriamo se gli altri effettivamente ci trattano come se fossimo uguali a loro, perché non ci sentiamo capiti.

Dopo il trapianto questa cosa si è amplificata, tanti credevano che fossi guarita, la tosse non c'era più, non facevo più flebo, né aerosol, né ricoveri così frequenti. Tornavo dai ricoveri e mi trovavano come nuova, si complimentavano per il mio bell'aspetto, nessuno considerava la fatica di aver appena passato tre settimane in ospedale o che la mia malattia, con il trapianto, non fosse affatto sparita.

Insomma, mi sono sempre chiesta cosa sia peggio, se avere una sedia a rotelle che mette in chiaro per tutti la tua malattia o sentirti incompreso quando hai una patologia che non si vede e che tu stesso ti sforzi di nascondere; io, che uso spesso la mascherina, la considero un po' la mia "sedia a rotelle".

Le reazioni degli altri sono molto diverse, c'è chi mi guarda con compatimento, chi si scosta schifato, chi è in imbarazzo a dare risposte ai figli che fanno domande, chi fa comunque come se non ci fossi e mi tossisce addosso.

### Oggi quali sono le sue maggiori preoccupazioni?

Mi spaventa il passare del tempo, comunque sento di avere una scadenza, dopotutto quello di polmoni è un doppio trapianto ed esistono delle statistiche, puoi cercare di ignorarle ma non ci riesci mai completamente, io mi sento arrivata a metà strada e con un grosso punto interrogativo davanti a me.

La mia paura non è quella di non avere tanto altro tempo ma piuttosto di non utilizzare bene quello che mi rimane; mi preoccupa di sprecarlo, il tempo, magari facendomi prendere dalla rabbia o dalle preoccupazioni invece di sorridere alla vita, a quello che semplicemente accade, godendomi ogni momento della giornata, insieme a mio marito Miky.

Purtroppo spesso invece mi preoccupa di quello che succederà, della progressione della malattia, in più ci sono gli aspetti che oggettivamente si aggravano: le intossicazioni da farmaci antirigetto, i reni sempre più affaticati, la fatica crescente a sentirmi bene ed energica, il sonno disturbato, sono tutti effetti con cui si fa fatica a convivere.

Il trapianto ti dà una seconda possibilità, è l'unica chance per sopravvivere ad una morte certa, ma non so se lo rifarei.

Spesso i medici che mi seguono lo danno quasi per scontato, perché il mio è stato un intervento tecnicamente ben riuscito; ed è vero, ho scoperto e vissuto il piacere di fare le cose senza il fiatone, di ridere senza dover sputare l'anima, di sdraiarmi senza soffocare.

Eppure, se mi fosse proposto con la consapevolezza che ho oggi, forse direi di no.

È stata un'esperienza incredibilmente dura, pesante, non ti aspetti di dover soffrire così tanto.

E poi credo che manchi un certo tipo di informazione anticipata, occorre preparare bene i pazienti al fatto che dovranno accettare di vivere con l'organo di un'altra persona e questo è un aspetto che a mio parere viene trascurato.

Logico, è una cosa che sai perfettamente, ma saperlo non basta.

Hai l'illusione che il trapianto ti guarisca e questa è una motivazione importante, ma bisogna ragionare bene sul fatto che il prezzo da pagare è vivere per sempre con dentro un "pezzo" di qualcun'altro.

I primi tempi, durante l'assettamento dei polmoni, quando sentivo dei rantoli strani o sputavo un po' di catarro ero totalmente schifata, era qualcosa che veniva da me ma allo stesso non era roba mia, provavo una sensazione orribile.

Nel tempo questa sensazione si è un po' ridotta ma non è mai sparita del tutto, ancora oggi ci penso, anche banalmente quando mi schiarisco la voce.

Il vantaggio è che quantomeno i polmoni non sono organi che hai costantemente sotto gli occhi, però allo stesso tempo non sono autonomi, li controlli, li guidi, li senti, e ti ricordi ogni giorno che non sono i tuoi.

Prima del trapianto non avevo mai pensato più di tanto a questi aspetti e invece dovrebbero essere argomento di attenta discussione e riflessione, pur considerando il fatto che poi certe cose le capisci fino in fondo soltanto quando le vivi, ma ciò non toglie che arrivarci totalmente impreparati è rischioso e molto doloroso.

### Il ricordo più bello legato a questa esperienza?

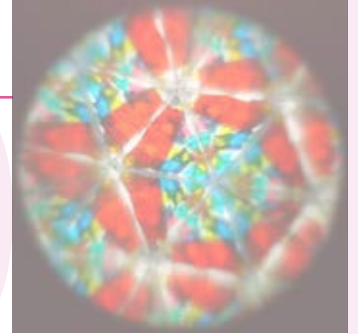
La sensazione più bella dopo il trapianto? Quando ho attraversato un campo di corsa. Era scoppiato un temporale vicino a casa e in lontananza vedevo una luce particolare, strana, che volevo a tutti i costi fotografare. Non ci ho neanche pensato, volevo cogliere l'attimo e ho corso, corso senza neanche accorgermi di quello che stavo facendo. Quando sono arrivata dove volevo mi sono voltata, ho visto mio marito piccolo piccolo e lontano e non ci potevo credere, di aver corso così veloce, per un tratto così lungo e di non avere neanche il fiatone. Ecco, quella sensazione lì, incredibile e meravigliosa, non l'avrei mai provata se non avessi fatto il trapianto.

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

### Riferimenti bibliografici

- Catastini P. (a cura di) (2019), *Aspetti psicologici e clinici della malattia cronica*, Franco Angeli, Milano
- Rupolo G., Poznanski C., (1999) *Psicologia e Psichiatria del trapianto d'organo*, Edra-Masson





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

Il Comitato Redazionale

## INHALED HYPERTONIC SALINE IN PRESCHOOL CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS (SHIP): A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

Ratjen F, Davis SD, Stanojevic S, Kronmal RA, Hinckley Stukovsky KD, Jorgensen N, Rosenfeld M for the SHIP Study Group

*Lancet Respir Med* 2019; 7:802-809

### RIASSUNTO

L'obiettivo di questo studio nordamericano, che ha coinvolto 25 centri di fibrosi cistica canadesi e statunitensi, è stato quello di valutare se il trattamento precoce con soluzione salina ipertonica somministrata per via inalatoria due volte al giorno a bambini con fibrosi cistica in età prescolare (3-6 anni) determinasse un cambiamento del *lung clearance index* ( $LCI_{2.5}$ ).

Si tratta di uno studio randomizzato, a doppio cieco e controllato con placebo, in cui sono stati arruolati bambini con fibrosi cistica di età compresa tra 36 e 72 mesi, in grado di eseguire correttamente il trattamento prescritto e completare almeno due esami tecnicamente accettabili di *multiple breath washout* (MBW) dell'azoto. I bambini arruolati sono stati randomizzati a ricevere soluzione salina isotonica (0.9%) oppure soluzione salina ipertonica (7%) da somministrare due volte al giorno tramite compressore Pari Proneb e nebulizzatore Pari Sprint Junior per 48 settimane consecutive.

L'obiettivo primario era la valutazione della variazione del  $LCI_{2.5}$  misurato tramite MBW dell'azoto, tra l'inizio e la fine dell'osservazione. Gli obiettivi secondari erano i cambiamenti nel  $FEV_{0.75}$  e nei sintomi respiratori valutati tramite questionario CFQ-R, oltre all'intervallo di tempo alla prima riacutizzazione polmonare.

Lo studio ha previsto l'arruolamento di 150 bambini che sono stati randomizzati a ricevere soluzione salina ipertonica (76 bambini) o soluzione salina isotonica (74 bambini). Il 75% di tutti i bambini, già alla prima valutazione al tempo 0, presentava valori alterati ( $> 8$ ) di  $LCI_{2.5}$ . Nel corso delle settimane, si evidenziava chiaramente che il  $LCI_{2.5}$  si riduceva (e quindi migliorava) nei bambini sottoposti a trattamento con soluzione salina ipertonica ed aumentava (e quindi peggiorava) nei bambini in terapia con la soluzione salina isotonica (Figura 1). Il miglioramento diventava statisticamente significativo già dopo 24 settimane di trattamento (- 0.62 unità di differenza tra i due gruppi) e si manteneva alla 48ª settimana di trattamento: i bambini sottoposti a terapia con soluzione salina ipertonica guadagnavano 0.38 unità di  $LCI_{2.5}$ ; quelli sottoposti a trattamento con la isotonica salina perdevano 0.35 unità di  $LCI_{2.5}$ . Ne risultava una differenza di -0.63 unità di  $LCI_{2.5}$  tra i due gruppi (Figura 2).

Per quanto riguarda gli outcomes secondari, non sono state osservate differenze statisticamente significative in termini di  $FEV_{0.75}$ , sintomi respiratorie o tempo alla prima riacutizzazione polmonare. Infine, non sono stati segnalati eventi avversi direttamente correlati al trattamento in entrambi i gruppi.

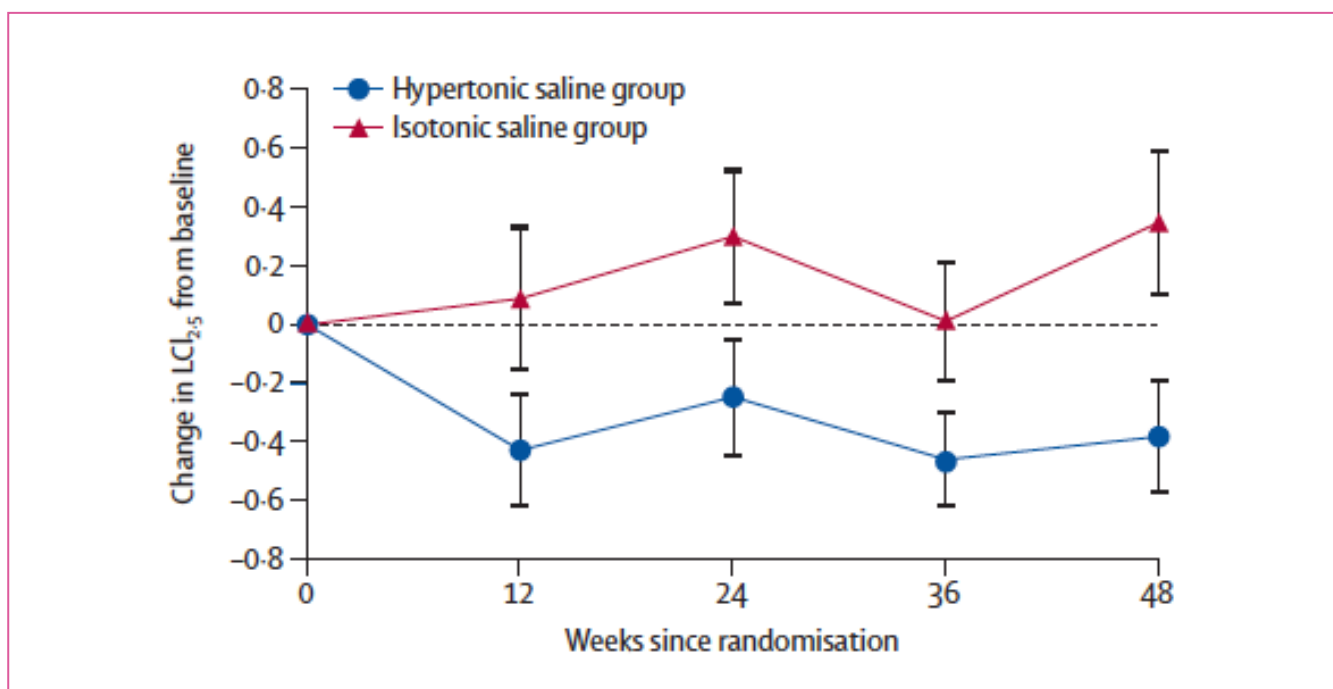


Figura 1. Variazione media del LCI nel corso delle settimane di trattamento.

	Mean LCI <sub>2.5</sub> —hypertonic saline group (95% CI)	Mean LCI <sub>2.5</sub> —isotonic saline group (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p value
Change from baseline to week 12	-0.43 (-0.85 to -0.01)	0.09 (-0.32 to 0.51)	-0.40 (-0.86 to 0.06)	0.08
Change from baseline to week 24	-0.25 (-0.65 to 0.16)	0.30 (-0.16 to 0.76)	-0.62 (-1.14 to -0.10)	0.014
Change from baseline to week 36	-0.46 (-0.79 to -0.14)	0.01 (-0.40 to 0.43)	-0.40 (-0.84 to 0.03)	0.06
Change from baseline to week 48*	-0.38 (-0.77 to 0.001)	0.35 (-0.15 to 0.85)	-0.63 (-1.10 to -0.15)	0.010

Mean LCI<sub>2.5</sub> and treatment effect estimates are from linear regression models that included observed and imputed values and that were adjusted for baseline LCI<sub>2.5</sub>, height, sex, and age. When data for baseline LCI<sub>2.5</sub> were missing, data for participants' LCI<sub>2.5</sub> at screening used instead. LCI<sub>2.5</sub>=lung clearance index. \*Primary endpoint visit.

**Table 2: Change from baseline in mean LCI<sub>2.5</sub>**

Figura 2. Modifiche del LCI rispetto al baseline nei due gruppi.

### IL COMMENTO DEL CLINICO

La soluzione salina ipertonica agisce incrementando l'idratazione del muco bronchiale e migliorando così la clearance mucociliare. Se la sua efficacia è ampiamente documentata nei bambini con fibrosi cistica di età superiore ai 6 anni (Elkins et al. N Eng J Med 2006), meno si conosce sull'impiego precoce nei bambini in età prescolare. Già nel 2012, lo studio clinico randomizzato ISIS (Rosenfeld et al. JAMA 2012) aveva valutato l'efficacia della soluzione salina ipertonica rispetto all'isotonica in bambini di età inferiore ai 6 anni in un intervallo di tempo analogo. Tuttavia, il principale outcome di tale studio era stato la riduzione del numero di esacerbazioni polmonari. Al termine delle 48 settimane di trattamento, non vi era stata evidenza che l'impiego della soluzione salina ipertonica determinasse una riduzione nel numero delle esacerbazioni polmonari.

Lo SHIP study farà la storia della terapia in fibrosi cistica poiché vira l'attenzione su un dato funzionale espressione di danno polmonare precoce (il LCI<sub>2.5</sub>), piuttosto che su un dato clinico (le riacutizzazioni polmonari o i sintomi). Tale concetto si sposa bene con la moderna ottica di "early assessment" ed "early treatment", tanto cara anche ai modulatori della CFTR. L'early assessment ha un'importanza strategica nell'identificare quei pazienti in cui è già presente un danno polmonare clinicamente silente. In tal senso, l'impiego del MBW test per lo studio del lung clearance index ha consentito di colmare questo gap. Il concetto di early treatment diventa fondamentale nella misura in cui si vuole limitare il danno polmonare o prevenirlo del



tutto. In quest'ottica, lo studio in oggetto assolve il compito di dimostrare che l'*early treatment*, ovvero l'avvio precoce del trattamento con soluzione salina ipertonica, migliora l'omogeneità della ventilazione nelle vie aeree dei bambini con fibrosi cistica misurata come  $LCI_{2.5}$ .

Quanto questo miglioramento sia davvero rilevante è ancora dato da dimostrare poiché non vi è uniformità di pensiero su quanto debba essere la differenza di  $LCI_{2.5}$  perché un trattamento possa essere considerato efficace. In questo studio, si assiste ad una riduzione del  $LCI_{2.5}$  di circa il 5% nei pazienti trattati con soluzione salina ipertonica che potrebbe sembrare poco significativa ma è comunque superiore rispetto a quanto si osserva nei pazienti trattati con soluzione salina isotonica dove il  $LCI_{2.5}$  aumenta. Tuttavia, a mio avviso, lo studio non assolve il compito di capire se l'*early assessment* è utile poiché il trattamento è proposto a tutti e non identifica un cut-off di  $LCI_{2.5}$  sopra il quale è bene intervenire precocemente o sotto il quale l'intervento può essere superfluo.

**Giuseppe F. Parisi, CRR Fibrosi Cistica, AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania**  
(giuseppearisi88@hotmail.it)

## IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Questo trial, che confronta l'efficacia dell'ipertonica rispetto all'isotonica nell'età prescolare, contiene già nel titolo il quesito oggetto della ricerca e il disegno dello studio. L'*abstract* è perfetto, e dalla sua lettura si evincono tutti gli elementi necessari alla sua comprensione: il disegno, i criteri di inclusione dei soggetti, i centri coinvolti, il tipo di randomizzazione (a blocchi e stratificata per età), i due interventi messi a confronto, il principale *outcome* di efficacia e di tossicità, la proporzione di soggetti con dati non validi, la durata del *follow up*, il tipo di analisi dei dati (*intention to treat*), il numero di registrazione del trial; e infine i principali risultati, di semplice lettura.

A questo punto la lettura del *full text* aggiunge veramente poco e quanto preannunciato nell'*abstract* viene solo approfondito nei dettagli. E dunque ci permette di comprendere l'ottimo rapporto tra pazienti screenati (186) e randomizzati (150); di conoscere tutti gli *outcomes* secondari; di apprezzare, per chi ne fosse interessato, tutte le finezze dell'analisi statistica (utilizzo della regressione, imputazione dei dati mancanti, *sensitivity analysis*, ecc); di conoscere i conflitti di interesse.

I risultati sono ben presentati con grafici e tabelle molto chiari; viene mostrata l'analisi per sottogruppi che conferma l'omogeneità dell'efficacia; e si affronta anche il punto dell'aderenza alla terapia.

E' dunque difficile trovare dei difetti a questo paper. Qualche piccola perplessità, giusto per pignoleria:

- vengono eseguite 3 *interim analysis* (a 12, 24, 36 mesi), che non erano chiaramente pianificate nei metodi;
- non è chiaro come vengano gestiti i bambini di oltre 5 anni al momento dell'arruolamento, che ne avranno più di 6 al termine dello studio;
- i cosiddetti effetti avversi in realtà sembrano più espressioni della malattia, e gli autori infatti li considerano attribuibili alla terapia;
- la tenuta della cecità sarebbe da verificare: penso sia possibile per un paziente, anche di pochi anni, distinguere una soluzione che contiene 9 grammi di sale per litro da un'altra che ne contiene 70.

Infine, ma qui il parere spetta ai clinici, bisognerebbe valutare l'entità del risultato nella sua rilevanza clinica (-0,3 punti circa vs +0,3 circa su oltre 9 di partenza, come da appendice supplementare).

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

## IL COMMENTO DEL RICERCATORE

Questa pubblicazione mostra i risultati di uno studio clinico multicentrico, effettuato in Canada e Stati Uniti, ottenuti dalla somministrazione per via inalatoria di soluzione salina ipertonica in soggetti con diagnosi confermata di Fibrosi Cistica in età prescolare (dai 36 ai 72 mesi di età). Ad oggi il trattamento con soluzione ipertonica è raccomandato dopo i 6 anni, età in cui la funzione polmonare si riduce rapidamente.

Seguendo criteri di esclusione stringenti, sono stati selezionati 150 soggetti con caratteristiche opportune per lo studio; in maniera casuale sono stati divisi in due gruppi: 76 soggetti sono stati trattati con soluzione ipertonica e 74 con una soluzione salina isotonica. Il reclutamento dei pazienti è indipendente dalle loro mutazioni nel gene che codifica per CFTR.

E' interesse degli autori valutare se la somministrazione precoce di una soluzione ipertonica in bambini, ancora "silenti" per la patologia polmonare, potesse rallentare la progressione e rallentare il processo infiammatorio a carico delle vie aeree.

I pazienti sono stati seguiti per 48 settimane, con visite a 12, 24, 36, 48 settimane. Ad ogni visita sono stati valutati due parametri: la funzionalità respiratoria e l'infezione batterica. Alla fine del trattamento, dopo 48 settimane, non sono stati osservati cambiamenti della popolazione microbica tra i due gruppi, ma gli autori hanno trovato una associazione tra il trattamento con la soluzione ipertonica e la funzionalità respiratoria che è stata valutata utilizzando la misura dell'indice di clearance polmonare (LCI), dimostrando che la soluzione salina ipertonica, usata come trattamento precoce, ha un effetto

benefico, seppur minimo, in bambini CF con età inferiore ai 6 anni.

La Fibrosi Cistica è una malattia genetica autosomica recessiva associata a mutazioni a carico del gene *CFTR* che codifica per una proteina canale permeabile all'ione cloruro. Sono state identificate circa 2000 varianti, divise in sei classi di mutazione secondo la severità clinica. Alla classe II appartiene la mutazione p.F508del, che è la mutazione prevalente nei pazienti CF (circa 80%); alla classe III appartengono mutazioni con difetti di apertura del canale (1).

La Fibrosi Cistica è una patologia multi-organo che colpisce gli epitelii e le ghiandole esocrine, soprattutto i polmoni, ma anche il pancreas, il fegato, i reni e l'intestino. La patologia respiratoria è la causa più frequente di morte. Molti dei problemi nella patologia respiratoria può essere attribuita al carattere viscoso del muco. Infatti, il muco viscoso e denso nelle vie aeree porta a un'alterata clearance muco-ciliare, a infezione batterica cronica e infiammazione a cui segue la distruzione del parenchima polmonare (2,3).

La composizione del liquido periciliare (ASL) è regolato dal trasporto di acqua e ioni attraverso diversi canali ionici e trasportatori distribuiti in maniera non simmetrica alle due parti dell'epitelio. Nelle vie aeree, il sodio è assorbito dal lato esterno tramite il canale epiteliale del sodio (ENaC) e il cloruro è secreto verso l'esterno dai canali *CFTR*, e vi è un flusso passivo di acqua, che regola il volume di ASL. Il muco è la prima linea di difesa contro le particelle inalate e protegge l'epitelio intrappolando e eliminando le sostanze nocive tramite il battito delle ciglia che le spinge verso il naso (4).

Le proteine che costituiscono il muco, le mucine, vengono secrete condensate sulla porzione esterna dell'epitelio e devono essere espanse per rendere il muco fluido. Per l'espansione delle mucine è necessario lo ione bicarbonato, che è secreto da *CFTR* (5). Nei pazienti con Fibrosi Cistica, il malfunzionamento della *CFTR* mutata determina una riduzione della secrezione di bicarbonato con conseguente riduzione dell'espansione delle mucine e formazione di un muco denso (6).

La ricerca di base, nella fibrosi cistica, si pone l'obiettivo di trovare modulatori specifici per migliorare la funzionalità della proteina canale. Infatti, negli ultimi 15 anni, è stato fatto uno sforzo enorme per identificare composti che possono recuperare la funzione della *CFTR* mutata (7). Molti di questi studi sono stati dedicati a cercare sia modulatori del difetto di apertura del canale (potenziatori) sia del difetto di maturazione (correttori). Ad oggi, il potenziatore ivacaftor è stato approvato per terapia in pazienti con mutazioni *CFTR* di tipo III. Inoltre molte sostanze sono state identificate come correttori ed è stato approvato un composto (lumacaftor) per la terapia in pazienti con questo tipo di mutazione. Più recentemente, il correttore tezacaftor è stato approvato per uso umano. Ora, la combinazione dei correttori lumacaftor e tezacaftor con il potenziatore ivacaftor è usato nella terapia di pazienti CF con mutazione p.F508del (8).

A lungo, si è pensato che una migliore idratazione delle vie aeree potesse migliorare la fluidità del muco delle vie aeree e ottenere una migliore clearance muco-ciliare (9); infatti l'inalazione di soluzioni iper-toniche o iper-osmotiche potrebbero favorire il flusso di acqua verso la porzione apicale dell'epitelio favorendo la solubilizzazione delle secrezioni negli epitelii CF. Tuttavia, studi recenti sembrano indicare che l'idratazione delle vie aeree non sia sufficiente a recuperare completamente la clearance muco-ciliare (10) e che la somministrazione di una soluzione iper-osmotica non basti per avere un miglioramento della fluidità del muco, ma che sia meglio far inalare ai pazienti soluzioni contenenti ione bicarbonato che agirebbe non solo sulla componente osmotica del muco, ma direttamente sull'espansione delle mucine agendo sulle sue proprietà visco-elastiche (11).

**Loretta Ferrera, Istituto Biofisica-CNR, Genova**  
(lorettaferrera@virgilio.it)

## Riferimenti bibliografici:

1. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017, 74, 129–140.
2. Egan, M.E. Genetics of Cystic Fibrosis: Clinical Implications. *Clin. Chest Med.* 2016, 37, 9–16.
3. Hollenhorst, M.I.; Richter, K.; Fronius, M. Ion transport by pulmonary epithelia. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011, 2011, 174306.
4. Rogers, D.F. Physiology of airway mucus secretion and pathophysiology of hypersecretion. *Respir Care* 2007, 52, 1134–1146
5. Tarran, R. Regulation of airway surface liquid volume and mucus transport by active ion transport. *Proc Am Thorac Soc* 2004, 1, 42–46.
6. Tang, A.C.; Turvey, S.E.; Alves, M.P.; Regamey, N.; Tümmler, B.; Hartl, D. Current concepts: host-pathogen interactions in cystic fibrosis airways disease. *Eur Respir Rev* 2014, 23, 320–332.
7. Van Goor, F.; Hadida, S.; Grootenhuis, P.D.J.; Burton, B.; Stack, J.H.; Straley, K.S.; Decker, C.J.; Miller, M.; McCartney, J.; Olson, E.R.; et al. Correction of the F508del-*CFTR* protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011, 108, 18843–18848
8. Donaldson, S.H.; Pilewski, J.M.; Griese, M.; Cooke, J.; Viswanathan, L.; Tullis, E.; Davies, J.C.; Lekstrom-Himes, J.A.; Wang, L.T.; VX11-661-101 Study Group. Tezacaftor/ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-*CFTR* or F508del/G551D-*CFTR*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018, 197, 214–224.
9. Boucher, R.C. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur. Respir. J.* 2004, 23, 146–158.
10. Quinton, P.M. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis. *Lancet* 2008, 372, 415–417.
11. Gomez CCS, Parazzi PLF, Clinckspoor KJ, Mauch RM, Pessine FBT, Levy CE, Peixoto AO, Ribeiro MÁGO, Ribeiro AF, Conrad D, Quinton PM, Marson FAL, Ribeiro JD. Safety, tolerability and effects of sodium bicarbonate inhalation in cystic fibrosis. *Clin Drug Investig* 2019, Nov 13 (doi: 10.1007/s40261-019-00861-x)





# COMBINED ANTIFUNGAL THERAPY IS SUPERIOR TO MONOTHERAPY IN PULMONARY SCEDOSPORIOSIS IN CYSTIC FIBROSIS

Schwarz C, Brandt C, Melichar V, Runge C, Heuer E, Sahly H, Schebek M, Koester H, Bouchara J-P, Biedermann T, Meissner P, Grosse-Onnebrink J, Skopnik H, Hartl D, Sedlacek L, Tintelnot K

*J Cyst Fibros* 2019; 18:227-232

## RIASSUNTO DELLO STUDIO

Lo studio multicentrico pubblicato da Schwarz e colleghi ha valutato l'efficacia della terapia antimicotica combinata rispetto alla monoterapia nel trattamento della scedosporiosi polmonare in pazienti con fibrosi cistica.

Si tratta di uno studio che ha coinvolto 12 centri di fibrosi cistica ubicati in Germania con un periodo di osservazione di 7 anni (Gennaio 2008 – Dicembre 2014). Sono stati inclusi 31 pazienti con infezione polmonare causata da muffe appartenenti al genere *Scedosporium/Lomentospora*. La definizione dei criteri d'inclusione è stata fondamentale perché sono stati selezionati solo quei pazienti in cui il fungo aveva un chiaro ruolo patogenetico e non era un semplice commensale e la colonizzazione era tale da determinare la necessità di avviare un trattamento con antifungini. Per far ciò sono stati elaborati dei criteri di inclusione basati su dati clinici e radiologici (Tabella 1).

Misure di *outcome* sono state considerate: a) il miglioramento della funzionalità polmonare (+5% di FEV<sub>1</sub>); b) la riduzione degli infiltrati evidenziati alla radiografia o alla TC polmonare; c) il miglioramento dei sintomi respiratori. Il raggiungimento di almeno uno di questi obiettivi, definiva il trattamento efficace.

In questi pazienti, *Scedosporium apiospermum* è stata la specie più frequentemente isolata (48.4%), seguito dallo *Scedosporium bodyii* (29%). Il riscontro di *Lomentospora prolificans* è avvenuto in tre casi (9.7%). I 31 pazienti sono stati sottoposti a vari trattamenti antimicotici sia in termini di gamma di farmaci che in termini di durata del ciclo di terapia. Gli antifungini impiegati erano: azoli orali o inalatori (voriconazolo, posaconazolo, isavuconazolo); echinocandine endovenosa (casposungina e micafungina); polieni (amfotericina B per via inalatoria); allilamine (terbinafina per via orale). I regimi terapeutici variavano dall'impiego di un singolo farmaco per un mese fino alla combinazione di tre farmaci per più di sei mesi.

L'analisi di questi risultati ha consentito di dimostrare che il trattamento combinato con due o tre farmaci garantiva migliori risultati rispetto alla monoterapia su tutti e tre gli *outcomes* considerati. L'utilizzo di tre farmaci presenta un vantaggio rispetto alla duplice terapia solo in termini di miglioramento radiologico (Figura 1). Tra le varie combinazioni, la migliore strategia terapeutica si è dimostrata essere l'utilizzo di un azolo per via orale, una echinocandina per via endovenosa e l'amfotericina B per via inalatoria (solo se tollerata) per un periodo di almeno quattro settimane.

### Inclusion criteria for this study

1. Increased sputum production.
2. Multiple isolation of the same *Scedosporium/Lomentospora* species from sputum or bronchoalveolar lavage (≥twice over a 6-month period).
3. Pulmonary infiltrate(s) on chest CT scan or X-ray.
4. Treatment failure with antibiotic therapy (≥2 x antibiotic treatment, duration ≥ two weeks).
5. Unclear lung function decline (exclusion of new CF-related diseases: e.g. diabetes mellitus).
6. Exclusion of new/other bacteria (e.g. non-tuberculous mycobacteria or *P. aeruginosa*).
7. Exclusion of allergic bronchopulmonary aspergillosis.<sup>a</sup>
8. Introduction of antifungal treatment.<sup>b</sup>

A new episode of a *Scedosporium/Lomentospora* infection in the same patient was defined as follows: new antifungal treatment after a minimum time period of longer than three months, in addition to the criteria 1 to 7.

<sup>a</sup> In addition to the Cystic Fibrosis Foundation consensus conference guideline on ABPA [20] patients with an elevated total-IgE level (>50% in the last 6 month and an elevated *Aspergillus*-specific IgE (increase of one CAP class) have been excluded from the study.

<sup>b</sup> Treatment was not randomised (centres' decision).

Tabella 1. Criteri di inclusione.

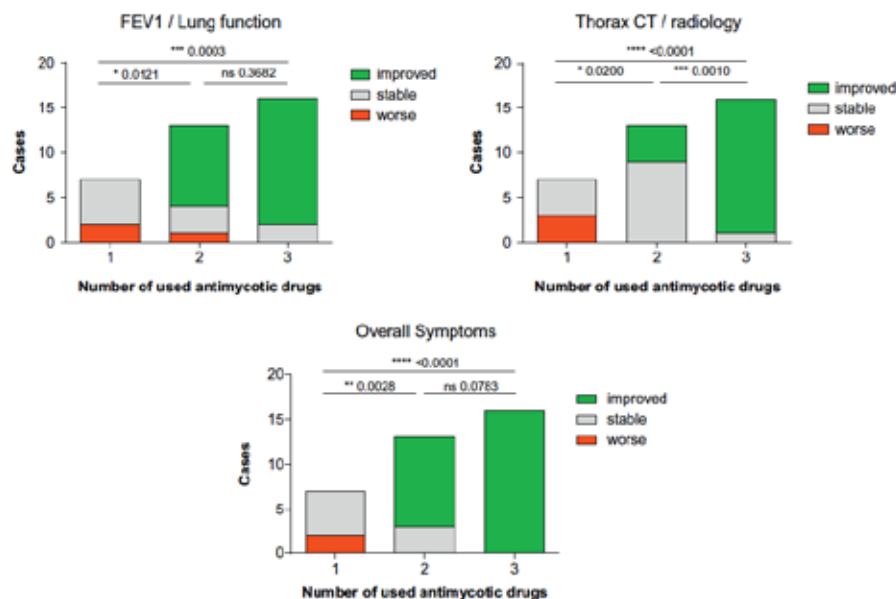


Figura 1. Risposta al trattamento antimicotico in relazione ai tre outcomes dello studio.

## COMMENTO DEL CLINICO

La colonizzazione fungina delle vie aeree è una delle sfide più grandi per il clinico che si occupa di fibrosi cistica. Questo perché il confine tra colonizzazione asintomatica, patologia allergica correlata ai funghi e infezione fungina clinicamente significativa è spesso sottile e non facilmente identificabile. Il gold standard per la diagnosi di infezione fungina prevede l'identificazione istologica delle ife fungine nei tessuti polmonari e la conferma colturale o molecolare della loro presenza (De Pauw B et al. Clin Infect Dis 2008); ciò significherebbe sottoporre tutti i pazienti con sospetta infezione fungina a broncoscopie o toracoscopie con biopsie polmonari ed è quindi difficilmente attuabile. Per questo motivo, si ricorre a criteri diagnostici clinici e radiologici che, come nello studio in oggetto, valutano la presenza di sintomi non riconducibili ad altre cause, il declino della funzionalità respiratoria o la presenza di nuovi infiltrati radiologici non chiaramente ascrivibili a condizioni allergiche (come l'aspergillosi broncopulmonare allergica) o alle comuni colonizzazioni batteriche (ad esempio in caso di mancata risposta alla terapia antibiotica). È raro trovare infatti una colonizzazione polmonare fungina isolata in quanto quasi sempre coesiste un'infezione batterica. Il sospetto che il principale patogeno sia il fungo e non il batterio avviene spesso per esclusione quando la terapia antibiotica non sortisce gli effetti sperati.

Nel caso specifico della scedosporiosi polmonare, lo studio in oggetto lancia un messaggio incontrovertibile: evitare la monoterapia. Infatti, i funghi appartenenti al genere *Scedosporium* sono multiresistenti e quindi la migliore strategia terapeutica consiste nel combinare due farmaci antimicotici somministrati per via sistemica e associarli all'amfotericina B per via inalatoria, se tollerata (il cui uso sarebbe comunque in off-label).

**Giuseppe F. Parisi, CRR Fibrosi Cistica, AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania (giuseppearisi88@hotmail.it)**

## IL PARERE DEL METODOLOGO

I due articoli proposti da Orizzonti in questo numero sembrano collocarsi agli antipodi per la loro qualità metodologica. Molto ben costruito e ben riportato il primo, assai carente invece questo studio.

Non si fa cenno al disegno dello studio, sembra di capire (ma non è chiaro) che si tratti di uno studio osservazionale prospettico. Notoriamente per valutare l'efficacia di una terapia servirebbe un trial, ma data la scarsità della casistica (36 episodi in 31 pazienti, in 7 anni di osservazione di circa 1.500 pazienti) può andare bene anche lo studio osservazionale: ma almeno bisognerebbe tentare di rendere paragonabili i diversi gruppi di trattamento, dei quali invece non si dice nulla.

Criteri di inclusione: si dice "criteria for invasive fungal infections in patients with CF had not been defined when the study was started". Vi è un tentativo di rimediare con la tabella 1 (forse lo studio è servito a raggiungere un consenso interno). Non vi è alcun cenno alle modalità di assegnazione dei pazienti ai diversi tipi di terapia. La tabella 3 vorrebbe mostrare queste modalità ma risulta praticamente illeggibile.



*Outcomes*: una lunga lista di outcomes, senza distinzione tra outcome primario e *outcomes* secondari. Viene comunque definito un criterio per valutare il successo della terapia.

Per quanto riguarda l'analisi statistica, non si dichiara quale test sia stato usato per il confronto tra gruppi, si parla solo del *p value*. Salvo poi dire nei risultati “*statistical analysis of these three treatment groups revealed a significant difference in outcome between the antifungal treatment with one, two, and three drugs*”. Uno, due, tre... Ma quale trattamento in concreto? Discussione: sembra un trattato di micologia, pochi cenni ai risultati dello studio.

Viene da chiedersi come abbiano potuto dei referee, in altre occasioni così critici (e molti di noi lo possono testimoniare...), accettare per la pubblicazione questo articolo. Probabilmente ha prevalso l'idea di incoraggiare uno studio su un tema di grande rilevanza; ma forse poteva essere accettato come semplice lettera.

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

## IL COMMENTO DELLO SPECIALISTA

L'articolo di Carsten Schwarz *et al.* dal titolo “*Combined antifungal therapy is superior to monotherapy in pulmonary scedosporiosis in cystic fibrosis*” discute della possibilità di trattare con schemi di terapia associativa (voriconazolo/posaconazolo/isavuconazolo p.o. + echinocandina e.v. ± amfotericina B aerosol) *Scedosporium* ed anche *Lomentospora* (terbinafina e.v. + voriconazolo e.v. ± miltefosina e.v.; oppure: caspofungina e voriconazolo, e.v. + aerosol, poi voriconazolo p.o + terbinafina p.o.). In realtà, affrontando il tema del trattamento, l'articolo pone una serie di quesiti che, a monte, ne condizionano la scelta: che significato hanno questi miceti nel materiale respiratorio? come diagnosticarne la presenza? come interpretarne il ruolo? *Scedosporium* e *Lomentospora* possono essere equiparati? come definirne la sensibilità agli antifungini? Che schemi di terapia adottare? La terapia associativa è sempre la preferibile? Cerchiamo di rispondere...

*I miceti e la fibrosi cistica: quali novità?*

Il riscontro di miceti (in particolare di quelli filamentosi, jalini e dematiacei) in soggetti affetti da fibrosi cistica (ma non solo) di età pediatrica, ma anche adulta, è in continua inaggravante evoluzione (Delfino E *et al.*, 2019). L'utilizzo di schemi di profilassi antifungina in soggetti immuno-compromessi o trapiantati ha contribuito a ridurre il tasso di incidenza delle micosi sistemiche ma ha, di converso, favorito l'emergere di miceti diversi da *Aspergillus fumigatus*, quali sono le altre specie di *Aspergilli*, le Mucorales, le specie di *Scedosporium* e di *Lomentospora* e, poi, i miceti dei generi *Exophiala*, *Fusarium*, *Paecilomyces* e *Rasamsonia* (Friedman DZP *et al.*, 2019).

I miceti dei generi *Scedosporium* e *Lomentospora* sono ubiquitari in natura, ritrovati nel suolo, nei liquami, nelle acque contaminate e, anche, nelle piante in vaso. Sebbene i conidi di *Scedosporium* siano scarsamente rappresentati nell'aria inalata, la loro presenza, fin dall'adolescenza, nelle alte vie respiratorie di soggetti con fibrosi cistica si trasforma in una condizione stabile di colonizzazione, che può perdurare così per anni, in circa il 55% dei casi. Considerati patogeni emergenti, classicamente opportunisti, sono riscontrabili in soggetti immunodepressi (in particolare: in terapia steroidea o immunosoppressiva; sottoposti a trapianto d'organo solido – polmone in particolare, ma non solo -; affetti da malattie onco-ematologiche maligne) o comunque con patologie predisponenti (quali la fibrosi cistica), sebbene essi siano noti quali agenti eziologici di infezioni associate ai traumatismi in soggetti normo-competenti.

*Scedosporium e Lomentospora: qual è la prevalenza?*

La valutazione epidemiologica condotta da Carsten Schwarz *et al.* (2017) in merito ai fattori sottesi alla colonizzazione di soggetti con fibrosi cistica da parte di miceti dei generi *Scedosporium* e *Lomentospora* evidenzia un tasso di prevalenza pari al 4% circa in Germania, al 9% circa in Francia ed al 17-25% in Australia, ribadendo così la diversa ripartizione geografica di tali miceti, pur con notevoli variabilità tra i vari Centri di un medesimo Paese. Erro Iribarren M *et al.* segnalano che in Spagna la prevalenza della colonizzazione supera il 25%. Schwarz riporta, inoltre, come i soggetti colonizzati da questi miceti mostrino una ridotta co-colonizzazione con *H. influenzae* e con lieviti del genere *Candida*, ma una maggiore presenza contemporanea di *P. aeruginosa* mucosale e di ABPA.

Per tale motivo, lo spettro dei quadri clinici che essi determinano è assai ampio, spaziando dalla colonizzazione dell'albero respiratorio - che precede in circa il 40% dei casi la disseminazione - alla patologia da infezione del parenchima polmonare, alle forme osteo-articolari a quelle sistemiche, gravate da un tasso di mortalità del 60-90% in particolare in caso di infezione da *L. prolificans* (Rodriguez-Tudela JL *et al.*, 2009; Seidel D *et al.*, 2019). Cause primarie di tale elevatissimo rischio di prognosi infausta sono certamente le condizioni generali del paziente e la propensione dei miceti all'invasione, ma anche le difficoltà diagnostiche nonché la resistenza intrinseca di tali miceti agli antifungini (Cobo *et al.*, 2018; Ramirez-Garcia *et al.*, 2018). Considerate, appunto, la resistenza agli antifungini e l'elevata virulenza di queste specie fungine, pare fondamentale ridurre quanto più possibile sia l'esposizione ambientale dei soggetti a rischio sia i fattori di rischio individuali (Elizondo-Zertuche M *et al.*, 2017).

La recente survey gestita congiuntamente da ESCMID e da ECMM sugli orientamenti operativi adottati nel mondo in merito alle infezioni da *Scedosporium* e da *Lomentospora* nei soggetti candidati o sottoposti al trapianto di polmone evidenzia

che: 1. tali miceti sono la seconda eziologia per frequenza, dopo *Aspergillus*; 2. il 22% dei Centri ha osservato negli ultimi cinque anni da 1 a 5 colonizzati; 3. il 48% dei Centri ne monitora la colonizzazione: il 10% ed il 31% dei Centri esclude dal trapianto i soggetti colonizzati, rispettivamente, da *Scedosporium* e da *Lomentospora*; 4. solo il 18% dei centri utilizza terreni di coltura dedicati elettivamente alla rilevazione di questi miceti. La survey sottolinea la necessità di standardizzare le procedure microbiologiche per la rilevazione di *Scedosporium* e di *Lomentospora* (Rammaert B et al, 2019). D'altra parte, anche l'ISHAM ha proposto attività collaborative per studi epidemiologici, patogenetici e clinici, con enfasi particolare in merito alla standardizzazione dei processi di analisi microbiologica (esami colturali e no, studi del microbiota, sviluppo di marker biologici, studi di genotipizzazione per discriminare la condizione di colonizzazione transitoria da quella cronica), la cui mancanza è possibile causa anche dell'eterogeneità dei risultati degli studi che registrano la prevalenza di tali miceti nelle differenti casistiche nazionali (Schwarz C et al, 2018).

#### Chi sono *Scedosporium* e *Lomentospora*?

Anche per *Scedosporium* e per *Lomentospora* si pone il problema degli adeguamenti tassonomici che, negli anni, ne hanno ripetutamente modificato i termini identificativi. Fino ad anni recenti il genere *Pseudallescheria* (forma teleomorfa di *Scedosporium*) era considerato essere composto da sette specie: *Pseudallescheria africana*, *P. angusta*, *P. boydii*, *P. desertorum*, *P. ellipsoidea*, *P. fimeti*, e *P. fusioidea*. Tutte le specie sono assai simili per le caratteristiche macro- e microscopiche, essendo effettuata la principale distinzione tra di loro sulla base delle dimensioni dei cleistoteci e delle ascospore. Così, l'originaria specie *Allescheria boydii* descritta nel 1922 è stata poi rinominata *Petriellidium boydii* nel 1970, ed ancora *Pseudallescheria boydii* nel 1982. Alla fine, *S. apiospermum* è la forma anamorfa di *P. boydii*, e *L. prolificans* (così chiamato definitivamente nel 2014, dopo che nel 1991 - riconosciuto identico a *S. inflatum* da Guého e de Hoog - fu da questi chiamato *S. prolificans*) è micete di genere e specie non correlate con *Scedosporium* (Lackner et al, 2014).

Le colonie fungine di *Scedosporium* e di *Lomentospora* spp., a crescita moderatamente rapida (5-7 giorni) presentano tessitura lanuginosa o cotonosa. Inizialmente bianche o grigio-bianche, tendono a diventare grigio-bruno o grigio-oliva col tempo, tanto da consentirne l'inclusione – per la componente melaninica dell'ifa – nel gruppo dei cosiddetti “funghi neri”. Il retro della colonia è inizialmente jalino, per diventare grigio-nerastro col passare del tempo. Dal punto di vista microscopico si apprezzano ife settate che si differenziano in conidiofori semplici o ramificati, corti oppure allungati da cui originano conidi singoli ovvero raggruppati, in piccoli ammassi. Si tratta, infatti, di miceti dematiacei: le ife contengono, quindi melanina, importante fattore di virulenza *in vivo* (contribuisce alla capacità di internalizzazione nei tessuti, insieme al peptidoramnomannano immunologicamente attivo, in grado di regolare la patogenesi e la risposta immune dell'ospite, e di consentire i processi di adesione e di endocitosi) e responsabile della resistenza alle molecole antifungine. I conidi (4-6 x 5-12  $\mu$ m), che si sviluppano con una modalità di conidiogenesi anellidica, sono unicellulari, lisci, ovalari, da jalini a bruno pallidi, con polo dilatato, in prossimità dell'*apex* e con l'altro leggermente tronco. Nella forma sessuata (*Pseudallescheria*) sono presenti larghi cleistoteci rotondeggianti oppure ovalari, giallo-bruni che, alla rottura, liberano ascospore ellittiche e brune. *Lomentospora prolificans* si distingue dalle varie specie di *Scedosporium* per avere una cellula conidiogena rigonfia, dilatata, a forma di fiasca (Figura 1).

Ciò detto – sulla base di particolari fenotipicamente miserrimi – non è possibile concludere se non che i miceti dei generi *Scedosporium* e *Lomentospora* sono indiscutibilmente differenti, caratterizzati da virulenza e resistenza innata agli antimicotici assai diversa, tanto che Pellon et al suggeriscono, addirittura, di considerare *L. prolificans* quale modello sperimentale naturale per lo studio dei meccanismi di resistenza agli antifungini, tale è il livello di pan-resistenza che esso naturalmente presenta.



Figura 1 *Scedosporium aurantiacum*

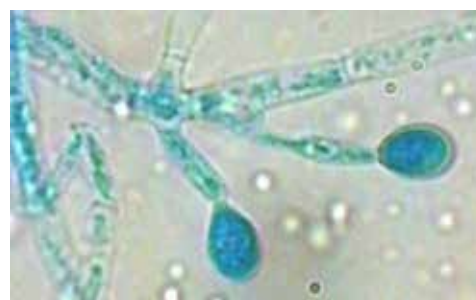


Figura 2 *Lomentospora prolificans*

Caratteristica di *Scedosporium* e di *Lomentospora* spp. è la capacità di invadere il torrente circolatorio, determinando la positività delle emocolture: tuttavia, l'interpretazione di tali colture positive rappresenta, per lo più, un segno prognostico assolutamente negativo, definendo un quadro di invasione spesso terminale. Si segnala che soprattutto le infezioni da *L. prolificans*, rispetto a quelle da *Scedosporium* spp. si presentano spesso con fungemia: 46% vs 6% (Siedel D, 2019). In particolare, *L. prolificans* è il genere fungino caratterizzato dal peggior profilo di antimicotico-suscettibilità (Al-Laaieby et al, 2016).

#### *Scedosporium* e *Lomentospora* formano biofilm?

Lavori recenti (Mello TP et al, 2016; Mello et al. 2018) segnalano la capacità di varie specie di *Scedosporium* (*S. apiospermum*, *S. aurantiacum*, *S. minutisporum*) e *Lomentospora* (*L. prolificans*) di determinare rapidamente (meno di 4 ore) la produzione di





biofilm, sia su supporti plastici (polistirene) che *in vivo*, su cellule dell'epitelio polmonare, a motivo della marcata idrofobicità della superficie conidiale e del loro elevato potenziale elettronegativo z. Inoltre, dopo 72 ore di interazione tra i conidi fungini ed i supporti abiotici – quali quelli costituiti da polivinilcloride dei cateteri nasogastrici, da poliuretano dei cateteri nasoenterici o da lattice siliconato dei cateteri vescicali - si registra la formazione della tipica struttura matura dello *slime*. Gli stessi Autori hanno osservato che il biofilm incrementa la sua massa quando i cateteri sono preventivamente incubati con siero, confermando così la possibilità che anche i miceti dei generi *Scedosporium* e *Lomentospora* possano essere inclusi tra i microrganismi dotati di questo addizionale fattore di virulenza e di persistenza. In realtà, sempre il gruppo di Mello ha studiato anche le molecole di superficie prodotte dalle cellule conidiogene e dai conidi di differenti specie di *Scedosporium* e di *Lomentospora*, rilevandone le diverse capacità adesive sui substrati abiotici ed *in vivo* e, poi, di penetrazione negli stessi (Mello TP *et al*, 2018).

*Che dire in merito all'iter operativo diagnostico?*

A causa dell'ubiquitarità nell'ambiente dei miceti dei generi *Scedosporium* e *Lomentospora* e, conseguentemente, del possibile ruolo di contaminante che il loro riscontro in coltura può assumere, è possibile individuare alcune criticità della diagnosi eziologica:

1. la necessità di disporre di un campione rappresentativo della sede anatomica di infezione e non contaminato. Per tale motivo è auspicabile – in caso di localizzazione polmonare – la disponibilità a fini diagnostici di campioni respiratori distali ottenuti, quando possibile, con tecniche di prelievo protetto. Si segnala tuttavia che, in caso di soggetti affetti da fibrosi cistica con riscontro di bronchiectasie su HRCT, non sempre è agevole effettuare prelievi con tecniche protette, praticate tuttavia nei Centri di Riferimento clinici. È opportuno considerare in questi pazienti che materiali respiratori idonei per la processazione analitica sono anche l'espettorato nel paziente adulto e nel bambino grande, oppure l'aspirato rino-faringeo profondo nel bambino piccolo che non espettora. Il contenitore di trasporto deve essere sterile. Il campione dovrebbe essere idealmente inviato al laboratorio entro 2 ore dalla raccolta e processato rapidamente;
2. l'opportunità di ricorrere a strategie di laboratorio integrate, che considerino l'esame microscopico diretto e l'esame colturale almeno semiquantitativo quali *step* fondamentali, ma che non escludano affatto l'opportunità di approfondimenti istopatologici.
3. L'osservazione microscopica diretta del materiale (colorazione con *cotton blue* – lattofenolo; in alternativa: colorazione sec. Gram oppure con *Calcofluor White*) si rivela *step* fondamentale, rivestendo spesso un duplice ruolo, come si accerta per i materiali di origine respiratoria: 1. verifica dell'idoneità del campione e 2. dimostrazione della presenza di strutture fungine nel campione biologico. In caso di biopsia, essenziali sono le colorazioni istopatologiche di Gomori-Grocott oppure, in alternativa, PAS: l'esame istologico, tuttavia, non consente di differenziare forme attribuibili a *Scedosporium* da quelle degli altri miceti filamentosi jalini (*L. prolificans* può presentare, al contrario, ife altamente melaniniche).
4. All'esame microscopico diretto fa seguito, necessariamente l'esecuzione dell'esame colturale finalizzato alla ricerca di miceti filamentosi. L'*iter* diagnostico proposto da AMCLI per la diagnosi delle infezioni respiratorie (Farina C *et al*, 2015) non si discosta in modo significativo da quanto segnalato da Schwartz *et al.* per conto di ISHAM (2018). In particolare, è opportuno procedere, in caso di campioni respiratori, a: 1. il pretrattamento del campione con fluidificazione (dopo averne scelto le parti più rappresentative, il campione - se presenta consistenza densa come nel caso dell'espettorato o di pus franco - può essere trattato con omogeneizzatore oppure può essere diluito 1:1 (v/v) con ditiotreitolo lasciandolo per 60 minuti a temperatura ambiente o per 30 minuti in termostato a 35°-37°C) od eventualmente centrifugazione oppure, in caso di materiali bioptici, omogeneizzazione con mortaio sterile oppure con omogeneizzatore di tessuti *disposable* o sterilizzabile utilizzando brodo triptosio in rapporto 1:10 (es. 0,5 g di tessuto in 5 mL di brodo).
5. La semina, utilizzando – quale terreno di primo isolamento – l'*Agar Sabouraud Dextrose* addizionato con gentamicina e/o cloramfenicolo ma senza cicloeximide (actidione) che inibisce la crescita tra gli altri, anche di *Scedosporium* e di *Lomentospora* spp. Sedlacek *et al.* descrissero l'esperienza dell'utilizzo di un terreno sperimentale semi-selettivo (contiene, tra l'altro, benomyl per prevenire la crescita di *Aspergillus* spp.) per questi miceti filamentosi, con ottimi risultati. Parimenti Rainer *et al.* propongono i terreni SceSel+ con dichloran e benomyl che è selettivo unicamente per *Scedosporium* spp. (non per *L. prolificans*) e che dovrebbe essere utilizzato routinariamente.
6. L'incubazione, provvedendo a posizionare le piastre a 35°C in atmosfera aerobia per 48 ore e, poi, a re-incubarle in atmosfera aerobia a 30°C per almeno altre 2 settimane, riesaminandole a cadenza giornaliera. In caso di colture di materiale bioptico è necessario agitare il campione su *vortex* per 30-60 secondi ed è possibile incrementare la significatività della coltura mimando *in vitro* le condizioni fisiologiche, incubando a 35°C in microaerofilia: 6% O<sub>2</sub> - 10% CO<sub>2</sub>.
7. La quantificazione della crescita, provvedendo a calcolare la carica approssimativa sulla base della presenza di colonie nei quadranti di semina. La coltura di miceti filamentosi dai materiali respiratori non indica però se si tratta di una colonizzazione o di un'infezione: l'isolamento di un micete filamentoso comporta la necessità di analizzare prelievi multipli e seriati e deve essere interpretato secondo la patologia di base del paziente.

È imperativo effettuare la diagnosi di genere *Scedosporium* o *Lomentospora* isolato in coltura, procedendo successivamente alla diagnosi di specie, avvalendosi della eventuale collaborazione di Centri di Referenza: l'identificazione fenotipica da coltura richiede esperienza e competenza e si basa principalmente sulla valutazione delle caratteristiche macroscopiche e microscopiche delle colonie. Recentemente, anche la tecnologia MALDI-TOF ne consente la conferma identificativa

(Bernhard M *et al*, 2016). È pure opportuna, presso Centri di Referenza, la conferma identificativa biomolecolare, tramite il sequenziamento dell'*internal transcribed spacer* (ITS rDNA) fungino, con la disponibilità anche del metodo di studio dei geni per la  $\beta$ -tubulina o per la calmodulina che consente la differenziazione di specie strettamente correlate. Al sito <http://mlst.mycologylab.org> è possibile accedere agli schemi *multilocus sequence typing* (MLST) per *S. apiospermum*, *S. boydii* e *S. aurantiacum* isolati da pazienti con fibrosi cistica.

L'identificazione di specie è tuttavia fondamentale, giacché la differenziazione tra il genere *Scedosporium* e quello *Lomentospora* comporta il differente profilo di antimicoticosensibilità, sostanzialmente pan-resistente a tutti gli antifungini utilizzabili per via sistemica quali l'amfotericina B, gli azoli e la terbinafina nel caso di *L. prolificans*.

È opportuno provvedere alla costituzione, in sede locale, di una ceppoteca dedicata, ove conservare gli stipiti identificati quali responsabili di aspergillosi, per eventuali successivi approfondimenti epidemiologici.

#### Esistono metodi non-colturali di diagnosi?

Ancora sperimentale si rivela l'identificazione di siderofori (acido dimerumico e N<sup>6</sup>-metilcoprogeno B) da colture di *S. apiospermum* in condizioni di penuria di ferro ed anche da campioni primari di espettorato (Bertrand *et al*, 2009; Bertrand *et al*, 2010).

L'esecuzione del test per la rilevazione dell'1,3- $\beta$ -D-glucano si rivela marcatore primario di infezione fungina. Si segnala che ancora solo sperimentale è la rilevazione sierologica di proteine antigeniche di *Scedosporium* spp. e di *L. prolificans* (Pellon A *et al*, 2016; Ramirez-Garcia A *et al*, 2018), mentre la rilevazione di anticorpi anti-peptiramnomannano, sebbene descritta nel 2001 da Pinto *et al*, non ha trovato spazio nella pratica diagnostica. L'esecuzione di *test home made* in *counter-immunoelettroforesi* o in EIA (disponibili solo in pochi Centri di Referenza) consente – a partire da estratti somatici di *Scedosporium* spp., oppure di *heat shock proteins 70* o *90* oppure, ancora di enolasi - la rilevazione di anticorpi (Pellon *et al*, 2016).

#### *Scedosporium* e *Lomentospora* sono resistenti agli antifungini?

I miceti del genere *Scedosporium* e *L. prolificans* sono notoriamente miceti *multi drug resistant*. Le varie specie di *Scedosporium* si caratterizzano per MIC elevate nei confronti di amfotericina B, di 5-fluorocitosina, di itraconazolo, fluconazolo ed isavuconazolo, essendo voriconazolo e le echinocandine le molecole con la migliore attività *in vitro*. Analoga è la situazione presentata da *L. prolificans* (nei cui confronti terbinafina mostra una qualche attività), seppure meno marcata che per *Scedosporium* spp.

D'altra parte, sebbene i documenti CLSI ed EUCAST abbiano standardizzato le modalità operative dei test di sensibilità *in vitro*, non sono disponibili i criteri interpretativi dei risultati. Limitatamente ai miceti del genere *Scedosporium*, voriconazolo, itraconazolo e posaconazolo mostrano la migliore attività nei confronti del complesso *S. apiospermum* con valori di MIC, rispettivamente, di 0.25, 0.5 e 1  $\mu$ g/mL, sebbene *S. aurantiacum* risulti, mediamente, più resistente.

La valutazione effettuata *in vitro* da Cuenca-Estrella *et al*. (2008) su trentacinque associazioni di antifungini evidenzia che la combinazione tra voriconazolo e terbinafina oppure con un'echinocandina è vantaggiosa, rispettivamente, nei confronti di *L. prolificans* e di *Scedosporium* spp. D'altra parte gli studi di Martin-Vicente *et al* (2017) mostrano che, *in vitro* (ma non in modelli animali) la tripla associazione con amfotericina B, voriconazolo ed anidula- o micafungina comporta un effetto sinergico su *L. prolificans*.

Purtroppo, però, ad oggi ancora poco si conosce sui meccanismi molecolari che determinano la resistenza alle molecole antifungine, sebbene studi approfonditi abbiano cercato di elucidarne i meccanismi (Pellon A *et al*, 2017). È stato ipotizzato che la ridotta sensibilità agli azoli da parte di *Scedosporium* sia *Cyp51*-dipendente, codificante per la 14- $\alpha$ -lanosteroldemetilasi (Bernhardt A *et al*, 2018).

#### Che strategia utilizzare per il trattamento?

Voriconazolo risulta essere il farmaco che, *in vitro*, è il più attivo nei confronti di *L. prolificans*, soprattutto se utilizzato in associazione con terbinafina (Tortorano *et al*, 2014). Se pure tutte le casistiche riferiscono della pan-resistenza di *L. prolificans* agli antifungini, Halliday *et al*. segnalano come voriconazolo sia risultato efficace nel trattamento di infezioni localizzate, risultando poi, almeno *in vitro*, il farmaco più efficace (MIC 1-8  $\mu$ g/mL): commentano anche che l'efficacia terapeutica *in vivo* sia però inconsistente. Per questo motivo – concludono – l'associazione di voriconazolo e terbinafina pare essere, anche sulla base di studi di associazione *in vitro*, la più promettente (Halliday C *et al*, 2016).

Lo studio di Schwartz *et al* (2019) ribadisce quanto già segnalato da altri autori in merito all'efficacia di schemi di terapia associativa con due o tre antifungini: terapie associative somministrate per 1 – 6 mesi con due o tre farmaci si rivelano *in vivo* significativamente più efficaci che la monoterapia.

Jenks *et al*. segnalano come la terapia di combinazione si sia rivelata “vincente” nel trattamento di micosi da funghi rari, quali ancora sono quelle sostenute da *L. prolificans*.

Argomento di discussione è la possibilità di attivare schemi terapia antifungina per via inalatoria. In realtà, dati di letteratura evidenziano come la terapia antibatterica (in particolare, aminoglicosidi) somministrata per aerosol possa sostanzialmente modificare il microbiota delle alte vie respiratorie tanto da consentire la selezione di miceti ambientali quali, appunto, *Scedosporium* e *Lomentospora* (Hong G *et al*, 2018). Si segnala, poi, che in Italia solo amfotericina B è disponibile nella formulazione per aerosol.

Numerose sono, poi, le strategie alternative proposte all'attenzione di ricercatori e di clinici. Tra queste, nuove molecole,



ancora allo studio, come l'orotomide F901318 mostrano di essere assolutamente promettenti nei confronti di tutti gli azoli, con valori di MIC<sub>90</sub> pari a 0.25 µg/mL, più attivi anche degli azoli di ultima generazione (Biswas C et al, 2018). Studi clinici, tuttavia, sono – a questo punto – mandatori.

Anche il farmaco antipsicotico miltefosina e derivati della cisteina manifestano attività in caso di scedosporiosi, *in vitro* e, *in vivo*, soprattutto in associazione con gli antifungini convenzionali (Homa et al, 2015) e risultati interessanti hanno visto l'utilizzo degli inibitori delle *heat shock proteins*, della calcineurina e delle deacetilasi: sebbene le segnalazioni risalgano ormai a parecchi anni, il loro impiego è solo aneddoto.

Dati *in vitro* – a conferma di casi clinici, ad esito favorevole, sottoposti a cicli di terapia iperbarica – dimostrano, d'altra parte, la significativa attività fungistatica registrata per i farmaci antifungini saggiati con incubazione in atmosfera iperbarica ed iperossica. Sebbene gli effetti positivi siano strettamente tempo-dipendenti, questi risultati ancora preliminari evidenziano la rilevanza clinica potenziale dell'approccio della monoterapia in associazione alla terapia iperbarica in luogo di terapie antimicotiche associative (Farina C et al., 2012).

Ancora in fase di valutazione preliminare è il ricorso a molecole ad attività antisettica che hanno dimostrato una pronunciata attività antimicotica su *Scedosporium* e *Lomentospora* (Lackner M et al, 2015) in soggetti affetti da fibrosi cistica (Gruber M et al, 2016), quali la N-Chlorotaurina che, transalogenandosi in monocloramina, penetra rapidamente nelle cellule fungine. Parimenti, ancora sperimentale è l'utilizzo di blu di metilene, applicato come fotosensibilizzante *in vitro* (Lu Q, et al, 2017) e di luce ultravioletta (Muangkaew W et al, 2018).

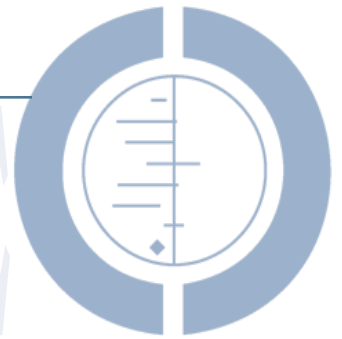
**Claudio Farina, UOC Microbiologia e Virologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo**  
(cfarina@asst-pg23.it)

## Riferimenti bibliografici

- Al-Laaiby A et al. Targeted disruption of melanin biosynthesis genes in the human pathogenic fungus *Lomentospora prolificans* and its consequences for pathogen survival. *Int J Mol Sci* 17: 444; 2016.
- Andreoni S et al. *Atlante di Micologia Medica. System* 2003.
- Bernhardt A et al. Identification of 14- $\alpha$ -lanosterol demethylase (*Cyp51*) in *Scedosporium* species. *Antimicrob Agents Chemother* 62: e02599-17; 2018.
- Bernhard M et al. Towards proteomic species barcoding of fungi. An example using *Scedosporium/Pseudallescheria* complex isolates. *Fungal Biol* 120: 162-165; 2016.
- Bertrand S et al. Hydroxamate siderophores of *Scedosporium apiospermum*. *Biometals* 22: 1019-1029, 2009.
- Bertrand S et al. N( $\alpha$ )-methyl-coprogen B, a potential marker of the airway colonization by *Scedosporium apiospermum* in patients with cystic fibrosis. *Med Mycol* 48: S98-S107, 2010.
- Biswas C et al. *In vitro* activity of the novel antifungal compound F901318 against Australian *Scedosporium* and *Lomentospora* fungi. *Med Mycol* 56: 10450-1054; 2018.
- Cobo F et al. Infections caused by *Scedosporium/Lomentospora* species: clinical and microbiological findings in 21 cases. *Med Mycol* 56: 917-925; 2018.
- Cowen LE. The fungal Achilles' heel: targeting Hsp90 to cripple fungal pathogens. *Curr Opin Microbiol* 16: 377-384; 2013.
- Cuenca-Estrella M et al. *In vitro* activities of 35 double combinations of antifungal agents against *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans*. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 1136-1139; 2008.
- Delfino E et al. Respiratory fungal diseases in adults patients with cystic fibrosis. *Clin Med Insight* 13: 1-6, 2019.
- Ellizondo-Zertuche M et al. Comparative pathogenicity of *Lomentospora prolificans* (*Scedosporium prolificans*) isolates from Mexican patients. *Mycopathologia* 182: 681-689; 2017.
- Erro Iribarren M et al. Study of a cohort of patients with Cystic Fibrosis and isolation of *Scedosporium* spp. *Arch Bronconeumol* 55: 559-564; 2019.
- Farina C et al. Comparative study of the *in vitro* activity of various antifungal drugs against *Scedosporium* spp. In aerobic and hyperbaric atmosphere versus normal atmosphere. *J Mycol Med* 22: 142-148; 2012.
- Farina C et al. Le Polmoniti: la revisione del percorso condiviso per la diagnosi microbiologica. [http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2015/10/PolmonitiPercorso\\_2015rivisto.pdf](http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2015/10/PolmonitiPercorso_2015rivisto.pdf)
- Friedman DZP et al. Emerging fungal infections: new patients, new patterns, and new pathogens. *J Fungi* 5: 67; 2019.
- Gruber M et al. Bactericidal and fungicidal activity of N-Chlorotaurine is enhanced in Cystic Fibrosis sputum medium. *Antimicrob Agents Chemother* 61: e02527; 2017.
- Guého E et al. Taxonomy of the medical species of *Pseudallescheria* and *Scedosporium*. *J Mycol Med* 118: 3-9; 1991.
- Homa M et al. *In vitro* antifungal activity of antipsychotic drugs and their combinations with conventional antifungals against *Scedosporium* and *Pseudallescheria* isolates. *Med Mycol* 53: 890-985; 2015.
- Hong G et al. Inhaled antibiotic use is associated with *Scedosporium/Lomentospora* species isolation in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmunology* 54: 133-140; 2019.
- Jenks JD et al. Rare mold infections caused by *Mucorales*, *Lomentospora prolificans* and *Fusarium*, San Diego: the role of antifungal combination therapy. *Int J Antimicrob Agents* 52: 706-712, 2018.
- Lackner M et al. Proposed nomenclature for *Pseudallescheria*, *Scedosporium* and related genera. *Fungal Diversity* 67: 1-10; 2014.

- Lackner M et al. N-Chlorotaurine exhibits fungicidal activity against therapy-refractory *Scedosporium* species and *Lomentospora prolificans*. *Antimicrob Agents Chemother* 59: 6454-6462; 2015.
- Lu Q et al. Effects of Photodynamic therapy on the growth and antifungal susceptibility of *Scedosporium* and *Lomentospora* spp. *Mycopathologia* 182: 1037-1043; 2017.
- Martin-Vicente A et al. Does a triple combination have better activity than double combinations against multiresistant fungi? Experimental in vitro evaluation. *Int J Antimicrob Agents* 49: 422-426; 2017.
- Mello TP et al. Assessment of biofilm formation by *Scedosporium apiospermum*, *S. aurantiacum*, *S. minutisporum* and *Lomentospora prolificans*. *Biofouling* 32: 737-749, 2016.
- Mello TP et al. Surface properties, adhesion and biofilm formation on different surfaces by *Scedosporium* spp. and *Lomentospora prolificans*. *Biofouling* 34: 800-814, 2018.
- Mello TP et al. *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium aurantiacum*, *Scedosporium minutisporum* and *Lomentospora prolificans*: a comparative study of surface molecules produced by conidial and germinated conidial cells. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 113: e180102; 2018.
- Muangkaew W et al. Effects of UVC irradiation on growth and apoptosis of *Scedosporium apiospermum* and *Lomentospora prolificans*. *Interdisciplin Perspect Infect Dis* 3748594; 2018
- Pellon A et al. Immunoproteomics-based analysis of the immunocompetent serological response to *Lomentospora prolificans*. *J Proteome Res* 15: 595-607; 2016.
- Pellon A et al. Molecular and cellular responses of the pathogenic fungus *Lomentospora prolificans* to the antifungal drug voriconazole. *Plos One* 12: e0174885; 2017.
- Pellon A et al. Pathobiology of *Lomentospora prolificans*: could this species serve as a model of primary antifungal resistance? *Int J Antimicrob Agents* 51: 10-15; 2018.
- Pinto A et al. A peptidorhamnomannan from the mycelium of *Pseudallescheria boydii* is a potential diagnostic antigen of this emerging human pathogen. *Microbiology* 147: 1499-1506; 2001.
- Rainer J et al. Efficacy of a selective isolation procedure for members of the *Pseudallescheria boydii* complex. *Antonie Van Leeuwenhoek* 93: 315-322; 2008.
- Ramirez-Garcia A et al. *Scedosporium* and *Lomentospora*: an updated overview of underrated opportunists. *Med Mycol* 56 (S1): 102-125; 2018.
- Ramirez-Garcia A et al. Proteomics as a tool to identify new targets against *Aspergillus* and *Scedosporium* in the context of Cystic Fibrosis. *Mycopathologia* 183: 273-289; 2018.
- Ramirez-Garcia A et al. *Scedosporium* and *Lomentospora*: an updated overview of underrated opportunistists. *Med Mycol* 56 (s1): 102-125; 2018.
- Rammaert B et al. Perspectives on *Scedosporium* species and *Lomentospora prolificans* in lung transplantation: results of an international practice survey from ESCMID fungal infection study group and study group for infections in compromised hosts, and European Confederation of Medical Mycology. *Transpl Infect Dis* 21: e13141, 2029.
- Rodriguez-Tudela JL et al. Epidemiology and outcome of *Scedosporium prolificans* infection, a review of 162 cases. *Med Mycol* 47: 359-370; 2009.
- Scharwz C et al. Prospective multicenter German study on pulmonary colonization with *Scedosporium/Lomentospora* species in cystic fibrosis: epidemiology and new association factors. *Plos One* 12: e0171485; 2017.
- Scharwz C et al. Developing collaborative works for faster progress on fungal respiratory infections in cystic fibrosis. *Med Mycol* 56 (S1): 42-49; 2018.
- Scharwz C et al. Combined antifungal therapy is superior to monotherapy in pulmonary scedosporiosis in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 18: 227-232; 2019.
- Sedlacek L et al. Prevalence of *Scedosporium* species and *Lomentospora prolificans* in patients with cystic fibrosis in a multicenter trial by use of a selective medium. *J Cystic Fibrosis* 14: 237-241; 2015.
- Siedel D et al. Prognostic factors in 264 adults with invasive *Scedosporium* spp. And *Lomentospora prolificans* infection reported in the literature and FungiScope. *Crit Rev Microbiol* 45: 1-21; 2019.
- Tortorano AM et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect* 20: 27-46; 2014.





## GLI INDIVIDUI CON FIBROSI CISTICA INCLUSI NEI TRIALS CLINICI MOSTRANO RISPOSTA AL PLACEBO?

Come conseguenza del carattere progressivo e letale della malattia le persone affette da fibrosi cistica (FC) e le loro famiglie hanno alte aspettative su nuove e più efficaci cure. Per altre patologie come l'asma e l'Alzheimer queste aspettative hanno mostrato di poter influenzare le *risposte cliniche al placebo* (PR = “**Placebo Response**”) nei trials clinici. Alcune evidenze mostrano che questi effetti del placebo sono mediati da neurotrasmettitori in alcune specifiche aree del sistema nervoso, quindi hanno una base “organica”, mentre altri hanno solo una base psicologica, spiegabile con meccanismi sia consci che subconsci.

Una recente metanalisi pubblicata sul Journal of Cystic Fibrosis affronta per la prima volta questo aspetto nei soggetti con FC. Lo scopo dello studio è stato quello di determinare la PR relativamente a 3 *outcomes* rilevanti in FC: la *funzionalità respiratoria* espressa dai valori di FEV<sub>1</sub>, la qualità di vita espressa dal questionario validato *Cystic Fibrosis Questionnaire Revised* (CFQR-RD) e lo *stato nutrizionale* espresso da body mass index (BMI).

Gli autori hanno selezionato dalla letteratura *trials* clinici randomizzati (RCTs) dai quali sono stati estrapolati i dati relativi ai suddetti *outcomes* nei gruppi di individui trattati e nei gruppi placebo, valutandone l'andamento dall'inizio alla fine degli studi. Gli interventi erano di varia natura, distinti in cinque categorie: polmonari, nutrizionali, microbiologici/anti-infettivi, correzione del difetto di base, altri interventi.

La PR è stata definita come la differenza tra l'*outcome* misurato nei soggetti del gruppo placebo al tempo zero e quello misurato a fine studio, espressa come “*differenza media standardizzata*” (SMD). Una SMD positiva indicava un miglioramento dell'*outcome* indotto dal placebo, un valore negativo un peggioramento. L'eterogeneità delle SMD ottenute nei diversi studi è stata valutata usando il I<sup>2</sup> test, il cui valore è espressione della proporzione della discrepanza degli effetti ottenuti in un gruppo di *trials* che non può essere giustificata da variazioni casuali. Valori di I<sup>2</sup> superiori al 50% in genere indicano una eccessiva eterogeneità fra gli studi, potenziale fonte di *bias*.

Complessivamente sono stati identificati per l'analisi 61 RCTs pubblicati tra il 1987 e il 2017. Complessivamente i gruppi placebo includevano 4648 soggetti, i gruppi di trattati 4917, con un'età media di 19 anni (range 2-33). Il rischio di *bias* degli studi, definito da apposito score (Jadad score), risultava basso per 29 di questi, indeterminato per gli altri. I trattamenti concomitanti all'intervento analizzato erano specificati nel 75% degli RCTs, gli effetti avversi solo nel 52%, con una differenza non significativa tra gruppi placebo e gruppi di trattati.

### RISULTATI RELATIVI AL FEV<sub>1</sub>

La metanalisi cumulativa dei dati dei vari studi mostra una PR SMD di -0.16 (95% CI da -0.24 a -0.08; p=0.0002), dato che indica un significativo deterioramento del FEV<sub>1</sub> nel gruppo placebo. La *Figura 1* mostra i risultati dei vari RCTs e la SMD cumulativa. Risulta esserci un'elevata e significativa eterogeneità (I<sup>2</sup> = 81.9%, p<0.01), dato che rende il risultato cumulativo meno attendibile. Gli autori hanno anche eseguito un particolare tipo di analisi statistica (analisi della regressione univariata) volta a determinare l'eventuale contributo sull'andamento del FEV<sub>1</sub> nel gruppo placebo di alcuni fattori (*Tabella 1*): non interferivano sul risultato l'anno di pubblicazione, la durata del trial, l'età dei partecipanti inclusi, il valore di FEV<sub>1</sub> basale (espressione di severità della malattia polmonare), il tipo di intervento. Non era valutabile l'influenza del disegno dello studio.

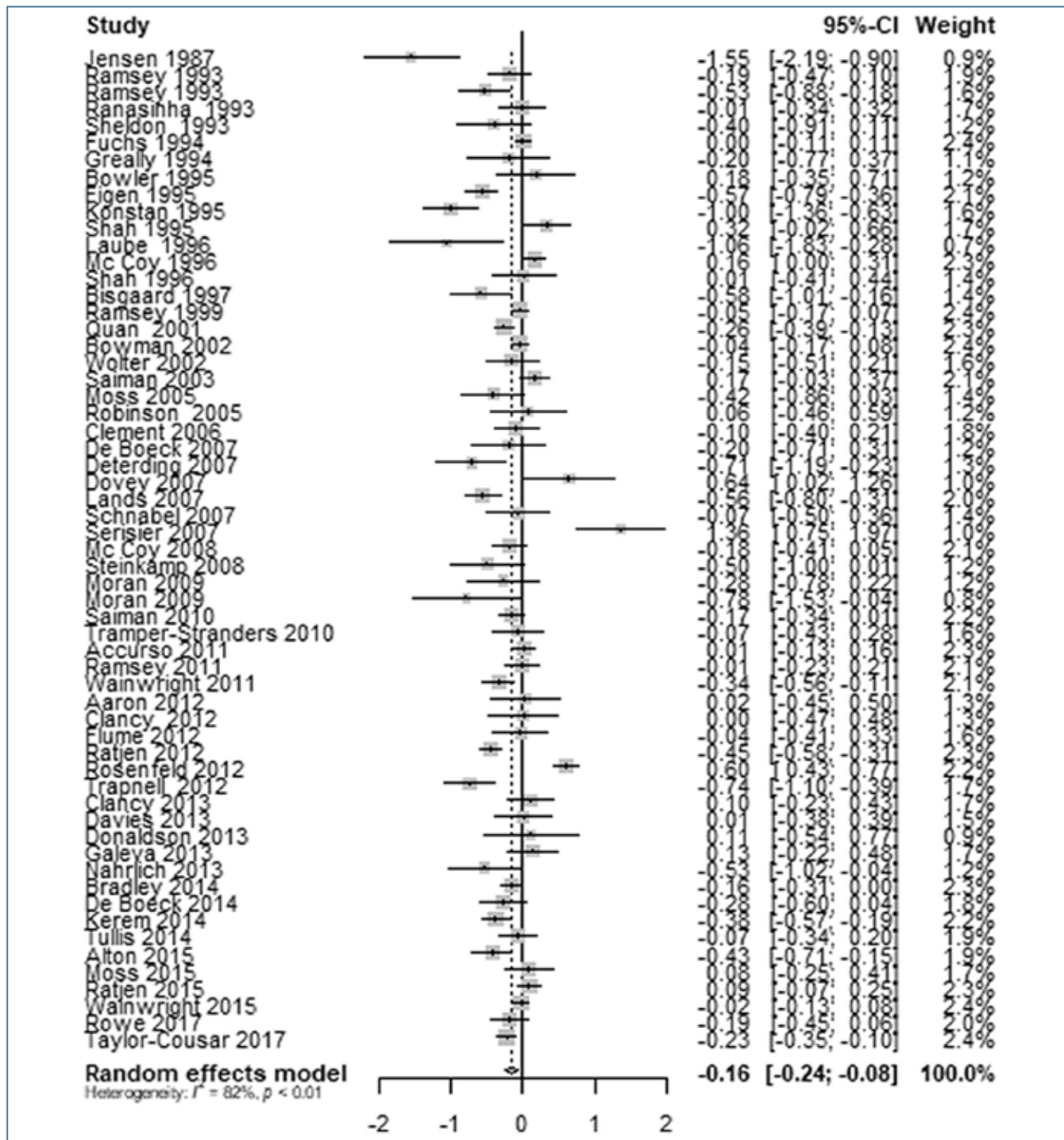


Figura 1: variazioni rispetto al basale dei valori medi di FEV<sub>1</sub> dopo trattamento nei gruppi placebo degli RCTs inclusi nella metanalisi e risultato cumulativo

### RISULTATI RELATIVI AL QUESTIONARIO CFQR-RD

La metanalisi cumulativa dei dati dei vari studi mostra una PR SMD di -0.11 (95% CI da -0.24 a +0.08; p=0.32), dato che indica come nel gruppo placebo degli RCTs inclusi nell’analisi ci sia un trend verso il peggioramento della qualità di vita, espressa dal CFQR-RD, anche se non statisticamente significativo. La Figura 2 mostra i risultati dei vari RCTs e la SMD cumulativa suddetta. Risulta esserci anche in tal caso un’elevata e significativa eterogeneità nei dati dei vari RCTs ( $I^2=94\%$ ,  $p<0.01$ ). L’analisi della regressione non mostra interferenza significativa sul risultato dell’anno di pubblicazione, della severità della malattia polmonare, del tipo di intervento. Invece si osserva che la durata del trial e l’età dei pazienti interferiscono sul risultato significativamente, poiché maggiori sono queste maggiore è il deterioramento del CFQR-RD nel gruppo placebo.

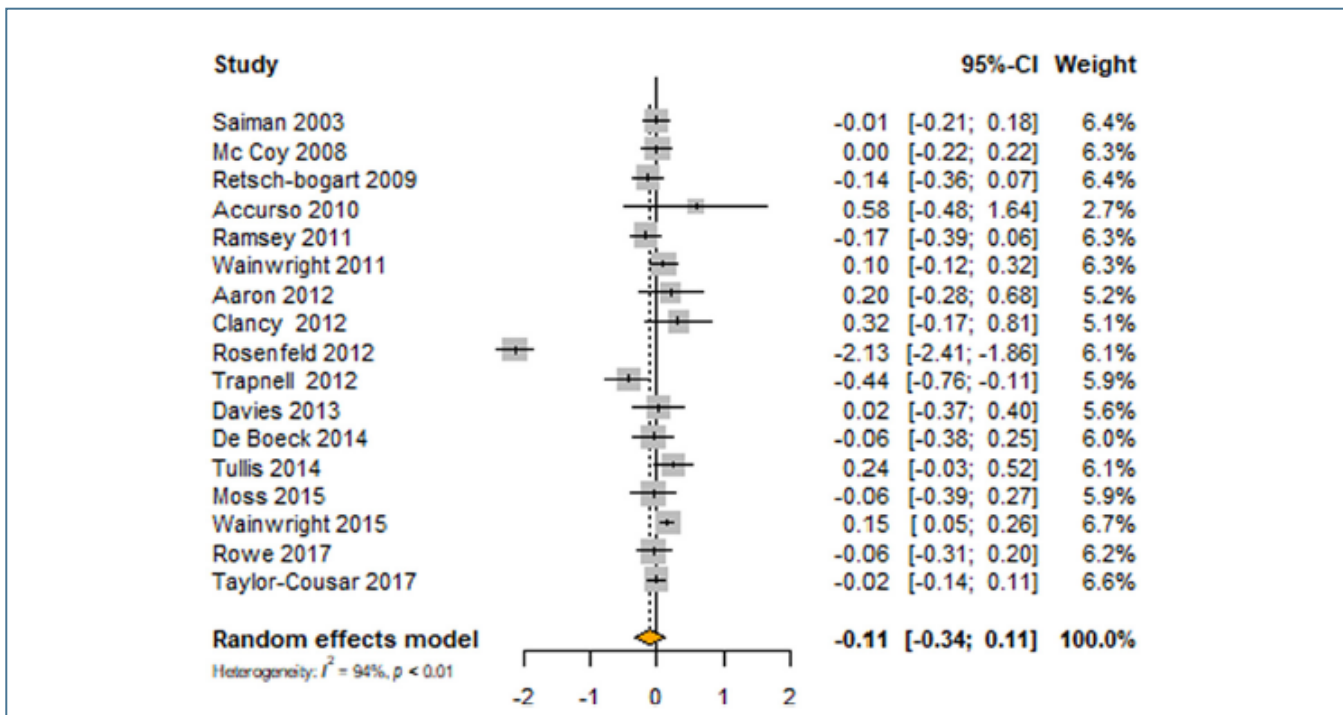


Figura 2: risposta dei gruppi placebo (PR) relativamente al CFQR-RD dopo trattamento negli RCTs inclusi nella metanalisi e risultato cumulativo

### RISULTATI RELATIVI AL BMI

La metanalisi cumulativa dei dati dei vari studi mostra una PR SMD di 0.09 (95% CI 0.01-0.17;  $p=0.03$ ), dato che indica come nel gruppo placebo degli RCTs inclusi nell'analisi si è verificato un aumento del BMI, statisticamente significativo, rispetto al valore basale. La Figura 3 mostra questi risultati. A causa del basso numero di RCTs che considerano tale outcome non è stato possibile eseguire l'analisi di regressione per esplorare il contributo di altri fattori.

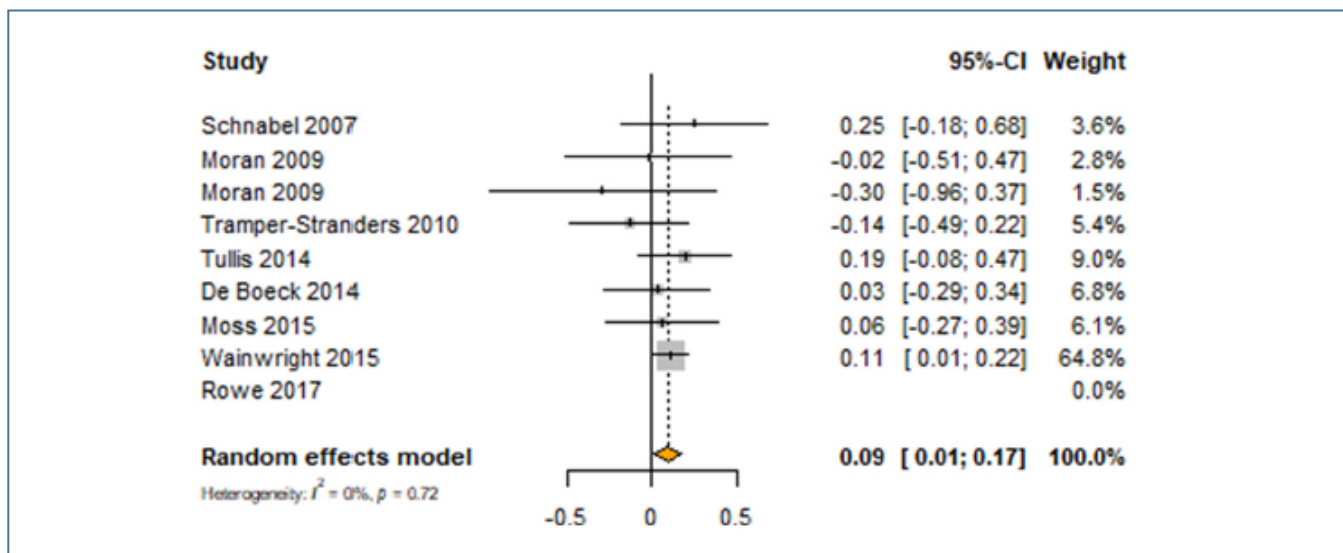


Figura 3: variazione del BMI nei gruppi placebo degli RCTs inclusi nella metanalisi dopo trattamento e risultato cumulativo

Variables (k = number of studies)	Categorical data QM (df) (p-value)	Continuous data $\beta$ (p-value)
<b>FEV<sub>1</sub></b>		
Year of publication (k = 59) -	-	0.01 (0.1)
Trial duration (k = 59) -	-	0 (0.88)
Age (k = 57) -	-	-0.003 (0.63)
CF lung disease severity	2.68 (df = 2) (0.26)	-
Classification of drug	1.63 (df = 4) (0.8)	-
Trial design	NP	-
<b>CFQR-RD</b>		
Year of publication (k = 17) -	-	0.007 (0.93)
Trial duration (k = 17) -	-	-0.002 (<0.0001)
Age (k = 17) -	-	0.04 (0.0001)
CF lung disease severity	2.76 (df = 2) (0.25)	-
Classification of drug	1.13 (df = 2) (0.57)	-
Trial design	NP	-
<b>BMI</b>		
	NP	NP

Tabella 1: analisi statistica (analisi della regressione univariata) volta a determinare l'eventuale influenza su andamento del FEV<sub>1</sub>, CFQR-RD e BMI nel gruppo placebo di alcuni fattori confondenti: anno di pubblicazione del trial, durata, età dei pazienti inclusi, severità della malattia polmonare FC-correlata, tipologia di intervento.

Abbreviazioni:

k = numero di trials disponibili per l'outcome di interesse

$\beta$  = coefficiente di regressione per ogni variabile continua testata

NP = non eseguita

## DISCUSSIONE

Questo è il primo studio che prende in considerazione la risposta clinica al placebo (PR) negli RCTs sulla FC. Vengono presi in considerazione *outcomes* comunemente utilizzati in questi ultimi, che esplorano le tre più importanti dimensioni della malattia: funzionalità respiratoria (FEV<sub>1</sub>), qualità di vita (CFQR-RD), stato nutrizionale (BMI). Pur avendo dei limiti nel riuscire a ben definire l'efficacia di un trattamento in alcuni pazienti, in particolare quelli molto giovani (che possono avere normali valori di FEV<sub>1</sub> e BMI), essi sono considerati *outcome* rilevanti (primari), tant'è vero che sono quelli su cui clinici, FDA ed EMA basano le loro decisioni nella valutazione dell'efficacia di un intervento.

La metanalisi descritta mostra come nelle persone con FC incluse nei RCTs considerati non ci sia una significativa PR relativamente a funzionalità respiratoria e qualità di vita, poiché sia il FEV<sub>1</sub> che il CFQR-RD tendono a deteriorare nel gruppo placebo procedendo dall'inizio alla fine dello studio. Il FEV<sub>1</sub> lo fa indipendentemente ad alcune caratteristiche dei pazienti (età, severità della malattia polmonare di base) e dello studio (anno di pubblicazione, durata, tipo di intervento), mentre il CFQR-RD ha un deterioramento che aumenta progressivamente con l'aumentare della durata del trial e dell'età dei pazienti. Questi risultati sembrano riflettere il carattere lentamente progressivo della malattia. Invece una piccola ma statisticamente significativa PR viene osservata relativamente allo stato nutrizionale: ciò significa che i soggetti FC arruolati nei *trials* che vengono in maniera random inclusi nel braccio placebo, mostrano durante lo studio un aumento statisticamente significativo del BMI. C'è però da notare che un suo aumento medio di 0.09 è molto piccolo, corrispondente ad un aumento minimo del peso corporeo. Non è chiaro se ciò sia dipeso solo dall'effetto placebo, o se ci sia l'influenza di altri fattori che possono entrare in gioco, come ad esempio l'aumento del BMI con l'età (specialmente nei bambini), la durata dello studio, la severità di malattia, il tipo di intervento, l'aspettativa cosciente dell'efficacia di un trattamento (che porta i pazienti a mangiare di più), il condizionamento delle abitudini alimentari indotto dalla partecipazione allo studio. A causa del basso numero di studi inclusi gli autori non hanno avuto la possibilità di esplorare l'influenza di alcuni di questi fattori con un'analisi di regressione, e questo è un limite rilevante. Altre limitazioni sono rappresentate dal basso numero di RCTs inclusi nella metanalisi e la mancata inclusione di altri *outcomes* rilevanti dei trials in FC, come le esacerbazioni polmonari, che rappresentano un fondamentale *outcome* paziente-correlato che dovrebbe sempre essere esplorato insieme al FEV<sub>1</sub>, che da solo non riesce ad esprimere tutto lo spettro della patologia polmonare FC-correlata.

Nonostante i suoi limiti, l'importanza dello studio sta nel fatto di mettere in luce, per la prima volta in letteratura, l'importanza del parametro PR. La valutazione di questo dato, infatti, potrebbe avere una certa importanza per i clinici, per meglio determinare la rilevanza del beneficio clinico che un intervento può avere sui loro pazienti, quando applicato nella *real life*. La PR potrebbe inoltre avere delle implicazioni importanti per i ricercatori, sia per quanto riguarda le metodologie di ricerca (selezione degli *outcomes*, selezione di adeguati gruppi di controllo, calcolo di un'adeguata potenza dello studio e di un adeguato disegno dello studio, in particolare quando si ha a che fare con *outcomes* potenzialmente suscettibili ad un effetto PR), sia per quanto riguarda l'analisi dei risultati di studi clinici passati, presenti e futuri.

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

### Riferimenti bibliografici

- Coton J, Le HH, Veillet V, et al. Do patients with cystic fibrosis participating in clinical trials demonstrate placebo response? A meta-analysis. *J Cyst Fibros* 2019;18:461-467



# CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: M. Conese



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

La Capsula del Tempo ospita questa volta un contributo di Nicoletta Pedemonte, da molti anni attiva nella scoperta e sviluppo di nuovi farmaci per correggere il difetto di base della fibrosi cistica. Nicoletta Pedemonte è Dirigente Biologo presso l'UOC Genetica Medica dell'IRCCS Istituto Giannina Gaslini a Genova, dove dirige un gruppo di sei ricercatori. La sua ricerca si concentra sui meccanismi transepiteliali di trasporto ionico nell'epitelio delle vie aeree, i meccanismi associati alla degradazione delle proteine mutanti e l'identificazione di nuove piccole molecole per salvare la proteina mutata CFTR nella fibrosi cistica. In questo intervento ci parla di una citochina, il Transforming Growth Factor-beta, la quale non solo agisce da modificatrice del fenotipo respiratorio nella FC ma, secondo recenti ricerche, può rendere conto della inefficacia presentata da alcuni correttori della proteina CFTR.

Massimo Conese

## I MOLTEPLICI RUOLI DEL TGF- $\beta$ NELLA MALATTIA POLMONARE FC E NELLA RISPOSTA AI MODULATORI DI CFTR

*Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Selectively Recruits microRNAs to the RNA-Induced Silencing Complex and Degrades CFTR mRNA under Permissive Conditions in Human Bronchial Epithelial Cells.*

*Mitash N, Mu F, Donovan JE, Myerburg MM, Ranganathan S, Greene CM, Swiatecka-Urban A. Int J Mol Sci. 2019;20.pii: E4933.*

In fibrosi cistica (FC) la perdita della funzione di CFTR produce una cascata di cambiamenti patologici nel polmone. Il malfunzionamento di CFTR, infatti, determina un ridotto trasporto di cloruro e bicarbonato CFTR-mediato ed una maggior attività del canale epiteliale del sodio (ENaC), che determinano una riduzione della quantità e del pH del liquido di superficie delle vie aeree (ASL) [1]. Questi difetti provocano ostruzione delle vie aeree, scarsa clearance mucociliare, diminuito killing batterico e aumento dell'infiammazione e dell'infezione [1]. Le vie aeree in FC sono soggette ad una risposta infiammatoria più aggressiva agli stimoli infettivi e ostruttivi, con un aumento del rilascio di citochine con conseguente infiammazione neutrofila cronica [2]. I polmoni dei pazienti con FC sono quindi vulnerabili alle infezioni e alle gravi risposte a valle dell'infiammazione e delle lesioni polmonari risultanti. Vie di segnalazione multiple (intra ed extracellulari) sono implicate nella patogenesi della malattia polmonare FC, come l'attivazione di vie di risposta ipossica, NF $\kappa$ B, interleuchina (IL)-1 e IL-8 [2]. Nei polmoni FC è stata osservata anche un'espressione anomala di microRNA (miRNA, piccoli RNA non codificanti coinvolti nella regolazione dell'espressione genica), con minor espressione di miR-126, miR-31 e miR-93, che è associata a una maggiore espressione dei loro bersagli molecolari, quali IL-8, che costituisce la potenziale causa della disregolazione infiammatoria [3]. Oltre agli effetti sull'infiammazione, un certo numero di miRNA sottoregola l'espressione del CFTR, esacerbando così l'eziologia stessa alla base della fibrosi cistica [4].

La gravità della malattia polmonare CF non è prevedibile dal solo genotipo CFTR. Numerosi altri fattori, oltre il genotipo CFTR, contribuiscono all'eterogeneità della malattia, compreso fattori socioeconomici, aderenza, ambiente e altri geni modificatori genetici diversi da CFTR [5]. Tra questi fattori, l'identificazione dei modificatori genetici della fibrosi cistica è diventata un obiettivo importante sia per la previsione dell'evoluzione della malattia sia per l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici [5]. Il Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), una citochina che guida attività cellulari diverse, cruciali e dipendenti

dal contesto, è emersa come un regolatore principale della fisiologia respiratoria, che può offrire approfondimenti su nuovi approcci alla nostra comprensione e al nuovo trattamento della malattia polmonare FC [6].

La superfamiglia TGF- $\beta$  è vasta e comprende oltre 30 membri, tra cui le isoforme dello stesso TGF- $\beta$ , l'ormone anti-Mulleriano e le proteine morfogeniche ossee (BMP) [7]. Nei mammiferi esistono tre isoforme di TGF- $\beta$ : TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 e TGF- $\beta$ 3. Queste isoforme hanno bioattività simili e condividono alcune funzioni ma svolgono anche ruoli unici. Sono importanti regolatori dello sviluppo polmonare, dell'infiammazione, della lesione e della riparazione, ma i loro ruoli dipendono in gran parte dal contesto della loro espressione e da altri processi cellulari paralleli. TGF- $\beta$ 1 è coinvolto nella ramificazione polmonare durante lo sviluppo; la sovraespressione arresta la morfogenesi polmonare [7]. I topi knockout sopravvivono in utero ma muoiono presto dopo la nascita, a seguito di polmonite e infiammazione sistemica [7]. Sia il TGF- $\beta$ 2 che il TGF- $\beta$ 3 sono espressi nell'epitelio bronchiolare e la soppressione genica di entrambi provoca una morte perinatale secondaria a difetti polmonari, probabilmente a causa dello sviluppo strutturale anormale e del fallimento di interazioni epiteliali-mesenchimali appropriate [7].

Il TGF- $\beta$  è secreto in forma latente, la quale viene attivata da numerosi meccanismi tra cui interazioni con integrine o metalloproteinasi della matrice, acidificazione e/o specie reattive dell'ossigeno [7]. Il TGF- $\beta$  attivo si lega quindi a un complesso costituito da due tipi di recettori, che attivano due percorsi cellulari a valle, il primo definito canonico e il secondo non-canonico (Figura 1). La segnalazione canonica del TGF- $\beta$  opera attraverso diversi fattori di trascrizione Smad, che, quando attivati dal TGF- $\beta$ , regolano la trascrizione di numerosi geni a valle [7]. La segnalazione non canonica del TGF- $\beta$  può funzionare per integrare o contrastare l'attività delle Smad, ed è in genere dipendente dal contesto cellulare [7]. L'equilibrio delle segnalazioni canoniche e non canoniche modula la risposta cellulare al TGF- $\beta$ , insieme alla disponibilità di altri cofattori e partner della via di segnalazione.

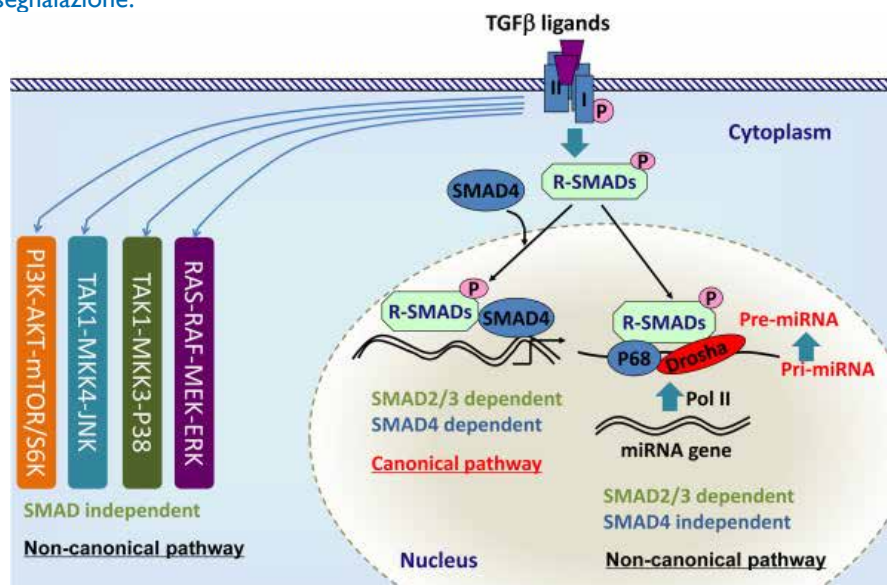


Figura 1. Vie di segnalazione canonica e non-canonica del TGF- $\beta$ . Tratto da Li (2014), *Transforming growth factor  $\beta$  signaling in uterine development and function*. *J Anim Sci Biotechnol*. 5:52.

La segnalazione del TGF- $\beta$  è anche intrecciata, a monte e a valle, con i miRNA. I miRNA possono modulare la segnalazione del TGF- $\beta$ , o possono regolare gli effetti a valle di tale segnalazione; alcuni miRNA funzionano in entrambi i modi. Si presume che siano moltissimi i miRNA che modulano i componenti stessi delle vie di segnalazione del TGF- $\beta$ , però solo alcuni di essi sono stati identificati. I miRNA regolatori di TGF- $\beta$  includono la famiglia miR-200; la famiglia miR20; il miR-1343 (che agisce nelle cellule epiteliali polmonari); e miR-21 (che permette una maggiore attivazione della via canonica promuovendo l'attività di profibrogeni e fibroblasti polmonari [8]). La segnalazione TGF- $\beta$  altera anche i livelli di espressione di miRNA; gli R-Smad attivati interagiscono con il complesso di processamento dei miRNA chiamato *Drosha* per promuovere la maturazione di specifici miRNA [9] (vedi Figura 1). Il TGF- $\beta$  stesso influenza i livelli di alcuni dei miRNA regolatori sopra descritti, causando ad esempio la diminuzione della famiglia miR-200 e l'aumento di miR-21, quindi consentendo una maggiore attivazione della via di segnalazione del TGF- $\beta$  [8,9].

Le interazioni tra miRNA e vie di segnalazione del TGF- $\beta$  sono ancora solo parzialmente conosciute, ma i miRNA sembrano essere importanti modificatori della patologia indotta da TGF- $\beta$ .

Il TGF- $\beta$  costituisce quindi un importante gene modificatore in grado di influenzare la gravità della malattia polmonare FC [8,10]. Di particolare rilevanza le scoperte degli ultimi anni che riguardano il TGF- $\beta$  e la mutazione F508del (cioè la delezione della fenilalanina in posizione 508). Questa mutazione è la più frequente fra i pazienti FC, con un gradiente di frequenza dal nord al sud Europa. In Italia, circa il 45% dei pazienti presenta la mutazione F508del. La proteina mutata F508del-CFTR ha un difetto di ripiegamento, che viene riconosciuto durante le sintesi stessa della proteina a livello del reticolo endoplasmatico. La proteina viene di conseguenza inviata alla degradazione. Inoltre, quei pochi canali mutati trasportati in membrana presentano anche un difetto di funzionamento. I correttori, come il lumacaftor, il tezacaftor e l'elexacaftor, sono composti chimici in grado di migliorare il ripiegamento della proteina, promuovendo almeno parzialmente la sua maturazione e l'arrivo in membrana

dove può funzionare come canale anionico, seppur con una attività ridotta rispetto al canale CFTR selvatico (normale). I potenziatori, come l'ivacaftor, sono composti chimici in grado di stimolare l'attività della proteina mutata trasportata in membrana.

Diversi gruppi di ricerca hanno dimostrato che il TGF- $\beta$  è sovraespresso nei polmoni FC ed è in grado di diminuire l'espressione di F508del-CFTR, con un meccanismo ancora non chiarito, di fatto impedendo gli effetti benefici del correttore lumacaftor [11,12]. Un possibile meccanismo è costituito dalla regolazione da parte di miRNA: infatti, alcuni autori hanno dimostrato che, inibendo il miRNA-145, è possibile impedire l'effetto negativo del TGF- $\beta$  sulla F508del-CFTR corretta con lumacaftor [13]. Questo meccanismo potrebbe implicare il blocco della traduzione proteica o la degradazione della molecola di RNA messaggero da cui viene tradotta la proteina CFTR.

Il gruppo di Swiatecka-Urban ha studiato i meccanismi con cui il TGF- $\beta$  diminuisce l'espressione di F508del-CFTR, utilizzando tessuto bronchiale umano e modelli cellulari epiteliali bronchiali umani primari e immortalizzati [14]. In questi studi, la correzione del difetto di maturazione di F508del-CFTR è stato promosso utilizzando una combinazione di due diversi correttori, il CFFT-002 e il C18 (conosciuto anche come VRT-534, un analogo del lumacaftor). Le combinazioni di correttori (che agiscono con meccanismi complementari) permettono di ottenere infatti una efficienza di salvataggio della proteina CFTR mutata molto superiore a quella osservata a seguito dell'utilizzo di un solo correttore. Seppur dotati di una buona efficacia in vitro, nessuno di questi due correttori ha tuttavia ottenuto l'approvazione come farmaco. Swiatecka-Urban e collaboratori hanno ottenuto dei risultati molto interessanti [14]. Innanzitutto, hanno dimostrato, sia a livello di espressione proteica, sia a livello di funzione come canale, che il TGF- $\beta$  inibisce il salvataggio di F508del-CFTR, e impedisce quindi la regolazione del volume del liquido che bagna la superficie apicale delle cellule bronchiali da parte dei correttori. Questi risultati sono in linea con i dati precedenti che mostrano l'effetto negativo del TGF- $\beta$  sulla F508del-CFTR corretta con lumacaftor su cellule epiteliali bronchiali primarie [13]. In secondo luogo, gli autori dimostrano che il TGF- $\beta$  non diminuisce la trascrizione del gene CFTR, ma facilita la degradazione dell'mRNA di CFTR. Il TGF- $\beta$  quindi esplica la sua azione negativa dopo la trascrizione del gene, mentre i correttori di CFTR agiscono dopo la traduzione proteica: questo spiega perché il TGF- $\beta$  riesca a contrastare il salvataggio di F508del-CFTR da parte di diversi correttori, potenzialmente impedendo l'azione di salvataggio di terapie future rivolte a CFTR, funzionanti a valle del TGF- $\beta$ .

In terzo luogo, gli autori forniscono nuove evidenze che la patologia polmonare cronica (FC, ma anche nella malattia polmonare cronico-ostruttiva e nella fibrosi polmonare idiopatica) crea l'ambiente necessario per il TGF- $\beta$  per degradare l'mRNA di CFTR: la via di segnalazione del TGF- $\beta$  è disregolata durante la fase cronica della malattia polmonare, e, come detto sopra, il TGF- $\beta$  è sovraespresso nei polmoni FC. In ultimo, ma non meno importante, Swiatecka-Urban e collaboratori dimostrano che il potenziale inibitorio di un miRNA (nella fattispecie, miR-145) dipende dalla frazione di miRNA che è associata al complesso di degradazione dell'RNA, piuttosto che dal suo livello cellulare totale.

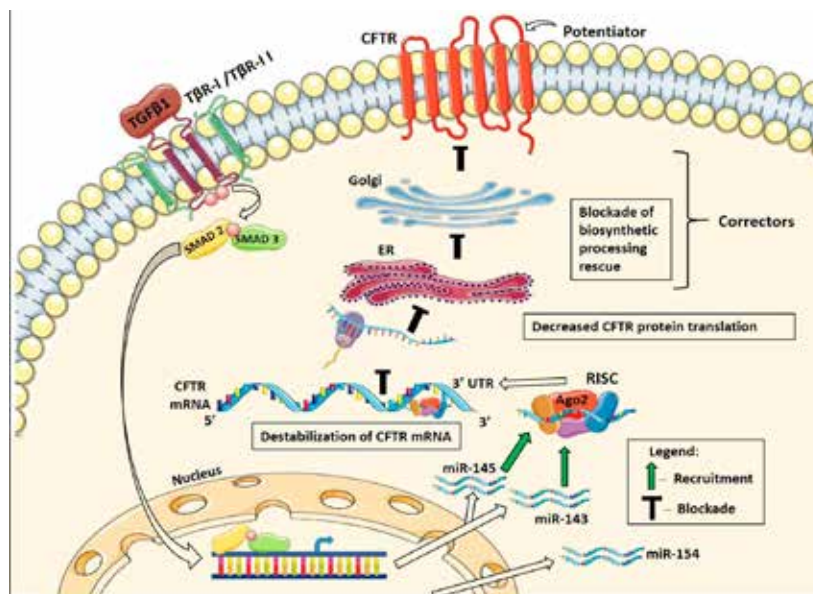


Figura 2. Schema che riassume il reclutamento da parte di TGF- $\beta$  di miR-143 e miR-145 che determina la destabilizzazione dell'RNA messaggero di CFTR, compromettendo il salvataggio di F508del-CFTR da parte dei modulatori farmacologici di CFTR (correttore e potenziatore). Tratto da ref. 14.

In conclusione, la malattia polmonare cronica, inclusa la FC, crea un ambiente permissivo per le interazioni fra il TGF- $\beta$  e i miRNA, che porta al reclutamento di miRNA specifici a livello del complesso di processamento dei miRNA, determinando la degradazione dell'RNA messaggero di CFTR (Figura 2). In questo modo il TGF- $\beta$  blocca il recupero della F508del-CFTR da parte dei correttori. Questa scoperta può aiutare a sviluppare strategie future che consentano di sfruttare al meglio l'azione dei correttori nei pazienti che hanno la mutazione F508del.

## Referenze

1. Boucher RC. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Intern Med.* 2007;261:5–16
2. Cohen-Cymerknoh M, Kerem E, Ferkol T, et al. Airway inflammation in cystic fibrosis: molecular mechanisms and clinical implications. *Thorax.* 2013;68:1157–1162
3. McKiernan PJ, Greene CM. MicroRNA dysregulation in cystic fibrosis. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:529642
4. Gillen AE, Gosalia N, Leir SH, et al. MicroRNA regulation of expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Biochem J.* 2011;438:25–32
5. Corvol H, Blackman SM, Boelle PY, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies five modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis. *Nat Commun.* 2015;6:8382
6. Aschner Y, Downey GP. Transforming Growth Factor- $\beta$ : Master Regulator of the Respiratory System in Health and Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;54:647–655
7. Kramer EL, Clancy JP. TGF- $\beta$  as a therapeutic target in cystic fibrosis. *Expert Opin Ther Targets.* 2018;22:177-189
8. Butz H, Racz K, Hunyady L, et al. Crosstalk between TGF- $\beta$  signaling and the microRNA machinery. *Trends Pharmacol Sci.* 2012;33:382–393
9. Davis BN, Hilyard AC, Lagna G, et al. SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation. *Nature.* 2008;454:56–61
10. Cutting GR. Modifier genes in Mendelian disorders: The example of cystic fibrosis. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1214:57–69
11. Snodgrass SM, Cihil KM, Cornuet PK, Myerburg MM, Swiatecka-Urban A. TGF- $\beta$ 1 inhibits CFTR biogenesis and prevents functional rescue of  $\Delta$ F508-CFTR in primary differentiated human bronchial epithelial cells. *PLoS One.* 2013;8:e63167
12. Sun H, Harris WT, Kortyka S, Kotha K, Ostmann AJ, Rezayat A, Sridharan A, Sanders Y, Naren AP, Clancy JP. TGF- $\beta$  downregulation of distinct chloride channels in cystic fibrosis-affected epithelia. *PLoS One.* 2014;9(9):e106842
13. Lutful Kabir F, Ambalavanan N, Liu G, Li P, Solomon GM, Lal CV, Mazur M, Halloran B, Szul T, Gerthoffer WT, Rowe SM, Harris WT. MicroRNA-145 antagonism reverses TGF- $\beta$  inhibition of F508delCFTR correction in airway epithelia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:632-643
14. Mitash N, Mu F, Donovan JE, Myerburg MM, Ranganathan S, Greene CM, Swiatecka-Urban A. Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 selectively recruits microRNAs to the RNA-induced silencing complex and degrades CFTR mRNA under permissive conditions in human bronchial epithelial cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20.pii: E4933





## L'ASSISTENZA AI PAZIENTI ADULTI IN ITALIA NEL 2018: UNA RIFLESSIONE PER IL FUTURO

Le peculiarità e caratteristiche cliniche della fibrosi cistica (FC) nel paziente adulto e l'incremento numerico dei pazienti adulti che devono essere seguiti nei Centri di cura, sono una tematica quanto mai attuale e di grande rilevanza per le ripercussioni in tema di organizzazione-politica sanitaria che ne conseguono. L'urgenza dell'assistenza ha imposto la ricerca di modelli organizzativi nuovi, gestiti in maniera differente nei diversi Centri FC, che spesso sono maturati come adattamento alla situazione contingente locale e sono per lo più ancora legati alla componente pediatrica.

La Commissione Adulti della Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC), nel triennio 2015-2017, si era già occupata di questa problematica conducendo un'indagine sull'assistenza dei pazienti adulti, nei vari centri di cura. I risultati dell'indagine, rivolta sia agli operatori sanitari sia ai pazienti, relativi all'anno 2013, furono raccolti nel *"Libro Bianco della Fibrosi Cistica"*. Emerse un contesto molto eterogeneo sul territorio nazionale: in particolare, il report evidenziò come la popolazione di pazienti adulti, assistiti nei Centri "misti", fosse in media del 52% (range 26-66%) e come negli altri centri la maggior parte dei pazienti seguiti, fosse comunque rappresentata da adulti. Il *"libro bianco"* raccoglieva, inoltre, informazioni importanti sulla complessità clinica della popolazione adulta affetta da FC e confermava che i pazienti adulti soffrono di complicanze quali diabete, depressione ed osteoporosi con una frequenza 10 volte superiore rispetto ai pazienti pediatrici. Presentano una funzionalità respiratoria 10 volte più grave e assumono, in media, un numero maggiore farmaci (tra gli adulti il numero di pazienti che assume quotidianamente più di 15 farmaci è triplicato rispetto ai minorenni). Inoltre, con l'aumentare dell'età emergeva una maggior necessità di assistenza, che richiedeva ricoveri molto prolungati, 8 volte più frequenti nei pazienti sopra i 40 anni rispetto ai maggiorenni.

Nel triennio 2017-2019, la Commissione Adulti della SIFC è voluta tornare su questa tematica, ritenendola una priorità assoluta. È stato formulato un questionario, di semplice struttura e di rapida compilazione, che è stato indirizzato ai responsabili dei Centri di Cura per la Fibrosi Cistica. Il questionario esplora le caratteristiche generali, strutturali e organizzative del Centro (vedi questionario).

Hanno aderito all'indagine 19 Centri, di cui soltanto tre dedicati unicamente all'assistenza di pazienti adulti.

Sono state raccolte informazioni relative all'anno 2018, che riguardano 4081 pazienti, il 76% circa dei pazienti italiani (5362 secondo i dati del registro italiano fibrosi cistica (RIFC), relativi al 2016). La maggior parte dei centri di FC in Italia (12/19) segue sia pazienti in età pediatrica sia pazienti adulti (centro misto) ed offre tutte le tipologie di assistenza (Day-hospital/degenza ordinaria/visite ambulatoriali); nella quasi totalità dei casi (18/19) i servizi sono ubicati all'interno dello stesso ospedale.

La dimensione dei Centri FC italiani è eterogenea. Cinque centri di cura, di cui 4 Servizi di Supporto, seguono un numero di pazienti inferiore a 100; 7 Centri seguono tra 100 e 200 pazienti e 7 Centri un numero superiore a 200.

Diversi centri, 15/19, dispongono di un numero di stanze ambulatoriali idonee alla "segregazione" dei pazienti come richiesto dagli standard di cura; soltanto 9/19 centri ha completato il processo di accreditamento, con esito positivo. 15/19 Centri FC si occupa anche del follow up post trapianto d'organo. La maggior parte delle strutture, 15/19, dispone di stanze singole per la degenza dei pazienti adulti.

Il ruolo di "case manager" per i pazienti adulti" è ricoperto da un pediatra in quasi la metà dei casi (9/19); nella restante metà dei casi tale ruolo è ricoperto da un Medico specialista in diverse discipline (pneumologo, infettivologo, altro). L'assistenza dei pazienti adulti, durante gli orari notturni e festivi, è garantita dai medici di guardia che in 9 casi su 19 sono pediatri mentre nei restanti 10 sono medici internisti di varie specialità.

Molti centri (13/19) hanno nella propria equipe medici dedicati all'assistenza dell'adulto con FC, più frequentemente pneumologi (6/13) o infettivologi (2/13) ma soltanto la metà dei centri misti (6/12), che segue comunque 1485/2687 pazienti adulti, ha nel proprio gruppo un medico specialista dell'adulto. Nella stragrande maggioranza dei casi (11/13) questi professionisti dedicano > 90% della loro attività alla FC, secondo un rapporto tempo/numero di pazienti, adeguato agli standard di cura.

Riguardo alla possibilità di impostare un programma di ventilazione non invasiva (NIV), 15 su 19 centri dichiara di poter seguire il paziente sia durante la fase di adattamento che durante il follow up. La gestione della NIV, in 9 casi su 15, è affidata contemporaneamente al medico ed al fisioterapista.

Per quanto riguarda la gestione delle complicanze più gravi e tipiche della fase avanzata di malattia, abbiamo evidenziato come 11 centri su 19 hanno la possibilità di accedere a reparti di cure intensive o sub intensive, con un percorso dedicato; 10 centri su 19 accedono facilmente all'ECMO; 12/19 hanno percorsi per l'esecuzione dell'embolizzazione delle arterie bronchiali e solo 7 su 19 centri hanno definito un percorso di cure palliative.

Relativamente all'equipe multidisciplinare e alla possibilità di avere personale dedicato alla FC, è emerso che tutti i centri, ad eccezione di uno (18/19), hanno la possibilità di offrire al paziente una revisione della fisioterapia quotidiana ed un adeguato



sostegno psicologico e 13/19 hanno un dietista disponibile. In quasi tutti i centri (17/19), è stata creata una “rete” di medici consulenti per la gestione delle complicanze correlate alla FC (gastroenterologi, epatologi, endocrinologi, otorinolaringoiatri, chirurghi, urologi, nefrologi, ginecologi).

Questa breve sintesi dei dati raccolti, benché molto utile per poter analizzare alcuni aspetti peculiari della malattia, non aveva l'ambizione di voler rappresentare un'analisi completa di tutti i bisogni assistenziali dei pazienti FC adulti; basti pensare che sono state escluse dall'indagine domande più specifiche riguardo ad altri argomenti di estrema importanza quali l'organizzazione della transizione, l'attività di ricerca clinica, la formazione professionale FC specifica. Questo rapporto vuole, però, costituire un nuovo spunto di riflessione per la comunità FC, in particolare per chi si occupa o si occuperà di pazienti adulti.

Un primo commento riguarda la percentuale di risposta al questionario: hanno aderito al sondaggio solo 19 su 31 centri italiani e questo mette in evidenza che, nonostante lo sforzo e l'impegno di molti operatori sanitari, è ancora difficile raccogliere e far circolare informazioni anche molto semplici relative a questa “patologia di nicchia”.

Molti passi in avanti sono stati già compiuti, nel tentativo di trovare una soluzione al problema dell'assistenza degli adulti. Molti centri, anche se misti, ad oggi dispongono di aree di degenza dedicate all'adulto. Le linee guida e l'esperienza accumulata negli ultimi decenni, concordano nel sostenere che i migliori risultati, in termini complessivi di sopravvivenza e qualità di vita, sono stati raggiunti in Centri dedicati alla FC che offrono le competenze tecniche e le figure professionali necessarie all'assistenza dei pazienti adulti. Il nostro questionario ha rivelato, inoltre, che tali competenze e professionalità sono presenti in maniera mediamente adeguata nei diversi centri ma che questo risultato, come emerso dai commenti, è stato ottenuto, in molti casi, solo grazie al sostegno economico della Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC) e con personale sanitario precario, soggetto a rapido turnover, con difficoltà a mantenere standard adeguati di formazione ed esperienza.

La carenza di personale dedicato alla FC nei team multidisciplinari, è un problema da tempo noto e, a nostro avviso, rappresenta una emergenza da sanare per garantire, in tutti i Centri di cura per adulti, l'organizzazione e la costituzione di un team multidisciplinare analogo a quello esistente nei Centri Pediatrici. Se poi si considerano tutte le figure del team suggerite dagli standard europei (microbiologo clinico, fisioterapista, infermiere e dietista esperti, psicologo clinico, assistente sociale, farmacista, genetista clinico, amministrativo e data-manager) appare evidente come la situazione italiana sia molto lontana da quella ideale.

Sappiamo inoltre che gli standard di cura suggeriscono che un “Centro Adulti” debba avere in cura almeno 100 pazienti, e solo in pochi casi (particolari situazioni geografiche o di bassa frequenza della malattia), il numero minimo accettabile può essere di 50 pazienti. I dati raccolti evidenziano che l'eterogeneità organizzativa italiana è caratterizzata ancora da Centri di piccole dimensioni, spesso Centri di supporto dei Centri Regionali di riferimento e, in ogni caso, in diretta connessione con essi.

Un commento a parte merita, a nostro avviso, il fatto che nella metà dei casi il *case manager* sia rappresentato da un pediatra; sicuramente è ancora da definire chi possa essere il medico ideale per l'assistenza dell'adulto con FC; indipendentemente dalla specializzazione di base dovrebbe essere un medico con esperienza in una patologia complessa sistemica soggetta a frequenti riacutizzazioni e complicanze non solo respiratorie ed infettive ma anche metaboliche in cui anche la componente psico-sociale e psichiatrica gioca un ruolo importante; l'esperienza deve coprire specialità differenti

In considerazione del fatto che la malattia stessa, le ripercussioni dei trattamenti farmacologici cronici continuativi e l'allungamento dell'attesa di vita espongono i pazienti FC anche a complicanze neoplastiche, psichiatriche, disfunzione d'organo e disabilità. Il Medico dovrebbe avere la capacità di interagire e collaborare con tutti i consulenti, che, con la loro esperienza, devono contribuire a gestire le manifestazioni e le complicanze tipiche della FC in età adulta. indipendentemente dalla specializzazione di base dovrà essere un medico con esperienza in malattie respiratorie e infettive, gastroenterologia, diabete, osteoporosi, nefropatie, tumori e ansia/depressione; sicuramente dovrà avere un ruolo nell'interagire e collaborare con tutti i consulenti, che possono contribuire con la loro esperienza a gestire le complicanze tipiche dell'età adulta.

Dall'analisi dei dati è emerso che la maggior parte dei centri è in grado di gestire, in completa autonomia, la ventilazione non invasiva; è preoccupante, invece, che non sia garantito per tutti un percorso di accesso alle cure intensive e alla gestione di alcune emergenze mediche quali l'insufficienza respiratoria acuta ipercapnica con necessità di terapia ECMO o di episodi di emottisi maggiori che richiedano la competenza di un Radiologo Interventista. Ci dispiace inoltre registrare come solo meno della metà dei centri abbia la possibilità di gestire la fase del fine vita con un ben definito percorso di cure palliative. Infine, abbiamo evidenziato una buona attenzione alla politica di prevenzione e controllo delle infezioni crociate e trasmissibili nell'ambiente sanitario.

Concludendo, il cambiamento epidemiologico che vedrà nel 2025 il 70% della popolazione costituito da pazienti adulti, impone di ricercare modelli organizzativi adeguati alle diverse strutture destinate alla cura della Fibrosi Cistica. Il nostro sondaggio, in continuità con quello svolto dalla Commissione negli anni precedenti, ha sottolineato come, anche a distanza di 5 anni, gli standard di assistenza dell'adulto non siano stati adeguati al crescente numero di adulti, alla maggiore richiesta di assistenza e alla più elevata prevalenza di complicanze multi-organo. Il nostro obiettivo è stato quello di fornire una fotografia reale della situazione italiana, evidenziandone le criticità ed i bisogni su cui lavorare, aspirando ad un modello di cura adeguato per i pazienti adulti, integrato con quello pediatrico. La creazione di strutture ed il consolidamento della qualità dell'assistenza dell'adulto con FC, con la disponibilità delle necessarie risorse economiche, del personale adeguatamente formato e degli spazi idonei per l'accoglienza, rappresenta una priorità attuale e futura. Ci auguriamo che il riconoscimento del Manuale di Accreditamento dei Centri, come base per i LEA (Livelli Essenziali di Assistenza), applicati alla FC, e l'aggiornamento del censimento sull'utilizzo da parte delle diverse Regioni dei fondi previsti dalla Legge 548/93 siano di aiuto alla causa.

**Silvia Bresci, coordinatrice, ed i membri della Commissione Adulti della Società Italiana della Fibrosi Cistica (2017-2019) Edoardo Boselli, Rosaria Casciaro, Andrea Gramegna, Riccardo Guarise, Paola Iacotucci, Barbara Messori, Giovanna Pizzamiglio, Elena Spinelli (brescis@aou-careggi.toscana.it)**

# NOVITÀ DALLA LIFC



## TRA SFIDE E OPPORTUNITÀ, LIFC DELINEA LE AZIONI MESSE IN CAMPO PER MIGLIORARE LA QUALITÀ DELLA VITA E DELLE CURE DELLE PERSONE CON FIBROSI CISTICA

Azioni e progetti per migliorare sempre di più la qualità e la durata della vita dei pazienti, centrando l'attenzione sulle risposte ai loro bisogni di cura e su temi come l'assistenza, il lavoro e la formazione professionale della futura classe medica. Sono queste le sfide e le opportunità messe in campo da LIFC e portate all'attenzione dei rappresentanti del mondo delle istituzioni, di quello scientifico e delle associazioni di pazienti, chiamati a un confronto costruttivo e indispensabile, in occasione dei due principali eventi organizzati in questo anno dall'Associazione.

Riunire quindi tutti gli attori per condividere obiettivi e modelli operativi attraverso cui rappresentare la prospettiva della persona con fibrosi cistica è stato il focus della settima edizione del **Forum italiano sulla Fibrosi Cistica**, quest'anno ospitato in provincia di Pescara dal 22 al 24 novembre, al cui tavolo istituzionale ha partecipato anche l'Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA. Sulla sostenibilità dell'innovazione farmacologica, l'Agenzia ha garantito che intende lavorare a un percorso di progressiva cooperazione con i pazienti e le associazioni che li rappresentano poiché il loro coinvolgimento restituisce informazioni e dati utili per comprendere il valore di una terapia.

Le persone con fibrosi cistica maturano infatti una forte consapevolezza ed esperienza dell'impatto di un trattamento sulla qualità della loro vita. Per LIFC è *dunque fondamentale che vengano recepiti nel modo più accurato possibile i loro bisogni e che* il loro punto di vista diventi sempre più una risorsa e un parametro indispensabile per stabilire il valore di un nuovo farmaco.

LIFC è intervenuta inoltre sulla necessità di ridurre le disuguaglianze nell'accesso alle cure sul territorio nazionale, esortando le Regioni, nell'ambito dei rispettivi piani sanitari, ad assumersi l'impegno di applicare quanto stabilito dalla legge n. 548 del 1993. Un tema quest'ultimo ampiamente affrontato in occasione dell'evento per i 25 anni della legge 548/93 che si è svolto lo scorso 3 aprile presso la sala ISMA del Senato della Repubblica. Questa legge ancora oggi rappresenta un modello di *welfare* per il livello di assistenza che assicura ai pazienti e alle loro famiglie, bisogna fare però un passo avanti per garantire alle persone con fibrosi cistica la migliore qualità di vita possibile.

Un passo in più verso questa direzione è stato fatto attraverso una serie di opportunità che LIFC ha messo a disposizione di pazienti e professionisti: dalle 'Case LIFC' per l'accoglienza di pazienti e famiglie nel delicato periodo che precede e segue il trapianto di polmoni, al portale Trovoilmiolavoro.it e alla rinnovata partnership con l'Agenzia per il lavoro Randstad, alla prima borsa di studio 'Luigi Maiuri', assegnata a 3 giovani neolaureati con fibrosi cistica per intraprendere un percorso di specializzazione post laurea, fino alla formazione della futura classe medica. Quello della formazione del personale dei Centri FC è un progetto prioritario per LIFC, che lo ha sostenuto per far fronte alle limitate risorse pubbliche e al ricambio generazionale che interessa i Centri di Cura per la FC. Il Corso di perfezionamento "Assistenza all'Adulto con Fibrosi Cistica", appena concluso, organizzato in partnership con SIFC, è stato indirizzato a 15 medici specialisti già inseriti o da inserire in programmi o Centri di Assistenza per l'adulto con Fibrosi Cistica. Il prossimo step sarà agevolare l'assunzione dei medici che LIFC ha contribuito a formare.

**Il Consiglio Direttivo di  
Lega Italiana Fibrosi Cistica  
(segreteria@fibrosicistica.it)**



## NOVITÀ DALLA FFC

### ECHI DALLA XVII CONVENTION DEI RICERCATORI DELLA RETE DI RICERCA FFC

Dal 2002 la Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica ha ingaggiato i ricercatori italiani, attivi sia in campo clinico che in quello di laboratorio, anche con collaborazioni straniere, per dare impulso allo sviluppo di nuove conoscenze sulla fibrosi cistica, con l'intento ultimo di contribuire al miglioramento del destino delle persone con FC. Tale ingaggio è avvenuto soprattutto con l'emanazione annuale di un bando per concorrere, con criterio competitivo, all'assegnazione di *grant* di ricerca su progetti che avessero in qualche misura una potenziale valenza traslazionale.

La risposta dei ricercatori negli anni è stata assai consistente, con la progressiva costruzione di una Rete di Ricerca che comprende oggi circa 250 unità di ricerca, pubbliche e private. Oltre mille sono state in 18 anni le proposte di ricerca, tra le quali sono stati selezionati e finanziati 395 progetti, a seguito del vaglio critico del comitato scientifico FFC, con il contributo valutativo di oltre 450 revisori internazionali, soprattutto europei e nordamericani. L'investimento economico complessivo in 18 anni ha superato largamente i 30 milioni di euro. Maggiori dettagli su questo percorso, fino al 2018, si possono trovare nel documento <https://www.fibrosicisticaricerca.it/bilancio-sociale-2018-fotografia-e-strumento-per-farci-conoscere/>.

Vorrei soffermarmi su un aspetto costitutivo, ma anche critico di quel percorso, che ha avuto eco anche nell'ultima Convention della Rete FFC (14-16 Novembre 2019). Da un lato, la raccomandata "valenza traslazionale" dei progetti, che significava la loro potenzialità di orientamento verso applicazioni cliniche, non sempre è stata la stella di riferimento di buona parte dei progetti. Questo non significa che quei progetti non avessero contenuti e risultati innovativi nell'ambito delle conoscenze necessarie e utili a orientare il senso della ricerca in fibrosi cistica. Tuttavia vi si avvertiva un relativo scollegamento con il mondo della clinica overossia dei bisogni che nascono dalla gestione quotidiana della cura alle persone malate in una visione prospettica verso una sintesi tra bisogni e nuove conoscenze. Si sentiva che era debole o assente il colloquio tra ricercatori cosiddetti "di base" e operatori o ricercatori attivi nelle corsie di ospedale. Nei bandi annuali FFC rinnovava da tempo una specie di "comando", che si trova anche più esplicito nel bando 15 dicembre 2019 (<https://www.fibrosicisticaricerca.it/wp-content/uploads/2019/12/Bando-FFC-2020.pdf>): "Collaboration and transferring of knowledge and expertise between basic and clinical research are particularly recommended. To this aim a clinical referring consultant for basic research projects and a basic research consultant for clinical projects should be appropriately taken into account and must clearly declared in the application cover letter".

Del resto, la ricerca accademica, tende prevalentemente, per sua natura, a svincolarsi dallo stretto contatto con i bisogni da cui nasce la ricerca. Non diciamo che questo è scorretto e riteniamo che in certa misura una tale libertà della ricerca sia un efficace motore della conoscenza. Tuttavia, un'organizzazione come quella rappresentata da FFC è nata anche per definire una dimensione della ricerca più orientata alla finalità applicativa, di cui si attende la rigorosa costruzione delle basi scientifiche. Sappiamo che questo è un percorso che va costruito insieme e che non basta una *call for application* per condizionarlo, anche se dobbiamo constatare che di anno in anno l'attenzione dei ricercatori si è fatta sempre più mirata in questa direzione. E qui nasce il quesito: gli operatori della clinica dove sono?

Nel sopracitato bando il 5° punto delle aree di priorità indicate recita così: "5. *Clinical applications in CF prevention, diagnosis, therapy, rehabilitation, care and health organization: clinical trials, with particular regard to phase IV clinical studies (post-marketing), epidemiological studies and systematic reviews*". Bisogna dire che su questa linea di ricerca, in 18 anni, le proposte sono state relativamente limitate sia in numero che in qualità scientifica e quasi mai hanno tenuto conto della raccomandazione citata più sopra sulla interazione ricercatori di base/clinici. Le ragioni sono probabilmente molteplici. Potremmo cimentarci con alcune considerazioni, tutte peraltro da verificare: prima di tutto, i medici attivi nei centri di cura per la fibrosi cistica, dai quali è atteso il contributo di "ricerca clinica", sono relativamente pochi e forse sempre meno, in una attuale crisi più generale del personale sanitario ospedaliero; per di più, questi medici sono assai oberati di impegni assistenziali, svolti per lo più con riconosciuta dedizione, che lasciano poco spazio temporale e mentale, anche per i più volenterosi, a possibili impegni di ricerca. Tuttavia, premesso questo pesante handicap, c'è da fare qualche riflessione. Una riguarda la formazione dei medici e le relative responsabilità della strategia direttiva dell'organizzazione nazionale: ci si chiede quanto l'università prima e gli ospedali poi considerino vitale e connaturata alle cure al malato l'attitudine dei medici a valutare in chiave scientifica l'esperienza e la conoscenza del malato che la loro attività quotidiana comporta. Sappiamo che questo dipende molto anche dall'impostazione che dà la politica alla visione dello Stato che essa intende sviluppare. Sappiamo che altre nazioni hanno saputo dare alla professione medica, più o meno, questa impostazione integrata: intesa, almeno in parte, come garanzia della qualità delle cure al malato e come impegno inderogabile di civiltà.

Qui, mi sono lasciato prendere la mano in chiave un po' ideologica, e tuttavia credo che, su queste premesse, i medici cui sta a cuore il problema qui appena sfiorato, possano chiedersi cosa sia possibile fare. In altri termini, chiedersi come si possa



supplire all'eventuale difetto di formazione con iniziative mirate ai bisogni concretamente misurati. Ed è questo concepire la ricerca clinica, ma anche il contributo a quella sperimentale, come una irrinunciabile parte del profilo professionale di chi può avere l'ambizione, con la connessa indispensabile gratificazione, di cimentarsi nella produzione di contributi, anche minori, alle conoscenze nel campo che ci sta a cuore.

E' questa solo una premessa ad un possibile confronto propositivo tra le organizzazioni italiane che hanno voluto dare una forma associativa ed operativa agli intenti di migliorare il futuro delle persone e delle loro famiglie con fibrosi cistica, cui in certa misura dobbiamo anche i risultati che si stanno ottenendo a vario livello.

**Gianni Mastella, Direttore Scientifico Fondazione Ricerca FC**  
([gianni.mastella@aovr.veneto.it](mailto:gianni.mastella@aovr.veneto.it))

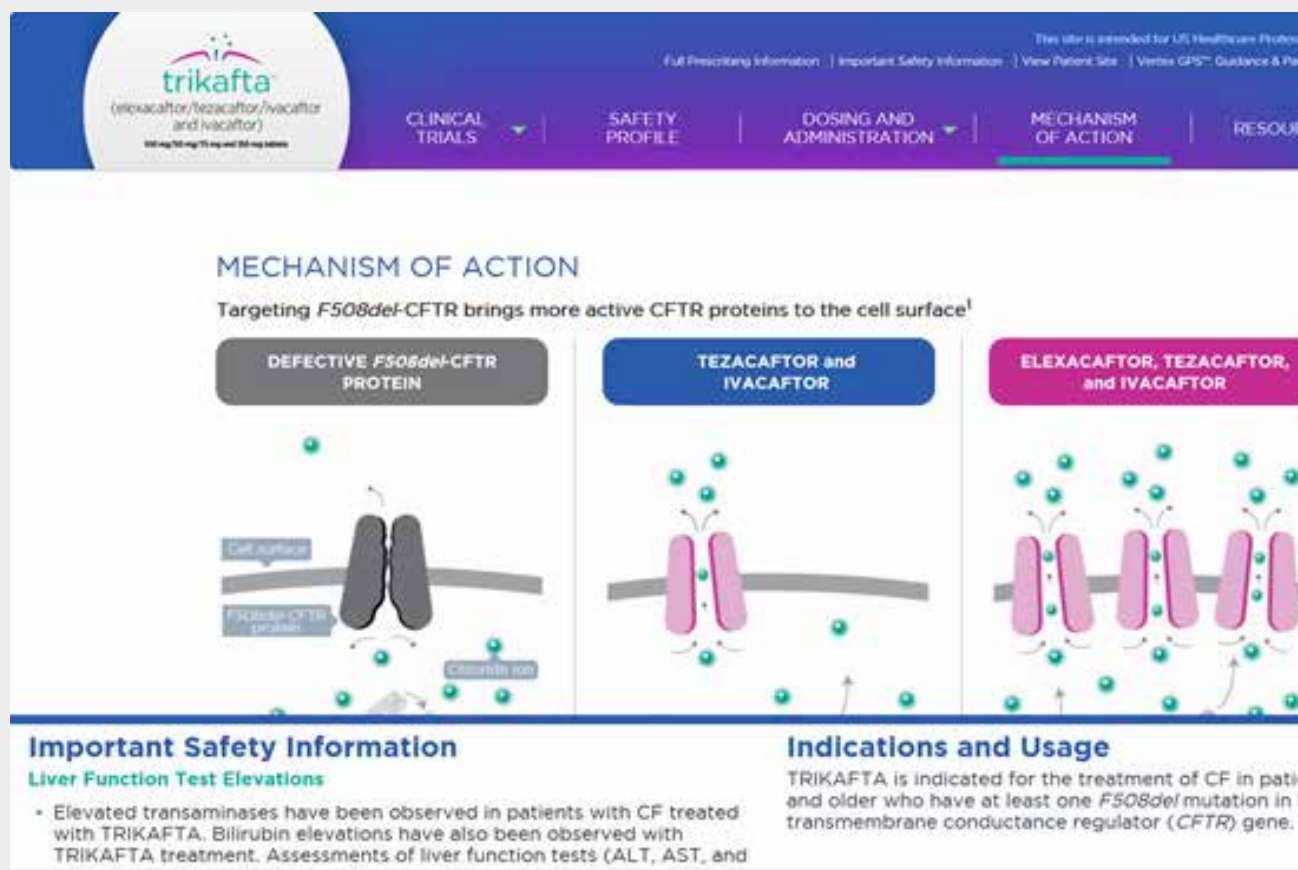


http://www

# WWW.FC

a cura di: D. Salvatore

<https://www.trikaftahcp.com/>



**MECHANISM OF ACTION**  
Targeting *F508del*-CFTR brings more active CFTR proteins to the cell surface<sup>1</sup>

**DEFECTIVE *F508del*-CFTR PROTEIN**

**TEZACAFTOR and IVACAFTOR**

**ELEXACAFTOR, TEZACAFTOR, and IVACAFTOR**

**Important Safety Information**  
**Liver Function Test Elevations**

- Elevated transaminases have been observed in patients with CF treated with TRIKAFTA. Bilirubin elevations have also been observed with TRIKAFTA treatment. Assessments of liver function tests (ALT, AST, and

**Indications and Usage**  
TRIKAFTA is indicated for the treatment of CF in patients and older who have at least one *F508del* mutation in the transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene.

Il sito dedicato ai professionisti della salute che parla, da numerosi punti di vista, della grande novità terapeutica del mondo FC: l'associazione farmacologica Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, che negli USA è denominato Trikafta.

Il sito è molto completo, ricco di informazioni ed anche di utili applicazioni, come il Drug-drug interactions tool, dove si possono valutare le possibili interazioni con altri farmaci e, per specifiche categorie di farmaci anche il comportamento da tenere in eventuali modifiche della posologia. Sono inoltre disponibili delle brochure scaricabili e, infine, una versione del sito dedicata ai pazienti.

<https://www.hitcf.org>



Selezione lingua ▼

**HIT-CF Europe**

HOME • FOR PATIENTS • FOR DOCTORS • FOR PARTNERS • NEWS • THE CONSORTIUM

HIT-CF Europe aims to evaluate the efficacy and safety of three drug candidates in patients with cystic fibrosis and rare mutations, pre-selected by their mini-intestines in the laboratory.

**What is HIT-CF Europe?**  
HIT-CF Europe is a research project which aims to provide better treatment and better lives for people with **cystic fibrosis** (CF) and rare mutations. To achieve this, drug candidates of several companies will first be tested in the laboratory on patient-derived

**What is the use of organoids?**  
Organoids are cell cultures that grow in a culture dish, similar to the organ from which they are derived. Intestinal organoids can therefore also be called mini-intestines. Intestinal organoids for the HIT-CF Europe project. rectal

Questo sito descrive il progetto europeo di ricerca Hit-CF, che si pone lo scopo di cercare una cura farmacologica per quei pazienti con FC, che avendo mutazioni rare del gene CFTR, non sono eleggibili per uno dei trattamenti finora disponibili a base di correttori e potenziatori. Sono disponibili informazioni generali sia per gli operatori sanitari sia per i pazienti, e costituisce un'importante risorsa, affinché nessun paziente si senta lasciato indietro.



# CINEFORUM

a cura di: A. Bigalli

# CINEFORUM



## THE RIDER - Il sogno di un cowboy (The rider)

Regia di *Chloé Zhao*, USA 2017

Soggetto e sceneggiatura di *Chloé Zhao*

Con *Brady Jandreau, Tim Jandreau, Lilly Jandreau, Lane Scott*

La scena di un risveglio: un uomo giovane, smagrito. Davanti allo specchio si controlla una ferita alla testa, si toglie con un coltello dei punti metallici, si rifascia alla meglio. Prima, le immagini di un cavallo che corre libero. Come il protagonista sembra non poter fare più. Brady è un giovane cowboy da rodeo e proprio durante un'esibizione uno zoccolo di un cavallo particolarmente selvaggio gli ha quasi sfondato il cranio. Il giovane però non si rassegna a lasciare la sua attività, nonostante il parere dei medici sia tassativo. Peraltro ha sintomi precisi di una sindrome neurologica, non controlla una mano, che si chiude al di fuori del suo controllo. Nonostante ciò tornerà a cavalcare e a domare cavalli, un'attività in cui è particolarmente dotato. Ma i segni del danno neurologico ritornano, indicano una

concreta possibilità di morte. La situazione mette Brady all'angolo, in una empassa che sembra spingerlo a sfidare medici e buonsenso all'insegna di una integrità che non possiede più. Fino a farci pensare che egli preferisca in realtà morire, piuttosto che smettere di fare il solo lavoro che sa fare. "Vivere non è necessario, cavalcare sì".

I generi cinematografici sembrano talvolta non poter più esprimere niente di nuovo, se non il già narrato, il già girato. Gli stereotipi sono un rischio continuo. Se arrivano occhi e sensibilità nuove, ci si può sorprendere anche di fronte ad un contesto filmico come quello del western, sicuramente usurato dagli anni, da miriadi di pellicole, di sceneggiature abbondantemente tese a proporre modelli già ripetuti a iosa. La regista di *The rider*, Chloé Zhao, è cinese, anche se ha studiato cinematografia negli USA. Oltre che un approccio culturale diverso, ci mette la sua sensibilità di donna. Ne scaturisce un'opera che racconta tutto un mondo, che pensavamo non esistesse più: l'ovest americano, le terre della grande frontiera. Il film utilizza attori non professionisti, che in realtà recitano sé stessi. Brady, la sorella Lilly, autistica, il padre Tim, compongono un gruppo familiare negli esterni (meravigliosamente ripresi) della riserva indiana di Pine Ridge, nel South Dakota: parte di quella America dispersa in una cultura che sembra esaurirsi senza speranza, i cui membri non sanno uscire da una marginalità che pare aver sospeso la storia di tutti all'inizio del secolo scorso, quando l'avanzare di una stagione diversa ha come congelato le persone fuori dalla contemporaneità.

Nel mostrare come Brady viva la sua menomazione il film trova tratti di grande delicatezza. I gesti con cui si esamina la ferita e gestisce i movimenti incontrollati della mano trovano riferimento nel rapporto con Lane, un amico di rodeo, campione ancor più menomato da un incidente analogo: l'attenzione e la cura nei suoi confronti, che pare negare a sé stesso, si specchiano nella tenerezza che si fa palese ancor più con la sorella e a suo modo non è estranea neanche all'atteggiamento, pur di ribellione, con cui tratta il padre, vedovo e con una dipendenza da gioco che grava pesantemente sulla famiglia. Quella stessa capacità di empatia che gli consente di essere un ottimo addestratore di cavalli, anzi un "sussurratore", figura capace di stabilire un rapporto del tutto particolare con questi animali, addirittura terapeutico. Proprio il suo cavallo preferito, domato con grande pazienza, sarà venduto dal padre per coprire i debiti di gioco.

Dopo i cowboys gay de *I segreti di Brokeback Mountain* di Ang Lee (USA 2005), un altro personaggio che va oltre tipologie rigide dei generi cinematografici: menomato, impossibilitato a tornare a quel rodeo che rappresenta la sua vita, marginalizzato nella sua condizione di nativo americano e stretto in una difficile situazione familiare, Brady è un cowboy che incarna una sconfitta. E non solo la sua, ma quella di generazioni intere. Il sogno americano da tempo si è esaurito e la cinematografia non solo statunitense ne racconta l'implacabile declino e confutazione.

Chloé Zhao si è imbattuta per un suo lavoro precedente nella vicenda reale dei protagonisti e l'ha narrata con assoluta volontà di veridicità, fino al punto di farne interpretare i ruoli alle persone che l'hanno concretamente vissuta. A Brady Jandreau (e agli altri) cambia nella sceneggiatura solo il cognome e ci regala una sua interpretazione efficacissima, di fragilità ma anche di determinazione, per quanto disperata. Brady sembra deciso a correre verso la morte per tornare in sella in un ultimo rodeo: sarà questo il destino che decide per sé o saprà scegliere di dover vivere una vita diversa, ma comunque la vita che gli consente di rimanere con i suoi?

Al critico non è consentito di svelare i finali dei film, mai. Spettatori e spettatrici dovranno rimanere sospesi fino al termine del film e la regista è abile a non farci capire cosa deciderà il protagonista se non nell'ultima sequenza.

Un film da godere con gli occhi, per la bella fotografia e il contesto, meraviglioso, ma anche con quella parte di noi che





si lascia guidare dalla tenerezza. Opera da leggere in parallelo tra visione e ascolto con l'ultimo (bellissimo) album di Bruce Springsteen, *Western Stars*. Anche qui si parla di cowboys al termine delle possibilità e dei sogni. Bruce però, nella canzone che dà titolo all'intero lavoro, ci ricorda che le "stelle del western splendono di nuovo".



### QUEL FANTASTICO PEGGIOR ANNO DELLA MIA VITA (*Me & Earl and The Dying Girl*)

Regia di Alfonso Gomez-Rejon , USA 2015

Sceneggiatura Jesse Andrews dal suo romanzo omonimo

Con Thomas Mann, RJ Cyle, Olivia Cooke

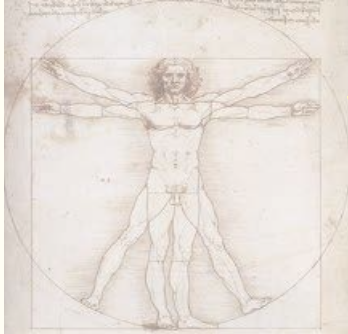
Analizzare i film per genere cinematografico è sempre più complesso. Nel cinema che fu non era difficile classificare le opere collocandole secondo categorie precise. Adesso una commedia spesso non lo è del tutto, si parla di docufilm, i film di animazione sono rivolti direttamente agli adulti...

Il cosiddetto filone giovanilistico ha prodotto catere di titoli. Parliamo di commedie o film comici, che si rivolgono ai teenager o ai giovani raccontando vicende e contesti delle loro esistenze. Avranno quindi al centro della narrazione scuole, amori, grandi amicizie, o – nel caso degli horror, per un meccanismo di esorcizzazione delle paure verso il mondo

degli adulti – efferati serial killer. Un genere assai codificato, con eccellenze come *Animal House* (John Landis, USA 1978) e *American Graffiti* (George Lucas, USA 1973), o film molto conosciuti come *L'attimo fuggente* (*Dead Poets Society*, di Peter Weir, USA 1989). Come però accennavo sopra, nel cinema contemporaneo si rinnovano i generi meticcianoli tra di loro. Il genere giovanilistico funziona anche su registri tragici, ma con *Quel fantastico...* siamo di fronte ad un'opera che mantiene un tono brillante pur affrontando il tema drammatico della malattia dei giovani. Questo argomento ha dato origine a film di enorme successo come *Colpa delle stelle* (*The Fault in Our Stars*, di Josh Boone, USA 2014), tratto da un romanzo di John Green: qui però la drammaticità è espressa anche in una dimensione sentimentale, con una espressività molto più artefatta, meno spontanea e aliena da stereotipi. Il titolo originale del film (*Me & Earl and The Dying Girl*), ci introduce brutalmente al tema. Greg e Earl sono due diciottenni all'ultimo anno di liceo, in grande sintonia reciproca anche per la comune passione per il cinema. Realizzano infatti dei loro film, che ricostruiscono in dettagli classici cinematografici del passato, come in *Be Kind Rewind – Gli acchiappafilm* di Michel Gondry (USA 2007). Nonostante la frequentazione stretta, Greg definisce Earl collega, senza riuscire a parlare di amicizia.

Il contesto è l'high school, descritta con gli elementi classici del genere: all'inizio pensiamo di essere di fronte al solito film in cui i protagonisti lottano contro l'istituzione e altri studenti, conformisti e presuntuosi. Ma la vicenda evolve in modo inaspettato. Costretto dalla madre a socializzare con Rachel, sua coetanea e ammalata di leucemia, Greg dovrà rivalutare il suo atteggiamento nei confronti di chi gli sta intorno. Se fino ad allora ha cercato soprattutto di essere invisibile agli altri, conformandosi a loro senza coinvolgersi in rapporti autentici e traversare così la stagione scolastica senza compromissioni, l'amicizia nei confronti della ragazza lo costringerà a prendersi carico della sua condizione di dolore e fragilità. Con Earl girerà un film per lei, sulla loro vicenda comune. Il mondo immaginifico delle esperienze e delle riflessioni in comune tra i tre sarà realizzato concretamente dalla ragazza, con le sue miniature di carta. Questo mondo visivamente (*cinematograficamente*) definito dai tre giovani diviene uno spazio in cui la malattia trova contrasto: Rachel conserverà la sua dignità, Greg riuscirà a crescere, Earl sarà in grado di definire quale rapporto lo lega a Greg stesso.

Il film ha una sua compiuta asciuttezza nel narrare, nella vivacità di una regia che ricorre spesso a virtuosismi visivi. Nemmeno un filo di retorica o di pietismo nel mostrare l'involuzione fisica di Rachel o le sue fatiche ad affrontare la prospettiva della fine. Senza reticenze nel parlare di morte, la sceneggiatura è molto realistica, ma al contempo riesce a non far sprofondare personaggi e spettatori nella paura e nel dolore. Se alla fine della vicenda Greg sarà stato in grado di far diventare occasione di crescita quest'anno così difficile eppure fantastico (come da titolo italiano, come sovente accade non del tutto felicemente) sarà grazie alla pietà che ha scoperto in sé stesso, al coraggio lucido di Rachel, alla fantasia che liberandosi anche nella sofferenza dà i termini alle varie forme di resistenza necessaria all'esistenza.



# MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo

## Senti ti dico una cosa che preferirei non dire

Dalla raccolta di Poesie di Tiziano Scarpa  
 “Le nuvole e i soldi”, pag. 85, Giulio Einaudi Editore

senti ti dico una cosa che preferirei non dire  
 senti ti dico una cosa che preferirei non dire  
 senti ti dico una cosa che preferirei non dire  
 senti **non avere avuto figli** preferirei on dire  
 senti **è come se ti fosse morto qualcuno** n dire  
 senti **ma non come muoiono le persone vive** dire  
 senti **un certo giorno a una certa ora** non dire  
 senti **no no i figli di chi non ha figli** n dire  
 senti **muoiono in un altro modo** erirei non dire  
 senti **muoiono continuamente** referirei non dire  
 senti **senza essere stati concepiti** ei non dire  
 senti **la loro è una morte spalmata nel tempo** e  
 senti **un lutto più blando** preferirei non dire  
 senti **però non si assottiglia mai** rei non dire  
 senti **rimane costante negli anni** irei non dire  
 senti **è una malinconia asciutta** rirei non dire  
 senti **non si sazia di sé** e preferirei non dire  
 senti **anche se uno ci scrive una poesia** n dire  
 senti **non si consola pensando** ferirei non dire  
 senti **che almeno a qualcosa è servito** non dire  
 senti ti dico una cosa che preferirei non dire  
 senti ti dico una cosa che preferirei non dire  
 senti ti dico una cosa che preferirei non dire

La poesia è a volte un pensiero improvviso, un lampo nella penombra dell'intimità, immagine allo specchio, percezione improvvisa o al contrario è emergere lento, consapevolezza sofferta di se stessi e del mondo. Percezione che affiora però con l'urgenza di diventare parole, immagini, suoni o forse è arte proprio questo bisogno di espressione, di universalità capace di volare lontano, di coinvolgere, di portare messaggi e di graffiare l'anima.

Questa poesia, che l'autore Tiziano Scarpa ci ha permesso di riprodurre per Orizzonti CF è, anche nella forma, un mosaico di parole, l'emergere sulla trama di un pensiero che dovremmo conoscere per averlo incontrato, anche stando dall'altra parte della scrivania e che qui la poesia ci offre come “malinconia asciutta”, “lutto più blando”, qualcosa però che avvertiamo capace di condizionare il dolore e i significati della vita. Tiziano Scarpa nato a Venezia nel 1963 è romanziere, drammaturgo e poeta. Quando gli ho chiesto un commento a questa testo, mi ha risposto che non poteva commentare la sua poesia ma ha condiviso questo pensiero sulla capacità della poesia di trasmettere sottovoce, percezioni e dolori anche molto personali e sottili, in grado però di condizionare e caratterizzare una vita. Qualche volta, soprattutto chi si occupa degli altri, dovrebbe accettare di farsi travolgere dai sentimenti e dalle percezioni, saper andare dall'altro lato della scrivania e condividere la poesia e la vita.

### Tiziano Scarpa

Con il suo romanzo **Stabat Mater** ha vinto il Premio Strega 2009 e il premio SuperMondello 2009.

#### I suoi libri di Poesia:

- *Nelle galassie oggi come oggi. Covers*, (con Aldo Nove e Raul Montanari), Torino, Einaudi, 2001.
- *Groppi d'amore nella scuraglia*. Torino, Einaudi, 2005
- *Discorso di una guida turistica di fronte al tramonto*. Venezia Mestre, Amos, 2008
- *Le nuvole e i soldi*. Torino, Einaudi, 2018
- *Gosos per il nostro tempo. Omaggio a Bonaventura Licheri*, Neoneli, Licanias, 2019

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

# CFDB ... PER TUTTI

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

The screenshot shows the homepage of the CFDB (Cystic Fibrosis DataBase) website. The browser address bar displays 'www.cfdb.eu'. The website has a green header with the logo of 'Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus' and contact information: '+39 045 812.34.38' and 'info@cfdb.eu'. A navigation menu includes 'Home', 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. The main heading is 'CFDB - Cystic Fibrosis DataBase'. Below this, there is a search section titled 'SEARCH ARTICLES' with a search input field, radio buttons for 'at least one term' (selected) and 'all terms', and a 'Search' button. A 'QUICK MENU' is located on the left side, listing 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. The main content area features a 'Welcome in CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)' message, followed by a description of the database as a free access tool for health care professionals, researchers, and students. It mentions over 2,000 studies in 8 sections, including Cochrane reviews, protocols, DARE, HTA, and Economic reviews. The 'Objective of CFDB' section lists two main goals: identifying effective interventions and determining the extent to which literature allows 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.

