

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica



In questo numero

Casi Clinici

- *Quando il caldo può dare alla testa*

Medicina delle evidenze

- *Aggiornamento sulla diagnosi e monitoraggio dei bambini positivi allo screening per fibrosi cistica con diagnosi non conclusiva*

Cineforum

- *Ariaferma – Cesare deve morire*

sommario

EDITORIALE Pag. 2

- **Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) e Cure Primarie**

Cesare Braggion

- **È scomparso il Prof. Giorgio Berton, direttore scientifico della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica**

La Direzione Scientifica di FFC Ricerca

OPINIONI..... Pag. 4

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

Medicina per l'adulto con fibrosi cistica

- *M. Furnari. Gastroenterologia: un impegno crescente in età adulta*

- *I. Barone, M. Contarini. Colectomia in seguito all'introduzione di triplice terapia modulatrice: un'occasione di riflessione e confronto*

CENTRI A CONFRONTO Pag. 7

A cura del Comitato Scientifico e del Comitato Tecnico del RIFC

Valutazione comparativa dello stato nutrizionale mediante lo Z-score del

BMI e dell'altezza nella popolazione con Fibrosi Cistica con insufficienza del pancreas di età compresa tra 6 e 18 anni. Confronto fra centri attraverso

i dati del Registro Italiano Fibrosi cistica

SAPER FARE.....Pag. 13

A cura di N. Cirilli

Analisi genetica in fibrosi cistica – 3° Parte: Il referto

L. Porcaro, Laboratorio di Genetica Medica, Milano

CASI CLINICIPag. 15

A cura di M. Ros

Caso clinico n. 39: Quando il caldo può dare alla testa

R. Pecoraro, C. Colangelo, S. Manieri, D. Salvatore, CRR Fibrosi Cistica, Potenza

ICONOGRAFIA.....Pag. 17

A cura di R. Casciaro

Diagnosi in età adulta e la mutazione D1152H

C. Formigoni, L. Acquarone, G. Spiandorello, CRR Fibrosi Cistica, Genova

BIOETICAPag. 18

A cura di P. Funghi

La grammatica della Bioetica: “proteggere/non proteggere”

Narrazioni di S. Bresci (medico), C. Ronca (coordinatrice infermieristica), Daniela (paziente),

M. Pintus (genitore FC)

NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag. 24

A cura di S. Dioni

Report dal Mini-Corso di Orizzonti FC – Congresso SIFC 2021: “Medicina e narrazione: dalla personalizzazione della cura alla ricerca narrativa”

S. Dioni, CRR Fibrosi Cistica di Parma



In copertina, Vista di Cagnes (1925) di Chaim Soutine (1893 - 1943)

CALEIDOSCOPIO.....Pag. 26

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura
Tripla terapia per genotipi F/gating e F/funzione residua – Valutazione longitudinale di LCI

E. Nazzari, CRR Fibrosi Cistica, Milano
R. Buzzetti, metodologo, Bergamo
M. Lucarelli, Genetica Medica, Università La Sapienza, Roma
E. Proietti, U. Pradal, SS Fibrosi Cistica, Rovereto (TN)

MEDICINA DELLE EVIDENZEPag. 36

A cura di G. Vieni
Aggiornamento sulla diagnosi e monitoraggio dei bambini positivi allo screening per fibrosi cistica con diagnosi non conclusiva
G. Vieni, Pediatria, Ravenna

LA CAPSULA DEL TEMPOPag. 39

A cura di M. Conese
Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes
O. Lamacchia, Università di Foggia, Foggia

NOVITÀ DALLA SIFCPag. 42

Modelli predittivi in vitro per la terapia personalizzata in fibrosi cistica
Nicoletta Pedemonte, Genetica Medica, IRCCS Gaslini Genova
Giuseppe Castaldo, Ceinge, Università Federico II, Napoli

NOVITÀ DALLA LIFCPag. 44

Lega Italiana Fibrosi Cistica illustra le sfide della presidenza per il triennio 2021-2024
Gianna Puppo Fornaro, Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica

NOVITÀ DALLA FFCPag. 45

FFC Ricerca: progetti e risultati del 2021
E. Rizzi, Direzione Scientifica, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

CINEFORUMPag. 47

A cura di A. Bigalli
Ariaferma – Regia di Leonardo Di Costanzo, Italia 2021
Cesare deve morire – Regia di Paolo e Vittorio Taviani, Italia 2012

MEDICINA, CULTURA ED ARTEPag. 49

A cura di E. Baldo
- “Il filo spinato”, traccia della vita anche messa in poesia. Dalla raccolta di poesia di Alessandro Fo “Filo spinato”
E. Baldo, Pediatra, 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: Marco Cipolli

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

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

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

Progetto grafico e impaginazione
Alessandro Tosi
at@alexandrotosi.name

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

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

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



EDITORIALE

PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA (PNRR) E CURE PRIMARIE

La pandemia Covid-19 ha evidenziato la fragilità del nostro sistema sanitario specie nell'attività territoriale di presa in carico, diagnosi e tracciamento dell'infezione, di prescrizione e monitoraggio della terapia domiciliare. I medici di medicina generale (MMG) ed i pediatri di libera scelta (PLS) si sono trovati ad operare in modo frammentario, scollegati tra di loro e con i servizi territoriali e con gli ospedali. Il PNRR sta offrendo una straordinaria occasione di cambio di paradigma, per le indicazioni contenute nella "Missione 6 – Salute" di riorganizzazione delle Cure Primarie (Primary Health Care), facendo perno sulla Casa della Comunità (CDC). Questa "diventerà lo strumento attraverso cui coordinare tutti i servizi offerti, in particolare ai malati cronici. Nella CDC sarà presente il punto unico di accesso alle prestazioni sanitarie. La CDC sarà una struttura fisica in cui opererà un team multidisciplinare di medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, medici specialisti, infermieri di comunità, altri professionisti della salute e potrà ospitare anche assistenti sociali...". Un nuovo libro tematizza questa nuova realtà in divenire: **"Salute per tutti: miti, speranze e certezze della Primary Health Care" – Cultura e Salute Editore Perugia, 2021.**

Il libro descrive i diversi aspetti di una nuova organizzazione delle Cure Primarie con la preoccupazione che non venga persa l'occasione di realizzare una "salute per tutti" secondo una visione "sistemica" e non esclusivamente "meccanicistica". La visione "sistemica" considera il "...mondo non una macchina costituita da ingranaggi (elementi) che si possono isolare, studiare e all'occorrenza sostituire, ma una rete dove i nodi non sono separabili e le loro proprietà non sono predefinite ma "emergono" (si generano) dalle relazioni che si instaurano tra di essi...". Da un punto di vista sistemico la salute può essere definita come una "sensazione soggettiva di benessere conseguente all'interazione tra fattori biologici, ambientali, psichici, spirituali e sociali". Tutto ciò rimanda al concetto di malattia, proposto dalle Medical Humanities, con le sue dimensioni soggettive di vissuto individuale (illness), biologiche (disease) e sociali (sickness). I grandi contenuti delle Medical Humanities, che vedono la persona al centro dell'attenzione, si intrecciano con la visione "sistemica" della salute.

Antonio Bonaldi, che ha curato la prefazione del libro, esemplifica alcune caratteristiche dell'approccio "sistemico" per la salute rispetto a quello "meccanicistico", in una tabella che riportiamo, con l'avvertenza che "i due approcci sono complementari e vanno opportunamente utilizzati tenendo conto degli obiettivi e delle circostanze in cui operiamo".

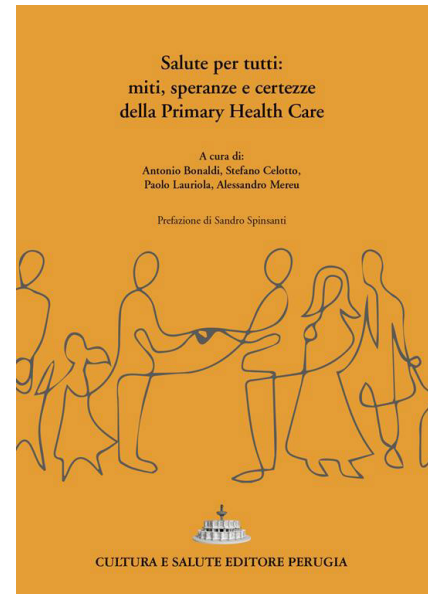
	Approccio meccanicistico	Approccio sistemico
Metodo	Riduzionista, basato sui principi della scienza classica, newtoniana	Sistemico, basato sui principi dei sistemi complessi
Medico	Osserva e decide	Informa, guida e consiglia
Paziente	Un corpo da indagare, che funziona come una macchina	Una risorsa, unica e irripetibile che pensa, produce conoscenza, prova emozioni e sentimenti
Obiettivi	Orientati verso la ricerca e il controllo dei sintomi	Basati su priorità, aspettative e preferenze del paziente
Trattamenti	Centrati sulla correzione dei meccanismi fisiopatologici delle malattie	Centrati sull'insieme dei fattori che influiscono sulla salute
Cure	Affidate a specialisti che lavorano, per lo più, in modo isolato	Affidate a professionisti che lavorano in team e si scambiano informazioni
Decisioni	Stabilite da procedure e protocolli standardizzati	Personalizzate, mediate dalle conoscenze scientifiche e dal contesto di riferimento
Risultati	Dipendono da relazioni lineari di causa-effetto, statiche, isolate, ripetibili e riproducibili	Dipendono da sistemi dinamici, instabili, interconnessi, multidimensionali, aperti al cambiamento
Conclusioni	Analisi quantitative centrate sulla media, perseguono l'omologazione	Analisi qualitative che tengono conto della varianza, valorizzano la diversità
Salute	Completo stato di benessere, fisico, psichico e sociale	Capacità dell'individuo di adattarsi all'ambiente fisico e sociale



Scorrendo le pagine di questo interessante libro ho ritrovato molti aspetti che hanno caratterizzato la visione “olistica”, che sta alla base dell’assistenza alla fibrosi cistica. La scommessa per l’organizzazione assistenziale del suo futuro sarà quella di inserire il centro specialistico con le sue articolazioni in una “rete” che comprenda il territorio ed il domicilio della persona con fibrosi cistica. Già ora è dal territorio che si avvia la diagnosi di malattia con lo screening neonatale. Al territorio con le sue articolazioni, al PLS e al MMG, bisognerà riportare i contenuti della complessità di una malattia con i suoi molteplici bisogni, le aspettative di inserimento sociale, di assistenza domiciliare, di sviluppo e sostegno alla ricerca scientifica. Ci auguriamo che il PNRR sappia e possa investire adeguatamente in questa “rivoluzione” dello sguardo alla salute, rompendo l’isolamento sia degli specialisti che del territorio.

Il libro, nel suo ultimo capitolo, fa riferimento al “*Libro Azzurro per la riforma per le Cure Primarie in Italia*”, promosso dalla “*Campagna Primary Health Care Now or Never*” e prodotto attraverso un percorso di scrittura collettiva di professionisti della salute e cittadini, che parte dalla precisa convinzione che “...per riformare le Cure Primarie è prima necessario sviluppare un immaginario condiviso...”. Il Libro Azzurro si configura come una proposta complessiva, articolata in sette linee di sviluppo tra loro strettamente connesse: i) Territorializzare le Cure Primarie; ii) Partecipazione della Comunità; iii) Governance e coordinamento: politiche adattive ed educazione permanente; iv) Potenziare il Distretto Sociale e Sanitario; v) Dalla Casa della Salute alla Casa della Comunità; vi) Domiciliarità e Cure Intermedie; vii) Formazione e ricerca in Cure Primarie. A partire da una prima versione (*Libro Azzurro per la riforma per le Cure Primarie in Italia* – https://2018phc.files.wordpress.com/2021/09/libroazzurro_1v.pdf), il Libro Azzurro resta aperto al dialogo e alla costruzione collaborativa, continuando a raccogliere i contributi di associazioni, gruppi di lavoro, tutti coloro che desiderino partecipare a questo progetto che vuole essere, quanto più possibile, condiviso e motore di cambiamento (“Verso il Libro Azzurro. Un manifesto aperto per la riforma delle Cure Primarie in Italia – https://2018phc.files.wordpress.com/2020/09/manifesto_libro_azzurro.pdf). Potrebbe essere molto utile che una riflessione all’interno della comunità italiana della fibrosi cistica potesse dare un contributo a questa scrittura collettiva.

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



È scomparso il Prof. Giorgio Berton, direttore scientifico della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica



È scomparso il 1° Dicembre 2021, a seguito di una grave malattia, il professore Giorgio Berton, direttore scientifico di Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica.

Laureato in medicina all’Università di Trieste, la sua attività di ricerca si è concentrata sullo studio delle difese immunitarie innate, sui meccanismi molecolari legati all’infiammazione e su nuove strategie per regolare le reazioni infiammatorie di alcune malattie. Per questi suoi contributi alla ricerca è entrato nel novero dei Top Italian Scientists. Nel 1994 è diventato Professore Ordinario di Patologia generale e Patologia clinica presso l’Università di Verona.

La sua attività di ricercatore e accademico è sempre stata molto legata anche al mondo della fibrosi cistica: agli inizi degli anni Ottanta come direttore del Laboratorio di Patologia Molecolare del Centro FC di Verona, poi come componente e infine presidente del Comitato di Consulenza Scientifica della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica fino alla sua carica di Direttore scientifico della stessa dall’inizio di quest’anno. In questi mesi ha contribuito a rinnovare

l’organizzazione interna della direzione scientifica e offerto stimoli innovativi e strategici per la ricerca sulla fibrosi cistica. È stato motivante e piacevole lavorare con lui perchè con semplicità e naturalezza è riuscito a far comprendere le priorità e le necessità essenziali, responsabilizzando colleghi e collaboratori e facendoli sentire parte integrante e importante del rinnovamento. Troppo breve la sua direzione, ma illuminante per gli sviluppi futuri di FFC e della ricerca per la fibrosi cistica.

Il Comitato Scientifico della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica



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. Occorre peraltro osservare che c'è poco slancio nell'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.

Gastroenterologia: un impegno crescente in età adulta

1. Quali sono le principali difficoltà che si incontrano nella gestione gastroenterologica di un paziente adulto con FC?

Le difficoltà nella gestione gastroenterologica di un paziente adulto con FC risultano essere molteplici. Dapprima, il gastroenterologo ha più difficoltà nel riuscire a seguire regolarmente i pazienti dato che in genere le complicanze gastroenterologiche vengono meno attenzionate sia dai pazienti che dagli altri specialisti a cui gli stessi sono affidati rispetto a quelle pneumologiche, dato che quest'ultime impattano sulla qualità di vita in maniera maggiore. Inoltre, la gestione gastroenterologica dei pazienti con FC necessita di un approccio "su misura" che tenga conto della severità della malattia, delle sue molteplici manifestazioni e delle complicanze specifiche della FC nella vita adulta. La gestione di queste ultime non è ancora pienamente condivisa in quanto osservate solo recentemente grazie al miglioramento della sopravvivenza dei pazienti. Gastroenterologi esperti nel trattamento di questa malattia sono figure di grande utilità nella gestione del paziente adulto con FC. Infine, anche l'aspetto logistico assume notevole importanza. La gestione delle cronicità in reparti che tendono ad essere maggiormente tarati su un turnover rapido dei ricoveri risulta poco adatto alle necessità dei malati di fibrosi cistica.

2. Quali sono i farmaci più utilizzati dal punto di vista gastroenterologico in FC?

Le terapie maggiormente utilizzate dal Gastroenterologo

riflettono le principali manifestazioni gastrointestinali, pancreatiche ed epatologiche associate alla Fibrosi Cistica. In particolare, alla luce dell'alta prevalenza della Malattia da Reflusso Gastroesofageo che coinvolge in media almeno la metà dei pazienti con FC, inibitori di pompa protonica e dispositivi medici di barriera trovano un largo utilizzo. L'integrazione di enzimi pancreatici volti a prevenire malassorbimento da insufficienza pancreatica è spesso proposta ai pazienti. Seppur meno frequente e ancora dibattuta in letteratura anche l'assunzione di Acido Ursodesossicolico può essere consigliata ai pazienti con epatopatia correlata alla FC. Lassativi e ammorbidenti delle feci sono in genere proposti per trattare la stipsi spesso presente. Infine, il ruolo benefico dei probiotici ed eubiotici nella infiammazione intestinale da FC e nella ricostituzione del normale microbioma trova sempre più conferme nella letteratura scientifica.

3. In una popolazione che sta invecchiando velocemente come quella dei pazienti FC, cosa dobbiamo aspettarci per il futuro?

Al momento le evidenze in merito si stanno accumulando di anno in anno. Negli adulti si osserva sia un aumento di manifestazioni gastroenterologiche già presenti nei pazienti pediatrici come la Sindrome da ostruzione intestinale distale sia un incremento di quadri neoplastici gastrointestinali in genere poco frequenti nei minori. Gli adulti con CF hanno un rischio 6/7 volte maggiore di sviluppare neoplasie gastrointestinali, delle vie biliari e pancreatiche rispetto alla popolazione generale. Dato che l'aspettativa di vita è in aumento, è opportuno aspettarsi l'istituzione di programmi di screening specifici. Ad esempio, al momento in letteratura è stato proposto uno screening con colonscopia per il cancro coloretale a 40 anni, da eseguirsi a 30 anni in caso



di pregresso trapianto polmonare per i rischi associati alla terapia immunosoppressiva.

Manuele Furnari, Gastroenterologia, Università degli Studi di Genova
(manuelefurnari@gmail.com)

Colecistectomia in seguito all'introduzione di triplice terapia modulatrice: un'occasione di riflessione e confronto

È ormai noto che i pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) presentino un aumentato rischio di anomalie della colecisti e delle vie biliari rispetto alla popolazione generale, anche se non è attualmente ben definito un dato certo circa l'incidenza di queste manifestazioni [1-3]. L'introduzione dei nuovi farmaci modulatori della proteina CFTR, tuttavia, potrebbe aumentarne la prevalenza. Dalla recente approvazione di elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI), sono infatti stati descritti casi di rialzo dei livelli di bilirubina totale e alcuni rari episodi di peggioramento della stasi biliare e della patologia colecistica, in corso di assunzione della terapia modulatrice del CFTR [4].

Il caso riportato di seguito riguarda una paziente di 45 anni affetta da fibrosi cistica, diagnosticata all'età di 10 anni sulla base del test del sudore (Cloro 209 mEq/L) e dell'analisi genetica (presenza in eterozigosi della mutazione F508del e L1077P). La paziente presenta un importante coinvolgimento gastrointestinale di malattia, caratterizzato da epatopatia cronica con ipertensione portale condizionante ipersplenismo ed episodi di ematemesi recidivanti, causati dalla presenza di varici esofagee (Child-Pugh di grado B). Per tale motivo, all'età di 19 anni è stata confezionato uno shunt porto-sistemico trans-giugulare (TIPS), con netto miglioramento clinico. Alla luce dell'interessamento epatico, la paziente è stata valutata per un eventuale inserimento in lista di trapianto di fegato, non finalizzato per la successiva stabilizzazione del quadro. La paziente presenta inoltre insufficienza pancreatica esocrina ed endocrina, in terapia sostitutiva con pancreaticolipasi ed insulina, rispettivamente. Dal punto di vista respiratorio, il quadro si caratterizza per bronchiectasie diffuse bilateralmente e infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, associato a sindrome ostruttiva di grado grave (valori di FEV1 stabilmente intorno a 40-45%), con compromissione degli scambi respiratori da sforzo e fabbisogno di ossigenoterapia durante l'allenamento.

Vista la compromissione respiratoria e la complessità del quadro clinico, la paziente è stata valutata in sede multidisciplinare e ad agosto 2021 è stata posta in terapia con ETI a basso dosaggio, una compressa al mattino. Agli esami ematochimici di screening eseguiti prima dell'inizio della terapia, gli indicatori di funzionalità epatica (aspartato-aminotransferasi e alanina-aminotransferasi) risultavano nella norma, con indici di colesterasi (bilirubina, gammaGT e fosfatasi alcalina) lievemente aumentati, ma stabili rispetto ai livelli registrati nel corso dei precedenti controlli.

Dopo quattro giorni dall'inizio della terapia modulatrice, la paziente sviluppava addominalgia in ipocondrio destro, con

segno di Murphy positivo, ittero con feci ipocromiche e urine color marsala. All'arrivo in Pronto Soccorso, si riscontrava un importante rialzo degli indici di flogosi e di colesterasi (proteina C reattiva 11 mg/dL, bilirubina totale 11 mg/dL, di cui diretta 5.51 mg/dL), in assenza di alterazioni del profilo di necrosi epatica. La paziente eseguiva quindi un'ecografia dell'addome, con evidenza di colecisti a pareti marcatamente ispessite, repleta di sludge biliare associato a formazioni microlitiasiche, in presenza di edema peri-colecistico. Si approfondiva con TC addome, che confermava la sovradistensione colecistica e l'iperemia della parete, con presenza di sludge biliare in corrispondenza del quale la mucosa colecistica risultava assottigliata; ed RMN addome, che evidenziava la presenza di raccolte pericolecistiche localizzate in sede intraepatica e compatibili con ascessi in esiti di perforazione della colecisti. Si concludeva pertanto per colecistite acuta e si contattavano i chirurghi d'urgenza, i quali ponevano indicazione ad osservazione clinica e trattamento conservativo.

La paziente veniva pertanto ricoverata e sottoposta a terapia antibiotica endovenosa con piperacillina/tazobactam e tobramicina, con miglioramento del quadro clinico e laboratoristico. Si dimetteva quindi la paziente con indicazione ad intervento di colecistectomia laparotomica in elezione. La procedura veniva eseguita a un mese di distanza dall'evento acuto, in assenza di complicanze. Dopo un ulteriore mese di osservazione e lenta reintroduzione di dieta lipidica, la paziente riprendeva l'assunzione di ETI a dosaggio ridotto, una compressa a giorni alterni, sotto stretto monitoraggio clinico e laboratoristico, in assenza di recrudescenza del dolore addominale o peggioramento degli indici di colesterasi.

L'esperienza appena riportata è un buon esempio di come lo scenario del trattamento della fibrosi cistica sia destinato a modificarsi nel corso dei prossimi anni. Occorre dunque mettere in atto nuovi percorsi di diagnosi e cura pensati per la popolazione, sempre più ampia, di pazienti in terapia con i nuovi modulatori della proteina CFTR. Questo allo scopo di fare fronte alle esigenze di pazienti adulti che, grazie agli avanzamenti nella terapia sintomatica e ancora di più alla recente introduzione delle terapie modulatrici, hanno visto crescere di molto la loro aspettativa di vita rispetto anche a solo pochi anni fa.

Bisogna confrontarsi in questo caso con pazienti con problematiche decisamente complesse, in cui l'esposizione ai difetti di base può perdurare decenni, comportando dunque complicanze d'organo clinicamente più rilevanti e un maggior rischio di eventi avversi gravi in corso di terapia.

L'episodio appena descritto mette in evidenza come in alcuni casi particolarmente delicati possa essere utile un approccio multidisciplinare e individualizzato sul paziente, eventualmente anche sotto stretto monitoraggio in regime di ricovero, al fine di valutare precocemente possibili complicanze che possano pregiudicare la tolleranza alla terapia e comportare quindi una limitazione al suo utilizzo.

Il singolo episodio risulta utile anche nel prendere coscienza del fatto che all'aumentare del numero di paziente posti in trattamento è verosimile aspettarsi un incremento dell'incidenza e della tipologia di eventi avversi, in quanto l'utilizzo in *real life* può evidenziare ulteriori effetti indesiderati, magari solo marginalmente riscontrati nel corso dei trial clinici, eseguiti su una popolazione più omogenea.

Tutto ciò è ben lungi dall'essere un compito semplice se si considera che non tutti i meccanismi d'azione della terapia



modulatrice sono attualmente noti e che alcune manifestazioni d'organo della malattia stessa, come nel caso dell'interessamento epatico e biliare, non sono ben caratterizzate.

Per questo risulta particolarmente importante continuare a definire il profilo di sicurezza dei nuovi modulatori della proteina CFTR nell'utilizzo in *real life* ed a lungo termine in pazienti che, come già detto, presentano condizioni cliniche non sempre di facile inquadramento, spesso rese complesse dall'esposizione prolungata a fattori di rischio e al difetto genetico alla base: il caso della paziente con epatopatia cronica FC-relata che va incontro a problematiche colestatiche in seguito all'assunzione di ETI è un esempio emblematico in tal senso.

Ivan Barone, Martina Contarini, CRR Fibrosi Cistica dell'Adulto, Milano
(ivan.barone@unimi.it) (martina.contarini@policlinico.mi.it)

CENTRI A CONFRONTO

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



Valutazione comparativa dello stato nutrizionale mediante lo Z-score del BMI e dell'altezza nella popolazione con Fibrosi Cistica con insufficienza del pancreas di età compresa tra 6 e 18 anni. Confronto fra centri attraverso i dati del Registro Italiano fibrosi cistica

INTRODUZIONE

Questo articolo, frutto della collaborazione fra il Registro Italiano FC (RIFC) e la rivista Orizzonti FC, prosegue sulla scia del confronto tra centri iniziato nel numero 2-2021 concentrandosi, questa volta, sullo stato nutrizionale.

Nei numeri 2 e 3 di Orizzonti (2019) e 1 e 3 (2020), sette Centri FC (Torino, Verona, Cesena, Roma HBG, Napoli, Messina e Palermo) avevano presentato l'analisi di alcune misure di esito e di processo relative alla malattia polmonare nella popolazione pediatrica (6-18 anni). Nel numero 2 del 2021 abbiamo confrontato i dati relativi alla funzione polmonare degli anni 2016-19 ed i dati della prescrizione di dornase alfa e dei modulatori di CFTR in questi sette Centri, confrontandoli tra di loro e rispetto alla media dei restanti 22 Centri italiani. L'analisi dei risultati descritti nell'articolo ha evidenziato una marcata differenza fra i centri, sia nel valore dell'indicatore ppFEV1 mediano, che nella frequenza di utilizzo del dornase alfa. L'obiettivo del nostro studio è quello di estendere il confronto dei dati, nei pazienti FC seguiti nei Centri italiani, rispetto agli outcomes nutrizionali collezionati nel RIFC.

METODOLOGIA

Abbiamo deciso di selezionare i dati del RIFC dell'ultimo anno disponibile, il 2020, per soggetti di età 6-18 anni con diagnosi di FC con insufficienza pancreatica (genotipo severo by proxy). Per la valutazione dello stato nutrizionale sono stati utilizzati indicatori come lo Z-score del BMI/età e lo Z-score dell'altezza/età. Per lo stesso anno in esame, inoltre, sono stati raccolti i dati delle variabili che correlano con lo stato nutrizionale (età alla diagnosi, diagnosi per screening neonatale, diabete, ileo da meconio, assunzione di enzimi pancreatici). Considerato l'esteso, ma ancora disomogeneo utilizzo di modulatori nell'anno in esame, abbiamo deciso di escludere dall'analisi, i pazienti trattati con modulatori della CFTR allo scopo di evitare un effetto confondente nella valutazione comparativa della performance dei Centri.

Sono state valutate due distinte popolazioni: la prima costituita da pazienti di età 6-11 anni e $\geq 12-18$ anni seguiti in sette centri (Centro 1-7) e la seconda con i pazienti dei rimanenti 22 centri FC che inviano dati al RIFC.

I dati vengono presentati come valore mediano e range min-max per gli indicatori BMI Z-score, altezza Z-score e l'età alla diagnosi mentre, per le altre variabili descritte, viene indicata la prevalenza.

Come avvenuto nello studio precedente i sette centri analizzati sono stati anonimizzati ed identificati con un numero progressivo. Per agevolare un eventuale confronto trasversale, segnaliamo che i codici assegnati sono gli stessi del precedente articolo

RISULTATI

ETA' 6-12 ANNI

BMI Z-score

Nella Tabella I è riportato il confronto della mediana del BMI Z-score nella classe di età 6-11 anni e $\geq 12-18$ anni nei sette Centri oggetto dell'analisi rispetto ai restanti 22 Centri FC. Sono rappresentati i valori mediani e il range min-max del BMI Z-score,

riferito al 2020. I Centri 1, 2, 3 e 4 seguono una casistica di pazienti meno numerosa rispetto ai Centri 5, 6 e 7. I valori mediani di BMI Z-score nei Centri in esame spaziano da un minimo di -0.71 (corrispondente al 24° centile del BMI) del Centro 4, ad un massimo di -0.02 (49° centile) del Centro 3; la mediana nazionale, invece, mostra un valore di Z-score di -0.08 (46° centile). In quattro dei sette centri abbiamo osservato un valore uguale o superiore a -0.16 (43° centile). Solo il Centro 4 ha riportato un valore mediano significativamente più basso rispetto alla media nazionale (Z-score -0.71, 23° centile). L'analisi degli intervalli di confidenza, inoltre, ha permesso di osservare che in quattro Centri su sette, e nella media dei restanti 22 centri italiani, i valori di BMI Z-score del 95% dei pazienti in questa fascia d'età si distribuiscono al di sopra del 25° centile (pari a Z-score di -0.65).

Vedi Fig. 1 per la rappresentazione grafica della distribuzione dei dati. La Tabella 4 mostra la proporzione di pazienti con BMI <15° percentile rispetto al totale per ciascun centro e l'analisi delle differenze tra centri che mostra che il centro 2 ed il centro 5 presentano una proporzione significativamente più bassa rispetto agli altri mentre il centro 4 mostra un numero significativamente maggiore di bambini con malnutrizione severa.

Centre	Age Classes: 6 -11 years	Age Classes: 12 -18 years
	BMI z-score Median (min to max) (95%CI) n	BMI z-score Median (min to max) (95%CI) n
1	-0.16 (-2.05 to 2.01) (-0.65 to 0.28) n = 23	-0.97 (-2.54 to 0.25) (-1.94 to -0.13) n = 15
2	-0.10 (-1.41 to 2.00) (-0.70 to 0.39) n = 19	-0.31 (-1.63 to 1.44) (-0.94 to 0.74) n = 14
3	-0.02 (-2.45 to 1.40) (-0.66 to 0.32) n = 22	-0.03 (-2.50 to 1.61) (-0.66 to 0.45) n = 21
4	-0.71 (-3.92 to 0.55) (-1.87 to 0.10) n = 17	-0.04 (-1.71 to 1.68) (-1.42 to 1.44) n = 14
5	-0.16 (-1.61 to 1.81) (-0.48 to 0.09) n = 29	-0.16 (-1.83 to 1.54) (-0.86 to 0.32) n = 32
6	-0.24 (-1.95 to 1.44) (-0.49 to 0.24) n = 35	-0.14 (-2.86 to 1.20) (-0.58 to 0.27) n = 23
7	-0.19 (-2.75 to 1.79) (-0.48 to 0.03) n = 68	-0.45 (-3.46 to 1.20) (-0.76 to -0.11) n = 48
Others	-0.08 (-4.41 to 2.32) (-0.19 to 0.13) n = 262	-0.28 (-4.23 to 2.04) (-0.40 to -0.12) n = 205

Tabella 1 – BMI z-score nelle due classi di età nell'anno 2020: sono indicati i valori dei 7 Centri rispetto agli altri 22 ("Others")

Age Classes: 6 -11 years:

1 vs. Others, $p = 0.89$; 2 vs. Others, $p = 0.84$; 3 vs. Others, $p = 0.61$;
4 vs. Others, $p = 0.05$; 5 vs. Others, $p = 0.60$; 6 vs. Others, $p = 0.67$;
7 vs. Others, $p = 0.25$

Age Classes: 12 -18 years:

1 vs. Others, $p = 0.04$; 2 vs. Others, $p = 0.90$; 3 vs. Others, $p = 0.81$;
4 vs. Others, $p = 0.91$; 5 vs. Others, $p = 0.85$; 6 vs. Others, $p = 0.68$;
7 vs. Others, $p = 0.27$

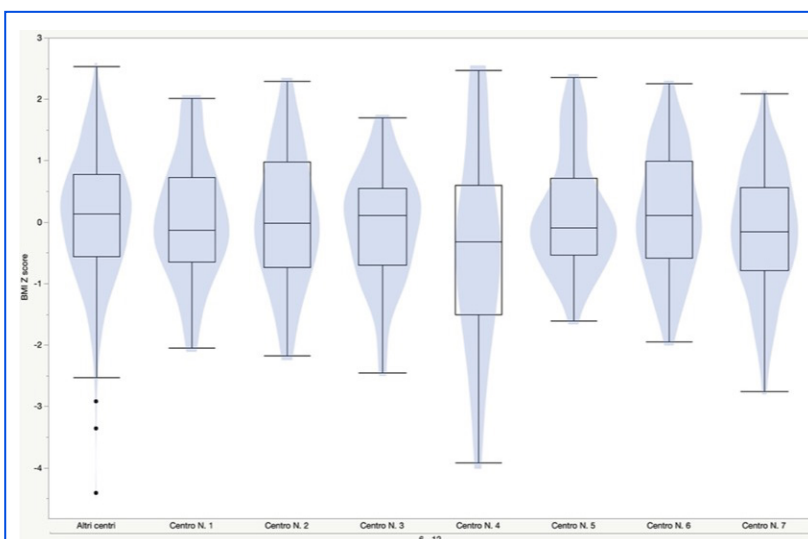


Figura 1 – Mediana e range interquartile del BMI z-score nella fascia di età 6-12 anni nei 7 Centri e nei rimanenti 22 (l'area grigia, il cosiddetto "violin plot", rappresenta la distribuzione dei dati: dove l'area si allarga sono presenti più dati)



Z-score altezza/età

Nella tabella 2 è rappresentato il confronto tra la mediana dello Z-score dell'altezza/età nella classe di età 6 - 11 anni e ≥ 12-18 anni, nei sette Centri analizzati e nei restanti 22 Centri FC. Anche in questo caso sono rappresentati valori mediani e range min-max riferiti all'anno 2020. I valori mediani di Z-score dell'altezza/età variano da un minimo di -0.88 (19° centile) del Centro 2 ad un massimo di 0.29 (61° centile) del Centro 4 e la mediana nazionale mostra un valore di -0.23 (41° centile). In cinque dei sette Centri si osserva un valore uguale o superiore a -0.14 (44° centile). Nessuno dei sette Centri analizzati mostra un valore mediano significativamente più basso rispetto alla media nazionale. L'analisi degli intervalli di confidenza permette di osservare che in quattro Centri su sette e nella media dei restanti 22 Centri italiani i valori di Z-score altezza/età del 95% dei pazienti in questa fascia d'età si distribuisce al di sopra del 25° centile (pari a Z-score di -0.65). Si veda la Figura 2 per la rappresentazione grafica della distribuzione dei dati.

Tabella 2 – Z-score dell'altezza nelle due classi di età nell'anno 2020: sono indicati i valori dei 7 Centri rispetto agli altri 22 ("Others")

Centre	Age Classes: 6 -11 years	Age Classes: 12 -18 years
	Height z-score Median (min to max) (95%CI) n	Height z-score Median (min to max) (95%CI) n
1	-0.11 (-3.67 to 1.20) (-0.70 to 0.23) n = 23	-0.45 (-1.53 to 2.13) (-0.90 to 0.19) n = 15
2	-0.88 (-4.31 to 1.24) (-1.02 to -0.15) n = 19	-0.65 (-2.43 to 1.16) (-1.14 to 0.72) n = 14
3	-0.14 (-2.12 to 0.97) (-0.67 to 0.70) n = 22	-1.21 (-3.59 to 1.22) (-1.49 to -0.09) n = 21
4	0.29 (-1.46 to 2.87) (-0.43 to 0.94) n = 17	-1.22 (-5.22 to 0.58) (-2.13 to -0.16) n = 14
5	0.02 (-2.08 to 1.57) (-0.33 to 0.42) n = 29	-0.19 (-2.57 to 1.62) (-0.82 to 0.31) n = 32
6	-0.62 (-2.94 to 1.44) (-1.21 to 0.04) n = 35	-0.26 (-3.33 to 1.17) (-1.08 to 0.03) n = 23
7	-0.05 (-2.81 to 1.82) (-0.30 to 0.33) n = 68	-0.46 (-1.91 to 1.68) (-0.85 to -0.05) n = 48
Others	-0.23 (-2.92 to 2.65) (-0.36 to -0.01) n = 262	-0.37 (-3.84 to 1.98) (-0.52 to -0.15) n = 205

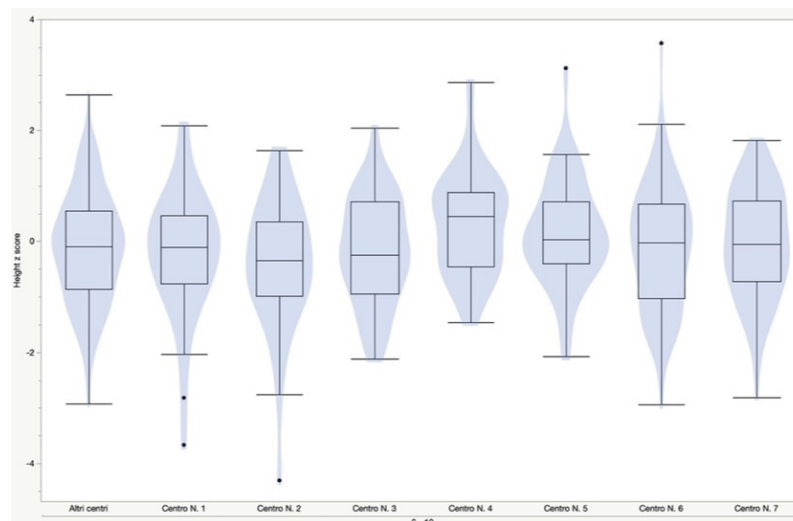
Age Classes: 6 -11 years:

1 vs. Others, p = 0.93; 2 vs. Others, p = 0.07; 3 vs. Others, p = 0.59;
4 vs. Others, p = 0.07; 5 vs. Others, p = 0.10; 6 vs. Others, p = 0.09;
7 vs. Others, p = 0.12

Age Classes: 12 -18 years:

1 vs. Others, p = 0.76; 2 vs. Others, p = 0.54; 3 vs. Others, **p = 0.04**;
4 vs. Others, **p = 0.04**; 5 vs. Others, p = 0.41; 6 vs. Others, p = 0.87;
7 vs. Others, p = 0.85

Figura 2 – Mediana e range interquartile dello z-score dell'altezza nei pazienti della fascia di età 6-12 anni nei 7 Centri e nei rimanenti 22 (l'area grigia, il cosiddetto "violin plot", rappresenta la distribuzione dei dati: dove l'area si allarga sono presenti più dati)



Altre variabili considerate

La tabella 3a mostra valore mediano e range per l'età alla diagnosi e la prevalenza delle altre variabili raccolte dal RIFC (diagnosi per screening neonatale, diabete, ileo da meconio, uso di enzimi pancreatici). La diagnosi di diabete nei bambini in questa fascia d'età è sporadica, sia nei sette Centri in analisi che nei restanti Centri italiani. L'età mediana alla diagnosi è di 0.1 anni in tutti i Centri tranne nel Centro 3 dove è 0.4 anni. La prevalenza di ileo da meconio varia da 8.7% del Centro 1 al 17.7% del Centro 7. La diagnosi è avvenuta per screening neonatale in più del 95% dei pazienti in quattro centri su sette e nella media nazionale. Il 100% dei pazienti è trattato con enzimi pancreatici.

	Centre 1	Centre 2	Centre 3	Centre 4	Centre 5	Centre 6	Centre 7	Others
Age at diagnosis* (years)	0.15 (0.00 to 6.78) (0.12 to 0.21)	0.08 (0.00 to 4.23) (0.06 to 0.16)	0.40 (0.05 to 6.49) (0.21 to 0.71)	0.13 (0.07 to 6.81) (0.09 to 0.42)	0.12 (0.00 to 3.74) (0.08 to 0.38)	0.16 (0.10 to 8.47) (0.15 to 0.19)	0.07 (0.00 to 2.75) (0.06 to 0.08)	0.10 (0.00 to 6.37) (0.08 to 0.11)
Neonatal screening (N, %)	21/22 (95.5)	15/19 (78.9)	7/7 (100.0)	13/16 (81.2)	15/18 (83.3)	32/32 (100.0)	60/63 (95.2)	186/191 (97.4)
Meconium ileus (N, %)	2/23 (8.7)	2/19 (10.5)	4/22 (16.2)	2/17 (11.8)	4/29 (13.8)	5/35 (14.3)	12/68 (17.7)	35/262 (13.1)
Pancreatic enzymes (N, %)	23/23 (100.0)	19/19 (100.0)	22/22 (100.0)	17/17 (100.0)	29/29 (100.0)	35/35 (100.0)	68/68 (100.0)	262/262 (100.0)
Diabetes (N, %)	0/23 (0.0)	0/19 (0.0)	2/20 (10.0)	0/15 (0.0)	0/29 (0.0)	0/35 (0.0)	1/68 (1.5)	1/256 (0.4)

*: data showed as median (min to max) and (95% CI)

Tabella 3a – Età alla diagnosi e prevalenza di screening neonatale, ileo da meconio, assunzione di enzimi pancreatici e diabete nei bambini della fascia di età 6-12 anni: confronti tra i Centri

FASCIA D'ETA' 12-18 ANNI**BMI Z-score**

I valori mediani di BMI Z-score dei pazienti nella fascia di età $\geq 12-18$ anni nei Centri in esame (v. Tabella 1) spaziano da un minimo di -0.97 (corrispondente al 16° centile del BMI) del Centro 1 ad un massimo di -0.03 (49° centile) del Centro 3 e la mediana nazionale mostra il valore di Z-score di -0.28 (39° centile). In quattro dei sette centri si osserva un valore uguale o superiore a -0.16 (43° centile). Solo il Centro 1 riporta un valore mediano significativamente più basso rispetto alla media nazionale (Z-score -0.97, 16° centile). L'analisi degli intervalli di confidenza permette di osservare che in due Centri su sette, e nella media dei restanti 22 centri italiani, i valori di BMI Z-score del 95% dei pazienti in questa fascia d'età si distribuiscono al di sopra del 25° centile (pari a Z-score di -0.65). Si veda la Figura 3 per la rappresentazione grafica della distribuzione dei dati.

La Tabella 4 mostra la proporzione di pazienti con BMI <15° percentile rispetto al totale per ciascun centro e l'analisi delle differenze tra centri che, in questo caso, non mette in evidenza differenze significative.

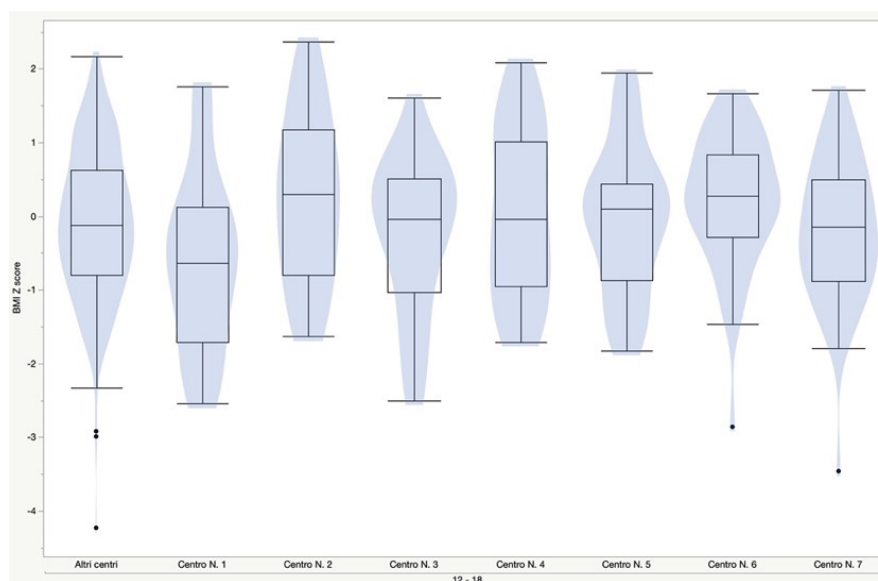


Figura 3 – Mediana e range interquartile del BMI z-score nella fascia di età 12-18 anni nei 7 Centri e nei rimanenti 22 (l'area grigia, il cosiddetto "violin plot", rappresenta la distribuzione dei dati: dove l'area si allarga sono presenti più dati)



Tabella 4 – Proporzione dei pazienti con BMI inferiore al 15° percentile: confronti tra i Centri

Centre	Age Classes: 6-11 years	Age Classes: 12-18 years
	BMI z score < 15° pctl n/N(%)	BMI z score < 15° pctl n/N(%)
1	3/23 (13.04)	6/15 (40.00)
2	1/19 (5.26)	3/14 (21.43)
3	3/22 (13.64)	5/21 (23.81)
4	6/17 (35.29)	4/14 (28.57)
5	2/29 (6.90)	8/32 (25.00)
6	6/35 (17.14)	4/23 (17.39)
7	12/68 (17.65)	11/48 (22.92)
Others	38/262 (14.50)	37/205 (18.05)

Age Classes: 6-11 years

1 vs. (2, 3, 4, 5, 6, 7, Others):
p = 0.61, 1.00, 0.13, 0.64, 1.00, 0.75, 1.00
2 vs. (3, 4, 5, 6, 7, Others):
p = 0.69, 0.04, 1.00, 0.40, 0.28, 0.49
3 vs. (4, 5, 6, 7, Others):
p = 0.14, 0.64, 1.00, 1.00, 1.00
4 vs. (5, 6, 7, Others):
p = 0.04, 0.17, 0.18, 0.03
5 vs. (6, 7, Others):
p = 0.27, 0.21, 0.39
6 vs. (7, Others):
p = 1.00, 0.62
7 vs. Others:
p = 0.56

Age Classes: 12-18 years

1 vs. (2, 3, 4, 5, 6, 7, Others):
p = 0.43, 0.46, 0.70, 0.32, 0.15, 0.20, 0.08
2 vs. (3, 4, 5, 6, 7, Others):
p = 1.00, 1.00, 1.00, 1.00, 1.00, 0.72
3 vs. (4, 5, 6, 7, Others):
p = 1.00, 1.00, 0.71, 1.00, 0.56
4 vs. (5, 6, 7, Others):
p = 1.00, 0.44, 0.73, 0.30
5 vs. (6, 7, Others):
p = 0.74, 1.00, 0.34
6 vs. (7, Others):
p = 0.76, 1.00
7 vs. Others:
p = 0.42

Z-score altezza/età

I valori mediani di Z-score dell'altezza/età nella fascia di età ≥ 12-18 anni nei Centri in esame (v. Tabella 2) variano da un minimo di -1.22 (11° centile) del Centro 4 ad un massimo di -0.19 (42° centile) del Centro 5 e la mediana nazionale mostra un valore di -0.37 (35° centile). In quattro dei sette Centri si osserva un valore uguale o superiore a -0.65 (25° centile). Il Centro 4 ed il Centro 3 mostrano un valore mediano significativamente più basso rispetto alla media nazionale. L'analisi degli intervalli di confidenza permette di osservare che in tre Centri su sette e nella media dei restanti 22 Centri italiani, i valori di Z-score altezza/età del 95% dei pazienti in questa fascia d'età si distribuiscono al di sopra del 20° centile (pari a Z-score di -0.65). Si veda la Figura 4 per la rappresentazione grafica della distribuzione dei dati.

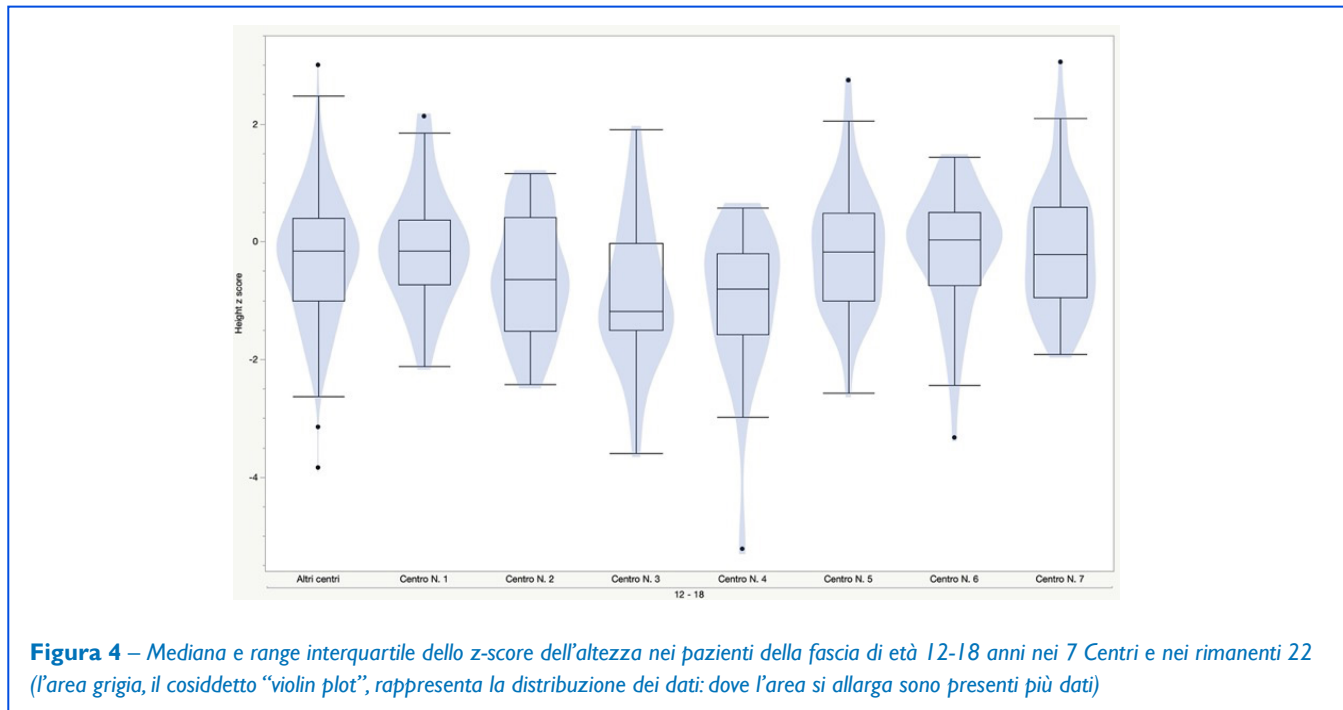


Figura 4 – Mediana e range interquartile dello z-score dell'altezza nei pazienti della fascia di età 12-18 anni nei 7 Centri e nei rimanenti 22 (l'area grigia, il cosiddetto "violin plot", rappresenta la distribuzione dei dati: dove l'area si allarga sono presenti più dati)

Altre variabili considerate

La tabella 3b mostra il valore mediano ed il range per l'età alla diagnosi e la prevalenza delle altre variabili raccolte dal RIFC (diagnosi per screening neonatale, diabete, ileo da meconio, uso di enzimi pancreatici). La diagnosi di diabete nei bambini in questa fascia d'età varia dallo 0% del Centro 2 al 57% del Centro 3. L'età mediana alla diagnosi è di 0.1 anni in tutti i centri tranne nel Centro 3 dove è 0.4 anni, come nella fascia 6-11 anni. La prevalenza di ileo da meconio varia da 6.3% del Centro 5 al 21.4% del Centro 2. La diagnosi è avvenuta per screening neonatale in più del

90% dei pazienti in quattro centri su sette e nella media nazionale. Il 100% dei pazienti è trattato con enzimi pancreatici.

	Centre 1	Centre 2	Centre 3	Centre 4	Centre 5	Centre 6	Centre 7	Others
Age at diagnosis* (years)	0.18 (0.01 to 4.83) (0.04 to 0.22)	0.09 (0.01 to 1.8) (0.08 to 0.13)	0.41 (0.15 to 5.95) (0.23 to 0.68)	0.16 (0.04 to 10.13) (0.08 to 3.64)	0.14 (0.00 to 7.72) (0.08 to 0.41)	0.18 (0.03 to 1.00) (0.16 to 0.22)	0.07 (0.00 to 6.13) (0.06 to 0.08)	0.15 (0.00 to 15.19) (0.12 to 0.17)
Neonatal screening (N, %)	7/14 (50.0)	11/14 (78.6)	1/21 (4.8)	10/11 (90.9)	17/18 (94.4)	18/18 (100.0)	38/43 (88.4)	141/145 (97.2)
Meconium ileus (N, %)	1/15 (6.7)	3/14 (21.4)	1/21 (4.8)	2/14 (14.3)	2/32 (6.3)	4/23 (17.4)	7/48 (14.6)	24/205 (11.8)
Pancreatic enzymes (N, %)	15/15 (100.0)	14/14 (100.0)	21/21 (100.0)	14/14 (100.0)	32/32 (100.0)	18/18 (100.0)	48/48 (100.0)	205/205 (100.0)
Diabetes (N, %)	3/15 (20.0)	0/14 (0.0)	12/21 (57.1)	2/14 (14.3)	8/32 (25.0)	6/23 (26.1)	3/48 (6.25)	20/203 (9.9)

*: data showed as median (min to max) and (95% CI)

Tabella 3b – Età alla diagnosi e prevalenza di screening neonatale, ileo da meconio, assunzione di enzimi pancreatici e diabete nei bambini della fascia di età 12-18 anni: confronti tra i Centri

DISCUSSIONE

L'obiettivo di questo articolo è quello di paragonare lo stato nutrizionale dei pazienti italiani affetti da fibrosi cistica nella fascia d'età 6-18 anni sulla base dei dati estratti dal RIFC per l'anno 2020. La scelta di escludere dall'analisi i pazienti con insufficienza pancreatica e che assumono farmaci modulatori è motivata dalla volontà di ottenere la maggiore omogeneità possibile nelle casistiche, allo scopo di valutare la performance dei centri al netto di possibili fattori confondenti. Nel complesso, lo stato nutrizionale delle persone con fibrosi cistica tra 6 e 18 anni in Italia, può essere definito soddisfacente sulla base di quest'analisi. Nella fascia 6-11 anni i centri analizzati e la mediana nazionale sono molto vicini al BMI Z-score di 0, corrispondente al 50° percentile del BMI raccomandato dalla Cystic Fibrosis Foundation, ad eccezione del centro 4 che mostra una mediana del percentile del BMI al 17° percentile. Nella fascia d'età ≥ 12-18 anni, invece, si osserva globalmente una maggiore difficoltà a mantenere gli outcomes nutrizionali sia per il BMI che per l'altezza, probabilmente per effetto della progressione della malattia. Da segnalare anche lo stunting, che si osserva maggiormente nei centri 3 e 4, in quanto predittore indipendente di mortalità.

Certamente alcuni fattori limitanti di queste analisi vanno tenuti in considerazione: in primis la bassa numerosità campionaria nonché il possibile ruolo di fattori regionali come il target genetico, nel caso dell'altezza. Inoltre, alcune possibili differenze tra Centri nella gestione dello stato nutrizionale (ricorso alla nutrizione enterale, uso di integratori, numero di valutazioni del nutrizionista) non sono variabili presenti nel RIFC e pertanto non è stato possibile includerle nell'analisi. La prevalenza di pazienti diagnosticati per screening neonatale è stata riportata in considerazione del noto vantaggio dello screening sugli outcomes nutrizionali. Il dato appare omogeneo in cinque centri su sette rispetto alla media nazionale, ad eccezione dei centri 1 e 3 in cui si osserva una prevalenza inferiore di pazienti diagnosticati per screening tra gli adolescenti. Tale dato, che ovviamente non deriva dalla performance dei Centri quanto dalla disomogeneità della capillarità e dei protocolli di screening nazionali, potrebbe rendere conto della performance meno brillante osservata sull'altezza nei centri in questione.

Abbiamo inoltre raccolto i dati circa la prevalenza di diabete (CFRD), considerato il suo possibile impatto sugli outcomes nutrizionali, riscontrando dati piuttosto disomogenei: nella fascia d'età 6-11 la diagnosi di CFRD appare rara ma, la nostra analisi, che comprende in questa fascia molti pazienti al di sotto dei 10 anni, età a partire dalla quale il test da carico è raccomandato, non permette di valutare con precisione la performance dei centri nel diagnosticare questa complicanza. Nella fascia d'età ≥ 12-18 invece, in cui la prevalenza di CFRD dovrebbe oscillare tra il 15 ed il 50%, in due centri su sette, nonché nella media nazionale, la prevalenza di diabete è ampiamente al di sotto dell'atteso, a rappresentare probabilmente una attenzione submassimale all'esecuzione annuale del relativo test diagnostico. La situazione del Centro 3, in cui si osserva un numero di pazienti con CFRD notevolmente maggiore merita una riflessione a parte: la variabile "CFRD", infatti, viene calcolata in base all'uso quotidiano di insulina piuttosto che dall'esito della curva da carico di glucosio. È possibile, pertanto, che nel centro 3 vi sia una maggiore sensibilità al trattamento insulinico anche dei pazienti con IGT. Infine, nell'analisi di questi dati, sono da tenere in considerazione sia le notevoli differenze genetiche, non solo a carico di CFTR, tra la popolazione nordamericana, dalla quale provengono i dati di letteratura, e quella italiana nonché la differenza di fattori ambientali, in prima battuta la dieta mediterranea.

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

SAPER FARE

SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli



Cari lettori vi introduco brevemente il terzo ed ultimo articolo in questa rubrica di Orizzonti FC a cura del Gruppo Professionale Genetisti SIFC.

Come per i precedenti articoli, anche i contenuti del presente articolo sono tratti dalla Consensus sulla Genetica, pubblicata nel 2019 (www.sifc.it): si tratta di un aggiornamento del precedente “Modelli di analisi genetica per la fibrosi cistica” pubblicato nel 2005.

In questo numero verranno illustrati i requisiti minimi di un referto di analisi genetica e viene anche allegato un format utile ai laboratori per poter adattare il loro modello di referto in uso.

La fase post-analitica di un test di laboratorio è molto delicata dovendo spiegare contenuti anche molto tecnici ai clinici, nonché ai pazienti/probandi che si sono sottoposti al test. Importante quindi presentare un modello chiaro ed utilizzare un linguaggio comprensibile per commentare i risultati del test. Il referto deve altresì essere composto da elementi imprescindibili come i dati anagrafici del paziente, le ragioni del test, le tecniche utilizzate, ovviamente i risultati del test e la relativa interpretazione, la partecipazione a programmi di controllo di qualità ed eventuali certificazioni del laboratorio, le firme di convalida dei risultati, ecc.

Questo articolo è curato dal Coordinatore del Gruppo Professionale Genetisti SIFC, il Dr.

ANALISI GENETICA IN FIBROSI CISTICA 3° PARTE: IL REFERTO

Nel precedente articolo è stata descritta nel dettaglio l'applicazione pratica delle strategie di ricerca mutazionale applicate alla Fibrosi cistica. In questo documento, riassumendo quanto proposto nella “Consensus 2019” [1] dal gruppo dei Genetisti della SIFC, verranno invece messe in evidenza le caratteristiche specifiche del referto.

La refertazione rappresenta una delle ultime fasi di un processo articolato, che possiamo riassumere con il termine di “Test Genetico”, che origina dal prelievo di materiale biologico per approdare alla consulenza genetica. Il referto quindi permette di raccogliere ed elaborare la “summa” delle informazioni ottenute nelle fasi precedenti, utili ad una corretta consulenza da parte del medico genetista e/o dello specialista che richiede il test.

Viene riportato di seguito uno schema delle informazioni che è necessario inserire in un referto:

- **Intestazione.** È necessario indicare chiaramente i riferimenti della struttura presso la quale viene eseguito il test (eventuale logo, indirizzo, riferimenti di contatto, dirigente responsabile della struttura) ed il tipo di analisi molecolare eseguita (Es: Analisi molecolare per Fibrosi Cistica) con l'eventuale indicazione del riferimento MIM della patologia (www.orpha.net).
- **Dati anagrafici del paziente.** Indicare nome e cognome, data di nascita o codice fiscale, sesso ed origine etnica del paziente analizzato. Quest'ultimo dato, alla luce di quanto descritto nei precedenti articoli [2, 5], è utile per una più corretta interpretazione dei dati ottenuti;
- **Codice identificativo.** Si associa al paziente un codice alfanumerico per una corretta ed univoca tracciabilità del materiale biologico pervenuto e/o utilizzato;
- **Cronologia.** Viene indicata la data di arrivo del campione biologico e la data di emissione del referto;
- **Clinico di riferimento.** Viene riportato il nome e l'affiliazione dello specialista inviante: medico genetista o specialista di branca;
- **Indicazione all'analisi.** Viene indicato in modo chiaro il quesito diagnostico (es: partner di soggetto eterozigote, partner di soggetto affetto ...) per una migliore comprensione delle tecniche utilizzate (I, II, III livello d'indagine) [2, 3] e/o dei risultati ottenuti;
- **Caratteristiche del campione.** È necessario indicare la tipologia di materiale pervenuto (es: DNA, sangue periferico, sangue spottato su carta, villi coriali...) e la tipologia di materiale esaminato (es: DNA estratto da sangue periferico). Se il DNA è stato estratto presso altro laboratorio, è opportuno indicarlo nel referto;
- **Tecniche utilizzate.** Viene riportata la/e metodica/che utilizzata/e (es: Reverse Dot Blot, sequenziamento Sanger, Next Generation Sequencing, ...) per l'esecuzione del test. In caso di utilizzo di kit commerciali è opportuno indicarne la tipologia, il produttore ed eventualmente il numero di lotto. Per ogni metodica è necessario indicarne sensibilità e specificità [2] per poterne caratterizzare i limiti analitici e l'efficacia del test in riferimento all'origine etnica del paziente analizzato;
- **Elenco delle varianti.** Nel caso in cui venga eseguito un test di I livello è necessario indicare l'elenco completo delle varianti patogenetiche ricercate. In presenza di un test mirato (ricerca di una specifica variante mediante

sequenziamento) oppure di un test di II livello è necessario riportare, per ciascun esone/introne del gene CFTR, l'indicazione della prima e dell'ultima base analizzata. Per la corretta identificazione delle varianti e la conseguente definizione del genotipo è necessario indicare la sequenza di riferimento del gene CFTR, ovvero il numero d'accesso in GeneBank (NM_000492.4), ed adottare la nomenclatura HGVS (Human Genome Variation Society) [4], secondo la versione più recente. Tuttavia è opportuno affiancare quest'ultima a quella tradizionale (Legacy name: www.genet.sickkids.on.ca), più nota in ambito clinico;

- Risultato. Riportare le varianti patogenetiche identificate ed il genotipo attribuito al paziente. Non è indicato riportare i polimorfismi noti, le varianti silenti ad eccezione di quelle che alterano o sono potenzialmente in grado di alterare il normale processamento dell'RNA messaggero e le varianti introniche, se non di sicura patogenicità al momento del referto;
- Interpretazione / Conclusione. E' necessario indicare il significato clinico delle varianti identificate e l'interpretazione deve essere correlata al motivo dell'indagine (test del portatore, diagnosi prenatale, approfondimento diagnostico ...). In caso di esito negativo, quando appropriato, è opportuno indicare il rischio residuo e/o il rischio di coppia, come descritto nel precedente articolo [5]. In caso di esito positivo, è opportuno suggerire l'indagine molecolare al partner ed ai familiari per l'eventuale ricerca dei portatori sani. L'identificazione di una probabile eterozigosi composta prevede la richiesta, se possibile, di un prelievo ematico dei genitori del paziente testato per confermare l'origine biparentale delle varianti patogenetiche identificate. Infine in presenza di una coppia a rischio (entrambi i soggetti positivi al test) è opportuno indicare oltre al rischio riproduttivo, la possibilità di eseguire la diagnosi prenatale e la diagnosi preimpianto (PGT: Preimplantation Genetic Testing). In ogni caso è necessario raccomandare la consulenza genetica [6];
- Firma. Il referto deve riportare la firma del responsabile del laboratorio presso il quale è stato eseguito il test e del responsabile dell'analisi;
- Annotazioni. Ad ulteriore garanzia dell'elevata efficienza dell'intero "processo" è opportuno indicare l'eventuale partecipazione a controlli esterni di qualità nazionali e/o internazionali;
- Layout. È necessario riportare il numero di pagine in cui è redatto il referto ed è opportuno, se possibile, limitarne il numero ad una sola.
- Si ricorda infine che il referto non è un trattato di genetica clinica e quindi deve essere redatto in modo semplice, pur rispettando le caratteristiche formali fin qui descritte. Viene riportato di seguito un esempio di referto redatto seguendo le indicazioni descritte nell'articolo.

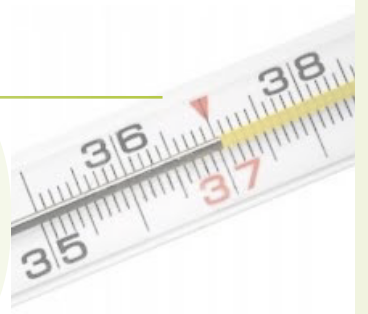
Luigi Porcaro, Lab. di Genetica Medica, CRR Fibrosi Cistica, Milano
(luigi.porcaro@policlinico.mi.it)

Riferimenti bibliografici

1. Analisi genetica in Fibrosi Cistica, Consensus 2019: <https://www.sifc.it/documenti-e-pubblicazioni/linee-guida/>
2. Analisi genetica in Fibrosi Cistica: Strategie di ricerca mutazionale. *Orizzonti FC* 2021;18(1): 13-18
3. Dequeker E, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders - updated European recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(1):51-65 (doi: 10.1038/ejhg.2008.136)
4. <https://varnomen.hgvs.org/>
5. Analisi genetica in Fibrosi Cistica: Applicazione pratica delle strategie di ricerca mutazionale. *Orizzonti FC* 2021;18(2): 11-14
6. Castellani C, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7(3):179-96 (doi: 10.1016/j.jcf.2008.03.009)

CASO CLINICO

A cura di: M. Ros



CASO CLINICO n. 39: QUANDO IL CALDO PUO' DARE ALLA TESTA

Luglio 2021, sul litorale jonico è un'estate bollente. Qui vive E., 27 mesi, figlio di genitori originari dell'altra sponda dell'Adriatico. E. ha ricevuto la diagnosi di FC all'età di 45 giorni, con genetica F508del/181I+IG->C. Un anno prima, all'età di 15 mesi, aveva avuto una gastroenterite acuta con disidratazione, con la classica sindrome di alcalosi metabolica iponatremica, ipokalemica o pseudo-Bartter [1]. Fu ospedalizzato, reidratato per via venosa e dimesso, ribadendo ai familiari l'importanza del supplemento ed integrazione con sale da cucina. E. parte con i genitori verso il paese di origine, per poi tornare in Italia nell'ambito di 4 giorni, con lunghi periodi di viaggio e probabilmente minore attenzione alla offerta di soluzioni reidratanti orali, che comunque il piccolo ha sempre gradito poco. Al rientro il bimbo è astenico, dorme molto, rifiuta di alimentarsi; solo dopo 2 giorni i genitori ci avvisano e vengono invitati a venire in ospedale. Al ricovero, E. appare soporoso, con mucose asciutte, refill capillare 4 secondi, non febbre né problematiche obiettive cardio-respiratorie, addominali o neurologiche. Gli esami di laboratorio più rilevanti mostrano: pH 7.70, Na 113 mmol/L, K 1.4 mmol/L, Cl 56 mmol/L. In ragione del quadro di alcalosi metabolica diselettrolitemica è reidratato per via venosa, con soluzioni gluco-saline secondo linee guida [2], il che comporta una lenta correzione della ipoNa ad una velocità ≤ 10 mmol/L nelle 24 ore. Progressivamente il quadro clinico e gli esami di laboratorio si normalizzano nel corso di circa 72 ore. Il bimbo riprende ad alimentarsi, recupera vivacità ma mostra scarsa volontà di camminare. Tale fenomeno si accentua progressivamente, con evidente incertezza ed allargamento della base di appoggio dei passi; inoltre si osservano distonie degli arti superiori con difficoltà della prensione, nonché difficoltà nell'alimentazione, in particolare della fase di deglutizione.

In accordo col neurologo, esegue EEG (nella norma) e RMN dell'encefalo che evidenzia un quadro di edema dei putamen bilateralmente e in minor misura dei nuclei caudati, compatibile con una diagnosi di Mielinolisi extrapontina (Figura 1a e 1b)

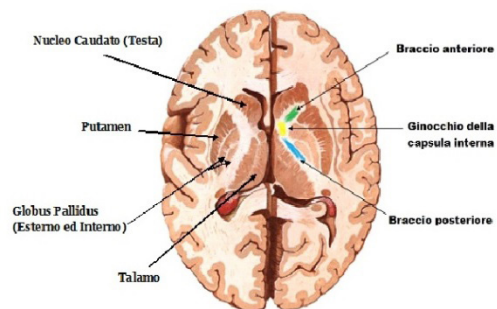
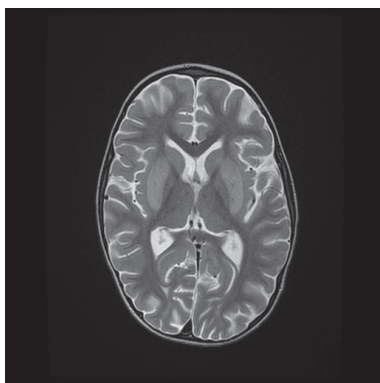


Figura 1 a: RMN encefalo, T2 pesata, proiezione assiale. Le frecce indicano i putamen edematosi.

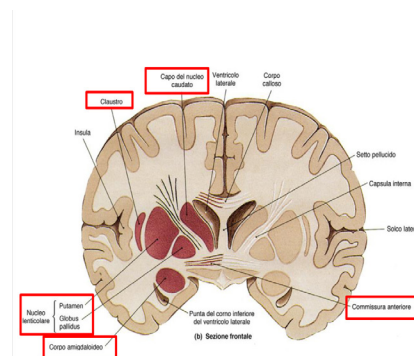
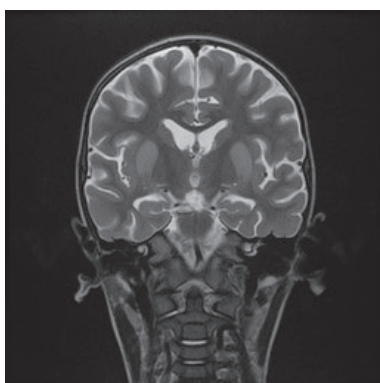


Figura 1b: RMN encefalo, T2 pesata, proiezione coronale. Le frecce indicano i putamen edematosi.

Viene intrapresa terapia con desametasone alla dose di 0.5 mg/kg/die, fisiokinesiterapia, trattamento logopedico per la

riabilitazione della deglutizione. Dopo 2 settimane il piccolo mostra segni di miglioramento, con recupero della capacità di camminare e poi correre, abilità ad afferrare gli oggetti, normalizzazione della capacità di alimentarsi. È quindi dimesso, con terapia steroidea a scalare, per proseguire il trattamento riabilitativo a domicilio. A ottobre 2021, il quadro clinico appare regredito completamente ed anche la RMN encefalo evidenzia la normalizzazione dei nuclei della base (Figura 2).



Figura 2: RMN encefalo, T2 pesata, proiezione assiale e coronale. I putamen non sono più edematosi.

Quesito clinico: È la mielinosi extrapontina una possibile e prevenibile conseguenza della alcalosi metabolica diselettrolitica grave?

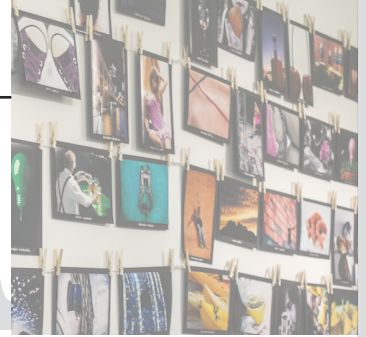
Il quesito, che propone un confronto tra gli specialisti FC, può avere una o più risposte esatte. Barrare perciò una o più risposte tra quelle di seguito indicate e considerate corrette.

1. La mielinosi extrapontina ha una sintomatologia a carico del SNC più impegnativa, per lo più con coma e convulsioni, si verifica per valori di sodiemia inferiori a 105 mEq/L e quando la correzione del sodio è troppo rapida. Questo non è il caso e bisogna pensare ad altre eziologie, come quella infettiva.
2. Questa complicanza delle diselettrolitemie si previene con una correzione lenta della iposodiemia, come fatto per il caso clinico. È raccomandato che la correzione del sodio non ecceda 6-8 mEq/L in 24 ore. Forse questo limite non è stato raggiunto nel caso clinico descritto.
3. È improbabile la complicanza descritta perchè è avvenuta a distanza di 3 giorni dal ricovero e dopo la correzione degli elettroliti. Occorre indagare la possibilità di coesistenza di diabete insipido.
4. La mielinosi extrapontina avviene quando la perdita di sodio si verifica gradualmente in più giorni. Vista la storia del bambino è probabile che vi sia stata una condizione di lieve alcalosi ipocloremica cronica, in rapporto ad uno scarso apporto di sale con la dieta. Un peggioramento acuto si è verificato nel giro di 2-3 giorni e ciò ha prodotto l'edema cerebrale, con le manifestazioni cliniche registrate un paio di giorni dopo l'avvenuta correzione degli elettroliti. Occorre assicurarsi che venga fatta una supplementazione di sale quotidiana almeno nei primi 24 mesi.
5. Tale complicanza può verificarsi quando la correzione del sodio è apparente ma rapida ed avviene perchè vi è una importante diuresi. La desmopressina può prevenire questa evenienza. È importante il monitoraggio della sodiemia, almeno ogni 3-4 ore, ma anche quello della diuresi e della sodiuria.

R. Pecoraro, C. Colangelo, S. Manieri, D. Salvatore, U.O.C. di Pediatria, CRR Fibrosi Cistica, Potenza (rafpecoraro@gmail.com) (c.colangelo@tiscali.it) (sergio.manieri@tiscali.it) (saverdon@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

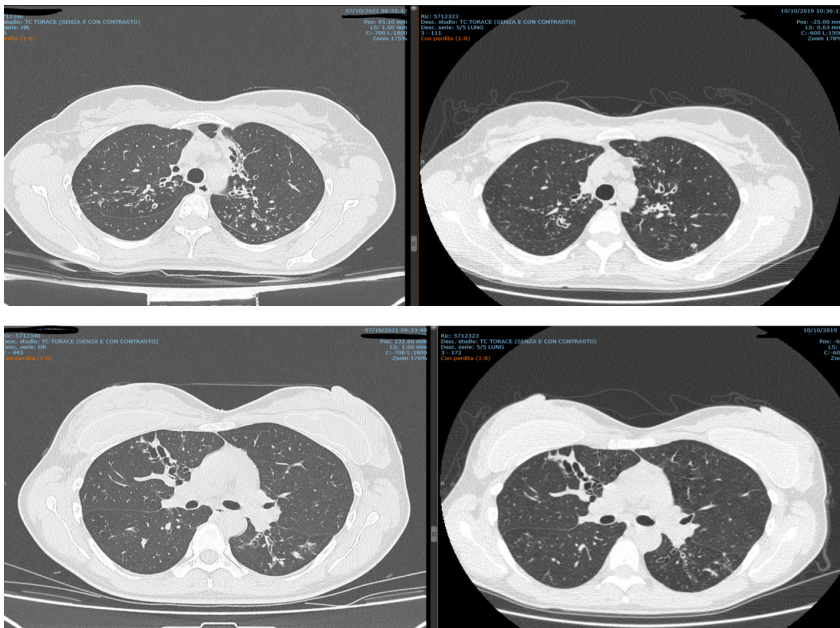
1. Özçelik U, Göçmen A, Kiper N, Coşkun T, Yılmaz E, Ozgüç M. Sodium chloride deficiency in cystic fibrosis patients. Eur J Pediatr 1994; 153(11):829-831
2. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng29/resources/algorithms-for-iv-fluid-therapy-in-children-and-young-people-in-hospital-set-of-6-pdf-2190274957>
3. Ranger AM, Chaudhary N, Avery M, Fraser D. Central pontine and extrapontine myelinolysis in children: a review of 76 patients. J Child Neurol 2012; 27(8):1027-1037
4. Prevett MC, Rossor MN. Central pontine and extrapontine myelinolysis presenting with Parkinsonism in a patient with cystic fibrosis. Mov Disord 1999; 14(3):523-225



Diagnosi in età adulta e la mutazione D1152H

Femmina di 42 anni, con storia nell'infanzia di episodi di "bronchite", un episodio di "broncopolmonite" all'età di 22 mesi. Tosse produttiva persistente. Negli ultimi anni episodi di emottisi prolungati e recente insorgenza di dispnea anche per sforzi lievi. Sono riportate le Tac dell'ottobre 2019 ed ottobre 2021. In seguito a questi rilievi è stata inviata al Centro FC per sospetto diagnostico di fibrosi cistica. Cloro sudorale di 19 mEq/L; genotipo: F508del/D1152H.

Alla spirometria a distanza di 2 anni: FEV1 73 e 68% predetto.



A-B – TC torace X119: "evidenza di importanti esiti fibrosclerotici apico subapicale bilaterali con bronchiectasie e ispessimenti peribronchiali specie ai segmenti apico dorsali e antero basali del lobo superiore dx nonché ai segmenti apico dorsali e ventrali del lobo superiore sx e apicali del lobo inferiore sx ma non lesioni pleuroparenchimali focolai in atto"

C-D – TC torace X121: "evidenza di aumento numerico e dimensionale delle bronchiectasie nei lobi superiori bilateralmente ed aumento dimensionale di addensamento pseudo nodulare all'apice del lobo inferiore destro. Sostanzialmente invariati i restanti reperti"

L'invio al Centro Fibrosi Cistica, nel sospetto di Fibrosi Cistica in un soggetto adulto, continua ad essere una condizione non poco frequente. L'incidenza delle diagnosi in età adulta (18.2% in Italia nel periodo 2012-2018) è alta, probabilmente a causa di molteplici fattori tra cui una maggiore sensibilità da parte dei medici.

Il test del sudore rimane il gold standard per la diagnosi di FC ma è chiaro che la sua negatività non deve fermare l'iter diagnostico se il sospetto clinico è forte, come in questo caso.

Il fenotipo associato a diagnosi in età adulta è generalmente ad espressione clinica più moderata, con sufficienza pancreatiche e, talvolta, associato a test del sudore negativo. I sintomi respiratori, anche non severi, sono l'elemento che più comunemente conduce alla diagnosi di FC in età adulta. Nel nostro caso la paziente aveva ricevuto diagnosi 'sintomatiche' di asma o malattia polmonare cronico-ostruttiva.

Il test del sudore risultato negativo poteva essere "fuorviante", ma l'imaging e la storia clinica, pur non severa hanno portato ad eseguire il test genetico che ha confermato la diagnosi.

La diagnosi di FC in età adulta, come nel nostro caso, in genere avviene in presenza di una mutazione a funzione residua, associata ad una mutazione severa. La mutazione D1152H appartiene alla IV classe; il data base CFTR2 la definisce una "variante a conseguenze cliniche variabili" e nel nostro caso la sintomatologia CF la definisce una variante causa di FC, se associata ad un'altra variante causante FC.

Una diagnosi di FC, anche se in età adulta, oggi assume un significato ancora più forte, alla luce delle nuove possibilità terapeutiche già disponibili o accessibili nel prossimo futuro.

Clelia Formigoni, Lucia Acquarone, Gaia Spiandorello, CRR Fibrosi Cistica, Genova
(clelia.formigoni@gmail.com) (lucia.acq@gmail.com) (spiandorellogaia@gmail.com)

Riferimenti bibliografici

1. Nick JA, et al. Diagnosis of adult patients with cystic fibrosis. Clin Chest Med 2016; 37:47-57
2. Terlizzi V, et al. Clinical expression of patients with the D1152H CFTR mutation. J Cyst Fibros 2015; 14:447-52
3. Padoan R, et al. The diagnosis of cystic fibrosis in adult age. Data from the Italian Registry. Diagnostics 2021; 11: 321



BIOETICA

a cura di: P. Funghi

La grammatica della Bioetica: “proteggere/non proteggere”.

Introduzione

Procedendo nel nostro percorso di “grammatica della Bioetica”, ci apprestiamo ad analizzare il verbo **PROTEGGERE**, indagato sia nella sua accezione positiva che negativa. Ricordiamo che i contributi pervenuti provengono da soggetti appartenenti a contesti professionali, esistenziali e geografici diversi, non in relazione tra loro; proprio da questa eterogeneità ci aspettiamo di poter ricevere utili stimoli per un’osservazione etica del verbo in esame, mediante una sorta di “lente di ingrandimento” fornitaci dalle varie narrazioni.

Come di consueto, ci avviciniamo alla parola chiave prescelta mediante una sintetica analisi etimologica. **PROTEGGERE**, dal latino *pro* (davanti) - *tegere* (coprire): *coprire ponendosi avanti* a qualcosa o qualcuno che si vuole difendere. Spesso viene usato come sinonimo di difendere, aiutare, sostenere, appoggiare, tutelare, salvaguardare, soccorrere, etc.

Ciò che ci appare fragile o prezioso viene spesso coperto al fine di evitare un danno, ma si può coprire anche la verità per inganno, per pietà, per propria incapacità: azioni eticamente non identiche. Si può coprire un malfattore, ma anche un perseguitato innocente; sono stati coperti latitanti mafiosi, ma anche ebrei durante rastrellamenti nazisti o profughi nel loro tentativo di oltrepassare il confine bielorusso-polacco. Eticamente parlando quindi, proteggere non è di per sé un bene; questa azione può fare di noi dei complici che scelgono di sfuggire alla legge o per tornaconto personale e a danno di altri oppure a proprio rischio e pericolo, in nome di principi, di valori reclamati dalla propria coscienza. Anche in questo caso il giudizio etico può essere difforme.

Si può proteggere da una minaccia esterna, proveniente da un agente atmosferico, da una qualunque forma di vita del regno vegetale/animale/umano, ma si può proteggere anche da minacce interiori provenienti da pensieri, ricordi, sentimenti ed emozioni. Infine il verbo può essere analizzato anche mediante la sua forma: in questo caso sarà fondamentale riflettere sul ruolo assunto dal soggetto che può sia agire per proteggere ciò che è altro da sé (forma attiva), sia subire un atto di protezione altrui (forma passiva), sia agire per dare protezione a sé stesso (forma riflessiva).

I PROTEGGERE/NON PROTEGGERE: LE STORIE DEL MONDO FC

I.1 Le storie del personale sanitario FC

MEDICO FC (Brescia Silvia, Responsabile UNIT FC Adulti dell’AOU Careggi, Firenze)

Setting: ambulatorio FC, ospedale pediatrico, visita di controllo post trapianto di M., 54 anni.

Protagonisti: medico S., paziente M.

L’ambulatorio è sempre lo stesso: colori vivaci, ordine e disinfezione, tempi dilatati, atmosfera sospesa. Ma i protagonisti, gli stessi 13 anni dopo, sono cambiati: qualche ruga e qualche segno di stanchezza sul volto di S. denunciano l’esperienza di ormai 13 anni di FC, la pandemia, i ritmi di lavoro; qualche chilo di troppo e qualche cicatrice sulla pelle di M. ricordano una diagnosi di malattia in età adulta, il trapianto, la conquista di un lavoro stabile e di una famiglia.

La visita procede come al solito, domande di routine, verifica della terapia. Poi nel controllo dei farmaci un intoppo.

“M. hai iniziato la nuova terapia per la pressione? Hai controllato a casa i valori?”

“No, sinceramente no. So che dovevo farlo, ma quando esco di qui mi scordo di essere malato”.

“M. ...” (sguardo severo ed espressione dura)

*Un meccanismo comprensibile per **proteggersi**, dimenticare la malattia: ciò che sembra facile diventa difficile nella routine, gli accordi chiari e condivisi, il patto terapeutico sembrano qualcosa di lontano e il programma nella vita di tutti i giorni non è così chiaro come sembrava durante la visita di controllo.*

Il medico sembra il professore, il paziente l’alunno che non ha fatto i compiti.

Eppure, quella nuova compressa è una parte minima della terapia quotidiana di M.: immunosoppressori, vitamine, enzimi pancreatici, insulina... contandole M. assume 26 compresse al giorno, e in più ci sono iniezioni sottocute e farmaci da assumere con frequenza diversa.



Eppure, più che ci pensa e più che S. non accetta quella piccola distrazione: il medico è la memoria di M., ha la sua anamnesi e tutta la sua storia in testa: la fatica dell'attesa per il trapianto, la festa dopo 1 anno di nuova vita, il tumore, la lotta per i propri diritti sul lavoro come libero professionista, la causa (persa) dell'attività sportiva, la fecondazione e l'arrivo di 2 meravigliose bambine. Nella storia familiare di M. c'è familiarità per malattia cardiovascolare, il cattivo controllo della pressione arteriosa è un fattore di rischio per altro ancora, oltre a tutto quello che la fibrosi cistica e il trapianto portano con sé.

Eppure, concentrarsi su quell'ultimo aspetto, minima parte di un puzzle ben più complesso, è il meccanismo di S. per **protegersi**. L'immagine che sintetizza quella scena è presto detta da M.: "Mi sento come Fracchia di fronte al direttore", alle prese con la terribile poltrona sacco, che, apparentemente comoda, sembra fatta apposta per mettere a disagio l'interlocutore, che non riesce a trovare un punto di equilibrio.

Ma chi è in cerca del punto di equilibrio, M. o S.? Sicuramente sono entrambi "belve umane" forse prevedibili ma in buona compagnia. "Dottore, c'è Fracchia"... "Faccia passare!" ...

INFERMIERA FC (Ronca Chiara, Coordinatrice infermieristica - Centro FC di Verona)

Dopo varie esperienze lavorative, prima come infermiera e poi come coordinatore infermieristico, 10 anni fa ho iniziato la mia avventura in Fibrosi Cistica (FC); non ero digiuna di pazienti cronici, ma la consapevolezza di assistere persone di tutte le età e di rapportarmi con genitori e caregiver mi preoccupava un po', ciò nonostante ho deciso di accettare l'incarico.

Proprio perché i nostri pazienti sono cronici, nel primo periodo sono diffidenti; lo sono stati anche con me e lo sono pure con il personale nuovo. Ecco che nel mio ruolo di infermiere coordinatore mi devo impegnare a farli sentire **protetti**, e ho anche il dovere di enfatizzare un corretto comportamento da parte degli operatori che devono seguire delle regole assistenziali ben precise, per **proteggere** i malati dalle colonizzazioni infettive.

Del mio primo giorno in FC ricordo che durante il giro del reparto con le infermiere in turno, mi accolse in corridoio una bambina, Cecilia (nome di fantasia), accompagnata dal suo palo della flebo e dalla sua mamma che mi disse: "Eravamo curiose di conoscere la nuova caposala". Cecilia sapeva che in corridoio non poteva sostare e tantomeno togliere la mascherina, ma la abbassò per un attimo e mi regalò un bellissimo sorriso che non scorderò mai, e ritornò subito nella sua stanza.

Capii presto che per alcuni di questi malati il nostro reparto è come una seconda casa, perché vi passano parecchi giorni l'anno: per loro è scuola e/o luogo di lavoro.

Inevitabilmente le relazioni interpersonali nascevano e crescevano; se volevo che malati e caregiver si fidassero di me e seguissero le indicazioni assistenziali e di comportamento, bisognava instaurare un rapporto meno distaccato che in altre realtà lavorative, lo stesso se dovevo far accettare nuove regole di reparto condivise tra operatori per migliorare l'organizzazione dei ricoveri o gli accessi ambulatoriali. Ecco che per entrare un po' più in confidenza e alleggerire dolore e **solitudine** dell'isolamento del ricovero, ho anche raccontato aneddoti buffi o parlato della mia Verona a chi veniva a ricovero da altre città o Regioni.

Ma come professionista, quanto mi posso lasciare coinvolgere emotivamente? Se sono troppo "presa" sarò in grado di fare tutto il necessario per il mio paziente in caso di emergenza? Questo aspetto del mio lavoro è molto importante, perché mi aiuta a **proteggere** il malato. Se io riesco a mantenere un atteggiamento un po' "distaccato", il mio intervento assistenziale è sicuramente più efficace nella routine e soprattutto nell'emergenza, ma se il mio comportamento è troppo confidenziale, il paziente potrebbe non prendersi sul serio nel momento in cui mi accorgo che devo fargli cambiare alcune abitudini non in linea con il piano di cura.

Un altro aspetto importante è **proteggere** sé stessi. Per poter lavorare con competenza e professionalità, devo riuscire a non portare i pensieri del lavoro fuori dall'ospedale, ma questo non è sempre facile; a volte per giustificarmi, mi confronto anche con colleghe e altre figure professionali, e ci diciamo che siamo umani e che il lavoro ci segue inevitabilmente anche a casa. E proprio perché siamo umani, in alcune situazioni non ho saputo **proteggere** i miei pazienti e mi sono portata a lavoro i crucci di casa; è stato così evidente che alcuni genitori hanno chiesto agli altri operatori se avessi dei problemi. Un giorno, mentre stavo uscendo dall'ospedale, molto più tardi rispetto a quando avevo lasciato il reparto, incontrai Luisa (nome di fantasia), una nostra paziente ricoverata: era seduta su una delle panchine dei giardini dell'ospedale, mi vide, mi salutò con la mano e quando io mi avvicinai, mi chiese cosa stessi facendo ancora in ospedale. Non me la sentii di mentire, ma tutt'ora mi chiedo se quella sia stata la cosa **giusta** da fare.

Quando ho iniziato il mio percorso in FC, le infermiere che mi hanno affiancato mi hanno insegnato anche i concetti di isolamento che vengono tutt'ora applicati per **proteggere** i pazienti trapiantati e/o liberi da colonizzazioni, da quelli che invece le hanno croniche. Queste semplici regole costringono i malati durante il ricovero a non incontrarsi nei corridoi e a rimanere in **solitudine**; poco però possiamo fare quando i malati sono all'esterno del reparto. Il concetto di **lontananza**, di distanziamento, all'esterno non sempre viene rispettato: prima della pandemia i pazienti uscivano dall'ospedale, a volte anche assieme, per andare a passeggiare.

Ma ecco che a spargliare le carte nella vita già complicata dei nostri malati (e anche di ognuno di noi) è arrivato il Covid 19: come tutti in ospedale, anche noi abbiamo dovuto applicare le direttive impartite da persone più esperte per evitare il contagio dei pazienti, degli accompagnatori e degli operatori.

Mai come ora c'è la necessità di **proteggere** le persone intorno a noi. Come **proteggere** i nostri pazienti FC tanto fragili?

Dopo anni di lavoro in questa realtà, ho capito che forse nel nostro ambito poteva essere più **facile** che in altri contesti: il paziente FC è abituato da sempre a **protegersi** dai patogeni e il genitore/caregiver di conseguenza.

In realtà su alcuni aspetti mi sbagliaio: dover introdurre nuove regole di comportamento per l'accesso in ospedale al momento del ricovero o per le visite ambulatoriali, di fatto ha tolto dei diritti acquisiti: il paziente adulto autosufficiente si presentava e si presenta tuttora al ricovero e alla visita ambulatoriale senza accompagnatore; non è più concesso al degente di andare in "permesso temporaneo" all'esterno dell'ospedale per fare una passeggiata o magari mangiare in locali pubblici. Ma questo è l'unico modo per difendere tutti.

Quello che per noi, come professionisti del Centro, è ritenuto **giusto** per arginare la pandemia, nella **speranza** che l'emergenza sanitaria termini in fretta, è spesso visto come un intervento **ingiusto** dal malato e/o dal caregiver. È di difficile comprensione, ad

esempio, che avere il green pass non significa avere la possibilità di fare tutto quello che si poteva fare prima della pandemia.

Per fortuna viviamo in un mondo in cui siamo connessi parecchie ore al giorno e l'uso dei social network fa sentire i malati più vicini tra di loro e con i loro familiari, alleviando la **solitudine** imposta dal ricovero e dalla pandemia.

1.2 Le storie dei pazienti FC

PAZIENTE FC (De Luca Daniela, Putignano-Bari)

Della mia storia con ed in questa malattia potrei raccontare all'infinito. Dei crolli, dei periodi clinicamente più **difficili**, dei ricoveri infiniti, di centri medici, della **speranza**, della forza che ho scoperto di avere in ogni nuova caduta da cui mi rialzavo. Più di tutto hanno sempre contato le persone, gli incontri che, nel bene e nel male, sono stati importanti, talvolta determinanti.

Parlo di chi mi è accanto nella **vita** di ogni giorno, ma anche di tutto il personale sanitario con cui ho condiviso la mia malattia. La persona a cui è legato il ricordo che voglio condividere, è un medico che mi ha sempre dato un immenso senso di **protezione**.

Dopo il suo trasferimento, per seguire lui, ho preso la decisione **non semplicissima** di trasferirmi anche io, lasciando il Centro Fibrosi Cistica che per me rappresentava ormai una seconda casa. Quando hai una **malattia** come la mia, la fiducia nel tuo medico e l'empatia con il personale sanitario, hanno un potere fondamentale, direi determinate anche sul piano clinico.

La professionalità, l'esperienza e la pacatezza del "mio" medico, sono state per me sempre fortemente rassicuranti, tanto da indurmi a lasciare il mio Centro per un altro del tutto sconosciuto, pur di non perdere quella relazione di cura ormai consolidata e significativa.

Ricordo nitidamente il giorno della prima visita nel nuovo Centro: la mia tensione iniziò a sciogliersi pian piano dentro le sue parole pacate che mi rassicuravano su quanto sarebbe stato **facile** sentirmi nuovamente a casa anche in quel luogo al momento sconosciuto.

La mia fiducia in lui è stata determinante sul mio approccio. Ed il senso di **protezione** che ne è derivato è stato balsamo per ogni mio timore.

1.3 Le storie dei familiari FC

MAMMA FC (Pintus Marilena, Pietrasanta-Lucca)

Io credo che i verbi **proteggere** e **non proteggere** abbiano fatto da filo conduttore a tutta la vita mia e della mia famiglia dal giorno che è nato mio figlio Luca 37 anni fa. Dal momento del parto, con la felicità, l'**allegria** e la soddisfazione per la nascita di quel figlio così desiderato, sono passata, nell'arco di due mesi, alla **disperazione** più profonda nel momento che il test del sudore ha confermato la diagnosi di fibrosi cistica. Il mio mondo è crollato in quell'attimo preciso; alla vita che sognavo, fatta di **allegria, certezze e speranze** mi si poneva di fronte una **non vita**, fatta di **dubbi, di disperazione, di morte**. Mille pensieri affollavano la mia mente, tutti negativi: Mio figlio avrebbe avuto la possibilità di crescere? Per quanto tempo avrei potuto godere della sua presenza? Sarei stata capace, nonostante tutto, di avviarlo ad una vita il più possibile serena? Fino a quel momento ero pronta a fronteggiare tutte quelle problematiche che il nuovo mestiere di madre avrebbe richiesto, ma non così; tutto era diventato troppo grande, troppo **difficile**, troppo **ingiusto**, troppo tutto! Avevo davanti a me l'abisso più cupo che potessi immaginare. E così i primi mesi sono trascorsi tra la paura di una malattia così infausta, il non essere all'altezza del ruolo che la vita mi aveva assegnato e la preoccupazione che mio figlio potesse percepire i miei **dubbi**, le mie **paure** e la mia **disperazione**. Nonostante la presenza costante e affettuosa di mio marito, con il quale dividevo queste mie paure, mi sentivo ugualmente **sola e triste**, senza **certezze** e il **tempo** non aveva più una sua ben distinta collocazione; com'era lontano ora il **passato**! Ci sarebbe stato un **futuro**?

L'unica certezza che mi rimaneva era il **presente** e da allora ho cominciato a non pormi più tante domande, a vivere nel qui ed ora, ad assaporare quanto di allegria, di speranza, di divertimento, di buono ci potesse essere in questa vita, nonostante tutto.

-Domani è un altro giorno- ripeteva spesso mia suocera parafrasando Rossella O'Hara nel film Via col vento. Il presente era lì davanti a me, nessuno poteva togliermelo e lo avrei vissuto il più profondamente possibile. Risalire la china non è stato facile ma ce la dovevo fare a tutti i costi, per noi, per me e soprattutto per mio figlio.

Tu, madre, vuoi **proteggere** il più possibile quell'essere così indifeso e allora fai di tutto affinché, nonostante un destino così **ingiusto**, lui possa sentirsi amato, al sicuro, **protetto** e non solamente dalla fisioterapia e dai farmaci ma dal mondo esterno che spesso sa essere più **cattivo** e **difficile** di quanto si possa immaginare. Lo vuoi **proteggere** da coloro che lo guardano strano perché tossisce sempre, perché deve riempirsi di capsule mentre mangia, perché si sente spesso stanco, perché deve fare cicli di flebo, perché ogni giorno deve sottostare alla fisioterapia e così via.

Proteggere e **non proteggere** sono però le due facce della stessa medaglia, convivono insieme: vuoi **proteggerlo** perché non si senta **triste**, non si senta **solo**, non si senta **disperato**, non si senta messo da parte, non si senta diverso ma nello stesso tempo vuoi **non proteggerlo** troppo affinché impari a non **dipendere** dagli altri ma ad essere **autonomo**. Lo vuoi **proteggere** ma non vuoi che senta la tua presenza in ogni momento, che lo osservi, che cerchi di capire se sta bene, se è sereno, che si senta come gli altri (e questo è anche uno dei motivi per cui non ho mai smesso di fare il mio lavoro di insegnante). Trovare un equilibrio tra questi due sentimenti non è però facile e ogni giorno ti mette alla prova. Più **difficile** diventa quando crescendo tuo figlio richiede più indipendenza e per me questa difficoltà si è presentata quando ha espresso il desiderio di iscriversi all'Università, non **vicino** dove avrebbe potuto continuare a stare in casa con noi ma **lontano**, a far fronte da **solo** alla quotidianità delle terapie farmacologiche, alla fisioterapia ma anche a trovare il tempo di andare a lezione, di studiare, di fare la spesa, di prepararsi qualche pasto, di riordinare la sua stanza e molto altro. Nonostante tutte queste preoccupazioni dovevo tagliare quel benedetto cordone ombelicale che lo voleva sempre sotto la mia tutela. È



stato molto doloroso ma sapevo che era **giusto** così. Certo non sono stati anni facili e da allora in poi periodi più o meno sereni si sono succeduti ad altri più critici, fino a qualche anno fa quando il suo respiro ha cominciato a farsi pesante e faticoso, quando una semplice camminata rappresentava una montagna insormontabile, quando anche sollevare una forchetta era diventata un'impresa **difficile**. E allora la parola **Trapianto** ha cominciato a farsi strada nei nostri pensieri ma soprattutto in quelli di mio figlio che non pensava ad altro, tanto grande era diventata la sua sofferenza. Allora non conta più **proteggere o non proteggere**, conta la speranza di avere dei nuovi polmoni. Quei polmoni che sono arrivati poco più di 4 anni fa e che hanno ridato la vita a mio figlio e a noi con lui, in una notte di prima estate, la notte più lunga della nostra vita ma anche la più **bella e sorprendente!**

2. ANALISI BIOETICA DELLE STORIE

2.1 Riflessioni scaturite dalle narrazioni

Medico FC

La narrazione del curante ci inserisce efficacemente in un "palcoscenico assistenziale", in cui gli attori in gioco sembrano essere ben definiti ed identificabili nei loro ruoli "già scritti". Il regista sapiente però sa bene che il colpo di scena è un espediente importante per coinvolgere le emozioni degli spettatori, spesso fin troppo sicuri di avere capito tutto e saper ormai prevedere il finale. Quando una storia scorre in modo armonico, consueto e quindi prevedibile, rende un po' passivo lo spettatore; al contrario, ciò che devia dall'usuale crea un brivido, destabilizza, sorprende, risveglia l'attenzione e mette in moto un caleidoscopio di emozioni, che potranno variare, anche in modo significativo, da spettatore a spettatore. Alcuni giorni fa ho visto un film (*La mano di Dio* di Sorrentino) durante il quale mi sono sentita fin troppo coinvolta in quelle scene in cui il dolore dei protagonisti "bucava lo schermo": quel dolore è penetrato in me procurandomi un forte disagio e mi ha costretto ad interrogarmi sul perché di una tale reazione. Parlando con un'amica che ha visto lo stesso film, sono rimasta sorpresa nel constatare che quelle stesse scene sono passate su di lei in modo del tutto indolore, quasi svanendo dalla sua memoria. Sono forse io più empatica di lei? Non so, ma credo che la risposta risieda nell'imprevedibile contatto tra alcuni fatti/immagini/suoni e i miei vissuti emotivi più profondi. Così è nella relazione di cura: un fatto o perfino un dettaglio può inserirsi inaspettatamente nei meccanismi ormai collaudati dei processi comunicativo-assistenziali e può rivelarsi un "intoppo" (così viene definito nella narrazione) capace di destabilizzare.

Sofferiamoci ora sui soggetti destabilizzati. Senza ombra di dubbio, riprendendo la metafora teatrale, la rappresentazione sembra svolgersi in due atti: nel primo il protagonista è il paziente e il quesito di fondo è "Perché LUI si è dimenticato di seguire la terapia per l'ipertensione?". Nel secondo atto invece il protagonista è il curante: "Perché IO ho reagito così di fronte alla sua dimenticanza?"

Di fronte all'evento-intoppo il medico, come un professore durante l'interrogazione di un alunno, è portato (I Atto) a giudicare non solo ciò che risulta oggettivamente "sbagliato", ma anche colui che tale sbaglio lo ha compiuto. Solo successivamente (II Atto) può crearsi lo spazio adeguato per una riflessione più articolata e profonda. Scrivere una narrazione può servire proprio a questo: è un atto di coraggio finalizzato a mettere sotto i riflettori se stessi. Le luci si abbassano, il paziente esce di scena e resta su un palcoscenico fin troppo vasto solo il curante con i suoi "perché". Non è poi così difficile rispondere alla domanda "Perché LUI...?", dato che lo stesso paziente ci suggerisce una pista: egli afferma che sa di dover fare certe cose, ma quando esce dall'ambulatorio dice di scordarsi di essere malato. Risposta: la dimenticanza può essere un **meccanismo di protezione**.

Il curante sa bene che il problema non risiede nella chiarezza delle informazioni offerte e passa ad indagare sé stesso: "Perché non riesco ad accettare questo intoppo?" La distrazione del paziente è definita piccola rispetto al quadro ben più grande e complesso della sua esperienza esistenziale di malato; piccola eppure in grado di attirare prepotentemente l'attenzione della dottoressa, fino a provocarle sensazioni di destabilizzazione (Fracchia sul puff). Osservandosi dall'esterno mediante la narrazione, il curante risponde al secondo e più impegnativo quesito: "Perché IO...?" Risposta: concentrarsi su quella minima parte di un puzzle ben più complesso, può essere un **meccanismo di protezione**.

Ecco che a questo punto il sipario si chiude e sul palcoscenico i riflettori illuminano impietosamente due Fracchia goffamente in bilico sullo stesso puff.

Sono sinceramente rimasta con la voglia di entrare in punta di piedi nel camerino del Fracchia-Curante per una scomoda intervista, sintetizzabile in un'unica domanda: "Da cosa sente di doversi proteggere dottoressa?". Non c'è stato il tempo per farlo, ma sono certa che S. questa intervista la farà a sé stessa e tutti i curanti che leggeranno questa narrazione, troveranno la risposta dentro sé stessi.

Il principale attore di questa rappresentazione teatrale è il verbo **proteggere**, protagonista indiscusso della storia: l'assistito tende a **proteggere sé stesso**, dimenticandosi di essere malato una volta fuori dall'ambulatorio, il curante **protegge sé stesso**, tentando di tenere tutto sotto controllo, in ordine. A volte questa esigenza interiore può sfociare in comportamenti un po' ossessivi; pensiamo ad esempio a quanti dispongono accuratamente nel proprio armadio le camicie in base alle sfumature di colore o a chi cerca di mantenere rigorosamente in scala cromatica le matite colorate di un astuccio, come se fosse stato appena acquistato, o a quanti hanno bisogno di ripetere tutti i giorni gli stessi gesti, mettere gli oggetti sempre nello stesso posto, ecc. Al di là di alcune estremizzazioni tendenti forse al patologico, tutti noi abbiamo bisogno di ordine e ripetitività per alleviare la fatica emotiva, mentale, fisica dei processi creativi o comunque in costruzione. "Attenzione! Lavori in corso": spesso la vita è davvero così e ci sentiamo stremati al punto che, appena possibile, inseriamo "il pilota automatico"

per procedere in sentieri regolari e conosciuti. La relazione di cura però non finisce mai di sorprendere, perché i viandanti si incontrano lungo il loro tortuoso cammino con zaini irriducibilmente diversi, pesanti o leggeri che siano, si incontrano mille volte sullo stesso sentiero eppure ogni tanto si percepiscono come sconosciuti.

Il pellegrino/turista che percorre un lungo cammino, parte prevedendo i suoi bisogni e si organizza per **proteggersi** dai rischi più prevedibili; ciò nonostante l'imprevisto accade e il viaggiatore non sempre trova nel proprio bagaglio il rimedio adeguato.

Cosa potrà davvero **proteggerci** lungo il percorso? Forse riuscire ad ascoltare il nostro grido interiore, accettare di essere e sentirsi nudi, inadeguati davanti a sconosciuti/conosciuti, aprirsi agli altri per camminare con loro, accettando anche la loro nudità e inadeguatezza, rispettando il passo dei più lenti, accettando “di perdere tempo” a causa loro. Anche nel percorso di cura, se camminiamo veramente insieme agli altri, ci possiamo ritrovare a rallentare il passo, a volte addirittura a dover tornare un po' indietro; questo può metterci a disagio, ma solo così riusciremo ad andare lontano.

Se potessi scrivere il III Atto del nostro spettacolo teatrale, farei cadere dallo scomodo puff tutti e due i nostri Fracchia: credo che, una volta rotolati per terra, li vedremo finalmente comunicare attraverso una lingua non del tutto comprensibile e chiara, ma sicuramente efficace al fine di una loro reciproca comprensione. Entrambi risulteranno più **protetti** rispetto a quando li vedevamo ben eretti, ingessati nel loro ruolo già scritto.

Il finale a questo punto potrebbe essere così modificato: l'infermiera aprirà la porta dell'ambulatorio ed esclamerà: “Dottore, c'è Fracchia (il paziente)” e con grande stupore si accorgerà che Fracchia (il curante) è già dentro, seduto sul puff, in bilico ma senza alcun imbarazzo, e lo sentirà dire: “Faccia passare!”.

INFERMIERA FC

Sul nostro palcoscenico è appena apparsa un'altra protagonista fondamentale delle storie di cura, che sul verbo **proteggere** ha molte esperienze da condividere: la professione infermieristica è senza dubbio tra quelle maggiormente coinvolte nell'arte del prendersi cura e ha un osservatorio privilegiato sulle dinamiche di **protezione**.

L'infermiera coordinatrice che ha offerto il proprio contributo narrativo ha sottolineato il suo ruolo attivo in tal senso: un impegno a fare sentire **protetti** i pazienti, spesso diffidenti verso i curanti, e un impegno a sostenere gli operatori, ad esempio nel rispetto delle regole assistenziali finalizzate a **proteggere** i malati dalle colonizzazioni.

La narrazione si interroga su quale sia la strategia migliore per rafforzare la fiducia di coloro con cui ci si relaziona in base al proprio ruolo professionale: instaurare un rapporto non troppo distaccato, sembra essere la strada suggerita. Ma cosa può voler dire “non troppo”? Tutte le professioni di cura o comunque quelle dove la relazione interpersonale è l'elemento fondante, vivono la fatica della ricerca di una giusta distanza/vicinanza: varcare la soglia del limite, può produrre effetti anche molto negativi, compromettendo percorsi faticosamente costruiti. È importante quindi che i professionisti sanitari non si sottraggano alla fatica del dubbio, ripensino a situazioni vissute personalmente e condividano quelle di altri colleghi: la narrazione può venire in aiuto anche in questo.

Non esiste un criterio quantitativo per definire questo tipo di distanza, anche se ci siamo ormai abituati in tempo di COVID ad associare un numero (1 m.) all'idea di sicurezza. All'inizio della pandemia, in mezzo al dolore e alla paura, non sono mancate neppure l'ironia e la creatività di quanti hanno inventato strategie ed oggetti, anche assurdi e provocatori, per muoversi tra la folla rispettando la distanza di sicurezza. Anche i sedili dei mezzi di trasporto pubblico, le sedie delle sale d'aspetto degli ambulatori, i banchi nelle aule scolastiche sono stati “addobbati” con espliciti simboli di distanza. Il mondo FC questo concetto lo aveva già metabolizzato, ma non per questo sta vivendo senza fatica la gestione di questa snervante pandemia. Mi viene in mente il film *A un metro da te* (ispirato all'omonimo romanzo di Rachel Lippincott edito per Mondadori nel 2019) che narra la storia d'amore tra due ragazzi con FC, costretti a vivere una relazione sentimentale senza poter comunicare attraverso il linguaggio ravvicinato del corpo. Di altro tipo di distanza parla invece la poesia del poeta libanese Gibran sul matrimonio, che suggerisce la posizione delle colonne dei templi greci o delle corde del liuto come modello per la giusta distanza, fondamentale anche nelle relazioni amorose:

“...Ma vi sia spazio nella vostra unione,

E tra voi danzino i venti dei cieli.

Amatevi l'un l'altro, ma non fatene una prigionia d'amore:

Piuttosto vi sia un moto di mare tra le sponde delle vostre anime.

Riempitevi l'un l'altro le coppe, ma non bevete da un'unica coppa.

Datevi sostentamento reciproco, ma non mangiate dello stesso pane.

Cantate e danzate insieme e state allegri, ma ognuno di voi sia solo,

Come sole sono le corde del liuto, benché vibrino di musica uguale.

Donatevi il cuore, ma l'uno non sia di rifugio all'altro,

Poiché solo la mano della vita può contenere i vostri cuori.

E siate uniti, ma non troppo vicini;

Le colonne del tempio si ergono distanti,

E la quercia e il cipresso non crescono l'una all'ombra dell'altro.



Alcune di queste emozionanti immagini poetiche possono forse essere un'indicazione anche per i dubbi esposti nella narrazione della coordinatrice infermieristica.

PAZIENTE E FAMILIARI FC

Il concetto di **protezione** che emerge dalle narrazioni di coloro che vivono sulla propria pelle tutti i risvolti della malattia, sembra associato prevalentemente alla persona dei curanti e alla **fiducia** riposta in loro. Proprio la fiducia sembra essere in grado di abbattere ogni distanza e lenire il peso e la fatica a volte associati alla relazione di cura. Le narrazioni evidenziano con chiarezza che non è possibile prescindere da volti ben identificati, non sono i ruoli professionali ad essere messi in primo piano, ma quanto soggettivamente percepito come essenziale e insostituibile. I Centri di cura FC sono sparsi in tutta Italia, ma spesso i malati e le loro famiglie sono disposti a spostarsi, anche di molti chilometri, pur di raggiungere specifici volti e non solo dei camici. Il volto è ciò che può accomunare curante e curato e può costruire una relazione, che sarà terapeutica nella misura in cui i soggetti si incontreranno nelle dinamiche del prendersi cura. I curanti possono appendere a fine giornata il proprio camice ad un attaccapanni, ma il malato e i suoi familiari non possono fare altrettanto con la loro veste di malattia; la FC è pelle, è respiro, non te la puoi strappare di dosso e devi essere in ogni momento perennemente e faticosamente attivo per **proteggere te stesso da lei**. Quante strategie vissute in prima persona e supportate per lunghi anni anche dai familiari più stretti, finalizzate a **proteggere** e a **proteggersi**, anche con il rischio di confondersi le idee su chi debba essere protetto: la persona o lei, la malattia infida, quasi invisibile agli altri ma prepotentemente ingombrante?

C'è un limite da mettere anche alla malattia per poter **proteggere la vita**; questo limite a volte è un confine fortificato (come il *limes* dell'impero romano contro i barbari) che impedisce agli altri di entrare ma anche a te stesso di uscire. Altre volte il confine si fa soglia (in latino *limen*), aperta verso l'esterno e persino verso l'orizzonte; l'orizzonte alcune volte è geografico, altre volte è un orizzonte di senso, verso il quale è concesso volare senza paracadute e senza maschere/mascherine.

Proteggere e proteggersi da un'eccessiva protezione è senza dubbio una sfida emotivamente molto impegnativa, sia per i genitori che per i figli. La narrazione della "Mamma FC" è un inno alla vita proprio per questo, perché ci ha fatto dono di una grande verità: dopo aver partorito un figlio, occorre intraprendere attivamente una nuova, graduale ma comunque difficile gestazione, proprio in nome della **protezione**: l'obiettivo dei genitori deve essere quello di partorire di nuovo il proprio figlio, ma questa volta per renderlo **libero ovvero protetto**... perfino da loro stessi.

2.2 Conclusione

Ricordiamo che il nostro viaggio verso/intorno al verbo **PROTEGGERE**, ha avuto come punto di partenza l'idea di "coprire mettendosi davanti", mentre il punto di arrivo sembra suggerirci un'azione contraria: "mettersi dietro" o "mettersi da parte".

Come per ogni concetto complesso non sono ammesse facili semplificazioni, così, anche questa volta, la grammatica della bioetica non ha prodotto un sintetico manuale d'istruzioni. Ha però offerto, con il prezioso contributo di tutti, qualcosa che ci auguriamo essere comunque utile per i lettori: attraverso le narrazioni di chi ha accettato di mettersi in gioco per condividere sé stesso, abbiamo viaggiato e visto luoghi forse in parte già conosciuti, ma ora osservati ad ore diverse del giorno, in stagioni differenti. Abbiamo potuto stupirci per cose che forse in parte abbiamo già sperimentato, senza per questo definirle usuali e prevedibili, oppure a tratti ci siamo riconosciuti nell'esperienza altrui, scoprendo che durante il viaggio non siamo mai da soli, anche quando a volte pensiamo di esserlo.

Prendendo in prestito le parole di De Gregori della canzone *Viaggi e miraggi*, credo che sia possibile terminare questo nostro viaggio solo con una conclusione aperta, perché

"del resto alla fine di un viaggio,

C'è sempre un viaggio da ricominciare.

...

Perciò pedala, pedala che il tempo potrebbe passare

E questa pioggia paradossalmente potrebbe non finire mai

E noi con questo ombrelluccio bucato che ci potremmo inventare?

Ma partiamo, partiamo, non vedi che siamo partiti ormai?"

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

PICNIC NARRATIVO

ASCOLTARE:

De Gregori, *Gesù Bambino*, 1979

De Gregori, *Viaggi e miraggi*, 1992

Battiato, *La cura*, 2015

LEGGERE:

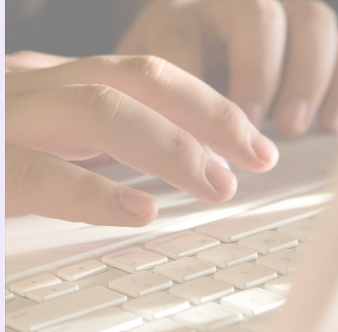
Ugo Riccarelli, *L'amore graffia il mondo*, Mondadori, 2012

Gibran, *Matrimonio in Il Profeta*, 1923

GUARDARE:

Fracchia e la belva umana, 1981

Un metro da te, 2019



NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni

REPORT DAL MINI-CORSO DI ORIZZONTI FC – CONGRESSO SIFC 2021 MEDICINA E NARRAZIONE: DALLA PERSONALIZZAZIONE DELLA CURA ALLA RICERCA NARRATIVA

“Freud dice che ogni uomo è convinto della propria immortalità. Io lo ero di sicuro. Fino a quel punto non avevo fatto che gingillarmi con la vita, e quando il medico mi disse che ero malato fu come una tremenda scossa elettrica. Mi sentii galvanizzato, una persona nuova. Tutte le mie vecchie, banali identità mi cascarono di dosso, e mi ritrovai ridotto all’essenza. Cominciai a guardarmi attorno con occhi nuovi, e la prima cosa che vidi fu il mio dottore.”

Broyard, La morte asciutta

Proseguono le proposte formative nella cornice del progetto dei Mini Corsi di Orizzonti FC.

In occasione del XXVII Congresso Nazionale sulla Fibrosi Cistica è stato organizzato un secondoworkshop sul tema della Medicina Narrativa (MN), con l'intervento del Dr. Marco Testa (cardiologo dell'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma), incentrato sugli strumenti del metodo, e del Dr. Riccardo Ciprandi (psicologo del centro di Fibrosi Cistica dell'Ospedale Gaslini di Genova), che ha portato una riflessione sull'importanza del coinvolgimento attivo del paziente nel processo di cura. Tra i partecipanti al workshop cinquantotto operatori hanno compilato il questionario inerente le conoscenze pregresse sul metodo della MN; le risposte confermano i dati dell'indagine al workshop precedente ovvero l'interesse, trasversale a tutti i ruoli professionali, rispetto a questo approccio, unito però ad una scarsa conoscenza sia degli aspetti teorici che di applicazione pratica nel contestolavorativo.

Sintesi dei risultati all'indagine preliminare al Workshop

Legge gli articoli di Orizzonti FC sulla MN?			Ha partecipato al precedente MiniCorso di MN?		Ha già delle conoscenze sulle basi teoriche della MN?		Conosce esperienze pratiche di utilizzo di questo metodo?	
SEMPRE	QUALCHE VOLTA	MAI	SI	NO	SI	NO	SI	NO
12%	50%	38%	17%	83%	24%	76%	17%	83%

Quest'ultimo aspetto ribadisce l'importanza di investire sulla formazione, non soltanto di chi è attualmente operativo ma anche degli operatori sanitari che si stanno formando e che saranno in futuro in prima linea con i pazienti.

L'intervento del Dr. Testa ha ripercorso lo spirito dello sguardo antropologico sul rapporto medico-paziente promosso dalla Medicina Narrativa: l'importanza di affiancare al paradigma medico (scientifico, obiettivo, organicistico) un nuovo modello che tenga conto anche della rete semantica che ruota intorno alla patologia e che attiene alle esperienze, vissuti, narrazioni presenti nella vicenda soggettiva e unica di ciascun ammalato. Ai fini di una efficace ricostruzione della storia della persona malata, funzionale alla cura, occorre in tal senso rivalutare e potenziare, oltre alle competenze tecniche, anche quelle comunicative e relazionali.

Uno degli strumenti senz'altro più innovativi presentati al Workshop è stata la piattaforma DNM (Digital Narrative Medicine), un importante supporto tecnologico per la raccolta ma soprattutto per l'utilizzo e l'interpretazione delle narrazioni ai fini diagnostici e terapeutici. Una delle obiezioni che spesso vengono mosse al metodo della MN è appunto che le narrazioni restino qualcosa di vago e astratto, poco funzionale alla presa in carico del paziente; di fatto è vero che non basta che medici e pazienti si raccontino affinché si possa parlare di Medicina Narrativa, che è un metodo costituito da un insieme di strumenti e competenze specifici. La piattaforma DNM costituisce un ausilio digitale proprio per aiutare operatori e pazienti ad utilizzare in modo proficuo gli stimoli narrativi, guidando il paziente nel racconto e i curanti nell'interpretazione, il tutto all'interno di un progetto narrativo che orienta la raccolta delle storie sulla base degli obiettivi diagnostici e terapeutici.

Nella seconda parte del workshop è stata trattata la tematica del *Patient Engagement*, ovvero il coinvolgimento attivo dei pazienti nel percorso di cura e sono stati presentati alcuni risultati inerenti quest'area di ricerca clinica nell'ambito della Fibrosi Cistica (FC). Il *Patient Engagement* si caratterizza non solo come un processo esperienziale vissuto dai pazienti che si trovano a dover affrontare un percorso di malattia, ma anche quale nuova modalità di intervento, in cui i clinici si pongono non solo

come detentori di un servizio di cura, ma anche come figure che condividono con il paziente la gestione della patologia. Il background della presentazione ha messo in luce le premesse teoriche caratterizzate dalle necessità attuali della medicina contemporanea, che sempre più si trova a ridefinire i processi di erogazione del servizio di cura, implementando le risorse interne all'azienda sanitaria, in un contesto in cui è necessario dover rispondere a nuove e mutevoli richieste di cura. In tale ottica è stata illustrata l'evoluzione storica dei paradigmi di cura: da una concezione della cura centrata sulla malattia si è arrivati ad una visione centrata sulla persona, non più dunque considerando il solo binomio paziente-malattia, ma aprendo lo sguardo ad una presa in carico della componente bio-psico-sociale dell'individuo. Rendere il paziente parte attiva del team di cura significa aumentare l'efficacia e la sostenibilità delle prestazioni sanitarie.

Sono stati presentati a riguardo i risultati derivati dalla fase qualitativa dello studio condotto per la Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica (progetto di ricerca #FFC25/2019), caratterizzato da interviste semi-strutturate volte ad indagare esperienze e percezioni di pazienti adolescenti ed adulti affetti da Fibrosi Cistica e di genitori dei pazienti adolescenti nel loro percorso di cura. I nuclei tematici individuati, a partire dall'analisi condotta, sono stati così categorizzati: 1) la doppia faccia dell'identità; 2) il team di cura come una seconda famiglia; 3) affrontare l'incertezza del futuro; 4) illato oscuro e quello luminoso delle terapie; 5) fisicamente distanti, relazionalmente vicini.

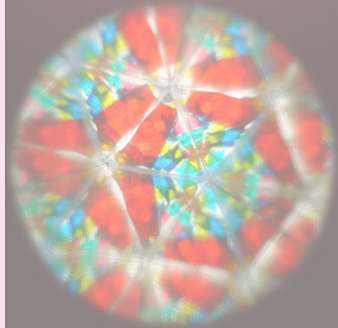
A partire dalle storie di pazienti e genitori è emerso come le risposte psicologiche legate all'esperienza di malattia siano decisive rispetto a come venga percepita la malattia. Maggiore è il grado di integrazione in termini identitari (paziente-persona) più risulta gestibile, dal punto di vista mentale, affrontare la patologia sia in termini di aderenza al regime terapeutico, che rispetto alla percezione di una coesione identitaria. Inoltre il team di cura gioca un ruolo essenziale che può incidere significativamente sulle percezioni di auto-efficacia percepita nel percorso terapeutico e su come i pazienti si orientino nella gestione clinica, nonché rispetto alle prospettive future, ma anche per affrontare l'ambivalenza rispetto alle terapie: da un lato fonte di cura e dall'altro espressione di un senso di costrizione e di limitazione della libertà nella vita quotidiana. Infine, la possibilità di condividere aspetti della malattia tramite la rete *social*, con altri pazienti FC o caregivers di pazienti, costituisce una potenziale fonte di supporto, ma al tempo stesso rischia di rinforzare meccanismi proiettivi negativi sull'altro, con perdita dei confini individuali e compromissione della privacy personale.

Rispetto alle prospettive future, dunque, si auspica che il *Patient Engagement* costituisca un fattore da considerare nelle linee guida mirate al trattamento della FC, al fine di sostenere un approccio maggiormente globale nella cura, orientato sempre più al miglioramento dell'efficacia delle prescrizioni terapeutiche, tramite una specifica sensibilità ed attenzione da parte del team curante nella relazione con i pazienti e i relativi caregivers, favorendo programmi terapeutici personalizzati.

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

Riferimenti bibliografici

- Broyard A. (2008) *La morte asciutta*. Milano, BUR
- Good B.J. (2006) *Narrare la malattia. Lo sguardo antropologico sul rapporto medico-paziente*. Torino, Einaudi Editore



CALEIDOSCOPIO

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

Anche in questo numero della rivista, come nei precedenti, abbiamo pensato che la rubrica Caleidoscopio potesse arricchirsi allargando il confronto a comprendere, oltre al clinico e al metodologo della ricerca clinica, anche il ricercatore o 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 di Redazione

TRIPLE THERAPY FOR CYSTIC FIBROSIS PHE508DEL-GATING AND -RESIDUAL FUNCTION GENOTYPES

Barry PJ, Malla MA, Ivarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, McBennett KA, McKone EF, Ramsey BW, Sutharsan S, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Jun LS, Moskowitz SM, Prieto-Centurion V, Tian S, Waltz D, Xuan F, Zhang Y, Rowe SM, and D. Polineni, for the VX18-445-105 Study Group

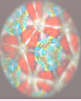
N Engl J Med 2021; 385:815-825 (doi: 10.1056/NEJMoa2100665)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

La progressiva conoscenza delle conseguenze molecolari causate dalle mutazioni CFTR ha supportato lo sviluppo di modulatori, piccole molecole in grado di ripristinare la funzione della proteina CFTR. Ivacaftor, un potenziatore della proteina CFTR, aumenta la probabilità di apertura dei canali del cloro. Tezacaftor è un correttore della proteina CFTR di prima generazione, che agisce sui difetti intrinseci a F508del, sia per la struttura delle proteina CFTR che per il trasporto sulla superficie cellulare. Tezacaftor+ivacaftor è stato dimostrato efficace nelle persone con FC, eterozigoti per F508del ed una mutazione a funzione residua. Il correttore elexacaftor, di nuova generazione, ha un meccanismo d'azione diverso ma complementare a quello di tezacaftor. Alcuni studi hanno mostrato che elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor era efficace e sicuro nei pazienti omozigoti per Phe508del e anche in quelli eterozigoti per F508del e una mutazione di funzione minima. L'ipotesi era che il farmaco potesse essere efficace anche in presenza di una sola mutazione F508del ed indipendentemente dalla mutazione presente sul secondo allele. Coerentemente, questo studio (VX18-445-104) aveva l'obiettivo di valutare il beneficio aggiuntivo di elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor rispetto a ivacaftor e tezacaftor-ivacaftor, rispettivamente in coloro che avevano una mutazione di gating o a funzione residua sul secondo allele.

Lo studio era di fase 3, in doppio cieco, randomizzato, con controllo attivo che ha coinvolto pazienti di età pari o superiore a 12 anni con fibrosi cistica e genotipi F508del/gating e F508del/funzione residua. Dopo un periodo di run-in di 4 settimane, durante il quale le persone arruolate assumevano la terapia indicata per il loro genotipo e perciò ivacaftor o tezacaftor-ivacaftor, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor o il controllo attivo per 8 settimane. L'endpoint primario era la variazione assoluta della percentuale predetta del volume espiratorio forzato in 1 secondo (ppFEV1) dal valore iniziale (basale) a quello registrato alla 8^a settimana nel gruppo che assumeva elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor.

Dopo il periodo di run-in, 132 pazienti hanno ricevuto elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor e 126 hanno ricevuto il controllo attivo (ivacaftor o tezacaftor/ivacaftor a seconda delle mutazioni di cui erano portatori). Le persone che assumevano elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor avevano un valore medio di ppFEV1 superiore di 3,7 punti (intervallo di confidenza al 95% [CI], da 2,8 a 4,6) rispetto al valore basale e superiore di 3,5 punti (IC al 95%, da 2,2 a 4,7) rispetto al controllo attivo (P<0,001 per tutti i confronti). Considerando separatamente i due genotipi una risposta maggiore si osservava in coloro che avevano il genotipo F508del/gating rispetto al genotipo F508del/mutazione a funzione residua (differenza tra i due trattamenti rispettivamente di 5,8 e di 2 punti di ppFEV1). Anche la quantità di cloro nel sudore si riduceva mediamente in questi pazienti di 22,3 mmol/



litro (IC 95%, da 20,2 a 24,5) rispetto al valore basale e di 23,1 mmol/litro (IC 95%, da 20,1 a 26,1) rispetto al controllo attivo (P<0,001 per tutti i confronti). Il punteggio del dominio respiratorio del Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised (intervallo da 0 a 100, con punteggi più alti che indicano una migliore qualità della vita) aumentava mediamente nel gruppo che assumeva elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor di 10,3 punti (IC 95%, da 8,0 a 12,7) rispetto al valore basale e di 1,6 punti (IC 95%, da -0,8 a 4,1) rispetto al controllo attivo. L'incidenza di eventi avversi è stata simile nei due gruppi; gli eventi avversi hanno portato all'interruzione del trattamento in un paziente del gruppo elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor (aumento oltre al consentito di aminotransferasi) e in due pazienti del gruppo di controllo attivo (per ansia o depressione ed esacerbazione polmonare).

Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor è risultato essere efficace e sicuro nei pazienti con genotipi eterozigoti F508del/gating o F508del/funzione residua e ha conferito un beneficio aggiuntivo rispetto ai precedenti modulatori CFTR di riferimento.

Table 2. Efficacy Results.*

End Point	Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor (N=132)	Active Control: Ivacaftor or Tezacaftor–Ivacaftor (N=126)
Percentage of predicted FEV ₁		
Value at baseline	67.1±15.7	68.1±16.4
Absolute change from baseline through wk 8		
Sample size†	115	114
Least-squares mean change (95% CI)	3.7 (2.8 to 4.6)‡§	0.2 (-0.7 to 1.1)
Between-group difference (95% CI)	3.5 (2.2 to 4.7)¶	
Sweat chloride concentration		
Value at baseline — mmol/liter	59.5±27.0	56.4±25.5
Absolute change from baseline through wk 8		
Sample size†	120	119
Least-squares mean change (95% CI) — mmol/liter	-22.3 (-24.5 to -20.2)‡¶	0.7 (-1.4 to 2.8)
Between-group difference (95% CI) — mmol/liter	-23.1 (-26.1 to -20.1)¶	
CFQ-R respiratory domain score**		
Value at baseline	76.5±16.6	77.3±15.8
Absolute change from baseline through wk 8		
Sample size††	130	126
Least-squares mean change (95% CI)	10.3 (8.0 to 12.7)	1.6 (-0.8 to 4.1)
Between-group difference (95% CI)	8.7 (5.3 to 12.1)	

* Plus-minus values are means ±SD. Baseline, considered to be the end of the run-in period, was defined as the most recent nonmissing measurement before the first dose of trial drug in the treatment period.
 † The sample size is the number of patients through week 8 with in-clinic data that could be evaluated.
 ‡ The primary end point was the absolute change in the percentage of predicted FEV₁ from baseline through week 8 in the elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor group.
 § P<0.001 for the within-group change from baseline.
 ¶ The key secondary end points, in hierarchical order, were the absolute change in sweat chloride concentration from baseline through week 8 in the elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor group, the absolute change in the percentage of predicted FEV₁ from baseline through week 8 for elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor as compared with active control, and the absolute change in sweat chloride concentration from baseline through week 8 for elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor as compared with active control.
 ** P<0.001 for the between-group difference in the change from baseline.
 †† Pooled CFQ-R data were obtained both in the clinic and in the home and were based on both the "Children Ages 12 and 13" and "Adolescents and Adults" versions. The minimal clinically important difference for the CFQ-R respiratory domain score is 4 points.
 ‡‡ The sample size is the number of patients through week 8 with in-clinic or in-home data that could be evaluated.

Table 3. Subgroup Analysis of Efficacy Results According to Comparator Cohort.*

Variable	Phe508del–Gating Genotypes		Phe508del–Residual Function Genotypes	
	Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor (N=50)	Active Control: Ivacaftor (N=45)	Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor (N=82)	Active Control: Tezacaftor–Ivacaftor (N=81)
Percentage of predicted FEV ₁				
Value at baseline	66.0±14.8	68.1±16.6	67.8±16.3	68.1±16.4
Absolute change from baseline through wk 8 (95% CI)	5.8 (4.2 to 7.4)	0.1 (-1.6 to 1.7)	2.5 (1.4 to 3.5)	0.5 (-0.5 to 1.5)
Between-group difference (95% CI)	5.8 (3.5 to 8.0)		2.0 (0.5 to 3.4)	
Sweat chloride concentration — mmol/liter				
Value at baseline	50.9±23.3	47.6±19.1	64.7±27.9	61.4±27.3
Absolute change from baseline through wk 8 (95% CI)	-21.8 (-25.7 to -17.8)	-1.8 (-5.7 to 2.2)	-23.1 (-25.6 to -20.6)	1.7 (-0.9 to 4.3)
Between-group difference (95% CI)	-20.0 (-25.4 to -14.6)		-24.8 (-28.4 to -21.2)	
CFQ-R respiratory domain score†				
Value at baseline	76.3±16.4	75.8±17.6	76.7±16.9	78.1±14.7
Absolute change from baseline through wk 8 (95% CI)	10.2 (6.6 to 13.8)	1.3 (-2.5 to 5.2)	10.4 (7.2 to 13.7)	1.9 (-1.4 to 5.1)
Between-group difference (95% CI)	8.9 (3.8 to 14.0)		8.5 (4.0 to 13.1)	

* Plus-minus values are means ±SD. Baseline was defined as the most recent nonmissing measurement before the first dose of trial drug in the treatment period. Absolute changes from baseline are least-squares means. A similar mixed-effects model for repeated measures as for the primary analysis was applied to each subgroup category, with treatment group, visit, and treatment-group-by-visit interaction as fixed effects and continuous baseline percentage of predicted FEV₁ and continuous baseline sweat chloride concentration as covariates. Model-based estimates for a given category are shown here provided that the analysis converged in that category. All subgroup analyses, except those involving the primary end point of the absolute change in the percentage of predicted FEV₁ from baseline through week 8 with elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor, were post hoc.
 † The minimal clinically important difference for the CFQ-R respiratory domain score is 4 points.

COMMENTO DEL CLINICO

Attualmente in commercio esistono diversi farmaci modulatori della proteina CFTR che hanno diverse indicazioni di prescrivibilità in base alle diverse mutazioni del gene CFTR. Essendo la fibrosi cistica una malattia genetica autosomica recessiva, è idealmente sufficiente correggere un allele perché la malattia non si manifesti clinicamente. Recentemente è stata dimostrata l'efficacia di elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in pazienti portatori di una F508del/mutazione di funzione minima. I risultati hanno dimostrato un aumento significativo del FEV1 e una riduzione del cloro nel sudore prossima ai limiti di normalità. Questo poiché il farmaco agisce correggendo il difetto causato dalla mutazione F508del.

Negli USA la prescrivibilità del farmaco è stata estesa a chiunque presenti almeno una mutazione F508del. Questo studio intendeva dimostrare l'efficacia di questo farmaco in chi è portatore di una mutazione F508del associata in eterozigosi a una mutazione di gating o a una mutazione di funzione residua e la sua superiorità rispetto ai farmaci oggi in commercio di riferimento per queste mutazioni. L'efficacia è stata dimostrata così come la non superiorità degli effetti collaterali. Da osservare però che la variazione del FEV1 è diversa nei due genotipi.

Per l'anno 2022 è prevista pertanto l'estensione anche in Italia della prescrivibilità a chiunque abbia una mutazione F508del. Resta da capire se elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor sostituirà nel tempo le terapie che lo precedevano in pazienti con almeno una mutazione F508del o se ci troveremo davanti ad una scelta terapeutica da fare paziente per paziente in base allo stato clinico, ai potenziali effetti collaterali o eventuali interazioni farmacologiche.

Questo studio apre inoltre alla possibilità di prevedere in brevi tempi studi di estensione anche per quelle mutazioni non-F508del per cui negli USA il farmaco è stato approvato solo per la dimostrazione di efficacia *in vitro*. La dimostrazione di efficacia *in vitro* in Europa e in Italia non è accettata e pertanto ad oggi quelle mutazioni sono orfane di terapia, rispetto a quanto invece succede negli USA.

Erica Nazzari, Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica, Milano (erica.nazzari@policlinico.mi.it)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Si tratta di uno studio di fase 3, multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli, randomizzato, con controllo attivo. In un periodo di run-in (solitamente questo si attua per verificare la capacità dei pazienti di aderire ai trattamenti previsti nel trial) alcuni pazienti con genotipo Phe508del-gating hanno ricevuto ivacaftor, gli altri con genotipo Phe508del-funzione residua) il tezacaftor+ivacaftor. Dopodichè sono randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor oppure a continuare il regime terapeutico precedente. La randomizzazione è stata stratificata secondo le seguenti modalità: il trattamento ricevuto nel run-in, il valore di FEV1 (<70 vs. ≥70 % predetto); la concentrazione di cloruro nel sudore (<30 mmol per litro vs. ≥30 mmol per litro).

Lo studio è stato progettato da Vertex Pharmaceuticals in collaborazione con gli autori. La raccolta e l'analisi dei dati sono state eseguite da Vertex Pharmaceuticals in collaborazione con gli autori e il gruppo di studio VX18-445-104.

La seguente tabella riassume gli end point misurati dallo studio. In giallo è indicato l'outcome primario (la variazione di FEV1 nel corso delle 8 settimane del trial, misurata all'interno del gruppo sperimentale). In azzurro gli outcome secondari dichiarati.

	ENTRO GRUPPO	ENTRO GRUPPO	TRA GRUPPI
	gruppo sperimentale elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor	gruppo controllo attivo (ivacaftor o tezacaftor-ivacaftor)	differenza
FEV1 (% del predetto)	variazione assoluta dal basale fino alla settimana 8	variazione assoluta dal basale fino alla settimana 8	variazione assoluta dal basale fino alla settimana 8
concentrazione di cloruro nel sudore	variazione assoluta dal basale fino alla settimana 8	variazione assoluta dal basale fino alla settimana 8	variazione assoluta dal basale fino alla settimana 8
punteggio CFQ-R (dominio respiratorio)	variazione assoluta dal basale fino alla settimana 8	variazione assoluta dal basale fino alla settimana 8	variazione assoluta dal basale fino alla settimana 8

Le analisi di efficacia hanno incluso tutti i pazienti sottoposti a randomizzazione che hanno ricevuto almeno una dose durante il periodo di trattamento. La variazione assoluta nella percentuale predetta di FEV1 dal valore basale al valore registrato alla settimana 8 è stata analizzata con l'uso di un modello a effetti misti per misure ripetute. Questo modello includeva come effetti fissi il gruppo di trattamento, la visita e l'interazione tra gruppo di trattamento e visita, e come covariate il valore basale di FEV1 (% del predetto), la concentrazione basale continua di cloruro nel sudore e il trattamento seguito nel periodo run-in (ivacaftor vs tezacaftor-ivacaftor). Analogamente si è proceduto per ciascuno degli endpoint secondari.

Sono state anche eseguite delle analisi per sottogruppi, ad esempio secondo il tipo di trattamento di confronto (ivacaftor [genotipo Phe508del-gating] vs. tezacaftor-ivacaftor [genotipo Phe508del-funzione residua]), utilizzando metodi simili a quelli delle analisi principali.

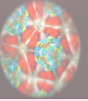
Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

Il lavoro del gruppo di studio VX18-445-104, che riguarda la tripla terapia (Trikafta®, Vertex Pharmaceuticals), pubblicato sulla rivista "The New England Journal of Medicine" (Barry et al., N Engl J Med 2021;385:815-825), riporta i risultati di uno studio multicentrico comprendente 96 centri in Nord America, Europa e Australia condotto da agosto 2019 a giugno 2020. Lo studio è volto alla valutazione dell'efficacia della tripla terapia in pazienti con genotipo eterozigote composto con la variante patogenetica *Phe508del* su un allele e, alternativamente, una variante patogenetica di gating (con genotipo indicato come *Phe508del/gating*) o a funzione residua (con genotipo indicato come *Phe508del/residua*) sull'altro allele. In particolare si vuole confrontare il guadagno di efficacia della tripla terapia rispetto alle terapie modulatorie precedentemente in uso.

Il lavoro ha grande rilevanza nel rispondere all'interrogativo se la terapia con Trikafta® possa essere efficace anche in pazienti che hanno una sola copia dell'allele *Phe508del* e diverse mutazioni sull'altro allele.

Lo studio è di fase 3, randomizzato, a doppio cieco, con controllo attivo, con arruolamento di pazienti con fibrosi cistica di



12 anni o più. I pazienti sono stati sottoposti ad un periodo di iniziale valutazione (di 4 settimane, chiamato di screening, con 300 pazienti totali) volto a stabilire l'idoneità all'arruolamento nello studio. In un successivo periodo (di 4 settimane, chiamato di run-in) a ciascun paziente arruolato (in totale 271) è stata somministrata la terapia modulatoria prevista prima di questo studio, in accordo con il genotipo: monoterapia con ivacaftor per i genotipi *Phe508del/gating* e doppia terapia tezacaftor-ivacaftor per i genotipi *Phe508del/residual*. I pazienti disponibili per la fase successiva della sperimentazione (in totale 258) sono quindi stati assegnati in maniera casuale (procedura che viene comunemente indicata come randomizzazione) al ramo di trattamento con Trikafta® (132 pazienti, 131 dei quali hanno completato il trattamento) oppure a quelli di controllo attivo (126 pazienti, 122 dei quali hanno completato il trattamento) con ivacaftor oppure tezacaftor-ivacaftor (per una durata di 8 settimane). Sono stati quindi valutati i risultati di efficacia, nonché condotta una valutazione di sicurezza (della durata di ulteriori 4 settimane) con registrazione degli eventi avversi.

Merita qualche considerazione la classificazione delle mutazioni come *gating* o *residual*. Dopo una fase iniziale della storia naturale della fibrosi cistica molto lunga, durante la quale le terapie non tenevano in considerazione il genotipo del paziente, stiamo assistendo ad una fase di evoluzione molto veloce durante la quale il genotipo del paziente diventa sempre più rilevante per le decisioni terapeutiche. Inizialmente, le mutazioni sono state divise in classi funzionali (prima 5, poi 6 classi) dipendentemente dal meccanismo di insorgenza del difetto nella proteina CFTR. Subito dopo, però, si è dimostrato che molte mutazioni appartengono a più classi funzionali. Per esempio, alcune mutazioni mostrano difetti caratteristici della I (produzione), II (maturazione/processamento), III (*gating*, cioè regolazione dell'apertura/chiusura del canale) e VI (*turnover*, cioè di tempo di permanenza della proteina nella membrana cellulare) classe, contemporaneamente. Dal punto di vista terapeutico, questi difetti multipli sono un ostacolo ad una terapia pienamente efficace. Non a caso, le migliori terapie modulatorie risultano essere quelle combinate (cioè con diverse sostanze che agiscono sui diversi difetti molecolari). Tuttavia, una classificazione che utilizzi numerose classi multiple è di fatto poco applicabile ai pazienti, visto il numero limitato di modulatori attualmente a disposizione. Quindi, si è affermata una sorta di classificazione funzionale semplificata che ha diviso le mutazioni tra *gating* (di fatto la classe III), *minimal function* (di fatto assenza di produzione, per esempio stop codon – classe I - o mutazioni di splicing gravi – classe V -; quindi, diverse classi, poco numerose) e *residual function* (tutti i difetti che lasciano un po' di proteina CFTR funzionante; quindi, anche in questo caso diverse classi, ma più numerose, perché molti difetti molecolari possono lasciare un certo livello di funzionalità residua). Il rationale dell'intervento sui genotipi *Phe508del/gating* con il Trikafta®[□] è che i correttori possano far effetto principalmente sulla proteina CFTR con difetto di processamento prodotta dall'allele *Phe508del* (che però potrebbe beneficiare anche del potenziatore, per quella quota di proteina che dopo correzione arriva in membrana) e il potenziatore possa far effetto principalmente sulla proteina prodotta dall'allele con difetto di *gating* (che però potrebbe comunque essere aiutata nel suo percorso verso la membrana cellulare dai correttori). Per i genotipi *Phe508del/residual*, la situazione è identica per quanto riguarda l'allele *Phe508del*, ma diversa per l'altro allele con funzione residua. Questi alleli, infatti, possono avere difetti molecolari molto più eterogenei, che solo come effetto finale hanno in comune una ridotta funzionalità residua del CFTR. Di fronte ad una situazione genetica molto più eterogenea, il risultato della triplice terapia è più incerto e può essere più variabile. Di fatto, la risposta dei genotipi *Phe508del/residual* è meno prevedibile. Sottoporre genotipi disomogenei allo stesso trattamento terapeutico è una necessità del presente. La successiva evoluzione, in realtà già in atto, dei trattamenti terapeutici di precisione in fibrosi cistica, sono le terapie realmente personalizzate sul singolo genotipo (caratterizzato, di fatto, da un'individualità genetica).

Per valutare l'efficacia della sperimentazione clinica, gli Autori hanno individuato alcune variabili rappresentative della condizione biochimico – clinica dei pazienti e ne hanno misurato la variazione dopo 8 settimane di trattamento (i cosiddetti "endpoint"). I principali sono stati il volume espiratorio massimo nel primo secondo (FEV1%), la concentrazione di cloro nel sudore (misurata con il test del sudore) e il punteggio del questionario noto come "Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised" (CFQ-R). Il FEV1% descrive la funzionalità respiratoria del polmone (l'aumento significa miglioramento della funzionalità respiratoria). Il test del sudore è una misura *in vivo* (sul paziente) del funzionamento della proteina CFTR come canale per lo ione cloruro (la diminuzione del valore del test significa miglioramento della funzionalità del canale). Il questionario è una misura soggettiva (cioè riferita dal paziente) della qualità della vita dal punto di vista dei sintomi respiratori (un aumento del punteggio nel CFQ-R ha il significato di una migliore percezione della qualità della respirazione). In tutti i casi, la differenza dopo il trattamento con Trikafta® è stata calcolata sia rispetto all'inizio del trattamento, subito dopo la fase di run-in (condizione chiamata "baseline"), sia rispetto ai controlli attivi. In quest'ultimo caso, cioè, confrontando i risultati dei pazienti trattati con Trikafta® con quelli dei pazienti trattati con ivacaftor se appartenenti al gruppo con genotipo *Phe508del/gating* oppure con tezacaftor-ivacaftor se appartenenti al gruppo con genotipo *Phe508del/residual*. Il confronto con la *baseline* è una misura dell'efficacia globale del trattamento con Trikafta® in sostituzione del precedente trattamento con ivacaftor oppure tezacaftor-ivacaftor. Il confronto con i controlli attivi è, invece, la valutazione del solo incremento di efficacia del Trikafta® rispetto al precedente trattamento (ivacaftor oppure tezacaftor-ivacaftor).

È necessario un commento sulla fase di run-in. Questa appare inevitabile per non privare i pazienti delle precedenti mono-oppure duplice-terapia che, con i dovuti distinguo, si sono rivelate almeno parzialmente efficaci. Tuttavia, proprio per questa fase di precedente trattamento, i valori degli endpoint misurati alla *baseline* (cioè alla fine del periodo di run-in) possono essere assimilati solo in parte all'assenza di trattamento, in quanto i pazienti partono da una situazione che si presuppone già parzialmente migliorata durante la fase di run-in. Questa potrebbe essere una delle ragioni per cui il miglioramento del FEV1%, pur statisticamente significativo, è modesto dal punto di vista fisiologico.

Gli Autori hanno dapprima considerato i risultati globali, senza distinzione tra i gruppi *Phe508del/gating* e *Phe508del/residual*, né tra i diversi genotipi all'interno dei due gruppi. Al termine del periodo di studio, la media del FEV1% predetto dei pazienti trattati con Trikafta® è risultata maggiore di 3,7 punti rispetto alla *baseline* e di 3,5 punti rispetto a quella dei pazienti di

controllo attivo. La media del test del sudore è risultata, nei pazienti trattati con Trikafta®, inferiore di 22,3 mmol/L rispetto alla *baseline* e di 23,1 mmol/L rispetto a quella dei pazienti di controllo attivo. Il miglioramento del test del sudore è stato anche ulteriormente evidenziato dalla proporzione di pazienti nei quali il suo valore è sceso al di sotto di 60 mmol/L (l'83,3% dei pazienti trattati con Trikafta® rispetto al 55,5% di quelli in controllo attivo) e al di sotto di 30 mmol/L (il 50,0% dei pazienti trattati con Trikafta® rispetto al 17,6% di quelli in controllo attivo). L'aumento medio del punteggio del questionario CFQ-R nei pazienti trattati con Trikafta® è risultato di 10,3 punti rispetto alla *baseline* e di 8,7 punti rispetto ai pazienti di controllo attivo. L'incidenza degli eventi avversi è risultata confrontabile nei pazienti trattati con Trikafta® rispetto a quelli di controllo attivo.

Oltre al confronto globale, gli Autori hanno anche effettuato confronti tra sottogruppi di pazienti (divisi per età, genere, regione geografica e FEV1% alla *baseline* - quindi prima dell'inizio del trattamento con Trikafta®, alla fine del periodo di run-in). I risultati di aumento del FEV1% ottenuti in questi sottogruppi, confrontando i valori dei pazienti trattati con Trikafta® con quelli della *baseline* e quelli dei pazienti in controllo attivo, hanno sostanzialmente confermato i risultati globali.

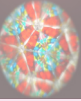
Gli Autori hanno proseguito con confronti volti a stabilire il ruolo dei genotipi, anche se in forma cumulativa. Per i genotipi *Phe508del/gating*, al termine del periodo di studio la media del FEV1% predetto dei pazienti trattati con Trikafta® è risultata maggiore di 5,8 punti sia rispetto alla *baseline* sia rispetto a quella dei pazienti di controllo attivo. La media del test del sudore è risultata, nei pazienti trattati con Trikafta®, inferiore di 21,8 mmol/L rispetto alla *baseline* e di 20,0 mmol/L rispetto a quella dei pazienti di controllo attivo. L'aumento medio del punteggio del questionario CFQ-R nei pazienti trattati con Trikafta® è risultato di 10,2 punti rispetto alla *baseline* e di 8,9 punti rispetto ai pazienti di controllo attivo.

Per i genotipi *Phe508del/residual*, al termine del periodo di studio la media del FEV1% predetto dei pazienti trattati con Trikafta® è risultata maggiore di 2,5 punti rispetto alla *baseline* e di 2 punti rispetto a quella dei pazienti di controllo attivo. La media del test del sudore è risultata, nei pazienti trattati con Trikafta®, inferiore di 23,1 mmol/L rispetto alla *baseline* e di 24,8 mmol/L rispetto a quella dei pazienti di controllo attivo. L'aumento medio del punteggio del questionario CFQ-R nei pazienti trattati con Trikafta® è risultato di 10,4 punti rispetto alla *baseline* e di 8,5 punti rispetto ai pazienti di controllo attivo.

I risultati ottenuti per il test del sudore e per il questionario CFQ-R sono estremamente simili nei due gruppi. Invece, quelli ottenuti per il FEV1% predetto mostrano una minore risposta del gruppo *Phe508del/residual*. Tuttavia, occorre ricordare che i due gruppi *Phe508del/gating* e *Phe508del/residual* sono, al loro interno, formati da diversi genotipi e che i risultati menzionati rappresentano la risposta media dei diversi genotipi compresi in ciascun gruppo. In particolare, nel gruppo *Phe508del/gating*, sono presenti 10 diversi alleli *gating* (essendo i genotipi con maggiore numerosità *Phe508del/G551D* - 61 pazienti, 35 nel gruppo Trikafta®, 26 nel gruppo di controllo attivo - e *Phe508del/R117H* - 16 pazienti, 8 nel gruppo Trikafta® e 8 nel gruppo di controllo attivo). Nel gruppo *Phe508del/residual*, sono presenti 14 diversi alleli *residual* (essendo i genotipi con maggiore numerosità *Phe508del/3849+10kbC>T* - 39 pazienti, 19 nel gruppo Trikafta®, 20 nel gruppo di controllo attivo - e *Phe508del/2789+5G>A* - 34 pazienti, 15 nel gruppo Trikafta®, 19 nel gruppo di controllo attivo).

A questo punto, la maggiore curiosità sarebbe quella di vedere i risultati a livello dei genotipi individuali. Purtroppo, l'unico genotipo individuale per il quale vengono mostrati i dati degli endpoint è il genotipo *Phe508del/R117H*. Per questo genotipo, al termine del periodo di studio la media del FEV1% predetto dei pazienti trattati con Trikafta® è risultata maggiore di 3,7 punti rispetto alla *baseline* e di 4,6 punti rispetto a quella dei pazienti di controllo attivo. La media del test del sudore è risultata, nei pazienti trattati con Trikafta®, inferiore di 14,1 mmol/L rispetto alla *baseline* e di 18,1 mmol/L rispetto a quella dei pazienti di controllo attivo. L'aumento medio del punteggio del questionario CFQ-R nei pazienti trattati con Trikafta® è risultato di 11,3 punti rispetto alla *baseline* e di 11,1 punti rispetto ai pazienti di controllo attivo. Informazioni sull'efficacia del trattamento negli altri genotipi individuali che compongono i due gruppi in studio *Phe508del/gating* e *Phe508del/residual* sfortunatamente non vengono mostrati. Dalle misure della dispersione dei dati intorno alla media (deviazione standard), e anche dall'analisi dell'unico genotipo individuale per il quale sono stati riportati i risultati, si deduce una certa variabilità nella risposta al trattamento. Sarebbe senz'altro interessante analizzare in maggior dettaglio la risposta dei singoli genotipi. Potrebbe infatti emergere l'evidenza che raggruppare in un'unica categoria tutti gli alleli *gating* o tutti quelli *residual*, potrebbe essere un'altra semplificazione funzionale non particolarmente adatta a descrivere appieno la potenzialità terapeutica dei modulatori. Infatti, una possibile maggiore risposta di alcuni genotipi potrebbe essere mascherata (nella valutazione media che è stata fatta) da una risposta minore di altri genotipi.

L'importanza del lavoro risiede nella dimostrazione che, oltre ai pazienti con genotipi *Phe508del/Phe508del* e *Phe508del/minimal* (come già dimostrato), anche altri pazienti con genotipi *Phe508del/gating* e *Phe508del/residual* possono beneficiare del trattamento con Trikafta®. In termini quantitativi, il miglioramento del FEV1%, rispetto ai trattamenti precedentemente utilizzati, è modesto. Le ragioni per questo effetto limitato, oltre a quella già ricordata della possibile eterogeneità di risposta dei diversi genotipi inclusi nei due gruppi, possono essere varie. C'è senz'altro da considerare che entrambe le terapie precedenti erano già efficaci nel migliorare il FEV1%. Da precedenti studi, infatti, l'incremento del FEV1% predetto in pazienti con almeno un allele con la mutazione *Gly551Asp* (*gating*) in trattamento con ivacaftor è risultato essere di 10,6 punti rispetto ai pazienti di controllo (trattati con placebo). È stato anche dimostrato che la terapia con tezacaftor-ivacaftor in pazienti con genotipo *Phe508del/residual* incrementava il FEV1% predetto di 6,8 punti rispetto al controllo. In questo lavoro si è quindi dimostrato che, nonostante l'eterogeneità dei genotipi considerati, il trattamento con Trikafta® può sostituire e ulteriormente migliorare i precedenti. D'altra parte, il miglioramento evidenziato nelle prime 8 settimane potrebbe anche continuare ad aumentare nel tempo. Gli Autori suggeriscono che un fattore che potrebbe determinare il modesto miglioramento del FEV1% predetto potrebbe essere la progressione della malattia polmonare, correlata all'età. Essi suggeriscono una correlazione tra il minor guadagno in FEV1% predetto nei pazienti con genotipo *Phe508del/residual* e la loro età media più alta, rispetto al FEV1% predetto ed età del gruppo con genotipo *Phe508del/gating*. Tuttavia, il confronto dei valori di FEV1% predetto alla *baseline* (quindi all'inizio del trattamento) tra i due gruppi non sembrerebbe evidenziare una condizione polmonare iniziale



più deteriorata nei pazienti con genotipo *Phe508del/residual* e, quindi, non convaliderebbe questa ipotesi. Comunque, i pazienti percepiscono un miglioramento dei sintomi respiratori, come dimostrato dai risultati del questionario CFQ-R. Curiosamente, il miglioramento viene percepito quantitativamente simile nei due gruppi, nonostante i diversi valori di guadagno nel FEV1% predetto.

Un risultato quantitativamente rilevante è stato ottenuto per i valori del test del sudore, che sono drasticamente diminuiti in seguito al trattamento con Trikafta®. Questo test, essendo una misura biochimica della concentrazione di ione cloruro nel sudore e, quindi, della funzionalità della proteina CFTR, può essere considerato molto vicino al bersaglio molecolare delle terapie modulatorie (che è proprio la proteina CFTR). Per questo motivo è presumibile sia influenzato meno, rispetto al FEV1% predetto, da altri fattori biologici che introducono crescente variabilità spostandosi dall'ambiente prettamente biochimico/cellulare, legato alla proteina CFTR, all'ambiente clinico/polmonare molto più complesso.

Uno dei problemi delle sperimentazioni cliniche in malattie con elevata eterogeneità genetica è la numerosità dei pazienti con specifici genotipi (pazienti tanto meno numerosi quanto più il genotipo diventa raro). Ciò, spesso costringe a raggruppamenti genetici forzati che possono introdurre una grande variabilità nelle caratteristiche biochimiche, cellulari e cliniche che si vogliono studiare. A questo proposito, è importante considerare come fondamentali complementi agli studi clinici (e nel caso di genotipi rari come veri e propri surrogati) gli approcci di *theratyping*. Cioè, di caratterizzazione della risposta farmacologica individuale su modelli cellulari (anche complessi, come gli organoidi) paziente-specifici e, quindi, specifici sia per il genotipo del CFTR sia per il background genetico complessivo del paziente.

Marco Lucarelli, Biologia Umana e Genetica Medica, Università “La Sapienza”, Roma
(marco.lucarelli@uniroma1.it)

LONGITUDINAL ASSESSMENT OF LUNG CLEARANCE INDEX TO MONITOR DISEASE PROGRESSION IN CHILDREN AND ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Horsley AR, Belcher J, Bayfield K, Bianco B, Cunningham S, Fullwood C, Jones A, Shawcross A, Smith JA, Maitra A, Gilchrist FJ

Thorax 2021; June 5 (doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-216928)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Il Lung clearance index (LCI), che si ottiene tramite la tecnica del “multiple breath washout” (MBW), è un marker di disomogeneità della ventilazione polmonare che viene utilizzato frequentemente come outcome di ricerca in fibrosi cistica. Il test misura il numero di volumi a fine espirio (capacità funzionale residua) necessari all'eliminazione dal polmone di un gas inerte, precedentemente inalato, durante la normale respirazione a riposo. È pertanto un test semplice, applicabile ad un ampio range d'età e di stadi di malattia. I vantaggi di questo test rispetto alla misura del FEV1 sono la maggior sensibilità nell'identificare i primi cambiamenti nell'ostruzione polmonare, la semplicità di esecuzione anche nei bambini più piccoli e un limite superiore di normalità molto stabile. Tuttavia, nonostante sia una misura di esito ad oggi largamente riconosciuta in ricerca clinica, è un test che trova scarsa applicabilità nella pratica clinica soprattutto per questioni tecniche di esecuzione (esame piuttosto lungo, macchinario non trasportabile e costoso).

Gli obiettivi che lo studio si prefigge sono:

- valutare fattibilità, accettabilità e utilità clinica della misura di LCI in pazienti FC che accedono ai centri di cura per il controllo routinario
- verificare la riproducibilità nel breve termine in pazienti clinicamente stabili con malattia lieve
- identificare una curva di andamento nel tempo della misura di LCI nella fibrosi cistica e la sua predittività per un peggioramento rapido

Lo studio è stato osservazionale, prospettico della durata di 3 anni, multicentrico, in singolo cieco ed ha coinvolto bambini (≥5 anni) e adulti con FC che effettuavano il test LCI durante l'attività clinica di routine in parallelo con la spirometria clinica convenzionale. I soggetti reclutati dovevano avere un valore di FEV1 > 50% predetto e non essere colonizzati da *Pseudomonas aeruginosa*. Coloro che hanno acquisito l'infezione da *Pseudomonas* durante il follow-up hanno poi proseguito lo studio.

Lo studio ha visto il reclutamento di 122 soggetti tra bambini e adulti con FC, di cui 112 (92%) hanno completato con successo almeno una valutazione LCI e 98 (80%) erano ancora attivamente in follow-up al termine dello studio. Il 91% dei bambini è stato in grado di eseguire misurazioni corrette di LCI rispetto al 98% degli adulti. Per due misurazioni ripetute in stabilità clinica entro 6 mesi, la variazione media dell'LCI è stata dello 0,9% (limiti di *agreement* da -18,8% a 20,7%).

Un'analisi di cluster sull'andamento del LCI per 3 anni ha identificato 4 cluster: valore di LCI vicino alla norma e stabile (cluster 1), vicino alla norma ed in aumento progressivo (cluster 2), valori patologici e stabili o in miglioramento (cluster 3), valori patologici e ed in aumento progressivo (cluster 4) (Tabella 2). Il cluster 1 era il più frequente e rappresentava il 72% dei soggetti valutati. Il modello delle classi latenti ha identificato quattro cluster differenziati di LCI basale e FEV1. Il valore di LCI basale era il fattore più direttamente associato al trend nei 3 anni successivi. Anche gli altri dati spirometrici erano associati al trend di LCI, seppur con una significatività inferiore.

Baseline characteristics	All	Cluster 1 Stable, near normal LCI	Cluster 2 Near normal LCI, increasing	Cluster 3 Abnormal LCI, stable/improving	Cluster 4 Abnormal LCI, increasing	P value
n (%)	81	58 (72)	8 (10)	7 (9)	8 (10)	
Age, mean (SD)	15.5 (9.9)	14.3 (8.2)	13.8 (8.2)	20.6 (20.5)	21.6 (9.2)	0.191
Age at diagnosis, mean (SD)	4.4 (9.2)	3.6 (6.9)	3.2 (6.9)	11.3 (22.4)	5.76 (6.6)	0.221
Baseline LCI, mean (SD)	8.0 (1.7)	7.3 (0.9)	8.2 (1.4)	10.0 (0.7)	11.2 (1.5)	<0.001
FEV ₁ z-score, mean (SD)	-1.27 (1.30)	0.99 (1.17)	-1.34 (1.04)	-1.35 (1.15)	-3.11 (1.16)	0.003
FEF z-score, mean (SD)	-1.27 (1.45)	-0.99 (1.37)	-1.47 (1.30)	-1.03 (1.03)	-3.25 (0.94)	0.0014
FVC z-score, mean (SD)	-0.68 (1.10)	-0.46 (0.97)	-0.59 (0.86)	-1.15 (1.05)	-1.92 (1.48)	0.031
Total number of antibiotic courses for exacerbations/year, median (IQR)	1.2 (0.7-2.2)	1.2 (0.7-2.1)	1.6 (1.0-3.1)	1.1 (0.4-2.3)	1.4 (0.8-4.4)	0.517
Number of courses of intravenous antibiotics/year, median (IQR)	0 (0-0.4)	0 (0-0.4)	0.3 (0-1.1)	0 (0-0.5)	0.4 (0-1.3)	0.096
BMI (kg/m ²), mean (SD)	19.5 (4.0)	19.4 (3.9)	18.6 (3.5)	19.0 (4.9)	21.7 (4.7)	0.351
Phe508del homozygotes, n (%)	41 (50.6)	30 (51.7)	4 (80.0)	4 (57.1)	3 (37.5)	0.910
Male, n (%)	45 (55.6)	31 (53.5)	3 (37.5)	6 (85.7)	5 (62.5)	0.304
Pancreatic sufficient, n (%)	23 (28.4)	17 (29.3)	1 (12.5)	2 (28.6)	3 (37.5)	0.751
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> status, n (%)	18 (22.2)	13 (22.4)	2 (25.0)	1 (14.3)	2 (25.0)	0.991
Chronic infection with <i>Haemophilus influenzae</i> , n (%)	13 (16.5)	11 (19.6)	1 (12.5)	0 (0)	1 (12.5)	0.811
Chronic infection with <i>Aspergillus</i> , n (%)	14 (19.2)	9 (16.7)	1 (14.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0.472

For continuous variables, the Kruskal-Wallis test was used to compare the means of the four groups without assuming normality and homogeneity of variances. For categorical data, Fisher-Freeman-Halton exact test was used.
Bold values indicate statistical significance.
BMI, body mass index; FEF, forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC; FVC, forced vital capacity; LCI, lung clearance index.

In conclusione, la maggior parte dei pazienti con FC e funzione polmonare ben conservata mostra un LCI stabile nel tempo. È possibile considerare la misura di LCI basale come un fattore predittivo per la progressione futura. Questi risultati supportano l'uso di LCI nella pratica clinica per identificare i pazienti a rischio di declino della funzione polmonare.

COMMENTO DEL CLINICO

Viviamo un periodo di grandi novità nel panorama della fibrosi cistica. Con l'avvento dei farmaci modulatori della proteina CFTR e la loro prescrivibilità in fasce di età sempre più giovani si rendono necessarie misure di esito che siano affidabili e prognosticamente valide fin dalle fasce di età più giovani. Questo sappiamo essere un limite del FEV1, che nelle fasce di età più giovani può non modificarsi in senso peggiorativo pur in presenza di danni strutturali polmonari già presenti. Inoltre, nel tempo, con l'estensione della prescrizione di questi farmaci a soggetti portatori anche solo di una mutazione F508del, avremo bisogno di misure affidabili che predicano l'andamento della malattia in soggetti con mutazioni diverse.

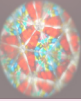
Da diversi anni ormai l'LCI si è affiancato al FEV1 nella valutazione clinica del miglioramento-peggiore dei soggetti in studi clinici. Tuttavia tale test è di difficile attuabilità su larga scala nella routine dei centri di cura. Questi limiti sono dovuti ai lunghi tempi di esecuzione dell'esame, soprattutto in chi ha uno stadio di malattia moderato/avanzato, la necessità di operatori certificati dedicati a tale esame e l'utilizzo di un macchinario di grosse dimensioni non trasportabile che richiede pertanto spazi adeguati. Questo studio propone l'utilizzo di tale test in chi ha un fenotipo di malattia lieve, che presenta un FEV1 >50% del predetto e che non ha colonizzazione da germi multi resistenti che sono già noti in letteratura essere associati ad andamento clinico sfavorevole. Il poter avere delle indicazioni prognostiche in questa tipologia di pazienti può aiutare il clinico nel prendere decisioni terapeutiche modulandole sul singolo paziente. L'esecuzione dell'LCI 1 volta all'anno, insieme agli esami di *imaging* ogni 2 anni, sono probabilmente gli strumenti più utili che abbiamo a disposizione per poter usare al meglio questi farmaci "rivoluzionari" nel panorama FC.

Erica Nazzari, Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica, Milano
(erica.nazzari@policlinico.mi.it)

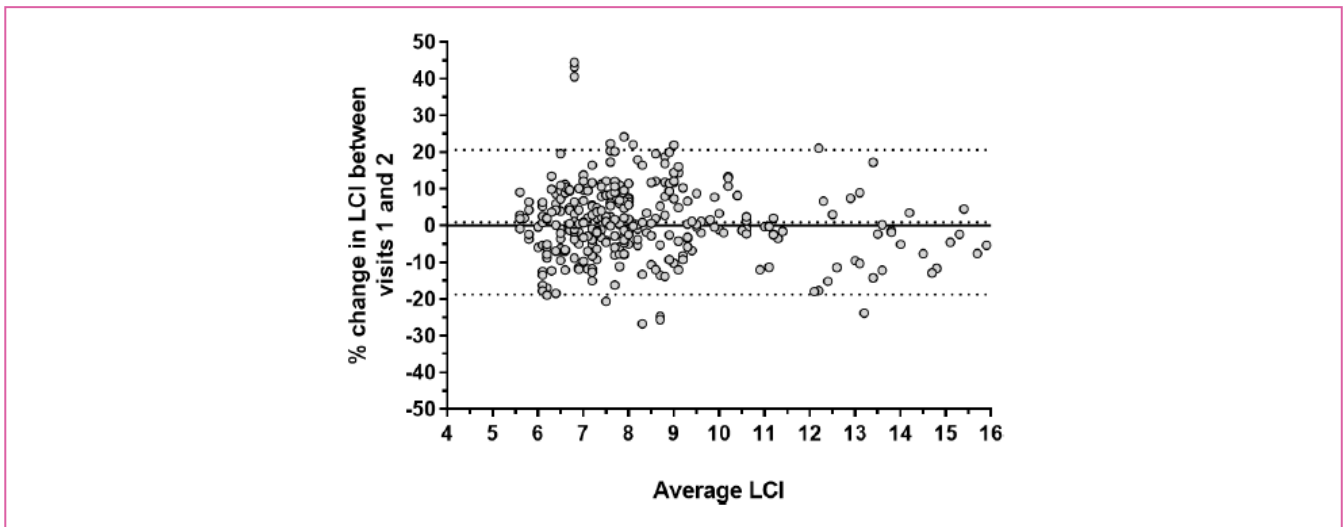
IL PARERE DEL METODOLOGO

I metodi statistici utilizzati sono appropriati e anche abbastanza sofisticati. Un'idea della validità clinica ci viene data dal confronto tra LCI e FEV1, attraverso il coefficiente di correlazione lineare di $r = 0,43$.

Per l'obiettivo della riproducibilità del test sono state considerate coppie di misure effettuate entro 6 mesi l'una dall'altra e in condizioni di stabilità clinica. In questi casi le due misure dovrebbero essere circa uguali tra loro, o comunque molto vicine (infatti dovrebbe essere tendenzialmente azzerata la reale variabilità nel tempo e restare soltanto la variabilità casuale).



Sono stati utilizzati l'analisi di Bland-Altman e il coefficiente di correlazione intraclassa (ICC). Nella prima si rappresenta su un grafico cartesiano ogni coppia di valori (in ascissa, x, il valore della media delle due misurazioni e in ordinata, y, la differenza tra i due valori). Si tracciano poi due rette orizzontali, che delimitano un intervallo di "accettabilità" delle variazioni (all'interno si considerano concordanti, perciò la percentuale di punti che cadono al di fuori deve essere contenuta). Vedi Figura 3.



Il coefficiente di correlazione intraclassa (ICC) è una statistica utilizzata quando si effettuano misurazioni quantitative su unità organizzate in gruppi, e ci dice quanto fortemente le unità dello stesso gruppo si somiglino.

Interessante l'utilizzo della analisi della "classe latente" per identificare diverse traiettorie in diversi gruppi. Questo tipo di analisi permette di valutare se un insieme di unità di osservazione derivi da un certo numero di gruppi distinti, o cluster. E in effetti l'articolo identifica quattro gruppi (tra loro distinti e al loro interno omogenei: cluster 1, 'stable near normal', cluster 2, 'near normal, increasing, cluster 3, 'abnormal, stable/improving', cluster 4, 'abnormal, increasing').

Infine viene utilizzato un modello lineare multiplo a effetti misti per studiare i fattori clinici associati al cambiamento di LCI nel tempo, come ad esempio i dati clinici notoriamente associati al declino della funzione polmonare. La tabella 3 presenta i fattori risultati significativamente associati: valore basale di LCI, età, Pseudomonas, FEV₁, numero annuo di cicli di antibiotici I.V.

Table 3 Results of linear mixed model analysis to identify factors associated with change in lung clearance index (LCI)

Factor	Coefficient	SE	95% CI	P value
Time (days)	0.0002	0.0001	-0.00002 to 0.0005	0.075
LCI at baseline	0.758	0.085	0.591 to 0.925	<0.001
Age	0.040	0.017	0.007 to 0.073	0.019
Gender	-0.276	0.240	-0.746 to 0.194	0.250
BMI (kg/m ²)	-0.028	0.040	-0.106 to 0.051	0.486
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> status	-0.668	0.337	-1.328 to -0.009	0.047
FEV ₁ z-score	-0.322	0.116	-0.550 to -0.095	0.006
Rate of all exacerbations/year	-0.119	0.130	-0.374 to 0.135	0.357
Number of courses of Intravenous antibiotics/year	0.755	0.338	0.092 to 1.417	0.026
Pancreatic status	-0.158	0.292	-0.731 to 0.414	0.588

The coefficient for time reflects the rate of change (per day) of LCI taking into account the effect of the other variables in the model. The remaining covariates are fixed at baseline and not time-varying, so their model coefficients represent the change in the mean LCI associated with a unit increase in that term while everything else in the model is the same. For categorical covariates such as *Pseudomonas* status, we can interpret the coefficient as an adjusted mean difference between the dichotomous groups.
Pseudomonas aeruginosa status: chronically or intermittently infected with *Pseudomonas aeruginosa* versus previous or never infected.
 Bold values indicate statistical significance.
 BMI, body mass index; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; LCI, lung clearance index.

Roberto Buzzetti, Bergamo
 (robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

Lo studio di Horsley et al. pubblicato quest'anno su Thorax descrive l'esperienza multicentrica di un gruppo inglese sull'uso clinico dell'indice di clearance polmonare (LCI), un test di funzionalità respiratoria che identifica il danno polmonare precocemente nella fibrosi cistica (FC) (1).

Fino a qualche anno fa, il volume espiratorio forzato al primo secondo (FEV₁) è stato l'end-point primario negli studi clinici sulla FC, ruolo che mantiene ancor oggi nella pratica clinica quotidiana. Con il progressivo miglioramento del controllo della

malattia polmonare, questo parametro rimane nella norma e stabile per la maggior parte dei pazienti in età pediatrica e anche in parte dei pazienti adulti. Il FEV_1 , tuttavia, è poco sensibile nell'intercettare il danno polmonare precoce: in questa fase di malattia è necessario orientarsi su tecniche di *imaging* più avanzate (come la risonanza magnetica) oppure su parametri diversi di funzionalità respiratoria, come l'indice di clearance polmonare, l'LCI (2). LCI indica il numero di volumi polmonari (intesi come capacità funzionale residua - FRC) necessari per 'lavare' completamente (fino a 1/40mo) i polmoni da un determinato gas. Un LCI di 6 indica che, per espellere completamente il gas traccia dal polmone, quel soggetto deve respirare fino a che la quantità di volume espirato è pari a 6 volte il proprio FRC. Un soggetto con polmoni disomogenei, con danno polmonare più periferico rispetto al danno rilevato dal FEV_1 , avrà bisogno di espirare un volume d'aria pari a 9, 10, 14 volte il proprio FRC (3).

Il grosso limite del *multiple breath wash out* (MBWO), cioè della tecnica con cui si misura LCI, è la difficile implementazione nella clinica per molte ragioni: training del personale, tempi di esecuzione lunghi per il paziente e per la routine ambulatoriale e l'interpretazione ancora non del tutto chiara del singolo valore per il singolo paziente, cioè in quale misura la variabilità dell'LCI è da considerare fisiologica oppure indice di progressione della disomogeneità polmonare.

Studi che contribuiscono all'implementazione del MBWO nella clinica sono di fondamentale importanza. Lo studio condotto da Horsley et al. riporta l'esperienza di 3 centri in Inghilterra che hanno inserito la misurazione dell'LCI nella routine clinica. Durante 3 anni e mezzo i pazienti eseguivano una spirometria e MBWO ad ogni visita. Per questo studio sono stati considerati pazienti con età superiore a 5 anni, con un FEV_1 superiore al 50% predetto e senza colonizzazione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, proprio per studiare meglio la capacità dell'LCI nell'individuare un danno precoce là dove gli altri parametri funzionali utilizzati abitualmente non si modificano (1).

Dal punto di vista della fattibilità del MBWO questo studio riporta un successo molto alto (93% delle misurazioni) (1), mentre altri studi riportano una percentuale di successo più bassa (80-87%) (4, 5). Recenti studi hanno inoltre validato percorsi di formazione del personale per rendere l'esecuzione del MBWO omogenea con produzione di buona qualità dei dati per fini di ricerca, e quindi anche ad uso clinico (5). Il requisito per superare i corsi di formazione e ottenere certificati è di superare l'80% delle misurazioni valide.

Per eseguire il MBWO, Horsley et al. hanno utilizzato il *closed-circuit Innocor system* (PulmoTrace ApS), un apparecchio che non è normalmente in dotazione nei nostri centri italiani. Il gas traccia utilizzato è l'esaffluoruro di zolfo (SF_6), un gas inerte con un importante impatto sull'effetto serra (24.000 volte più pericoloso dell'anidride carbonica). Gli autori evidenziano come il loro apparecchio permetta un wash-in rapido inalando aria da un circuito chiuso (1). Tuttavia, utilizzando in alternativa l'azoto come gas traccia, il wash-in non è necessario ed il wash out dell'azoto (N_2wo) si misura inalando Ossigeno al 100%. Il vantaggio del wash-in accorciato si riferisce, quindi, ad altri apparecchi che usano sempre l' SF_6 come gas traccia. In definitiva però, l'uso dell' SF_6 non fornisce vantaggi sui tempi di esecuzione del test rispetto alle misurazioni eseguite con N_2wo .

I valori assoluti di LCI sono generalmente più bassi se misurati con SF_6 rispetto a N_2 (6), ma l'analisi del presente studio riguarda variazioni longitudinali e non puntiformi dell'LCI. In queste circostanze i risultati e le conclusioni sull'andamento dell'LCI sono indipendenti dal gas traccia e dall'apparecchio usato per la misurazione.

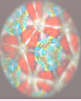
Per quanto riguarda la riproducibilità dell'LCI, cioè la variazione intrapersonale, Horsley et al. hanno misurato l'LCI in due visite diverse entro 6 mesi l'una dall'altra in condizioni di benessere, anche se normalmente per valutare la riproducibilità della misura si eseguono diverse misurazioni a distanza di breve tempo. Nello studio sono state individuate variazioni "fisiologiche" di LCI del 20%, un valore molto più alto rispetto alla variabilità intrapersonale del 5% segnalata in soggetti sani da Anagnostopoulou et al. (4). A nostra conoscenza non ci sono studi ad oggi che hanno valutato la variabilità intrapersonale in visite diverse. Questo aspetto è molto importante poiché non si può escludere che nella pratica clinica variazioni anche importanti dell'LCI siano dovute a disomogeneità polmonari transitorie, come per diversa distribuzione del muco nei polmoni, reattività bronchiale a trigger stagionali, diverso timing della fisioterapia respiratoria, ecc.

Per quanto riguarda la correlazione tra LCI e FEV_1 segnalata dagli Autori, questa conferma i risultati di studi precedenti in cui a valori bassi di FEV_1 si associano elevati valori di LCI, mentre per valori di FEV_1 nella norma si evidenziano sia valori di LCI nella norma sia elevati, a conferma che LCI è più sensibile nel rilevare quel danno polmonare precoce che il FEV_1 non rileva. Interessante è un'analisi leggermente diversa eseguita dallo studio di Frauchinger et al. del gruppo di Berna: l'andamento longitudinale dell'LCI era affetto da una serie di fattori di rischio, mentre la spirometria era alterata solo in presenza di esacerbazioni acute, quindi meno sensibile nell'individuare un danno polmonare di fondo, precoce, che invece l'LCI evidenziava (7).

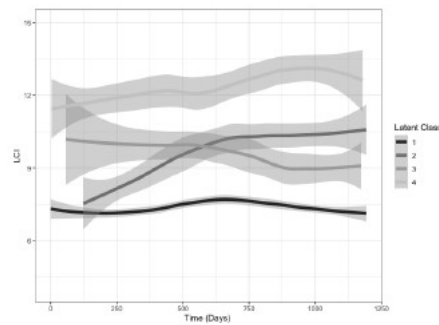
I fattori che predicono un peggioramento dell'LCI nel tempo individuati da questo studio sono: (I) un alto valore di LCI di partenza, evidenza di un danno già presente che tenderà a progredire; (II) esacerbazioni polmonari, che anche se risolte lasciano sequele strutturali nei polmoni; (III) colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa*, come fattore ben noto di progressione di malattia nella fibrosi cistica (1).

Un recente studio di Stanojevic et al. (8) ha analizzato l'andamento dell'LCI in pazienti pediatriche trovando gli stessi risultati: un alto LCI in età prescolare, un elevato numero di esacerbazioni polmonari e un aumento più rapido dell'LCI erano predittivi di un alto valore di LCI in età scolare. Nello studio longitudinale di Frauchinger et al. sono stati individuati anche la pubertà soprattutto nelle femmine e la colonizzazione da aspergillo come fattori predittivi di un peggioramento dell'LCI (7).

L'aspetto più interessante dello studio di Horsley è l'identificazione di cluster dell'andamento longitudinale dell'LCI (vedi Figura). Il cluster con maggior frequenza di pazienti era caratterizzato da un andamento dell'LCI stabilmente basso. Un altro cluster era caratterizzato da un alto valore di partenza e un peggioramento durante lo studio. Questi risultati hanno spinto gli Autori a suggerire la misurazione di LCI a intervalli più distanziati (anche annualmente) quando i valori rimangono nella norma, ma di prevedere un aumento progressivo dei controlli qualora si evidenziasse un valore elevato iniziale, allo scopo di monitorare in modo più ravvicinato il peggioramento del danno polmonare. I tre cluster che si differenziano da quello con LCI stabilmente nella norma sono di una numerosità molto bassa e si caratterizzano per un ampio intervallo di confidenza



(zona ombreggiata nella figura). Con questa numerosità è difficile identificare i fattori potenzialmente responsabili di quanto osservato.



Un'ulteriore analisi eseguita da Horsley et al. riguarda la percezione del clinico sull'utilità dell'LCI per definire la gestione del paziente. Complessivamente, in circa la metà dei casi LCI era nella norma e quindi non ha avuto alcun impatto sulle scelte terapeutiche, mentre nel 20% dei casi è stato invece determinante nella strategia di trattamento della malattia. Queste scelte, tuttavia, potevano essere fatte solo negli ultimi 6 mesi dello studio, all'apertura del cieco, per cui l'andamento della curva dell'LCI nel tempo non è stato di fatto influenzato dall'intervento medico. Questa osservazione è interessante poiché compendia l'idea di altri Autori (7) che l'andamento stazionario dell'LCI in età prescolare e prepuberale sia dovuto ad interventi terapeutici precoci guidati dal rilievo di un LCI patologico.

In questi ultimi anni la misura di LCI ha acquisito crescente interesse nel mondo della FC, soprattutto per la possibilità di rilevare precocemente il danno polmonare e conseguentemente intraprendere il programma di trattamento più adatto per il paziente. Un altro aspetto molto importante è capire come la misura di LCI possa aiutarci a definire la risposta funzionale nei pazienti FC sottoposti a trattamento con farmaci modulatori, cioè a valutarne l'efficacia. Su questo la ricerca deve ancora fornirci molte risposte e studi come quello di Horsley sono benvenuti.

Elena Proietti, Ugo Pradal, Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Rovereto
(elena.proietti@apss.tn.it)(ugo.pradal@apss.tn.it)

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Horsley AR, Belcher J, Bayfield K, Bianco B, Cunningham S, Fullwood C, Jones A, Shawcross A, Smith JA, Maitra A, Gilchrist FJ. Longitudinal assessment of lung clearance index to monitor disease progression in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2021, Jul 22; doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-216928
2. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003; doi:10.1183/09031936.03.00049502
3. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, Thamrin C, Arets HGM, Aurora P, Fuchs SI, King GG, Lum S, Macleod K, Paiva M, Pillow JJ, Ranganathan S, Ratjen F, Singer F, Sonnappa S, Stocks J, Subbarao P, Thompson BR, Gustafsson PM. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J* 2013; 41:507
4. Anagnostopoulou P, Latzin P, Jensen R, Stahl M, Harper A, Yammine S, Usemann J, Foong RE, Spycher B, Hall GL, Singer F, Stanojevic S, Mall MA, Ratjen F, Ramsey KA. Normative data for multiple breath washout outcomes in school-aged Caucasian children. *Eur Respir J* 2020; 55:1901302
5. Saunders C, Jensen R, Robinson PD, Stanojevic S, Klingel M, Short C, Davies JC, Ratjen F. Integrating the multiple breath washout test into international multicentre trials. *J Cyst Fibros* 2020; 19(4):602-607, doi: 10.1016/j.jcf.2019.11.006
6. Stahl M, Joachim C, Wielputz MO, et al. Comparison of lung clearance index determined by washout of N₂ and SF₆ in infants and preschool children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019; 18: 399-406
7. Frauchiger BS, Binggeli S, Yammine S, Spycher B, Krüger L, Ramsey KA, Latzin P. Longitudinal course of clinical lung clearance index in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2021; 58(1):2002686, doi: 10.1183/13993003.02686-2020
8. Stanojevic S, Davis S, Sanders D, Perem L, Shaw M, Guido J, Jensen R, Jara S, Clem C, Solomon M, Sweezey N, Grasemann H, Waters V, Ratjen F. Early determinants of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2020; 56:4313



AGGIORNAMENTO SULLA DIAGNOSI E MONITORAGGIO DEI BAMBINI POSITIVI ALLO SCREENING PER FIBROSI CISTICA CON DIAGNOSI NON CONCLUSIVA

Recentemente su *Journal of Cystic Fibrosis* è stato pubblicato un aggiornamento delle raccomandazioni sulla gestione dei bambini con diagnosi inconclusiva dopo uno screening neonatale positivo fornite dalla *European CF Society (ECFS)* e dal *Neonatal Screening Working Group (NSWG)*.

Tale condizione negli Stati Uniti è stata definita “Sindrome Metabolica CFTR-correlata (CRMS)”, mentre la ECFS e il NSWG hanno utilizzato il termine “CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID)”. Nel 2016 è stato introdotto il termine universale *CRMS/CFSPID*, che include 2 categorie di bambini:

1. test del sudore < 30 mmol/L e 2 varianti CFTR di cui almeno una con conseguenze fenotipiche non note
2. test del sudore 30-59 mmol/L e una o nessuna “variante” CFTR (si noti la definizione di “variante” CFTR utilizzata al posto di “mutazione”).

Un database delle varianti CFTR si può consultare nel sito cfr2.org o nel sito <https://cfr.iurc.montp.inserm.fr/cfr>.

Il CFTR-2 ha proposto la seguente classificazione delle varianti CFTR:

- *CF causing*: due di queste varianti *in trans* causano malattia
- *Variants of Varying Clinical Consequence (VVCC)*: alcuni individui con una di queste varianti associata a una variante *CF causing* hanno la FC, altri non hanno diagnosi di malattia (di questi alcuni sviluppano un *CFTR-related disorder* [CFTR-RD]); un esempio è la c.3554G>C (D1152H)
- *Non-CF causing*: quando c'è una variante *CF causing* sull'altro allele, non causano FC, ma possono raramente esser causa di CFTR-RD; con maggiore probabilità non hanno conseguenze cliniche
- *Variants of Unknown Significance (VUS)*: non sono disponibili sufficienti dati per stabilire le conseguenze fenotipiche associate.

I bambini con CRMS/CFSPID hanno rischio aumentato di sviluppare un CFTR-RD in età adulta, anche se rimangono sani per tutta l'età infantile, poiché le varianti riportate nei CFTR-RD vengono spesso viste anche nella CRMS/CFSPID. In questi casi è ancora dibattuto il fatto di riclassificarli con CFTR-RD oppure come pazienti FC. Ricordiamo che condizioni correlate alla disfunzione del CFTR includono pancreatiti (croniche o acute ricorrenti), bronchiectasie isolate, rino-sinusite, assenza bilaterale congenita dei dotti deferenti (CBAVD).

La percentuale di diagnosi di CRMS/CFSPID varia da paese a paese. Questo dipende sia dall'eterogeneità delle varianti in base al territorio considerato ma anche dall'algoritmo di screening FC utilizzato. È chiaro che i programmi che prevedono la ricerca delle mutazioni utilizzando pannelli più estesi allo scopo di aumentare la sensibilità diagnostica dello screening, aumentano la probabilità di ottenere diagnosi non conclusive rispetto a pannelli che identificano solo varianti *CF causing*. Molti programmi, tuttavia, continuano ad includere anche varianti VVCC nei pannelli utilizzati. Ci sono strategie per minimizzare i casi di CRMS/CFSPID, come ad esempio includere nell'iter diagnostico il dosaggio dell'elastasi fecale. Nei bambini con una variante *CF causing* identificata e test del sudore negativo allo screening, il suo dosaggio rappresenta lo step successivo prima della ripetizione del test del sudore. I bambini con valori stabilmente subnormali (< 200 µg/g) sono considerati probabili FC, mentre quelli con valori normali vengono sottoposti a nuovo test del sudore, ma senza estensione dell'analisi del DNA.

Gli studi che hanno riportato dati di conversione o riclassificazione da CRMS/CFSPID a FC mostrano percentuali molto variabili, dal 6% al 48%. Si tratta di studi prospettici, retrospettivi, da registro. Ciò dipende da diversi fattori, uno è sempre rappresentato dall'ampia varietà di protocolli di screening. I programmi che utilizzano pannelli limitati di analisi del DNA (es. Francia e Australia) identificano meno casi di CRMS/CFSPID, ma in proporzione questi bambini hanno maggiore probabilità di ricevere in futuro una diagnosi di FC. Altri possibili fattori includono: definizioni differenti utilizzate per le diagnosi non conclusive e per la diagnosi finale di FC, differenti interpretazioni delle varianti CFTR identificate, differente durata del follow-up.

Cosa ci dicono questi studi circa la prospettiva dei lattanti con CRMS/CFSPID?

L'evoluzione di questi lattanti può seguire una serie di percorsi. Si parlerà di conversione quando si passa ad una diagnosi di FC fatta per evoluzione clinica e/o positizzazione del test del sudore, di riclassificazione quando la diagnosi di FC deriva dal fatto che una variante CFTR precedentemente classificata in maniera diversa viene riclassificata come *CF causing*, in base



alle nuove conoscenze disponibili. La conversione in diagnosi di FC per comparsa di fenotipi clinici si verifica in una piccola percentuale di casi, i quali mantengono tutti la sufficienza pancreatica. Sono necessari studi a lungo termine (oltre i 10 anni) per meglio comprendere l'evoluzione clinica di questi pazienti.

I lattanti con CRMS/CFSPID hanno più bassi valori iniziali di IRT rispetto a quelli FC. Non è noto se questi livelli possono essere predittivi di futura conversione in diagnosi di FC. I lattanti con valori iniziali più alti al test del sudore (borderline) hanno maggiori probabilità future di ricevere una conversione di diagnosi in FC rispetto a quelli con test del sudore negativo.

Il rischio dei lattanti con CRMS/CFSPID di sviluppare una CFTR-RD non può essere stimato coi dati attuali. Il rischio teorico di correlazione dipende dall'alta frequenza di varianti CFTR in comune tra le due condizioni.

Management a breve e lungo termine

Il genotipo di un lattante con CRMS/CFSPID può avere implicazioni prognostiche, poiché le varianti *CF causing* si associano a riduzione dell'attività del CFTR, mentre le *VVCC* a disfunzione di grado inferiore, le *non-CF causing* ad un'attività completamente o parzialmente preservata. Quindi di esso si deve tener conto nel follow-up.

Ci sono stati progressi nell'ultima decade relativamente al tipo di valutazione e management a breve termine di questi bambini, mentre meno evidenze ci sono sul *follow up* a lungo termine e sulla sua durata. Non ci sono studi che supportino l'uso di routine di terapie della FC.

Sulle nuove evidenze si basano le raccomandazioni fornite dalla ECFS e dal NSWG, schematizzate dalla *tabella 2*, tratta direttamente dall'articolo di JCF.

Follow-up of children with CRMS/CFSPID.								
	Initial assessment	6 months of age	12 months of age	2 years of age	3 years of age	4 years of age	5 years of age	6 years of age **
Diagnostic testing *								
Sweat chloride concentration	X	X	c	X	c	c	c	X
Extended CFTR analysis	X							c
Check for updates in clinical relevance of cftr variants at www.cftr2.org	X	X	X	X	X	X	X	X
Fecal elastase-1 measurement (stool assessment)	X	c	X	c	c	c	c	c
Care Management								
Inform GP/Paediatrician about CRMS/CFSPID (or change of diagnosis)	X	X	X	c	c	c	c	X
Provide explanations to parents on the follow-up (discuss the potential outcomes)	X	X	X	X	X	X	X	X
Genetic counselling	X							c
Respiratory assessment: history (cough, infections), including auscultation, RR	X	X	X	X	X	X	X	X
Abdominal assessment: history and examination	X	X	X	X	X	X	X	X
Nutritional assessment: weight, length/height, BMI centiles	X	X	X	X	X	X	X	X
Respiratory culture	c	c	c	c	c	c	c	c
Chest Imaging	c	c	c	c	c	c	c	X
MBW/LCI measurement								X
Spirometry								X
Educate about tobacco exposure avoidance	X	c	c	c	c	c	c	c

X = Do at this visit
 C = Consider if clinically indicated
 * = At each meeting with family, consider whether the CRMS/CFSPID designation is still appropriate (is there evidence to transfer to a CF diagnosis?).
 ** = Review evidence from Year 6 assessment and discuss future care plans with the family.

Tabella 2: follow-up dei bambini con CRMS/CFSPID

Valutazione iniziale

La valutazione iniziale dovrebbe essere fatta da un medico specialista in FC e dovrebbe includere una valutazione clinica (in particolare respiratoria, addominale e nutrizionale), il test del sudore, l'analisi genetica estesa per identificare le varianti CFTR (la cui rilevanza andrà valutata su www.cftr-2.org), il dosaggio dell'elastasi fecale. I genitori devono essere informati su questi passaggi, sui possibili *outcomes* della CRMS/CFSPID, sul piano di monitoraggio futuro. Deve essere fatto un *counselling* genetico a supporto di eventuali future gravidanze e dovrebbe essere considerata con la famiglia la valutazione clinica e l'esecuzione di test del sudore e analisi del DNA nei fratelli. È indicato adottare durante le visite tutte le misure di prevenzione delle cross-infezioni.

Monitoraggio e successiva valutazione nei primi 2 anni di vita

La frequenza delle valutazioni dipenderà dalle condizioni cliniche del bambino e dal livello di ansietà della famiglia. Se il bambino sta bene, cresce bene e la famiglia è tranquilla si può procedere con un controllo annuale. I dati di letteratura non suggeriscono la necessità di controllo routinario delle colture respiratorie o radiologico nel primo anno di vita. Il test del sudore si dovrebbe ripetere presso un Centro FC con esperienza a 6 mesi e 2 anni; un controllo intermedio a un anno potrebbe essere appropriato e rassicurante per i familiari, anche se i dati della letteratura suggeriscono che è quello a 2 anni di vita ad essere più dirimente. È indicato il dosaggio dell'elastasi fecale: siccome nei lattanti FC i valori possono fluttuare nel

primo anno di vita, è appropriato il loro monitoraggio nel tempo nei bambini con CRMS/CFSPID, in particolare se ci fossero dubbi clinici (es. deflessione della crescita o diarrea cronica).

Valutazione e management in età prescolare (3-5 anni)

- *Frequenza delle visite*: viene suggerita almeno una valutazione all'anno
- *Test del sudore*: ulteriori test del sudore possono essere effettuati una volta all'anno se lo specialista lo ritiene opportuno per l'evoluzione clinica oppure nei bambini con valori dubbi (area grigia) ottenuti ai 2 anni di vita. Per i test che divengono positivi (cloro > 59 mmol/L) in bambini asintomatici se ne raccomanda la ripetizione, in quanto in questi casi è necessaria la positività di due test per confermare la diagnosi
- *Varianti CFTR*: la rilevanza clinica delle varianti andrebbe rivalutata ogni anno controllando i database a disposizione (CFTR-2 e CFTR-France), che periodicamente possono cambiare in base alle nuove conoscenze su genotipi/fenotipi
- *Culture respiratorie*: dovrebbero essere eseguite quando clinicamente indicate (sintomi respiratori) ma non di routine in bambini che stanno bene, per evitare l'eccessiva medicalizzazione che può conseguire al riscontro di positività, per gestire le quali (anche per *Pseudomonas aeruginosa*) non ci sono specifiche linee guida
- *Imaging del torace*: non ci sono evidenze che ne supportino l'uso di routine nei bambini con CRMS/CFSPID nei primi anni di vita, quindi vanno riservate a casi in cui ci siano indicazioni cliniche
- *Funzionalità respiratoria*: anche per queste non ci sono evidenze che ne supportino l'uso di routine nei bambini con CRMS/CFSPID in età prescolare, quindi vanno riservate a casi in cui ci siano indicazioni cliniche
- *Counselling genetico*: già fatto precedentemente a questa fascia di età, deve essere ridiscusso se emergono nuove conoscenze sulle varianti CFTR identificate
- Elaborare un *report annuale* per i medici che seguono il bambino sul territorio
- Registrare i bambini con CRMS/CFSPID in un database nazionale.

Valutazione del bambino oltre i 6 anni di vita

A 6 anni il bambino con CRMS/CFSPID dovrebbe ricevere una rivalutazione completa per definire qual è stata la sua progressione e definire con la famiglia un piano di management futuro. Essa dovrebbe comprendere:

- Ripetizione del test del sudore
- Misurazione della funzionalità respiratoria (spirometria e, ove possibile, misurazione del *Lung Clearance Index*)
- TC polmonare ad alta risoluzione in inspirazione ed espirazione, valutando preliminarmente e discutendo con la famiglia il rapporto rischi/benefici; in alternativa si potrebbe eseguire una radiografia del torace, anche se meno sensibile, oppure una RMN torace nei centri che hanno esperienza in merito
- Considerare nuovo dosaggio dell'elastasi fecale, interpretando con cautela un eventuale singolo risultato sotto il range di normalità.

Dati di uno studio prospettico francese mostrano come i bambini con diagnosi di CRMS/CFSPID asintomatici nella maggior parte dei casi arrivano a 6 anni in buona salute e con normale crescita, funzionalità respiratoria, imaging polmonare e test del sudore (< 30 mmol/L). È molto improbabile una loro conversione futura verso una diagnosi di FC.

La valutazione successiva ai 6 anni può prevedere tre opzioni:

- 1) dimissione dal centro FC, con bambino che viene affidato ai medici/pediatrati del territorio
- 2) dimissione dal centro FC, con programmazione di un'ulteriore valutazione specialistica in adolescenza (14-16 anni)
- 3) visite specialistiche periodiche presso il centro FC o in altra struttura ospedaliera, anche in modalità virtuale (es. con consultazione annuale telefonica o tramite video-chiamata).

In ogni caso si dovrebbe concordare con la famiglia la consultazione del centro specialistico qualora ci fossero novità cliniche, in particolare sintomi respiratori o gastrointestinali cronici. La famiglia andrà anche informata sulla possibilità futura di incorrere nell'insorgenza di un CFTR-RD, ponendo molta attenzione a tempistiche e modalità di comunicazione di aspetti delicati come ad esempio l'infertilità da CBAVD.

Infine è importante discutere con l'adolescente, incentivandolo ad un corretto e attivo stile di vita e all'evitamento del fumo.

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

Riferimenti bibliografici

Barben J, Castellani C, Munck A. Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *J Cyst Fibros* 2021; 20:810-819

CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: M. Conese



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

In questo numero proponiamo la discussione di un articolo che mira a rilevare i parametri identificativi di una evoluzione di una situazione codificata come "pre-diabete" verso il diabete conclamato. L'importanza dell'argomento è dato dalla numerosità di pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2): gli italiani affetti da DMT2 sono circa il 5% della popolazione, cioè oltre 3 milioni di persone. Si stima, tuttavia, che a questo numero possa aggiungersi circa 1 milione di persone che hanno la malattia ma ancora non lo sanno (fonte: Ministero della Salute). L'articolo basa le sue assunzioni sull'utilizzo di ciò che oggi viene chiamato "omica", ovvero la possibilità di analizzare e produrre dati, in numero molto elevato e nello stesso intervallo di tempo, in un particolare campo (per es., genomica, proteomica, etc.).

Lo studio è stato discusso da Olga Lamacchia, Professore Associato in Endocrinologia presso l'Università degli Studi di Foggia. La prof. Lamacchia, Presidente eletto della Società Italiana di Diabetologia per la Sezione Regione Puglia, ha svolto ricerche su argomenti sia in ambito metabolico (Diabete Mellito e complicanze croniche; nefropatia diabetica; sindrome metabolica; obesità) sia in ambito endocrinologico (Cancro della tiroide). Nell'ambito metabolico l'attività scientifica si è rivolta prevalentemente allo studio dei fattori di rischio, metabolici e genetici, alla individuazione di nuovi marcatori diagnostici nel paziente diabetico e agli effetti di interventi terapeutici in termini di prevenzione renale e cardiovascolare.

Lo studio qui discusso innesca una serie di considerazioni sulla medicina "personalizzata" nel DMT2, facendo cioè balenare l'uso di biomarker predittivi per ciascun soggetto sano o già in pre-diabete (incluso il microbioma intestinale), anche se il costo di tali valutazioni "omiche" dovrebbe essere di molto ridotto se volessimo applicarlo in maniera estensiva alla popolazione generale.

Massimo Conese

Longitudinal multi-omics of host–microbe dynamics in prediabetes

Wenyu Zhou, M. Reza Sailani, Kévin Contrepolis, Yanjiao Zhou, Sara Ahadi, Shana R. Leopold, Martin J. Zhang, Varsha Rao, Monika Avina, Tejaswini Mishra, Jethro Johnson, Brittany Lee-McMullen, Songjie Chen, Ahmed A. Metwally, Thi Dong Binh Tran, Hoan Nguyen, Xin Zhou, Brandon Albright, Bo-Young Hong, Lauren Petersen, Eddy Bautista, Blake Hanson, Lei Chen, Daniel Spakowicz, Amir Bahmani, Denis Salins, Benjamin Leopold, Melanie Ashland, Orit Dagan-Rosenfeld, Shannon Rego, Patricia Limcaoco, Elizabeth Colbert, Candice Allister, Dalia Perelman, Colleen Craig, Eric Wei, Hassan Chaib, Daniel Hornburg, Jessilyn Dunn, Liang Liang, Sophia Miryam Schüssler-Fiorenza Rose, Kim Kukurba, Brian Piening, Hannes Rost, David Tse, Tracey McLaughlin, Erica Sodergren, George M. Weinstock, Michael Snyder

Nature. 2019; 569(7758): 663–671. Published online 2019 May 29. doi: 10.1038/s41586-019-1236-x

Prediabete: primi segnali d'allarme dal microbiota intestinale e dall'omica

Il Diabete Mellito tipo 2 (DMT2) è un disturbo metabolico che colpisce più di 400 milioni di persone in tutto il mondo. Il "pre-diabete" è una condizione – spesso sottodiagnosticata – ad alto rischio di progressione verso la forma manifesta di malattia (circa il 5-10% delle persone con pre-diabete diventa diabetico ogni anno e fino al 70% dei soggetti con pre-diabete progredisce verso il diabete nel corso della vita) [1]. Uno dei possibili fattori coinvolti nella patogenesi del DMT2 è l'infiammazione di basso grado. Elevati marcatori infiammatori circolanti come la proteina C-reattiva (PCR) e l'interleuchina-6 predicono lo sviluppo

del DMT2 e diversi farmaci con proprietà antinfiammatorie hanno dimostrato di ridurre sia l'infiammazione sia la glicemia (aspirina e tiazolidinedioni) e possibilmente il rischio di sviluppare DMT2 (statine) [2]. Diversi studi hanno inoltre riportato la disbiosi del microbioma intestinale come un fattore coinvolto nella rapida progressione della resistenza all'insulina nel DMT2 che rappresenta circa il 90% di tutti i casi di diabete nel mondo [3]. La disbiosi del microbioma intestinale può rimodellare le funzioni della barriera intestinale e attivare percorsi metabolici, che sono direttamente o indirettamente correlati alla resistenza all'insulina nel DMT2. Gli stadi precoci del diabete e i complessi ed eterogenei processi che portano allo sviluppo dello stesso non sono purtroppo ad oggi ancor ben conosciuti. Il lavoro che qui presentiamo ha pertanto condotto una dettagliata analisi longitudinale di individui con varie alterazioni precoci nel controllo glicemico quali l'insulino-resistenza, indagando più approfonditamente i processi biologici che precedono lo sviluppo del DMT2 manifesto.

Nel presente lavoro sono stati seguiti 106 partecipanti per un arco di tempo di quasi quattro anni di cui 55 donne e 51 uomini, con età compresa tra 25 e 75 anni e BMI tra 19 e 41 kg/m². I soggetti hanno effettuato visite trimestrali e sono stati sottoposti a ulteriori visite durante periodi di stress quali infezioni respiratorie virali e immunizzazione. Nel corso di ciascuna visita sono stati effettuati prelievi ematici per la profilazione della trascrittoma su cellule mononucleate (13.379 trascritti), dell'omica molecolare dell'ospite (722 metaboliti e 302 proteine su plasma, 62 citochine e fattori di crescita su siero), e raccolti due tipi di campioni (feci e tampone nasale) per la profilazione microbica. In ciascuna visita, inoltre, è stata misurata l'HbA1c e la glicemia a digiuno; 84 partecipanti sono stati sottoposti al test di tolleranza orale al glucosio (OGTT) per svelare la condizione di pre-diabete e di diabete. Prima di essere arruolati nello studio, 51 partecipanti avevano pre-diabete e 9 erano diabetici. Trentuno partecipanti sono stati classificati come insulino-sensibili e 35 come insulino-resistenti, con profili simili in età, sesso ed etnia. Questo ricco insieme di dati longitudinali ha rivelato che:

1) I profili sani sono differenti tra gli individui mostrando diversi pattern di variabilità intra- e/o inter-personale.

L'approfondita profilazione longitudinale ha consentito di valutare variazioni all'interno di un individuo nel tempo, tra individui e in differenti tipi di molecole e microrganismi. I parametri clinici di laboratorio e le citochine sono risultati quelli più personalmente distinti tra gli individui, mentre i trascritti hanno presentato varianza simile intra- e inter-individuale. Le specie microbiche intestinali, specialmente quelle a bassa abbondanza, hanno mostrato una alta variabilità inter-personale. Inoltre sia le molecole dell'ospite sia microrganismi intestinali aumentano o si riducono monotonamente nel tempo.

2) Alcuni fattori correlano con l'insulino-resistenza.

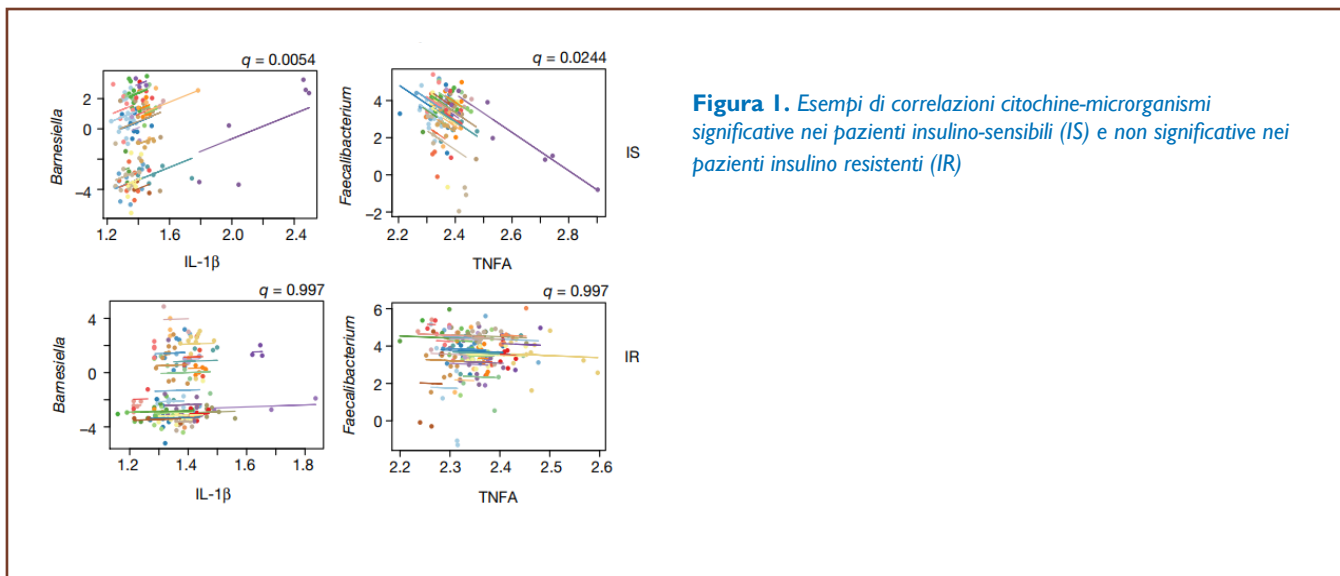
Gli Autori hanno confermato la nota correlazione positiva tra trigliceridi ed insulino-resistenza (IR) e la correlazione inversa tra HDL ed IR [4]; in aggiunta hanno evidenziato l'associazione tra IR e infiammazione e acidi grassi a catena lunga e polinsaturi, a testimonianza della nota associazione della IR con l'alterata biologia lipidica. L'associazione dell'IR con l'infiammazione e l'alterato metabolismo lipidico può dunque spiegare perché i partecipanti insulino-resistenti abbiano mostrato alterate risposte a stress addizionali. Inoltre sono state osservate correlazioni positive tra IR e alcune specie batteriche come quelle derivanti dal genere *Blautia* a supporto di evidenze precedenti sulla loro correlazione con alterata tolleranza al glucosio (IGT) e/o diabete [5]. Al contrario alcune specie batteriche (genere *Odoribacter*, *Oscillibacter* e *Pseudoflavonifracter*) sono risultate correlare negativamente.

3) Ampi cambiamenti ospite-microbo si verificano durante le infezioni respiratorie virali e i partecipanti insulino-resistenti rispondono diversamente rispetto ai partecipanti insulino-sensibili.

Gli Autori hanno confrontato la risposta alle infezioni respiratorie virali tra partecipanti insulino-resistenti e insulino-sensibili, evidenziando che i partecipanti insulino-resistenti mostrano minori cambiamenti dopo le infezioni respiratorie virali rispetto ai partecipanti insulino-sensibili, poiché la risposta di fase acuta risulta attivata e sostenuta durante la fase tardiva nei soggetti insulino-sensibili, ma non negli individui insulino-resistenti. Gli Autori, inoltre, hanno osservato minori cambiamenti nelle specie del microbiota nasale nel gruppo insulino-resistente durante le infezioni respiratorie virali (sia la ricchezza sia la diversità dei microrganismi nasali si riduce significativamente durante le infezioni respiratorie virali nel gruppo insulino-sensibile, ma non nel gruppo insulino-resistente) e differenze nei cambiamenti dei microrganismi intestinali tra gruppi insulino-resistenti e insulino-sensibili. Nel complesso gli Autori hanno dunque sottolineato il potenziale contributo delle infezioni respiratorie virali all'aumentato rischio di sviluppare disturbi metabolici quali il DMT2 nei soggetti insulino-resistenti, che hanno tra l'altro una compromessa risposta immune alle infezioni respiratorie virali stesse, mentre, fino a questo momento, le infezioni virali erano state messe in correlazione solo con il DMT1.

4) Le interazioni ospite-microbo differiscono tra individui insulino-resistenti e insulino-sensibili.

Nella correlazione tra citochine circolanti dell'ospite e microrganismi intestinali sono state osservate diverse associazioni significative specifiche insulino-sensibili, ma non specifiche associazioni insulino-resistenti, suggerendo che l'insulino-resistenza possa inficiare le interazioni tra le citochine dell'ospite e il microbioma intestinale (Fig. 1). Queste osservazioni complessivamente indicano, dunque, che i microrganismi intestinali, l'immunità dell'ospite e il metabolismo sono coordinati in maniera diversa nei partecipanti insulino-resistenti ed insulino-sensibili.



5) Individuali “firme molecolari” precoci possono precedere l’insorgenza del DMT2, inclusi i markers infiammatori IL-IRA e PCR-hs (PCR ad alta sensibilità)

Gli Autori, esaminando le misurazioni multi-omiche durante la progressione verso il DMT2, hanno identificato centinaia di molecole il cui cambiamento precede la diagnosi della malattia e che sono potenzialmente associate con meccanismi sottostanti lo sviluppo di DMT2. Un caso appare emblematico: in un partecipante solo IL-IRA e PCR-hs aumentavano prima dell’insorgenza di DMT2, ma non gli altri marker indicatori di DMT2, come IL-6 e IL-1b. Poiché IL-6 e IL-1b sono per la maggior parte prodotte da leucociti nel fegato e tessuto adiposo, è probabile che lo sviluppo di DMT2 in questo soggetto non sia stato causato da un’infiammazione epatica o del tessuto adiposo. L’analisi longitudinale e la profilazione di un paziente dimostrano l’importanza di decifrare leziologia ad un livello individuale, potendo essere più specifica di quella derivata da una generale comprensione ottenuta da analisi di popolazione.

In conclusione, il lavoro suggerisce, attraverso un’analisi “omica”, una interazione complessa tra ospite e microrganismi sia nel sano che nell’individuo con pre-diabete, identificando delle differenze tra i due gruppi e nello stato basale e in seguito ad infezioni virali. Successivi lavori potranno aiutare a fornire ulteriori spiegazioni meccanicistiche su come fattori multi-omici influenzino la salute e siano alterati precocemente nello sviluppo del DMT2.

Olga Lamacchia, Università di Foggia
(olga.lamacchia@unifg.it)

Riferimenti bibliografici

1. Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J. & Kivimäki, M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 379, 2279–2290 (2012).
2. Pickup, J. C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27, 813–823 (2004).
3. Qin, J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490, 55–60 (2012).
4. McLaughlin, T. et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann. Intern. Med.* 139, 802–809 (2003)
5. Egshatyan, L. et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr. Connect.* 5, 1–9 (2016)



NOVITÀ DALLA SIFC

MODELLI PREDITTIVI IN VITRO PER LA TERAPIA PERSONALIZZATA IN FIBROSI CISTICA

La fibrosi cistica (FC) è causata da mutazioni che compromettono, in vario modo, la funzione del canale CFTR. Nell'ultimo decennio sono stati sviluppati nuovi farmaci, chiamati modulatori di CFTR, in grado di recuperare, almeno parzialmente, il difetto di base causato da specifiche mutazioni. In pazienti con determinati genotipi questi modulatori hanno portato a risultati clinici senza precedenti. Tuttavia, la FC è caratterizzata da una notevole eterogeneità genetica. Molti pazienti non possono ancora beneficiare di questi trattamenti perché non è noto l'effetto delle loro mutazioni (Castellani, 2020). Per qualcuno di essi, pur essendo clinicamente affetti, una o entrambe le mutazioni non sono note. Con la disponibilità delle nuove terapie molecolari vi è stato un notevole impulso allo sviluppo di modelli *in vitro*, ossia modelli in grado di studiare l'effetto di una singola mutazione e di tentare di prevedere la possibile risposta ad un farmaco. Tuttavia questi modelli hanno due principali limiti: a) possono studiare l'effetto di una singola mutazione per volta; b) sono costosi e complessi per poter essere impiegati in un contesto routinario.

Viceversa, l'uso di modelli *ex-vivo* (ossia basati sull'analisi di cellule provenienti dal singolo paziente) può contribuire in modo significativo allo sviluppo di approcci terapeutici personalizzati nella FC, per due motivi principali: il primo è che i farmaci già approvati, sviluppati per specifiche mutazioni della FC, potrebbero essere attivi anche su molte altre mutazioni. Considerando che in Italia una percentuale consistente di pazienti FC (circa il 30%) sono portatori di "mutazioni orfane", un'eventuale estensione dei genotipi trattabili con i modulatori avrebbe una importante ricaduta clinica. Il secondo motivo che spinge allo sviluppo dei modelli *ex vivo* è il numero crescente di modulatori farmacologici CFTR che sono in fase di sviluppo preclinico/clinico. Sarà importante verificare se queste molecole mostrano un'efficacia significativa su mutazioni rare, in particolare per quelle scarsamente responsive ai farmaci già approvati. Stabilire la responsività di un paziente portatore di una determinata mutazione ad uno specifico farmaco equivale a definirne il "teratipo" (cioè verificare a quale tipo di terapia egli possa rispondere). Questo è un nuovo concetto che va ad integrare i già ben noti concetti di genotipo e fenotipo. Stabilire il *teratipo* è il primo passo necessario per arrivare a fornire, ad ogni paziente, la migliore opzione terapeutica attualmente disponibile.

Negli ultimi anni, gli organoidi intestinali derivati da biopsia rettale sono stati impiegati come un modello predittivo *ex vivo* per approcci di medicina di precisione per la FC. Le cellule intestinali, infatti, possono sviluppare organoidi intestinali caratterizzati da un lume pieno di liquido. L'attivazione di CFTR causa il rigonfiamento degli organoidi, che può essere quantificato utilizzando tecniche di microscopia accoppiate ad analisi d'immagine. L'efficacia dei modulatori, quindi, può essere valutata verificando la loro capacità di ripristinare il rigonfiamento negli organoidi derivati da cellule FC (Dekkers et al., Nat Med, 2013), che equivale a misurare indirettamente la funzione di CFTR. Gli organoidi intestinali e il test di rigonfiamento costituiscono la base sperimentale del progetto di ricerca HIT-CF Europe, nell'ambito del quale farmaci candidati di diverse aziende vengono testati in laboratorio. In base ai risultati ottenuti negli organoidi, gruppi ristretti di pazienti possono essere quindi selezionati e assegnati a studi di sperimentazione clinica con uno dei farmaci candidati (www.hitcf.org). Sebbene il modello di organoide intestinale possa ricapitolare le caratteristiche gastrointestinali dei pazienti FC, la sua rilevanza per quanto riguarda i fenotipi polmonari non è unanimemente riconosciuta. Inoltre, il modello degli organoidi è piuttosto complesso e costoso, e comunque richiede un approccio invasivo per l'ottenimento di cellule intestinali. Quindi, il modello più affidabile per prevedere l'efficacia delle terapie FC rimane, per molti ricercatori, l'epitelio delle vie aeree. La disponibilità di cellule bronchiali primarie (hBE) dipende dai pazienti FC sottoposti a trapianto di polmone, il che significa che non tutti i genotipi sono ugualmente rappresentati nei modelli di cellule primarie bronchiali *in vitro*.

Per questo motivo, le cellule epiteliali nasali umane (hNE) sono emerse come un surrogato delle cellule epiteliali delle vie aeree per i test *ex vivo* dei modulatori della FC (Brewington et al., 2018; Pranke et al., 2017). Le tecniche di coltura basate su riprogrammazione condizionale consentono infatti di amplificare il numero di cellule hNE permettendo il loro uso con due scopi fondamentali: a) valutare il livello di disfunzione di CFTR indotta da mutazioni complesse. Ad esempio, in uno studio multicentrico italiano, l'analisi dell'attività di *gating* di CFTR sulle hNE ha permesso di definire l'impatto funzionale di una serie di alleli complessi in 70 pazienti con FC (TerlizziV, J Med Genet 2017). Il secondo scopo è: b) valutare in maniera predittiva la risposta ai farmaci molecolari. Ad esempio uno studio italiano (Amato F, Hum Mutat 2019) ha permesso di definire un diverso impatto e una diversa responsività ai farmaci molecolari di due mutazioni nello stesso codone CFTR, predicendo la risposta al lumacaftor/ivacaftor in cellule hNE di una piccola paziente con il genotipo p.Phe508del/p.Gly970Asp). La paziente è stata successivamente trattata con un significativo miglioramento clinico (TerlizziV, Mol Genet Genomic Med 2021). Un altro studio italiano ha predetto la risposta al "Trikafta®" in cellule hNE di pazienti con il genotipo p.Phe508del/unknown, permettendo il trattamento di due pazienti gravi con eccellenti risultati clinici nonostante la seconda mutazione non fosse nota (Comegna M, Antibiotics 2021).

Le iniziali resistenze all'adozione di questo modello erano legate al fatto che non si sapeva se la riprogrammazione condizionale potesse alterare i profili di espressione di CFTR rispetto alle cellule native. Un recente studio collaborativo fra i gruppi di Sheppard e Sermet-Gaudelus (Noel et al., 2021) ha studiato l'ampiezza e le caratteristiche delle correnti mediate da CFTR in cellule hNE appena isolate rispetto a quelle riprogrammate condizionalmente. Noel e colleghi (2021) hanno anche studiato la funzione CFTR nelle cellule hNE di persone con CF e malattie correlate a CFTR (CFTR-RD) portatrici di varianti



associate a funzione CFTR residua o minima, comprese varianti classificate come aventi “conseguenze cliniche variabili” (VCC) o non causative di fibrosi cistica. Hanno scoperto che l’entità delle correnti mediate da CFTR variava ampiamente, ma coerentemente con le diverse caratteristiche dei genotipi considerati. Di particolare interesse sono i risultati ottenuti con la variante L997F, identificata come non-causativa di fibrosi cistica dal database Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) (<https://cftr2.org/>). Gli autori hanno osservato in un soggetto dello studio (genotipo: R258G/L997F) una drastica riduzione della funzione CFTR nelle singole cellule hNE e negli epitelii derivati dalle cellule hNE. La misurazione della NPD, tuttavia, era coerente con una risposta non patologica. La concentrazione di cloruro sudorale, inoltre, indicava una funzione residua di CFTR elevata, ma gli agonisti β -adrenergici non riuscivano a stimolare la produzione di sudore. Questo caso mette in evidenza i limiti di interpretazione dei test in vivo della funzione CFTR, che sono misurazioni indirette dell’attività CFTR (e, come tali, possono essere influenzate da vari fattori), rispetto alle misurazioni dirette della funzione CFTR, e sottolinea la complessità delle relazioni genotipo-fenotipo-funzione CFTR.

Lo studio di Noel e colleghi (2021) rafforza il valore delle cellule hNE per la scienza di base e la ricerca traslazionale. Come evidenziato ormai da vari studi (ad esempio, Brewington et al. 2018; Pranke et al., 2017), ci sono diverse ragioni per supportarne l’uso per studiare la fisiologia epiteliale o i meccanismi molecolari delle mutazioni della CF, o come modello predittivo per valutare la reattività ai farmaci. Infatti, le cellule hNE e hBE producono epitelii delle vie aeree pseudostratificati completamente differenziati con ionociti, cellule calciformi, secretorie e ciliate. Inoltre, gli epitelii derivati da hNE e hBE mostrano proprietà di trasporto ionico simili, nonché risposte infiammatorie simili. Le cellule hNE sono state sfruttate con successo per studiare le varianti CFTR e le loro risposte ai modulatori CFTR (Pranke et al., 2017 come esempio). Il valore del lavoro descritto nell’articolo di Noel e colleghi (2021) è quello di fornire una dimostrazione completa che, se gli epitelii derivati da hBE sono stati (e sono tuttora) considerati il test di riferimento per valutare l’efficacia delle terapie mirate a ripristinare la funzione di CFTR, gli epitelii derivati da hNE dovrebbero essere considerati il loro sostituto naturale per muoversi verso un approccio personalizzato per i pazienti CF.

Allo stato attuale, quindi, le cellule hNE rappresentano un eccellente sistema per gli studi del teratipo grazie all’efficacia dei risultati ottenuti sinora, alla scarsa invasività del metodo di prelievo e alla rapidità con cui è possibile ottenere i risultati. Sarebbe quindi utile immaginare la costituzione di una rete nazionale che inglobi un gruppo di laboratori avanzati, in grado di offrire questo prezioso servizio a tutti i pazienti FC italiani.

Nicoletta Pedemonte, UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova
(nicolettapedemonte@gaslini.org)

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

Riferimenti bibliografici

- Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, Bronsveld I, Janssens HM, de Winter-de Groot KM, Brandsma AM, de Jong NW, Bijvelds MJ, Scholte BJ, Nieuwenhuis EE, van den Brink S, Clevers H, van der Ent CK, Middendorp S, Beekman JM. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat Med.* 2013 Jul;19(7):939-45. doi: 10.1038/nm.3201. Epub 2013 Jun 2
- Terlizzi V, Castaldo G, Salvatore D, Lucarelli M, Raja V, Angioni A, Carnovale V, Cirilli N, Casciaro R, Colombo C, Di Lullo AM, Elce A, Iacotucci P, Comegna M, Scorza M, Lucidi V, Perfetti A, Cimino R, Quattrucci S, Seia M, Sofia VM, Zarrilli F, Amato F. Genotype-phenotype correlation and functional studies in patients with cystic fibrosis bearing CFTR complex alleles. *J Med Genet.* 2017 Apr;54(4):224-235. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-103985. Epub 2016 Oct 13
- Terlizzi V, Amato F, Castellani C, Ferrari B, Galiotta LJV, Castaldo G, Taccetti G. Ex vivo model predicted in vivo efficacy of CFTR modulator therapy in a child with rare genotype. *Mol Genet Genomic Med.* 2021 Apr;9(4):e1656. doi: 10.1002/mgg3.1656. Epub 2021 Mar 13
- Castellani C. Newborn Screening for Cystic Fibrosis: Over the Hump, Still Need to Fine-Tune It. *Int J Neonatal Screen.* 2020 Jul 9;6(3):57. doi: 10.3390/ijns6030057. eCollection 2020 Sep
- Noel S, Servel N, Hatton A, Golec A, Rodrat M, Ng DRS, Li H, Pranke I, Hinzpeter A, Edelman A, Sheppard DN, Sermet-Gaudelus I. Correlating genotype with phenotype using CFTR-mediated whole-cell Cl(-) currents in human nasal epithelial cells. *J Physiol.* 2021 Nov 11. doi: 10.1113/jpp282143. Online ahead of print
- Brewington JJ, Filbrandt ET, LaRosa FJ 3rd, Moncivaiz JD, Ostmann AJ, Strecker LM, Clancy JP. Brushed nasal epithelial cells are a surrogate for bronchial epithelial CFTR studies. *JCI Insight.* 2018 Jul 12;3(13):e99385. doi: 10.1172/jci.insight.99385
- Pranke IM, Hatton A, Simonin J, Jais JP, Le Pimpec-Barthes F, Carsin A, Bonnettes P, Fayon M, Stremmer-Le Bel N, Grenet D, Thumerel M, Mazonq J, Urbach V, Mesbahi M, Girodon-Boulant E, Hinzpeter A, Edelman A, Sermet-Gaudelus I. Correction of CFTR function in nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients predicts improvement of respiratory function by CFTR modulators. *Sci Rep.* 2017 Aug 7;7(1):7375. doi: 10.1038/s41598-017-07504-1
- Comegna M, Terlizzi V, Salvatore D, Colangelo C, Di Lullo AM, Zollo I, Taccetti G, Castaldo G, Amato F. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Therapy for Cystic Fibrosis Patients with The F508del/Unknown Genotype. *Antibiotics (Basel).* 2021 Jul 7;10(7):828. doi: 10.3390/antibiotics10070828
- 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 Jun;40(6):742-748. doi: 10.1002/humu.23741. Epub 2019 Mar 28



NOVITÀ DALLA LIFC

LEGA ITALIANA FIBROSI CISTICA ILLUSTRRA LE SFIDE DELLA PRESIDENZA PER IL TRIENNIO 2021-2024

Da qualche settimana sono stata riconfermata come Presidente LIFC e, sebbene mi occupi di fibrosi cistica da 40 anni, l'emozione di poter rappresentare e tutelare i bisogni dei pazienti e delle loro famiglie rinnova in me e nella squadra che mi accompagna un sentimento di profonda responsabilità per le sfide che ci aspettano.

Lavoreremo insieme a me in questo triennio le Aree di Interesse LIFC:

- **Qualità della Vita**, che attraverso i servizi gratuiti per pazienti e famiglie, recepisce ed interviene nelle situazioni di disagio, ponendo al centro del suo interesse la persona con FC nel suo insieme.
- **Qualità delle Cure**, che lavora per garantire la qualità delle cure offerte, affinché gli standard di cura siano omogenei su tutto il territorio nazionale e per far sì che a tutte le persone con FC sia garantito pari accesso alle nuove prospettive terapeutiche.
- **Rapporti con l'Europa** per condividere buone pratiche e favorire la collaborazione tra Associazioni di pazienti in ambito europeo.
- **Territorio**, introdotta come Area di Interesse proprio per essere presenti tempestivamente al fianco delle Associazioni Regionali LIFC e raccogliere le istanze e le necessità di pazienti e famiglie.

L'obiettivo che ci prefiggiamo come prioritario è agevolare quei percorsi che possano far sì che tutti i pazienti abbiano accesso ai nuovi farmaci modulatori e che a breve questi siano disponibili per tutte le mutazioni: un paziente che sta meglio può riappropriarsi piano piano della sua vita e concentrarsi su aspetti a cui in precedenza non aveva potuto dare la giusta rilevanza.

Il lavoro, la genitorialità, l'impegno nella vita associativa, le passioni: negli ultimi anni abbiamo assistito a progressi inimmaginabili nella cura della FC e, come ci riportano i componenti del Laboratorio Pazienti Adulti LIFC, i pazienti oggi sono consapevoli che la condivisione del loro vissuto sia con gli altri pazienti che con la comunità intera, li agevola nella convivenza con la patologia come nella partecipazione alla vita associativa. Sono particolarmente grata al lavoro del Laboratorio Pazienti Adulti LIFC, una buona pratica che ci ricorda costantemente che LIFC è solo in prestito a chi la guida, che è l'Associazione di tutti i pazienti e al loro ascolto è dedicata una parte importante del lavoro quotidiano, cosicché nessuno possa sentirsi non rappresentato.

Assieme a tutti i componenti delle Aree di Interesse LIFC lavoreremo affinché sul territorio nazionale sia sempre più proficua la collaborazione con i Centri di Riferimento FC e che vengano colte dalle Istituzioni competenti le richieste che a nostro giudizio sono necessarie per consentire ai Centri di Cura di operare al meglio: **predisporre investimenti per la medicina territoriale**, per **l'assunzione e la formazione di nuovo personale medico** e monitorare sulla **corretta applicazione della Legge 548/93**.

Visione e compagni di lavoro non mancano: l'augurio è quello di raggiungere quanto prima tutti gli obiettivi, sicuramente impegnativi, ma che possano portare un significativo impatto per la vita delle persone con fibrosi cistica, con un occhio attento alle lancette dell'orologio dei pazienti, il cui ticchettio sentiamo ben forte e chiaro.

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

NOVITÀ DALLA FFC



FFC RICERCA: PROGETTI E RISULTATI DEL 2021

Il 2021 è stato un anno produttivo e di successo per la ricerca sulla fibrosi cistica, nel quale la Fondazione ha raccolto quanto è stato seminato negli anni passati, sia in termini di risultati ottenuti sia per il consolidamento della rete delle collaborazioni tra gruppi di ricerca. Nel 2021 FFC Ricerca ha finanziato 24 progetti che hanno preso il via tra settembre ed ottobre. Tra questi vi sono 21 progetti selezionati con il bando competitivo annuale e 3 progetti strategici che FFC Ricerca ha finanziato dopo il successo del primo progetto strategico, il Task Force for Cystic Fibrosis (TFCF).

I progetti finanziati dal bando 2021

I 21 progetti selezionati con il bando annuale hanno lo scopo di aumentare le conoscenze sulla FC e di contribuire alla soluzione dei molti problemi ancora aperti. Nella prima delle 5 aree d'intervento, quella nella quale rientrano i progetti di ricerca di base focalizzati su CFTR, sono stati finanziati 8 studi che hanno l'obiettivo di sviluppare le terapie che agiscono sul difetto di base, di aumentare la conoscenza sui meccanismi di regolazione della proteina CFTR e sulla sua modulazione da parte di farmaci correttori e potenziatori. In quest'area d'intervento si collocano anche progetti che puntano a sviluppare strategie farmacologiche che hanno bersagli alternativi a CFTR o volti all'identificazione di nuovi modulatori efficaci per le varianti rare di CFTR caratterizzate da ridotta apertura del canale. L'interesse della ricerca verso le mutazioni rare e di conseguenza orfane di trattamento è testimoniato dal successo di idee progettuali che hanno l'obiettivo di ripristinare la funzionalità di CFTR attraverso l'editing genetico di acidi nucleici, per correggere mutazioni di stop nel RNA (RNA editing) o di splicing (DNA editing).

La seconda area, quella delle terapie personalizzate, ha visto lo sviluppo di saggi *ex-vivo*, come il *therotyping*, volti a valutare l'efficacia di farmaci su cellule isolate da pazienti portatori di specifiche mutazioni anche rare. In questa area sono stati finanziati 3 progetti.

A dimostrazione del fatto che le infezioni batteriche sono un aspetto rilevante nella FC sia per quanto riguarda la conoscenza sia per lo sviluppo di terapie efficaci, sono stati finanziati 7 progetti che affrontano la problematica con diversi approcci. Questi progetti hanno come target *Pseudomonas aeruginosa* oppure i micobatteri non tubercolari ed affrontano la problematica attraverso lo sviluppo e selezione di nuovi antibiotici, il miglioramento della terapia fagica o l'applicazione di PNA (acidi nucleici peptidici) per inattivare RNA batterici.

Nell'area d'intervento relativa all'infiammazione nella FC sono stati finanziati due progetti, uno che ha come target l'enzima sfingosina 1 fosfato liasi che rappresenta un potenziale bersaglio sia per contrastare l'infiammazione sia per inibire infezioni fungine da *Aspergillus fumigatus*; l'altro che propone invece una nuova formulazione per il *delivery* della resolvina, un mediatore endogeno derivato dagli acidi grassi omega-3 e prodotto spontaneamente dal corpo umano per risolvere l'infiammazione e riparare i tessuti danneggiati.

Nell'area della ricerca clinica è stato invece finanziato un progetto che ha l'obiettivo di valutare la salute psichica delle persone con FC indagando le caratteristiche temperamentali che contribuiscono allo sviluppo di disturbi dell'umore e di ansia nei pazienti, il ruolo della personalità e degli stili di attaccamento nel determinare l'aderenza alle terapie.

A dimostrazione che vi è una continuità nella ricerca finanziata dalla Fondazione, 11 dei 21 progetti sono prosecuzioni di studi iniziati negli anni scorsi o di progetti pilota che dopo un anno di attività hanno prodotto i risultati necessari per essere selezionati come meritevoli di un ulteriore finanziamento.

I progetti strategici di FFC Ricerca

Il primo dei progetti strategici attivato da FFC Ricerca nel 2021, denominato *Molecole 3.0 per la fibrosi cistica*, ha l'obiettivo di sviluppare una nuova generazione di correttori che possono agire potenziando l'azione di quelli in uso. Tale progetto è coordinato dalla Prof.ssa Barraja dell'Università di Palermo e dal Dr. Galiotta del Tigem e Università di Napoli che, sfruttando i risultati ottenuti nei precedenti finanziamenti di FFC Ricerca, mettono in condivisione le loro competenze nel campo della chimica organica sintetica e della farmacologia.

Per monitorare l'efficacia e la sicurezza di Kaftrio, FFC Ricerca ha attivato il secondo progetto strategico, denominato *Effetto-Kaftrio nella malattia avanzata*, che per la prima volta, si rivolge a una categoria di persone che per prime hanno potuto assumere il farmaco in Italia, ma che sono state escluse dai trial clinici di fase 3. Si tratta pertanto di uno studio di sorveglianza post marketing realizzato con la partnership di SIFC e di tutti i Centri Regionali italiani per la fibrosi cistica. Il progetto, coordinato dal Dr. Braggion della Direzione Scientifica - Area Ricerca Clinica di FFC Ricerca, è condotto su persone con FC incluse nel programma "ex-compasionevole" con malattia polmonare in stato avanzato, con una mutazione F508del e una

mutazione a funzione minima sul gene CFTR e di età uguale o superiore a 12 anni.

Il terzo progetto strategico finanziato da FFC Ricerca nel 2021, *I su 30 e non lo sai*, è coordinato dal Dr. Castellani dell'Istituto G. Gaslini e ha lo scopo di fornire maggiori informazioni sulla FC e sulla possibilità di prevenirla mediante l'identificazione di portatori sani nella popolazione attraverso il test del portatore. Con il progetto ci si propone di eseguire una approfondita valutazione sullo screening del portatore nel contesto italiano ed ha il doppio scopo, di informare e formare, e di eseguire una valutazione delle tecnologie sanitarie (Health Technology Assessment – HTA) con un approccio multidisciplinare per misurare il rapporto costi/benefici dell'ampliamento dello screening del portatore.

I risultati nel 2021

Una delle novità più interessanti del 2021 per FFC Ricerca arriva dal progetto strategico TFCF iniziato nel 2014 e coordinato dal Dr. Bandiera dell'IIT insieme alla Dr.ssa Pedemonte dell'Istituto G. Gaslini e al Dr. Galieta del Tigem e Università di Napoli. Il composto sviluppato dal progetto è stato dato in licenza ad un'azienda farmaceutica che completerà gli studi preclinici per poi dare l'avvio alla sperimentazione nell'uomo, aprendo la strada verso possibili nuovi farmaci più efficaci per la FC.

Nel corso del 2021 è arrivata anche un'altra notizia positiva grazie ai risultati di progetti finanziati dal bando negli scorsi anni. Analogamente a quanto avvenuto per TFCF, altri composti sono stati presi in licenza da un'azienda farmaceutica che eseguirà gli studi necessari preclinici e clinici per lo sviluppo delle molecole. In questo caso, si tratta di composti attivi su mutazioni nonsense sviluppati dal gruppo dell'Università di Palermo grazie agli studi delle professoressse Lentini e Pibiri con il professor Pace.

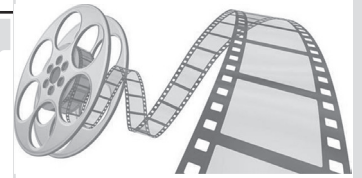
Il piano strategico triennale 2021-23 di FFC Ricerca sta dimostrando che *“una cura per tutti”* non è soltanto un *claim* ma un obiettivo raggiungibile e che le iniziative attivate dalla Fondazione per affrontare le numerose sfide stanno andando nella giusta direzione.

Ermanno Rizzi, Direzione Scientifica – Gestione bandi e progetti di ricerca, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica
(ermanno.rizzi@fibrosicisticaricerca.it)

CINEFORUM

CINEFORUM

a cura di: A. Bigalli



ARIAFERMA

Regia di Leonardo Di Costanzo, Italia 2021

Sceneggiatura di Leonardo Di Costanzo, Bruno Oliviero, Valia Santella

Con Toni Servillo, Silvio Orlando, Fabrizio Ferracane, Salvatore Striano, Roberto De Francesco



La realizzazione del cosiddetto cinema sociale comporta coraggio e determinazione: si tratta di andare ad esplorare le dimensioni più controverse e dolorose della contemporaneità. Si devono narrare per immagini i passaggi di ogni radicato disagio del tempo a cui si appartiene, con un occhio che il regista stesso deve decidere quanto debba essere distaccato o empatico, totalmente schierato con i soggetti in causa.

Tra i luoghi sociali più oscuri, rimossi dal pubblico sentire e con\sentire, c'è sicuramente il carcere. Non a caso molta cinematografia italiana vi ha spesso ambientato soggetti e sceneggiature: quella cinematografia che voleva narrare, insieme alle altre, una delle aree oscure di questo Paese, magari contravvenendo alla legge non scritta che prescrive il silenzio e la cecità su ciò che non è bene mostrare perché sgradevole ai più. I due film analizzati in questo numero della rivista rappresentano, in tal senso, due eccellenze del cinema italiano degli ultimi anni.

Leonardo Di Costanzo proviene dalla scuola documentarista europea di alto livello e fino a "L'intervallo" non aveva realizzato film, ma solo documentari, peraltro apprezzatissimi a livello critico. Girerà poi "L'intrusa": due film dedicati a vicende apparentemente marginali, in una Napoli mostrata secondo dinamiche nuove, quelle della vita reale capace di andare oltre al folklore. Con questo "Ariaferma" ha a sua disposizione un cast che oltre alle consuete partecipazioni

non professioniste annovera quelli che ormai possiamo considerare due mostri sacri del cinema italiano: Toni Servillo e Silvio Orlando. Che, infatti, sono bravissimi a interpretare, il primo, il responsabile di un gruppo di agenti di custodia che deve sorvegliare, in un carcere in dismissione, un numero esiguo e residuo, 12, di detenuti in attesa di trasferimento; il secondo, un boss criminale che è il leader di quest'ultimo gruppo. Nell'arco di 48 ore si intrecciano vicende, sentimenti, conflitti, all'insegna di due riflessioni, consegnate ad uno scarso scambio di battute: è difficile capire chi detiene chi, visto che anche i secondini sono di fatto prigionieri, in un contesto sociale che a tutti rischia di togliere libertà.

Infatti nella vita concreta del carcere stesso le distinzioni sembrano labili: resta, chiaro, il discrimine preciso, determinato dalla coscienza di quanto si è compiuto, la colpa commessa. Questa è la seconda riflessione proposta. È l'agente di custodia che può affermare di non aver niente da rimproverarsi: l'altro sfugge la questione, non risponde a quanto gli viene detto. È un elemento di forse voluta ambiguità della vicenda narrata: il personaggio interpretato da Orlando viene presentato come molto pericoloso, il che ce lo fa sopporre un boss camorrista. Ma questa pericolosità non emerge dal racconto filmico, non viene definita. Egli ci viene mostrato come disponibile a mediare, attento alle fragilità di un giovane detenuto, del tutto ragionevole. E del resto non è facile rappresentarsi un attore come Silvio Orlando nei panni di un criminale. In prima battuta i ruoli dovevano essere invertiti, secondo una consolidata tipologia delle rispettive filmografie da attori; Servillo doveva incarnare il personaggio negativo. Ma è anche così che Di Costanzo illustra la sua tesi: non conta il passato, devi essere capace di guardare oltre.

La vicenda narrata evolve infatti nella prospettiva della necessità di affrontare ogni detenzione cercando il massimo grado possibile di apertura a chi transita per la tua esistenza. Nei tempi sospesi della vita devi decidere se determinare un minimo futuro o negartelo restando rinchiuso in un presente chiuso a chiave dal passato. Il prefinale evolve in chiave simbolica, assumendo in chiave laica alcuni elementi del cristianesimo. Il giovane detenuto lava un compagno anziano e demente, evocando una lavanda dei piedi stile Ultima Cena di Gesù. E infatti poi assistiamo a una cena tra detenuti e capo dei secondini, seduti allo stesso tavolo: non solo per il numero dei convitati (ricordate, i prigionieri sono 12) si avverte il riferimento a un pasto di possibile conciliazione, come è da intendere quello eucaristico. Si è superata una distanza, non solo sociale, non solo dei ruoli. La narrazione dei fatti si cristallizza in scene finali che sembrano dirci un pieno ritorno all'usuale, alle consuetudini. La vita di carcere riprende appiattita sul proprio ordinario, al massimo si può attendere un trasferimento, i passaggi di un processo, passaggi non risolutivi nel lento computo delle pene. Qualcosa è accaduto, però. Lampi di consapevolezza squarciano il cielo

del già definito: ma sono momenti, non ci è dato sapere se evolveranno a qualche titolo. La sospensione – delle vicende, come dei giudizi definitivi – è uno dei tratti del cinema di Di Costanzo. Regista qui efficacissimo nel dire il tempo della vita da riscattare, rinchiusa, cui ridare dignità e spazio di evoluzione. In carcere come nel resto del mondo, la sfida è non perdere gli elementi della propria umanità, rileggere le storie con cui ci raccontiamo, alla ricerca dei brandelli delle proprie verità. In attesa che incontri ricolmi di significato ci diano il respiro di un altro noi.

CESARE DEVE MORIRE

Regia di Paolo e Vittorio Taviani, Italia 2012

Sceneggiatura di Paolo e Vittorio Taviani in collaborazione con Fabio Cavalli

Interpretato da attori non professionisti



Le immagini iniziali sono quelle di un istituto penitenziario, che si apre per far partecipare un pubblico esterno alla messa in scena del “Giulio Cesare” di Shakespeare da parte di un gruppo di detenuti, per lo più della sezione di alta sicurezza. Siamo nel carcere di Rebibbia e il regista dello spettacolo Fabio Cavalli illustra i passaggi che hanno condotto a questa esperienza teatrale; i provini per la selezione degli interpreti, l’analisi del testo da rappresentare fatta dall’intero cast, le prove, fino al farsi in corso d’opera del docufilm sullo spettacolo. Che, nello stile che ibrida l’occhio del documentarista con quello di chi dirige attori a interpretare, non viene girato solo riprendendo gli attori sul palcoscenico, ma mostrandoceli nei vari ambienti del carcere stesso, mentre recitano le battute o discutono del testo e della loro esistenza, le correlazioni tra l’opera messa in scena e gli eventi della propria vicenda umana. Ne scaturisce una riflessione viva e articolata: il concetto di *onore* di stampo camorristico e mafioso si deve confrontare con le fini analisi del commediografo inglese nei passaggi della sua tragedia, anch’essi narranti individui come ossessionati dalla necessità di essere “*uomini di onore*”.

Lo spazio chiuso dell’istituto si contamina grazie al pubblico e al presupposto del pubblico stesso, la messa in scena. L’assumere un ruolo concede non l’evasione da sé stessi, ma piuttosto quella presa di distanza dal proprio io che è la condizione, non solo lavorativa, di ogni attore o attrice. E chiunque reciti ha l’opportunità di leggersi con altri occhi, mostrarsi a sguardi di altri, l’interpretazione apre squarci di comprensione su quanto di vero mettiamo nella rappresentazione di noi stessi

sul proscenio della realtà. L’anima non è detenuta, se si può liberare nell’arte: anche se l’ultima battuta del film ci mette davanti alla considerazione di un detenuto interprete che non può non ammettere che quanto ha vissuto in questa esperienza dà la coscienza autentica della propria mancanza di libertà.

Come in “Ariaferma”, anche in questo film la narrazione della condizione di detenzione diviene la considerazione su una difficile libertà collettiva. Se la si nega a qualcuno, si dichiara la condizione di difficoltà di un intero sistema sociale nel prevenire; soprattutto la dimensione della rieducazione difficilmente può assolvere la società del nostro Paese (non solo la sua classe politica) di fronte alla responsabilità di aver creato un sistema carcerario sovente accusato di persistente disumanità. Se qui gli aspetti problematici della vita in carcere non sono così rilevanti come in altri film, è perché “Cesare deve morire” pensa in primis a definire una carenza culturale, che colmata, diviene una delle speranze più significative di quel ruolo sociale di conciliazione che le società contemporanee non possono ridurre a quel “Sorvegliare e punire” (Einaudi editore, Torino 2014) di cui tratta il filosofo francese Michel Foucault. La valenza del testo e dell’esperienza culturale conduce chi la vive al confronto tra l’idealità e la concretezza dei giorni vissuti, in una potenzialità di trascendenza anche molto laica rispetto ad un sé che chiede sempre evoluzione, mette ognuno di fronte alla prospettiva di un liberarsi assoluto, ovunque si sia, qualunque sia il potere che si deve fronteggiare, a cui si è (o si rischia di essere) assoggettati.

Il percorso artistico dei fratelli Taviani è stato di una densità impressionante, sia pur discontinuo, talvolta. Lo diciamo con il dolore di saperlo interrotto, per la morte di Vittorio nel 2018. Questo film ha vinto l’Orso d’oro al Festival di Berlino del 2012 ed è sicuramente uno dei loro capolavori. Ma anche il bellissimo film del loro congedo, “Una questione privata”, tratto dal romanzo di Beppe Fenoglio, del 2017, ci ricorda come sia un rischio assoluto il dare per scontate le condizioni della propria libertà. E che il primo passaggio per garantirle è conoscere e portare a consapevolezza le proprie dipendenze e la cattività vissuta. Poi, nel voler garantire l’altrui libertà, si afferma e si tutela la propria, oltre ogni cancello o sbarra.

MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo



“IL FILO SPINATO”, TRACCIA DELLA VITA ANCHE MESSA IN POESIA

Ho incontrato Alessandro Fo al Premio di Poesia Caput Gauri 2021: un sorriso misurato, una cortesia in sintonia con il sole d'autunno ricomparso sulla pianura a schiarire un giorno di ottobre. Della sua poesia la Giuria tecnica del premio aveva scritto: “Spezzoni di vita si susseguono e guidano il riemergere di ricordi e aneddoti che tratteggiano il senso dell'esistenza costellata di fili, più o meno spinati, in grado di cambiare il corso delle cose e rendere il destino di ognuno di noi unico e imprevedibile”.

Mi sono accostato al Poeta con l'antologia del Premio in mano e la richiesta di poter riprodurre e divulgare questa sua poesia. Ha acconsentito sorridendo e sul libro ha scritto l'indirizzo e un breve ringraziamento.

Dalla raccolta di poesie di
ALESSANDRO FO
“FILO SPINATO“ (pag. 26-27)
Giulio Einaudi Editore

DONI

*Nella notte appena tiepida,
ma quanto basta a aprire la finestra
nel silenzio di stanze e luci fievoli,
anche se tardi d'improvviso un'elica
fa la sua rotta verso l'eliporto.*

Non ha orari il trapianto.

*E in volo nel ricordo
c'è casa tua sulla linea del “Pegaso”,
cavallo alato che, nei nostri giorni,
serve gli eroi nel trasporto degli organi.*

*Se per caso ne avvertivi l'elica
balzavi su e correvi alla finestra
presa da affanno e improvviso sconforto.*

*E anche se taceri
sapere che avvenire averi in mente,
disposto a testamento.*

*“Io che da viva, non servivo a niente,
servirò a qualche cosa almeno morta”.*

Ad Alessandro Fo ho posto questa domanda: il filo spinato in qualche modo è una delle tracce della vita, anche messa in poesia. Questo è vero per tutti ma certamente è più vero per chi soffre di patologie croniche come le nostre ragazze e ragazzi con la Fibrosi Cistica che hanno il trapianto, da lei evocato, nel proprio orizzonte di vita.

Cosa le ha ispirato questa traccia ed il titolo di questa sua raccolta di poesie?

“Il titolo di questa raccolta nasce da un preciso concreto episodio che riguarda la mia famiglia. Mio nonno Felice Fo - il padre dell'attore e scrittore Dario Fo, così come di Bianca e di Fulvio, a sua volta mio padre - aveva partecipato alla Prima guerra mondiale, e, quando noi nipotini ci trovavamo in vacanza presso di lui a Luino, ci raccontava avventure relative a quel così traumatico momento della sua



vita. Di tanti racconti, serbo un solo ricordo (che peraltro non trova riscontro nella memoria di mia sorella e dei miei cugini): mentre rientrava da un assalto rimase impigliato in un filo spinato. Si trovava così esposto al fuoco nemico, e prese per questo a bestemmiare, mentre si disincagliava: però in quel mentre una bomba gli sorvolò la testa e finì nella trincea dove, senza quel providenziale filo spinato, avrebbe ucciso lui insieme a tutti i suoi compagni su cui si venne ad abbattere. Senza quel filo spinato, dunque, non sarebbero mai nati i suoi figli, niente premio Nobel, e nemmeno l'esistenza in vita di noi nipoti. In base a questo episodio, il filo spinato che dà il titolo alla raccolta è qualcosa di sorprendentemente providenziale e salvifico. Però naturalmente, per metafora, il filo spinato si presta anche a indicare un universo di dolori, barriere, circostanze negative, che ineluttabilmente interviene nella vita di ognuno (nella poesia subito precedente, la voce di Liliana Segre ricorda il filo spinato dei campi di concentramento). Particolarmente avvolta di filo spinato è la vita di chi affronta gravi malattie - un caso di SLA è per esempio ricordato nella poesia Voci sul 63. La poesia Doni ci porta in un ambito di riflessioni affine. Qualcuno immagina di poter cadere un giorno vittima di una grande sventura, ma ha già trovato, preventivamente, il modo di trasformare quella propria personale sventura in una circostanza positiva per altri: la propria fine potrà significare la salvezza, e il restare in vita, per chi riceverà gli organi destinati al trapianto. Ho un'amica che è particolarmente sensibile al tema e mi è avvenuto di sentirle pronunciare le parole che ho fermato nella poesia. Poi ho deciso che, se la poesia Filo spinato è destinata a chiudere la raccolta, offrendo una spiegazione del titolo e una chiave di lettura, la poesia Doni la dovesse aprire: come omaggio alla generosità di chi, pensando al prossimo, dispone in anticipo la destinazione dei propri organi, sperando di poter contribuire un giorno, anche con la propria scomparsa, al perpetuarsi della vita".

Un caro saluto, grazie dell'interessamento a queste poesie, e i migliori auguri a tutti i pazienti

Alessandro Fo

CFDB ... PER TUTTI

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

The screenshot shows the CFDB website homepage. At the top, there is a green navigation bar with the logo of the 'Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus' and contact information: '+39 045 812.34.38' and 'info@cfdb.eu'. The main navigation menu includes 'Home', 'Database', 'Topics', 'About', 'Help', and 'Contact'. The main heading is 'CFDB - Cystic Fibrosis DataBase'. Below this, there is a search section titled 'SEARCH ARTICLES (7)' with a search input field, radio buttons for 'at least one term' (selected) and 'all terms', and a 'Search' button. A 'QUICK MENU' 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 that there are more than 2,000 studies divided into 8 sections, including Cochrane reviews, Cochrane protocols, DARE, HTA, and Economic reviews, published RCT, published non-RCT, congress abstracts, and ongoing trials. Below this is the 'Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)' section, which states that CFDB is a database designed to classify clinical studies to answer specific questions: 'which interventions are effective, in which groups of CF patients and for which outcomes?' and 'to what extent do the results of the literature allow to make decisions for specific clinical issues? What issues need to be studied further?'. It also notes that the tool may help clinicians, researchers, and students have a faster updated view of clinical research in CF by using queries on the main topics in CF care. The 'Latest articles' section is partially 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.

