

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Opinioni

Assistenza e ricerca: il punto di vista delle persone assistite nei Centri FC

Centri a confronto

Descrivi per ciascuna fascia di età il numero e/o la percentuale di pazienti con intermittenza e cronicità di *Pseudomonas aeruginosa*, di *Stafilococco aureus* meticillino-resistente e di *A. xylosoxidans* in un anno. Commenta i dati della tua casistica.

Saper fare

Progetto di ricerca: DWI (Diffusion Weighted Imaging)

Casi clinici

Bioetica

Un "atto mancato": V. ed il suo progetto di famiglia

Narrazione e Medicina

La fibrosi cistica tra terapia e malocchio: l'esperienza di Olga

Medicina delle evidenze

Uso del mannitolo inalatorio in fibrosi cistica: evidenze scientifiche e considerazioni - Parte II

Novità dalla SIFC

La ricerca clinica basata sui bisogni dei pazienti

WWW.CF

Medicina, cultura ed arte

Ingegneria cellulare e tessutale: i prodromi letterari e il futuro

Pupi Avati: la memoria e la nostalgia nei film e nella vita



Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

in questo numero

Editoriale

Ricerca scientifica in Fibrosi Cistica: è veramente orientata ai fabbisogni dei pazienti?

Pag. 3

M. Conese, Università degli Studi di Foggia

La sanità tra costi e qualità: l'esperienza dell'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Massimiliano Raponi, Roma

Opinioni

A cura di R. Casciaro, M. Goia, L. Ratclif, M. Ros

Assistenza e ricerca: il punto di vista delle persone assistite nei Centri FC

Pag. 6

Centri a confronto

Considera chi nella tua casistica ha almeno 4 colture espettorato/anno nel 2010 o 2011 o 2012 e suddividila nelle seguenti fasce di età: 0-6 anni, 6-12 anni, 12-18 anni, 18-24 anni, 24-30 anni, > 30 anni, indicandone la numerosità. Considera che l'intermittenza e la cronicità di presenza di un battere è rispettivamente una positività $\leq 50\%$ e $> 50\%$ rispetto al totale delle colture di quell'anno. Descrivi per ciascuna fascia di età il numero e/o la percentuale di pazienti con intermittenza e cronicità di *Pseudomonas aeruginosa*, di *Stafilococco aureus* meticillino-resistente e di *A. xylosoxidans*. Inoltre per ciascuno di questi batteri e nell'anno considerato, indica la frequenza di prima/nuova infezione secondo i seguenti due criteri: a) positività dopo 3 colture negative; b) positività dopo 2 anni di colture negative. Commenta i dati della tua casistica.

Pag. 8

N. Cirilli, B. Fabrizzi, R. Gagliardini, Ancona

Sonia Volpi, Ciro D'Orazio, Patrizia Iansa, Baroukh Assael, Verona

Saper fare

Progetto di ricerca: DWI (Diffusion Weighted Imaging), un nuovo strumento per valutare l'infiammazione nei pazienti con fibrosi cistica con esacerbazione respiratoria

Pag. 14

M. Ros, S. Bertolo, Treviso

Casi clinici

A cura di R. Casciaro, M. Goia, L. Ratclif, M. Ros

Caso 14

Pag. 18

Bioetica

A cura di P. Funghi

Un "atto mancato": V. ed il suo progetto di famiglia

Pag. 20

Discussione multidisciplinare, che ha coinvolto un medico specialista di fibrosi cistica, che ha presentato il problema e le sue riflessioni (Dr. R. R.), due medici (A. Macchiaroli, Campobasso – A. Manca, Bari), uno psicologo (P. Catastini, Firenze), un coordinatore infermieristico (M.A. Calamia, Palermo), un fisioterapista (F. Alatri, Roma), pazienti adulti (Andrea, Giorgio, Vittorio, Silvano, Massimo e Maurizio) e la bioeticista (P. Funghi, Siena).

Narrazione e Medicina

A cura di I. Lesmo

La fibrosi cistica tra terapia e malocchio: l'esperienza di Olga

Pag. 28

Medicina delle evidenze

A cura di G. Vieni

Uso del mannitolo inalatorio in fibrosi cistica: evidenze scientifiche e considerazioni – Parte II

Pag. 30

Novità dalla SIFC

La ricerca clinica basata sui bisogni dei pazienti

Pag. 33

www.cf

A cura di D. Salvatore

Pag. 35

Medicina, cultura ed arte

Ingegneria cellulare e tessutale: i prodromi letterari e il futuro

Pag. 37

M. Conese, Foggia

Pupi Avati: la memoria e la nostalgia nei film e nella vita

Pag. 41

E. Baldo, Rovereto

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direttore Editoriale

Cesare Braggion

Comitato editoriale

Ermanno Baldo

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Manuela Goia

Giuseppe Vieni

Luigi Ratclif

Mirco Ros

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Presidente: Giuseppe Magazzù

Consiglio Direttivo: Anna Brivio, Silvia Campana, Giuseppe Castaldo, Carlo Castellani, Mirella Collura, Barbara Messori, Maria Vittoria Di Toppa.

email: sifc@sifc.it; segreteria@sifc.it

Tel. +39 0259902320

Proprietario della Testata:

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Direzione, Redazione, Impaginazione, Amministrazione:

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

Stampa:

Tipografia Pesatori s.n.c., Via Quintiliano, 37-41, 20138 Milano, Tel. 0258011931 Fax 0258011951

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© Scientific Publications s.r.l., Milano

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





Ricerca scientifica in Fibrosi Cistica: è veramente orientata ai fabbisogni dei pazienti?

Per *ricerca traslazionale* viene denominato classicamente quel processo che ha come oggetto di studio il passaggio dei risultati di un ambito di ricerca all'ambito susseguente, secondo un *continuum* che inizia con la ricerca di base su cause e meccanismi delle malattie per tradursi in sviluppo e studio di nuovi metodi o strumenti diagnostici e terapeutici, per finire con il trasferimento dei risultati degli studi clinici nella pratica e nelle scelte assistenziali di professionisti, pazienti e organizzazioni. In questo quadro teorico, già alcuni anni fa erano state identificati due blocchi: il primo nel passaggio dalla ricerca di base agli studi clinici e, forse anche più rilevante, il secondo che riguarda la traslazione della nuova conoscenza nella pratica clinica e nel *decision making* sanitario.

Al fine di superare questo blocco si preconizzava di uscire dal rapporto gerarchico tra ricercatori ed utilizzatori, favorendo una *medicina traslazionale* a doppia corsia, in cui ricerca sanitaria e una *practice-based research* forniscano nuovi strumenti alla ricerca di base e clinica [1]. Più precisamente, un paradigma del tutto nuovo rispetto al modello dell'*hypothesis testing* è apparso quello dell'*hypothesis generating* [2]. Nell'*hypothesis testing*, usata per validare una certa ipotesi, il processo è basato sulla minimizzazione delle variabili sperimentali (idealmente a una) mediante l'uso di animali resi geneticamente ben definiti e la standardizzazione e riproducibilità della malattia prodotta in essi. Benché questa strategia si sia dimostrata altamente efficace nel condurre studi dimostrativi per supportare o negare una determinata ipotesi, essa non ha la capacità di estendere i suoi risultati o di predirne la rilevanza per la patologia di un organismo complesso, come quello umano. Questo spiega perché quando nuovi farmaci (per il cui sviluppo sono stati necessari anche 15-17 anni nonché un budget di anche 500-800 milioni di dollari) vengono testati nella pratica clinica di solito invariabilmente falliscono nel dare prove di efficacia. Nuove tecnologie basate sulla genomica e proteomica *high-throughput* (cioè ad alte prestazioni, conducendo la ricerca su migliaia di campioni nello stesso momento) permettono invece una efficace ricerca di nuove ipotesi rilevanti per le malattie umane avendo la possibilità di avere una visione globale dei fenomeni associati alla patologia e della loro risposta alla terapia. Questo approccio *hypothesis generating* permette altresì di utilizzare l'eterogeneità associata con la variabilità genetica incontrollabile con sistemi di animali da esperimento a proprio vantaggio, identificando dei motivi comuni necessari per la generazione e lo sviluppo di una malattia rispetto a quelli irrilevanti. Le ipotesi che vengono così generate possono essere portate in laboratorio per essere ulteriormente rafforzate mediante gli strumenti della ricerca di base. Ciò è tanto più vero per la fibrosi cistica, malattia che oggi più che mai viene riconosciuta essere non solo

determinata dalla mutazione di un singolo gene ma polimorfica, nel senso che altri geni "modificatori" intervengono nella variabilità fenotipica. Ecco che dunque nel volgere dal secolo XX al XXI nella fibrosi cistica sono aumentati gli studi basati sul modello *hypothesis generating*, i quali ci permettono finalmente di rispondere affermativamente che finalmente la ricerca di base e clinica si sono direzionate verso "i bisogni del paziente". In effetti, ora si comincia a parlare di una "medicina personalizzata", cioè orientata, se non al singolo paziente, a gruppi di pazienti, identificabili da singole mutazioni o classi di esse. Qui brevemente ne presenteremo un breve *excursus*, dalla diagnostica alla terapia.

Diagnostica molecolare. Nuove tecnologie, come la genotipizzazione su chip, il sequenziamento del DNA *high-throughput* e l'ibridazione genomica comparativa su microarray (array CGH) stanno permettendo di studiare il genoma umano e le sue varianti a livello dell'intero genoma [3]. Tale nuovo approccio, che viene usato soprattutto nel caso di malattie complesse (ovvero derivate dall'interazione di diversi geni), trova anche applicazione nella fibrosi cistica. Gli studi GWAS (genome-wide association studies) in corso hanno l'obiettivo di tracciare la relazione tra il genotipo e il fenotipo dei pazienti FC, soprattutto a livello polmonare, in particolare studiando mediante microarray ad alta densità gli SNPs (single nucleotide polymorphisms), varianti a livello di un singolo nucleotide. Ulteriori studi vengono attualmente condotti sulle varianti strutturali più grandi di 1000 kb mediante array CGH, che identificano variazioni del numero di copie del contenuto di piccole porzioni cromosomiche, come duplicazioni/amplificazioni (presenza di copie in eccesso di segmenti di DNA), o delezioni (perdite di porzioni di genoma), le quali possono modificare l'espressione di geni anche molto distanti nel genoma dal locus che ospita la CFTR. Si spera così di individuare quei geni "modificatori" che possono influenzare il fenotipo nonché la risposta alla terapia in ciascun paziente.

Terapia farmacologica e cellulare. Mentre la ricerca di base sulla struttura e funzione della proteina CFTR aveva portato ad identificare una serie di molecole con funzione "correttrice" o "potenziatrice", è solo nel XXI secolo che lo screening *high-throughput* ha permesso di portare in clinica dei farmaci utilizzabili in pazienti con la stessa classe di mutazione [4]. La PTC Therapeutics ha sviluppato una piccola molecola (PTC-124), somministrata *per os*, ora denominata ataluren, che permette di ottenere la sintesi di una proteina funzionale nelle mutazioni di classe I. La Vertex ha lanciato un'altra molecola la VX-770, ora chiamata Kalydeco, che aumenta la funzione della CFTR mutata di classe III, ed in particolare la G551D. Inoltre, ha sviluppato un "correttore", VX-809, che dovrebbe essere usata in pazienti con la mutazione F508del, probabilmente in combinazione con Kalydeco. L'approccio

terapeutico con cellule staminali è stato rivoluzionato dalla scoperta delle cellule staminali pluripotenti indotte o iPSC (si veda il mio articolo sull'argomento nello stesso numero di *Orizzonti FC*). Poiché le iPSC vengono ottenute da cellule adulte autologhe (della pelle, ad es.), è possibile prevedere che una terapia cellulare "personalizzata" per la malattia polmonare o epatica sia all'orizzonte, dimostrando che tali cellule siano capaci di "rigenerare" il tessuto danneggiato dal processo fisiopatologico della FC.

Patient-Oriented Outcomes Research. Infine, al fine di arrivare sempre più ad una ricerca finalizzata "ai bisogni del paziente" e che orienti il medico e le altre figure professionali che operano nella sanità a compiere scelte informate sulla prevenzione, trattamento e cura della FC, è stato creato nell'ambito della SIFC, il gruppo di lavoro sulla PCOR (Patient-Oriented Outcomes Research), coordinato scientificamente dal dott. Roberto Buzzetti, come prosecuzione del PERCORSO FORMATIVO 2011-12 "Concepire e realizzare uno studio clinico". Tale nuovo orientamento è stato già formalizzato negli USA nel 2010 mediante la creazione del PCOR Institute (PCORI) e dal suo Comitato metodologico. Lo statuto stabilisce che "finalità dell'Istituto è quella di assistere pazienti, medici, acquirenti e responsabili della *policy* nel prendere decisioni oculate sulla salute, attraverso il miglioramento della qualità e la rilevanza delle prove sulle modalità con cui malattie, disturbi e condizioni possano efficacemente e appropriatamente essere prevenute, diagnosticate, trattate, monitorate e gestite..." (Appendice E-2 del Manuale PCOR-I. PCORI Methodology Committee. Draft methodology

report "Our questions, our decisions: standards for patient-centered outcome research. July 2012. <http://www.pcori.org/research-we-support/methodology/>). L'importante originalità di questo approccio è nella stretta interazione tra pazienti (rappresentati dalla LIFC, che ha creato un'advisory board sul PCOR) e ricercatori, al fine di identificare quei temi di ricerca sugli outcome più importanti e su futuri studi clinici. Il futuro possibile è che, attraverso i vari approcci delineati in questo editoriale, il paziente risulterà finalmente al centro di tutte le iniziative di ricerca, con forti basi scientifiche.

Massimo Conese

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia
(m.conese@unifg.it)

Riferimenti bibliografici

1. L. Ballini, Ricerca traslazionale: una strada a doppia corsia, *Care* (2008), 2: 4-5
2. B. M. Littman, L. Di Mario, M. Plebani, F. M. Marincola, What's next in translational medicine?, *Clinical Science* (2007), 112: 217-227
3. G. Castaldo, F. Lembo, R. Tomaiuolo, Molecular diagnostics: between chips and customized medicine, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (2010), 48: 973-982
4. F. Becq, Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators for personalized drug treatment of cystic fibrosis, *Drugs* (2010), 70: 241-259



La sanità tra costi e qualità: l'esperienza dell'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

La spesa sanitaria in Italia negli ultimi anni ha raggiunto il 7,33% del PIL, e fra le spese sanitarie, la spesa ospedaliera rappresenta da sola il 46% del totale (seguita dalla Specialistica che rappresenta il 14%, la farmaceutica che rappresenta il 12% e l'assistenza di base che rappresenta il 7% del totale). È, quindi, facile capire perché i decisori politici si siano concentrati sulla spesa ospedaliera per tentare di ridimensionare l'incremento dei costi sanitari. Inoltre, l'introduzione nel S.S.N. della remunerazione a caso trattato delle attività ospedaliere ha progressivamente determinato l'adozione da parte dei finanziatori di metodi di misura e controllo dell'appropriatezza organizzativa, perché questa influenza in maniera significativa il prezzo delle prestazioni remunerate. Il controllo sul regime assistenziale nell'ambito del quale erogare le prestazioni, è di semplice attuazione e porta notevoli risparmi nei costi assistenziali. Contestualmente, da parte degli erogatori si è progressivamente sviluppato, in forme e con intensità certamente molto variabili, l'orientamento a controllare i costi di produzione delle prestazioni erogate.

Il processo di razionalizzazione dell'impiego delle risorse ospedaliere si è in gran parte realizzato finora nel nostro S.S.N., quindi, sul versante dell'efficienza tecnico-organizzativa: i prezzi di acquisto di beni e servizi; il grado di impiego delle tecnologie e degli altri fattori produttivi; il trasferimento della casistica, laddove possibile, al regime a minore intensità assistenziale.

Potrebbe però risultare un considerevole azzardo procedere ad una razionalizzazione del processo produttivo ospedaliero senza contestualmente adottare strumenti per garantire l'appropriatezza clinica, intesa come il ricorso solo a prestazioni efficaci ed indicate per il bisogno, individuate sulla base delle migliori evidenze scientifiche disponibili, e il miglioramento continuo della qualità dell'assistenza.

Alla luce di quanto esposto, l'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù nel corso degli anni ha promosso iniziative di governo clinico orientate all'appropriatezza clinica e organizzativa, mediante l'adozione di linee guida, protocolli e clinical pathway costruiti sulla base delle più rigorose prove scientifiche. L'esigenza subito sentita è stata quella di realizzare percorsi clinici che fossero non soltanto organizzativamente,

ma anche clinicamente, appropriati, in modo da garantire sempre ai pazienti trattamenti di adeguata qualità. L'obiettivo che si è posto l'Ospedale, quindi, è quello di coniugare il rigore e l'equità nell'utilizzo delle risorse insieme al conseguimento di elevati livelli di qualità dell'assistenza. Inoltre, l'identificazione, la misura e il monitoraggio degli esiti dei trattamenti erogati, attraverso l'utilizzo sistematico di indicatori standardizzati in funzione dei livelli di severità dei pazienti e correlati in maniera documentata alle decisioni cliniche adottate, hanno consentito l'autovalutazione della struttura, oltre a garantire uno rigoroso strumento di conoscenza e di garanzia per i pazienti. In particolare, nell'ambito dell'assistenza ai pazienti con Fibrosi Cistica, negli ultimi anni è stata predisposta la procedura "Prevenzione delle infezioni ospedaliere nei pazienti con fibrosi cistica". Inoltre, all'interno della U.O.C. Fibrosi Cistica (FC) sono stati sviluppati percorsi diagnostico assistenziali per i pazienti con patologia polmonare e pancreatico cronica correlata al gene FC (CFTR – related diseases) ed è stato attivato un progetto di assistenza domiciliare per i pazienti FC neo diagnosticati. Tali attività hanno consentito alla UOC di ottenere nel 2012 l'Accreditamento Specialistico Nazionale FC con il massimo del punteggio.

Un importante contributo nel perseguimento della qualità assistenziale è stato fornito anche dalla decisione, presa già nel 2006, di perseguire l'accreditamento Joint Commission International (JCI). L'accreditamento è il processo mediante il quale un'organizzazione sanitaria, su richiesta volontaria, viene valutata al fine di stabilirne l'aderenza ad un set di requisiti di eccellenza (standard) studiati per migliorare la sicurezza del paziente e la qualità dell'assistenza sanitaria. Attualmente, sono 396 le strutture ospedaliere accreditate da Joint Commission International e sono distribuite in Asia, Europa, Medio Oriente e Sud America. In Europa le strutture ospedaliere accreditate sono 67 e in Italia sono 15, di cui 12 ospedali per acuti. Per conseguire l'accreditamento un'organizzazione deve dimostrare un livello accettabile di conformità con tutti gli standard ed elementi misurabili (attualmente, 320 con 1.218 elementi misurabili) e ottenere un punteggio numerico minimo. Le organizzazioni accreditate ricevono un Report Ufficiale sui Riscontri della Visita di Accreditamento e il relativo certificato di conferimento dell'accreditamento. Il report indica il livello di conformità agli standard raggiunto dall'organizzazione. Nel 2012 l'Ospedale Bambino Gesù ha ottenuto il terzo accreditamento JCI. L'esito della survey finale ha valorizzato l'intensa attività di preparazione alla visita condotta in tutti gli ambiti istituzionali e ha dimostrato l'elevato grado di condivisione culturale del modello di governo clinico basato sul miglioramento continuo della qualità dell'assistenza e sulla centralità della sicurezza del paziente e degli operatori sanitari. Il mantenimento dell'accreditamento rappresenta un obiettivo prioritario per l'Ospedale che, attraverso una serie di iniziative coordinate e una continuativa azione di verifica dell'aderenza ai requisiti di valutazione, garantisce permanentemente il rispetto degli standard qualitativi JCI. Si tratta di un'attività complessa che richiede un eccezionale investimento in termini di risorse tecnico-professionali e di coinvolgimento operativo. Gli standard JCI, infatti, sono indicatori di qualità dinamici che rispecchiano la continua evoluzione del contesto assistenziale imponendo, in tal senso, sempre più gravosi livelli di adeguamento.

Un aspetto che ha sicuramente aiutato l'OPBG a

conseguire gli importanti risultati in termini di qualità e di sicurezza nella assistenza ai pazienti è stata l'intensa collaborazione fra medici, infermieri, pazienti e le loro famiglie. Tale collaborazione ha incoraggiato l'assunzione di decisioni assistenziali che rispettassero i bisogni, i desideri e le preferenze del paziente e ha fatto in modo che ai pazienti venissero fornite le informazioni e il supporto necessari per prendere delle decisioni consapevoli e partecipare al proprio percorso di cura. L'approccio alla centralità del paziente ha portato l'Ospedale a vedere il paziente come una persona che ha bisogni e preferenze uniche e a non concentrarsi solo sulla patologia di cui è affetto, nonché a creare una sorta di "alleanza" medico-paziente che porta a tener conto della prospettiva di entrambi nelle scelte assistenziali. Fra le numerose iniziative introdotte in OPBG per la promozione di un corretto e sereno coinvolgimento dei pazienti e dei familiari, si ricordano fra le altre: il coinvolgimento delle associazioni dei famigliari nei comitati dell'Ospedale (Comitato Ospedale senza dolore e al Comitato Buon uso del sangue e cellule staminali) e nelle attività di accoglienza, anche tramite uno Sportello dedicato; la scheda di educazione del paziente e familiari nella cartella clinica, che prevede una iniziale valutazione dei bisogni di apprendimento e delle eventuali barriere ed una successiva educazione riguardo una serie di aree tematiche relative al processo assistenziale. Tali iniziative rappresentano un concreto esempio di cambiamento e di orientamento all'eccellenza dell'Ospedale Bambino Gesù, in termini di accoglienza e di rispetto dell'etica, quali dimensioni fondamentali della qualità dell'assistenza.

L'esperienza dell'Ospedale insegna che il perseguimento di obiettivi di appropriatezza organizzativa e di ridimensionamento significativo dei costi assistenziali sono realizzabili anche, e soprattutto, senza andare a detrimento della qualità delle prestazioni offerte ai pazienti. Inoltre, adottare sistemi di accreditamento alla qualità, possono aiutare una struttura a non perdere di vista la sua più importante missione: garantire al paziente la migliore assistenza possibile, nel più completo rispetto delle sue necessità e delle sue preferenze!

Massimiliano Raponi,

*Direttore Sanitario dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
(massimiliano.raponi@opbg.net)*



a cura di: R. Casciaro, M. Goia, L. Ratclif, M. Ros

ASSISTENZA E RICERCA: IL PUNTO DI VISTA DELLE PERSONE ASSISTITE NEI CENTRI FC

Sono una paziente con Fibrosi Cistica; quando mi è stata diagnosticata la malattia avevo 15 anni. Erano i primi anni '80, da allora enormi sono stati i passi in avanti compiuti nella ricerca e nella cura di noi pazienti.

Le informazioni fondamentali sulla malattia le ho avute esclusivamente dai medici del mio Centro, allora non c'era neanche il Web. Il primo trapianto di polmoni su un paziente FC, di cui ho avuto notizia, era di una ragazza seguita dal mio Centro, che era stata operata da un'équipe di chirurghi di Marsiglia, in Francia. La cosa era talmente eclatante che la paziente era stata invitata al "Maurizio Costanzo show" a raccontare la sua esperienza.

L'azione delle Associazioni allora si limitava a iniziative locali di sensibilizzazione e autofinanziamento. Io, poiché non avevo accettato bene il fatto di avere una malattia che non sarebbe mai guarita, tendevo a disinteressarmi alle iniziative della comunità dei pazienti e dei genitori. Penso che sia un atteggiamento piuttosto comune tra gli adolescenti.

Inizialmente per me le terapie erano un peso: quando si sta abbastanza bene sono un ostacolo alla vita normale, adesso sono diventate una necessità. Sono abituata a svegliarmi presto per poter essere pronta verso le 8. E' mia intenzione condurre comunque una vita attiva; sono laureata e svolgo (ultimamente con discontinuità) attività lavorativa.

Ho incominciato a interessarmi maggiormente alla ricerca quando mi è stato proposto l'inserimento nella lista di attesa per il trapianto (3 anni fa). I siti di SIFC, LIFC e FFC sono le mie fonti per conoscere meglio tutti gli aspetti della malattia, le terapie, le prospettive. Però non sono medico, quindi ritengo necessario che il paziente, che oggi accede alla letteratura scientifica con un clic del mouse (ed è giusto che ciò sia possibile), si faccia spiegare ciò che lo riguarda dai medici che lo seguono e lo conoscono.

Mi pare che la ricerca coinvolga i pazienti attraverso sperimentazioni dietro consenso informato. Non vedo altro tipo di coinvolgimento utile per il paziente.

Secondo la mia opinione la ricerca in sé c'è sempre stata, ma credo che i progressi attualmente siano davvero notevoli; in realtà è la comunicazione che è cambiata ed è "globalizzata", ma non credo si possa dire che le risorse e l'accesso alle terapie lo siano anch'esse. Questo aspetto, secondo me, dovrebbe essere una consapevolezza in ogni momento per la comunità scientifica e per i pazienti che, come me, abitano un angolo di mondo "privilegiato" dove le cure sono garantite.

Marina, Genova

Convivo con la FC da quando avevo 6 mesi, quando mi è stata diagnosticata in seguito ad accertamenti per i miei problemi di crescita e confermata con il test del sudore come avviene tutt'oggi.

37 anni fa della malattia non si sapeva molto, le nozioni essenziali sono state spiegate ai miei genitori dai medici e in seguito vedevo che si tenevano aggiornati tramite qualche altra famiglia, in particolar modo una che presiedeva allora la nostra associazione regionale. Qualche altra informazione arrivava attraverso una rivista ufficiale, annuale, che arrivava a casa e che io, all'inizio per ovvi motivi non leggevo e in seguito provavo a leggere ma la cosa mi spaventava e richiudevo immediatamente. Io da bambina ho avuto prevalentemente problemi epatici e intestinali che mi causavano problemi di crescita, però non avevo problemi respiratori, se non quelli che potevano capitare ai bambini magari un po' più delicati.

Cominciai poi a crescere regolarmente seppur lentamente e non ebbi più grandi problemi; diciamo una crescita e vita regolare con particolare attenzione all'alimentazione, ai tempi era molto restrittiva, pochissima verdura e frutta e tutto ciò che creasse scorie e una quantità esagerata di pastiglie da ingerire ad ogni pasto fin dai primi anni di vita (mi vergognavo infatti ad assumerli in pubblico).

Notavo però con il passare del tempo una continua ricerca per migliorare la qualità della vita, infatti ricordo di avere anche partecipato da bambina ad una sperimentazione andata a buon fine e arrivarono farmaci più concentrati ed efficaci, io assumevo anche più di 20 compresse a pasto, oggi arrivo al massimo a 7 e sono adulta.

Non ho frequentato la scuola materna perché i miei genitori temevano non potessero rispettare la mia dieta e le mie terapie e alle elementari non andavo a mensa. Dalle medie cominciai a fare le cose come gli altri però sempre con il tabù delle pillole che a volte non prendevo e mi trovavo così con terribili coliche.

La mia famiglia, forse proprio perché allora non se ne sentiva quasi parlare, ha vissuto con molto "pudore" la mia malattia e io probabilmente ho assorbito ciò e solo dopo parecchi anni sono riuscita a vivere apertamente la cosa. Partecipando alle assemblee annuali dell'associazione regionale mi è sembrato di capire che per alcune problematiche ci sia stata una svolta, direi grazie all'efficacia di alcuni farmaci.

Una complicazione che mi causò non pochi problemi fu il diabete, arrivato nell'età critica dell'adolescenza; anche in questo caso il problema era di accettare la cosa, non facevo i controlli e fornivo dati falsati. Ho provato diversi tipi di insulina tra cui una allora nuova che si è rivelata molto utile ed ancora la uso regolarmente. L'arrivo del diabete è coinciso anche con il mio primo ricovero d'urgenza in seguito ad una bronco-polmonite (all'età di 20 anni) e da qui la necessità almeno annuale di cicli di antibiotici endovena. Questa fu l'occasione del mio progressivo avvicinamento alla realtà FC, dalla quale prima cercavo di sfuggire, quando tornavo a casa da un ricovero o di cercavo di staccare la spina e ci riuscivo bene. Lavoravo, ero fidanzata e quindi pensare ad altro mi era più semplice. I primi anni le terapie di mantenimento a casa non erano particolarmente pesanti e riuscivo bene a combinarle con gli impegni ma spesso erano fatte velocemente. Con il passare degli anni però le ore di terapie sono aumentate, i ricoveri sono diventati frequenti, e così è cominciato un confronto con altri pazienti adulti che all'inizio mi è stato molto utile per capire soprattutto quante cose non avessi capito e quanto erano sbagliati certi miei atteggiamenti verso la malattia. Se all'inizio la cosa mi è stata utile, oggi ho capito e sono fermamente convinta che sia giusto il confronto ma senza perdere di vista il fatto che ogni paziente ha la propria storia ed evoluzione della malattia.

In seguito, a causa di un periodo difficile con ripetuti ricoveri, la mia necessità di sapere di più è cresciuta e allora ho cominciato a chiedere assiduamente ai miei dottori perché mi rendevo conto che provando a cercare risposte in internet o in forum anche delle varie associazioni ufficiali, finivo sempre con l'averle le idee confuse e ad ottenere risposte frammentarie o comunque a me non chiare. I medici sono invece, quasi sempre, riusciti a colmare i dubbi e comunque a spiegarmi le cose in modo chiaro e a me comprensibili. Ho avuto sempre maggiori occasioni di venire a conoscenza delle sperimentazioni in corso e come in passato ho continuato a testare apparecchi medicali e farmaci che mi venivano proposti, molti dei quali sono usciti sul mercato anche in breve termine.

Rispetto ad una decina di anni fa mi sembra di notare un evolversi molto più veloce delle cose. Sicuramente la malattia ora è più conosciuta, se ne sente parlare spesso anche in tv e si chiedono sempre più spesso incentivi per finanziare la ricerca. Una cosa che mi preoccupa è proprio il costo per tutto questo e ancora di più il costo di certi farmaci quando escono sul mercato. Sono farmaci fondamentali per migliorare la nostra qualità della vita e se non fossimo assistiti dallo stato non so come potremmo fare!

E' da qualche tempo che sembrano essersi aperti nuovi orizzonti anche per la **Cura** della FC, ne ho parlato tanto con i miei medici, e ci voglio credere come non mai anche perché dopo tre anni di attesa, dopo aver lasciato il lavoro, investito sulla mia salute, mio marito ed io siamo riusciti a diventare genitori grazie all'adozione.

Voglio credere di essere vicina, almeno ad un sostanziale miglioramento!!!

Nicole, Genova

Considera chi nella tua casistica ha almeno 4 colture espettorato/anno nel 2010 o 2011 o 2012 e suddividila nelle seguenti fasce di età: 0-6 anni, 6-12 anni, 12-18 anni, 18-24 anni, 24-30 anni, > 30 anni, indicandone la numerosità. Considera che l'intermittenza e la cronicità di presenza di un battere è rispettivamente una positività $\leq 50\%$ e $> 50\%$ rispetto al totale delle colture di quell'anno. Descrivi per ciascuna fascia di età il numero e/o la percentuale di pazienti con intermittenza e cronicità di *Pseudomonas aeruginosa*, di *Stafilococco aureus* meticillino-resistente e di *A. xylosoxidans*. Inoltre per ciascuno di questi batteri e nell'anno considerato, indica la frequenza di prima/nuova infezione secondo i seguenti due criteri: a) positività dopo 3 colture negative; b) positività dopo 2 anni di colture negative. Commenta i dati della tua casistica.

La microbiologia della fibrosi cistica (FC) è un campo di indagine in continua evoluzione, in cui i risultati della ricerca di base e clinica hanno profonde ripercussioni nelle pratiche assistenziali. Le nostre conoscenze circa il ruolo dei batteri che colonizzano le basse vie aeree dei pazienti FC sono evolute in modo significativo grazie anche alle nuove tecniche di identificazione e tipizzazione batterica.

Mentre in passato si riteneva che solo pochi batteri potessero colonizzare le vie aeree dei pazienti FC, oggi scopriamo sempre nuovi germi implicati nell'evoluzione della pneumopatia FC. I registri di patologia permettono di documentare il timing preciso della comparsa di questi germi nelle varie fasce d'età dei pazienti FC. La microbiologia del polmone FC è complessa e rappresenta una continua sfida a causa della presenza di batteri non facilmente coltivabili, dei meccanismi di adattamento ad un ambiente in continuo cambiamento, dei batteri che presentano sensibilità antibiotiche diverse in vitro ed in vivo, della difficoltà ad identificare i batteri delle basse vie aeree in soggetti non espettoranti, ecc. In realtà solo una parte dei diversi germi, con cui i pazienti FC vengono a contatto nel corso della vita, finiscono per colonizzare in modo prima intermittente e poi cronico i loro polmoni. Alcuni ricercatori pensano che la proteina CFTR mutata possa predisporre il polmone dei pazienti FC a queste colonizzazioni, ma non ci sono prove abbastanza forti al riguardo.

Molti dati esistono riguardo al ruolo di *Pseudomonas aeruginosa* (germe maggiormente responsabile dei decessi per insufficienza polmonare) nella progressione della pneumopatia FC: dopo un primo contatto con l'ospite (prima infezione), segue una colonizzazione intermittente (batterio presente solo in alcune colture dell'espettorato e sensibile a molti antibiotici), successivamente il germe colonizza il polmone in modo cronico, con acquisizione del fenotipo mucoide e di crescente resistenza agli antibiotici. Si crea così nel polmone FC un circolo vizioso che, partendo dalla proteina mutata, porta a continui cicli di infezione–infiammazione con progressivo danno tissutale (fibrosi, bronchiectasie, ecc).

Le nostre strategie per preservare la salute del polmone dei pazienti FC sono multiple:

- prevenzione della diffusione dei germi, soprattutto quelli trasmessi da paziente a paziente (igiene personale e degli ambienti di cura, segregazione dei pazienti, vaccinazioni);
- trattamento antipseudomonas precoce alla prima colonizzazione (terapia eradicante);
- trattamento antibiotico aggressivo con terapia bifarmacologica per via endovenosa in caso di riacutizzazione respiratoria;
- trattamento inalatorio cronico di soppressione batterica (maintenance therapy);
- trattamenti anti-infiammatori acuti e cronici mirati, visto l'importante ruolo dell'infiammazione nella progressione della pneumopatia FC.

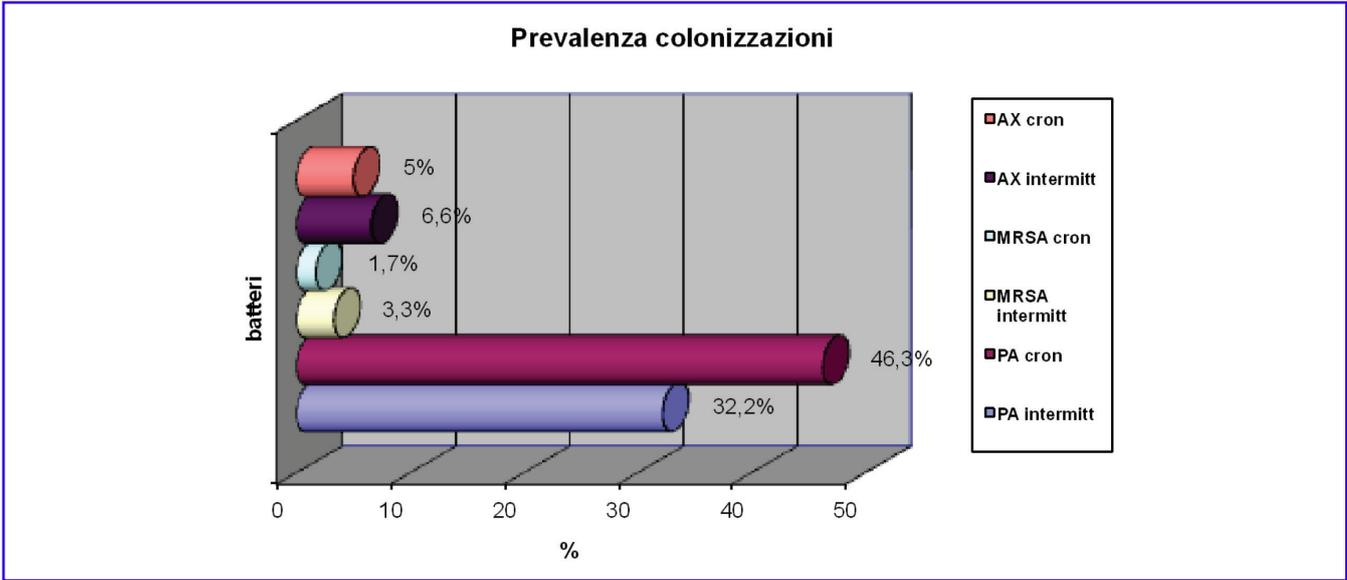
L'efficacia delle suddette terapie aumenta se il paziente esegue regolarmente fisioterapia respiratoria disostruente, pratica buona attività fisica e mantiene uno stato nutrizionale adeguato all'età.

In questo contesto abbiamo analizzato per l'anno 2012 la nostra casistica del centro FC di Ancona: si tratta di 166 pazienti totali, di cui 121 (72,8%) con FC classica e 45 (27,2%) con FC atipica. La suddivisione in classi di età dei 121 pazienti era la seguente:

Fasce età (anni)	0-6	7-12	13-18	19-24	25-30	> 31
N°	22	19	26	13	15	26

I 121 pazienti con FC classica avevano i seguenti tipi di colonizzazione: *Pseudomonas aeruginosa* intermittente 39 (32,2%), *Pseudomonas aeruginosa* cronico 56 (46,3%), MRSA intermittente 4 (3,3%), MRSA cronico 2 (1,7%), *Alcaligenes xylosoxidans* intermittente 8 (6,6%) e *Alcaligenes xylosoxidans* cronico 6 (5%) (Figura 1).

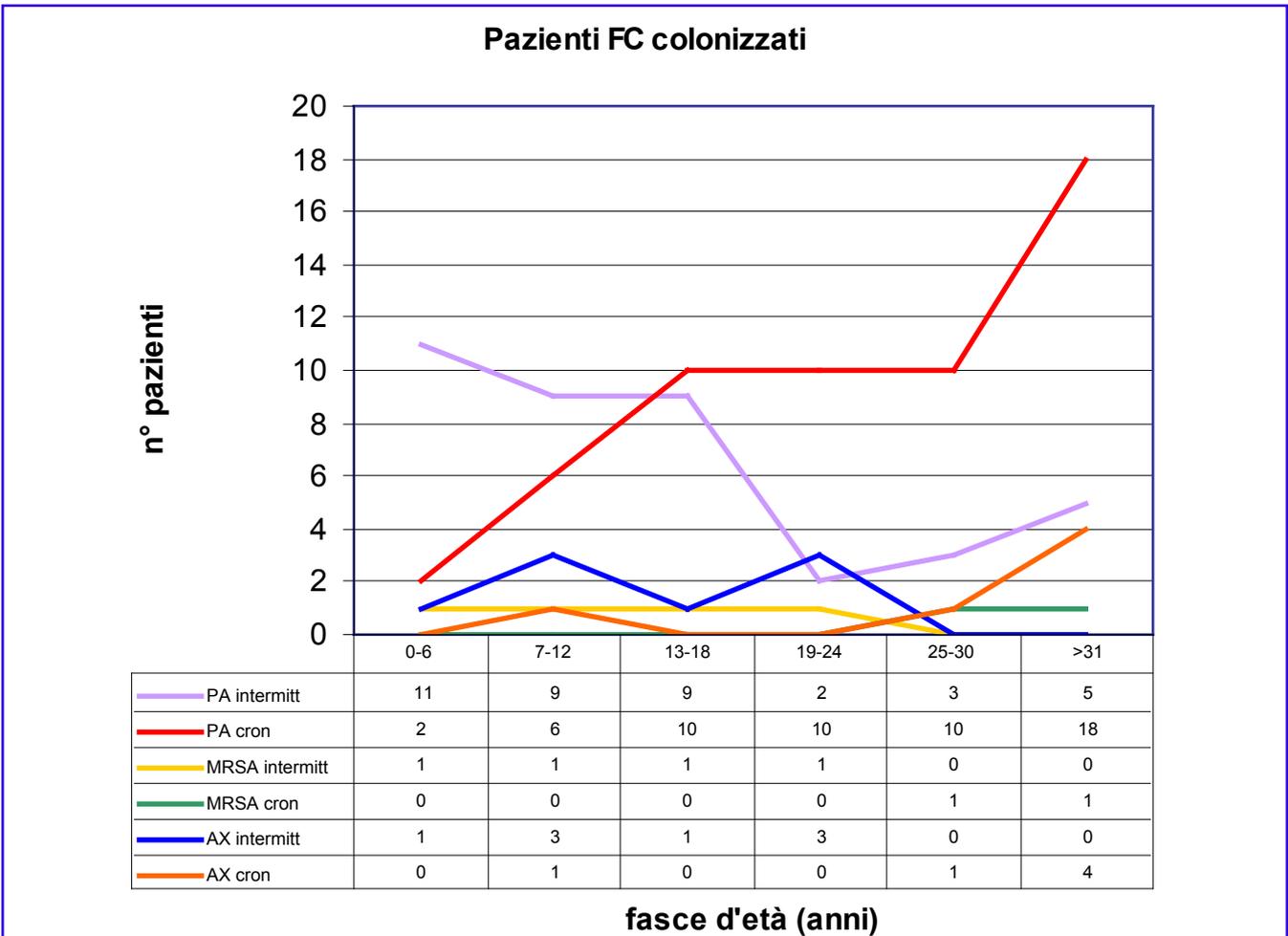
Figura 1 - Prevalenza delle colonizzazioni nella casistica, comprendente 121 pazienti



In totale le nuove colonizzazioni per tutti i germi presi in considerazione hanno avuto un'incidenza del 8,2%. Nello specifico si è registrata la comparsa di colonizzazione intermittente da *Pseudomonas aeruginosa* in 2 pazienti, entrambi nella fascia d'età 0-6 anni; 6 nuove colonizzazioni croniche da *Pseudomonas aeruginosa* (1 nella fascia d'età 0-6 anni; 1 nella fascia d'età 7-12; 2 nella fascia d'età 13-18; 1 nella fascia d'età 19-24 anni; 1 nella fascia d'età >31 anni); 1 nuova colonizzazione intermittente da MRSA nella fascia d'età 0-6 anni; 1 nuova colonizzazione intermittente da *Alcaligenes xylosoxidans* nella fascia d'età 0-6 anni.

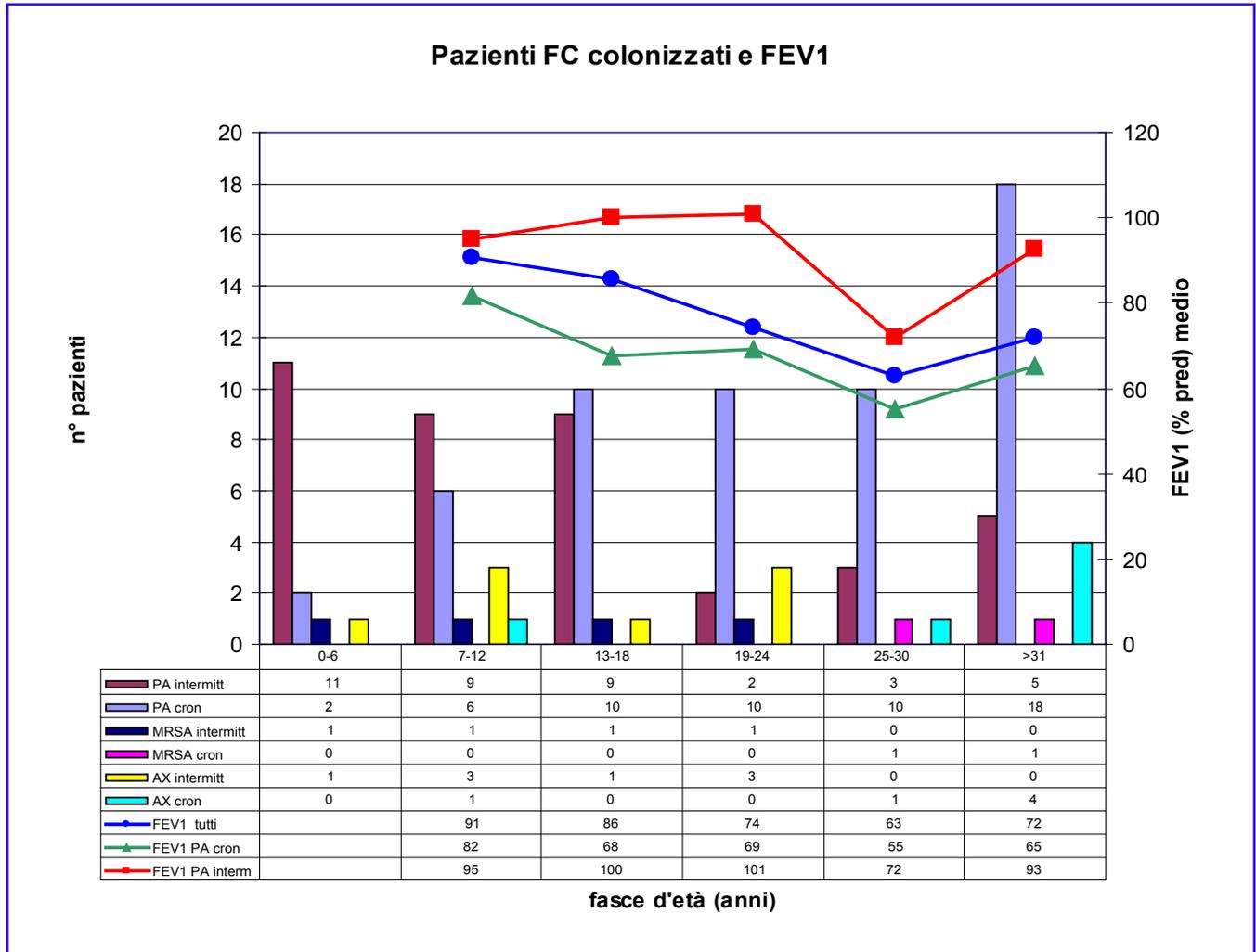
La **Figura 2** mostra invece la presenza di 3 germi (*Pseudomonas aeruginosa*, MRSA e *Alcaligenes xylosoxidans*) nelle diverse fasce d'età della nostra popolazione. Il germe prevalente in tutte le fasce d'età resta lo *Pseudomonas aeruginosa* che vira verso la colonizzazione cronica nei pazienti adolescenti. Tutti gli altri germi sono presenti in numero esiguo da non consentire alcuna interpretazione.

Figura 2 - Numero di pazienti colonizzati in relazione all'età



Se andiamo a correlare il dato di colonizzazione con il dato del FEV1 (% predetto), calcolato come il valore medio del miglior FEV1 dell'anno per fascia d'età, otteniamo l'interessante grafico della **Figura 3**: l'andamento del FEV1 sembra decrescere fino alla soglia dei 30 anni e poi risalire. Il dato si conferma in tutti i pazienti colonizzati (sia con *Pseudomonas* intermittente sia con *Pseudomonas* cronico): in realtà questo andamento si potrebbe spiegare correlando il dato del FEV1 con il dato dell'insufficienza pancreatica (le forme ad interessamento pancreatico e respiratorio possono essere più severe). In effetti nella fascia d'età >31 anni la prevalenza di insufficienza pancreatica è più bassa (53,6%) che nelle altre fasce d'età (range: 62-84%), forse a voler indicare che questi pazienti sono quelli con malattia meno severa e quindi con maggior aspettativa di vita.

Figura 3 - Pazienti FC colonizzati e FEV1 (% pred.)



In conclusione possiamo affermare che i nostri dati di prevalenza microbiologica sono sovrapponibili a quelli della letteratura; considerazioni più attendibili possono essere fatte solo sui colonizzati da *Pseudomonas aeruginosa* (più numerosi rispetto ai colonizzati da altri germi) e che il dato della sufficienza pancreatica e/o buono stato nutrizionale può influire positivamente sulla funzione respiratoria indipendentemente dall'aggressività del germe.

Riferimenti bibliografici

1. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M et al. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev. 2011 Jan;24(1):29-70
2. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA et al. Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Apr 1;187(7):680-9
3. Linee guida per la corretta esecuzione delle indagini microbiologiche relative a pazienti con fibrosi cistica. 2010 www.sifc.it
4. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA et al. Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Nov 1;180(9):802-8

N. Cirilli, B. Fabrizzi, R. Gagliardini - Ancona
(rolando.gagliardini@ospedaliriuniti.marche.it)

Abbiamo analizzato la prevalenza dell'infezione cronica ed intermittente dei principali patogeni presenti nell'escreato dei pazienti con fibrosi cistica afferenti al nostro centro con almeno 4 controlli escreato per anno, nell'anno 2012. Partendo da un database di 796 pazienti, ne abbiamo esaminato 484 corrispondenti ai criteri di selezione. La numerosità dei pazienti per fascia di età e' descritta in Tabella 1.

Tabella 1 – Numerosità delle diverse fasce di età dei 484 pazienti con almeno 4 colture nel 2012

Fasce d'età (anni)	0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	>30
N°	57	59	92	80	57	139

Pseudomonas aeruginosa

La maggior parte dei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) viene colonizzata nel corso della vita da *Pseudomonas aeruginosa* (Pa). Le ragioni di tale aumentata suscettibilità non sono completamente note ma, in assenza di trattamento antibiotico, il rapporto paziente-germe si modifica ed evolve verso la cronicità (1, 2). Clinicamente si assiste, in questa fase, a un progressivo danno del polmone con peggioramento graduale delle condizioni cliniche del paziente (declino della funzionalità polmonare e incremento della morbilità/mortalità (1-3).

Il trattamento antibiotico precoce, al primo isolamento del germe, riduce la possibilità d'infezione cronica (2-7). Al momento della prima colonizzazione le caratteristiche microbiologiche di Pa sono tali da tentarne l'**eradicazione**. Dal punto di vista pratico il germe può dirsi eradicato solo quando almeno tre colture consecutive dalle vie aeree sono negative in un periodo di sei mesi (8). C'è inoltre condivisione nel ritenere la **colonizzazione intermittente** la presenza di Pa nelle secrezioni delle vie aeree inferiori per meno di 6 mesi continuativi (2-3).

Nel nostro Centro dal 2006 viene applicato un protocollo di eradicazione che comprende ciprofloxacina per os x 14 giorni e tobramicina inalatoria per 6 mesi per i pazienti < 18 anni di età. Vi è inoltre una segregazione ambulatoriale dei pazienti con Pa cronico rispetto ai liberi e/o intermittenti.

Per i pazienti adulti vi è da 4 anni un protocollo che prevede l'utilizzo di ciprofloxacina per 21 giorni associato a tobramicina inalatoria per 1 mese e successivamente per 6-12 mesi.

Nella Figura 1 è rappresentata la percentuale di pazienti cronici per fascia di età, mentre nella Figura 2 è rappresentata la percentuale di pazienti con colonizzazione intermittente.

Figura 1 - Percentuale di pazienti con colonizzazione cronica da PA suddivisi per fasce di età nel 2012

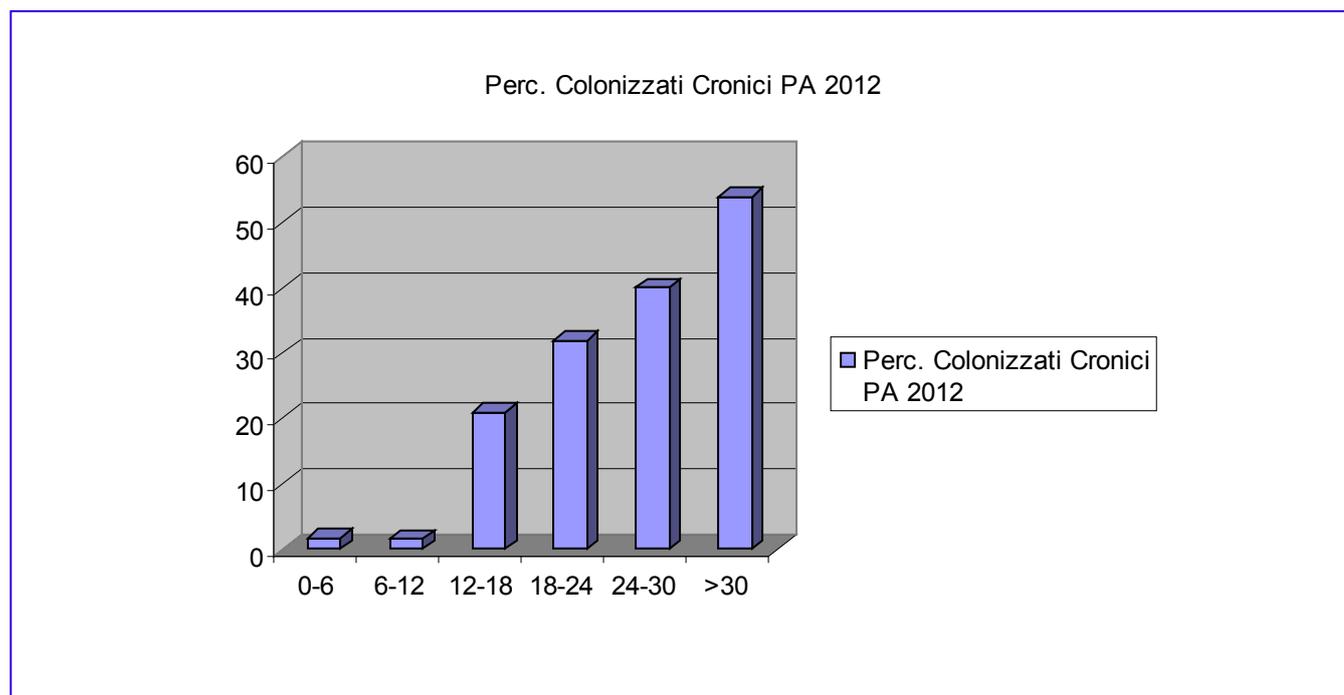
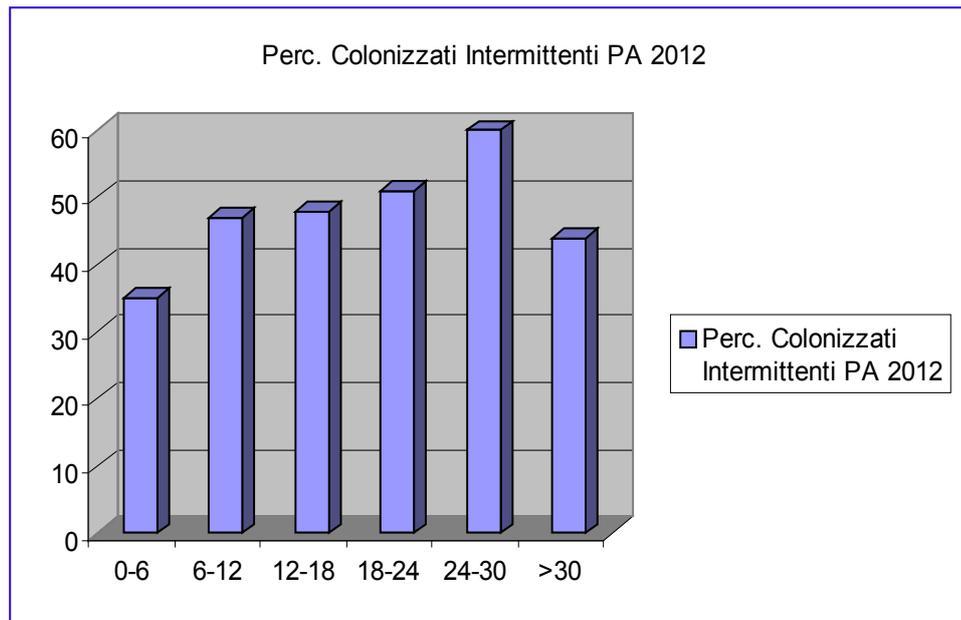


Figura 2 - Percentuale di pazienti con colonizzazione intermittente da PA suddivisi per fasce di età



La Figura 1 mostra una assai bassa prevalenza di colonizzazione cronica delle vie aeree da Pa fino ai 12 anni di vita, un deciso incremento durante l'adolescenza (si passa dal 2 al 20 %) ed andamento sempre più espresso con il crescere dell'età (> 50% per età > 30 anni).

L'intermittenza della colonizzazione è invece ben espressa anche nei primi anni di vita. Nell'analisi dei dati di intermittenza sono compresi i primi riscontri come anche le ricomparsa a due anni o 6 mesi dai precedenti riscontri. Per motivi di numerosità della casistica non è stato possibile analizzare e distinguere i due sottogruppi.

I risultati di una bassa percentuale di cronicità sono verosimilmente attribuibili a: i) un intenso e scrupoloso monitoraggio dell'escreato (media di 4-6 escreti/pz anno); ii) individuazione precoce dell'infezione (doppio controllo infermieristico e medico); iii) trattamento eradicante prolungato; iv) controlli ravvicinati (mensili) per il successivo semestre; v) politiche di isolamento durante i controlli ambulatoriali dei pazienti; vi) una attenta igiene degli operatori e dei device. Considerando la Figura 1 si può, inoltre, notare come vi sia un incremento significativo durante l'adolescenza, periodo nel quale il germe diventa di più difficile eradicazione, ed in cui maggiori sono anche i problemi di compliance.

Stafilococcus Aureus meticillino-resistente (MRSA)

Lo *Staphylococcus aureus* (SA) è uno dei germi che infetta precocemente il polmone con FC ed è il patogeno prevalente nei pazienti pediatrici raggiungendo il 25,7% nei pazienti degli SUati uniti nel 2010 (9).

L'infezione da MRSA in FC assume frequentemente le caratteristiche di cronicità. Sebbene il suo potenziale di patogenicità non sia stata completamente indagato, studi recenti indicano che la sua presenza è associate a peggiori outcomes (10, 11). Per questo battere non vi sono fin ad ora nel nostro Centro protocolli codificati di eradicazione della prima infezione, nè di trattamento dell'infezione cronica. Vi è invece una politica di segregazione stretta dei pazienti con MRSA.

In Figura 3 e 4 si trovano la descrizione della prevalenza di colonizzazione da MRSA per classe di età. In questo caso non vi è un incremento della colonizzazione corrispondente all'incremento dell'età. Vi è una significativa percentuale di colonizzazione cronica anche in età pediatrica nella fascia 6-12 anni, motivo per cui è in fase di preparazione un protocollo di trattamento-eradicazione.

Figura 3 - Percentuale di pazienti con colonizzazione cronica da MRSA suddivisi per fasce di età

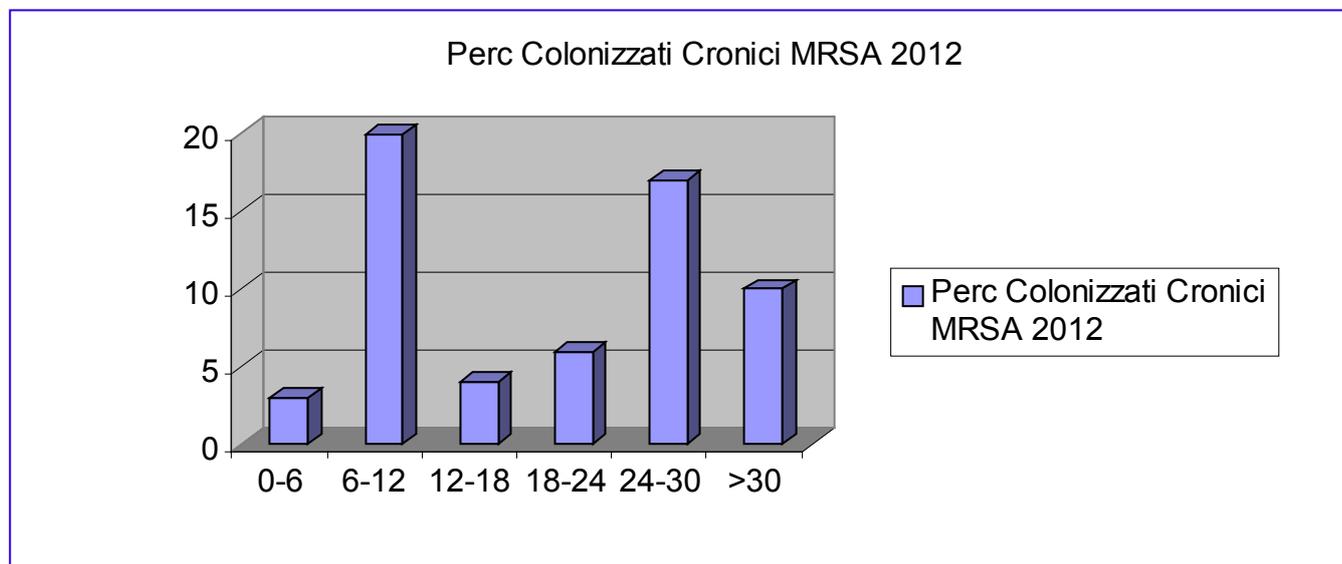
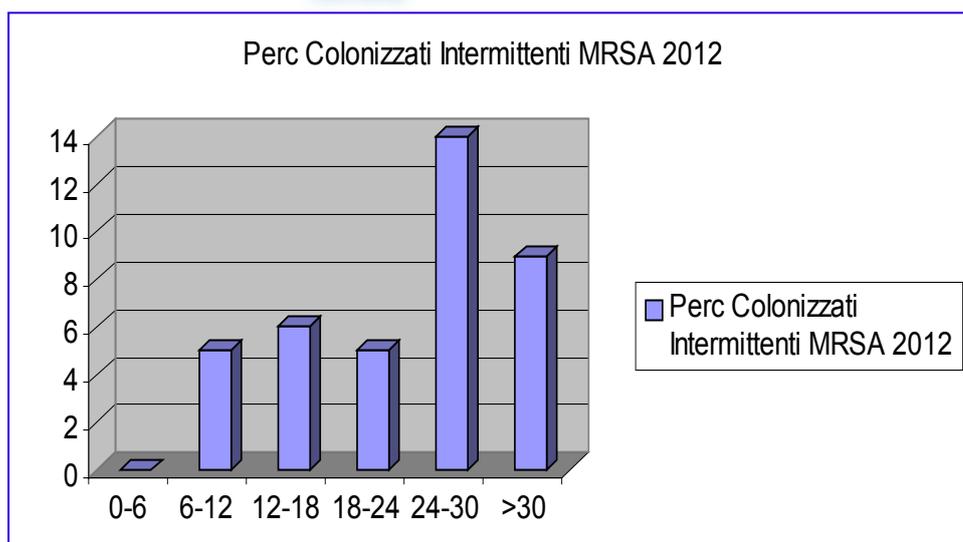


Figura 4 - Percentuale di pazienti con colonizzazione intermittente da MRSA suddivisi per fasce di età



Alcalygenes xylosoxidans (Ax)

Infine non abbiamo riscontrato nella nostra casistica una prevalenza significativa di infezione da Ax. In Tabella 2 e 3 è riportata la percentuale per fascia di età.

Tabella 2 – Percentuale di pazienti con colonizzazione cronica da Ax suddivisi per fasce di età

0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	>30
0	0	2,5	2,5	0	2

Tabella 3 – Percentuale di pazienti con colonizzazione intermittente da Ax suddivisi per fasce di età

0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	>30
2	9	5	10	7	7

Riferimenti bibliografici

- Gibson R, Burns J, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(8):918-951
- Doring G, Hoiby N for the Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2004; 3(2):67-91
- Hoiby N. Prospects for the prevention and control of pseudomonal infection in children with cystic fibrosis. *Paediatr Drugs* 2000; 2(6):451-463
- Hoiby N. Understanding bacterial biofilms in patients with cystic fibrosis: current and innovative approaches to potential therapies. *J Cyst Fibros* 2002; 1 (4): 249-254
- Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23 (5): 330-335
- Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Doring G. Early eradication therapy against *P. aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2005; 26 (3): 1-4
- Wood DM, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004197
- Cystic Fibrosis Trust Infection Control Group. *Pseudomonas aeruginosa* infection in people with cystic fibrosis: suggestion for prevention and infection control. Cystic Fibrosis Trust 2001
- Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2010 annual data report. Maryland: Bethesda; 2011
- Vanderhelst E, DeMeirleir L, Verbanck S, Piérard D, Vincken W, Malfroot A. Prevalence and impact on FEV1 decline of chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization in patients with cystic fibrosis. A single-center, case control study of 165 patients. *J Cyst Fibros* 2012; 11:2-7
- Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, Schechter MS, Wagener JS, Fischer KA et al. Presence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lower lung function. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:513-8

Sonia Volpi, Ciro D’Orazio, Patrizia Iansa, Baroukh Assael - Verona
(sonia.volpi@ospedaleuniverona.it)



PROGETTO DI RICERCA: DWI (DIFFUSION WEIGHTED IMAGING), UN NUOVO STRUMENTO PER VALUTARE L'INFIAMMAZIONE NEI PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA CON ESACERBAZIONE RESPIRATORIA

Riportiamo in questo numero, anziché una procedura diagnostica o terapeutica consolidata, un protocollo di studio su una metodica di imaging innovativa. L'intento è di comprendere l'utilizzo della metodica per un obiettivo o obiettivi specifici di ricerca. Si esce perciò dalla prassi routinaria e si entra nel vivo della ricerca clinica, che vuole identificare un ruolo, uno spazio per un metodo di imaging. Siamo perciò "a monte" della prassi assistenziale, in un ambito di "freschezza ed originalità" che la ricerca clinica può dare.

INTRODUZIONE

Attualmente non esistono metodiche non irradianti per valutare e quantificare l'infiammazione polmonare. La PET-TC (tomografia computerizzata associata a tomografia ad emissione di positroni) è stata proposta per la localizzazione e quantificazione della flogosi a livello del parenchima polmonare ma il suo utilizzo è limitato dalla elevata esposizione radiogena e dai costi elevati. La DWI è una tecnica promettente per determinare e localizzare l'infiammazione a livello polmonare e consiste in una sequenza di immagini particolari che si ottengono con la tecnica delle risonanza magnetica nucleare (RMN). L'accuratezza della DWI nell'identificare l'infiammazione è già stato provata in altri organi come il cervello, il fegato e l'intestino.

L'imaging di diffusione (DWI) si basa sui micromovimenti (casuale, browniano) delle molecole d'acqua. Questi movimenti incontrano diversi ostacoli (le membrane delle cellule, proteine, macromolecole, fibre, etc.), che variano in base alle modificazioni patologiche (edema intracellulare, ascessi, neoplasie). L'acqua extracellulare è l'oggetto principale di indagine nell'imaging della diffusione. Dati di diffusione forniscono informazioni indirette sulla struttura che circonda queste molecole di acqua. Lo spostamento delle molecole d'acqua può essere sintetizzata in diversi tipi di libertà di movimento. Due differenti tipi sono di interesse nel presente studio: (i) la diffusione libera, quando le molecole d'acqua si spostano liberamente in tutte le direzioni spaziali, come nel liquido extracellulare, e (ii) limitata diffusione isotropa, quando lo spostamento delle molecole d'acqua è limitato, in qualsiasi direzione spaziale, da numerosi ostacoli (proteine, cellule) di origine infiammatoria. Evidenziando le differenze di mobilità delle molecole d'acqua, indipendentemente dalla loro direzione di spostamento, nei polmoni, puntiamo a localizzare siti specifici di infiammazione.

OBIETTIVO

Il presente studio vuole valutare la correlazione tra la DWI e la patologia polmonare nei pazienti con fibrosi cistica, sia in condizioni basali, sia all'esordio e dopo risoluzione di un'esacerbazione respiratoria. Questo potrebbe consentire di identificare e quantificare l'infiammazione polmonare e aumentare quindi le nostre capacità diagnostiche con sistemi di imaging come la risonanza magnetica nucleare che non espongono i pazienti a radiazioni ionizzanti.

Inoltre si vuole correlare la DWI sia con i reperti morfologici della RMN sia con i parametri clinici accertati di gravità della malattia.

RISULTATI PRELIMINARI

I nostri dati preliminari hanno dimostrato che la DWI individua delle anomalie strutturali (hot spots) nel polmone dei pazienti FC. Il segnale DWI sembra correlare con la severità della malattia analogamente allo score della TAC e RMN per bronchiectasie, allo score TAC totale secondo Brody ed il FEV1. In nostri studi precedenti abbiamo evidenziato che il segnale DWI, misurato recentemente con una scala semiquantitativa, cresce all'aumentare dello score TAC per le bronchiectasie e si riduce al diminuire dei valori di FEV1. Questi dati preliminari devono essere confermati da uno studio formale che determini l'esatta natura degli hot spots, inoltre andrà valutato se la DWI può discriminare tra l'infiammazione polmonare acuta e le alterazioni croniche (fibrosi, consolidazioni, bolle/cisti).

DESCRIZIONE DEL PROGETTO

Lo studio prevede la selezione di 30 pazienti con esacerbazione respiratoria che necessitano di trattamento antibiotico e 30 pazienti in condizioni stabili, appropriatamente appaiati per età, sesso e funzione polmonare, arruolati come controlli. I 30 casi, dopo aver fatto diagnosi di esacerbazione respiratoria mediante i criteri di Rosenfeld, eseguiranno una RMN (durata max di 40 minuti) che verrà ripetuta al termine del ciclo di terapia. Analogamente i controlli selezionati al momento della visita eseguiranno oltre la visita di routine una RMN che verrà ripetuta dopo 15-20 giorni, se avranno mantenuto la stabilità clinica.

RISULTATI ATTESI

Ci attendiamo che il segnale DWI nei casi con esacerbazione respiratoria si riduca tra l'esordio e il termine della terapia e che nei controlli rimanga stabile.

CRITERI DI INCLUSIONE

- Diagnosi di FC da test del sudore e o mutazioni genetiche
- Abilità nell'eseguire manovre riproducibili durante la spirometria
- Collaborazione per l'esecuzione della RMN
- FEV₁ (% predetto) \geq 40
- Età \geq 8 anni

CRITERI DI ECLUSIONE

- Ossigeno-terapia cronica
- Colonizzazione da Burkholderia cepacia
- Trapianto polmonare
- Partecipazione ad altri studi
- Controindicazioni all'esecuzione della RMN
- Gravidanza
- Incapacità a dare consenso informato
- Aspergilloso broncopolmonare allergica

Per definire un'esacerbazione sono stati considerati i criteri di Ronsfeld. La presenza di almeno 3 dei seguenti criteri definisce la presenza di una esacerbazione polmonare: a) febbre; b) ridotta tolleranza allo sforzo; c) aumento della tosse; d) aumento dell'escreato; e) assenteismo da scuola a o lavoro; f) aumento dei rumori all'obiettività polmonare; g) ridotto appetito e/o perdita di peso; h) riduzione del FEV₁ (\geq 10% predetto).

MATERIALI E METODI

I pazienti, sia casi che controlli, che partecipano allo studio eseguono le normali procedure di routine previste alla visita ambulatoriale, eccetto che per l'esecuzione della RMN, che comprendono:

- raccolta storia clinica, esame obiettivo
- esame dell'escreato bronchiale
- spirometria (FVC, FEV₁, MEF 25-75).
- Tecnicamente l'esecuzione della RMN (1,5 T, Avanto Siemens) comprende una valutazione morfologica mediante queste due sequenze (Figura 1):
- proton density (PD)-weighted propeller-TSE (BLADE), sia in proiezione assiale che coronale con trigger respiratorio (navigator);
- T2-weighted ultrashort TSE (TRUFI), sia in proiezione assiale che coronale, a respiro controllato sia in espirio che in inspirio, usando uno spirometro compatibile con la RMN.

La RMN comprende anche una valutazione funzionale con la sequenza DWI EPI axial, con I I valori di b da 0 a 800 (sequenza work in progress).

L'intero esame ha una durata di circa 40 minuti, più 20 minuti di addestramento del paziente alle manovre che dovrà eseguire durante l'esecuzione della RMN. Le stesse sequenze vengono ripetute al momento della risoluzione dell'esacerbazione per i casi, che è circa 2 settimane dopo e dopo un tempo comparabile nei controlli.

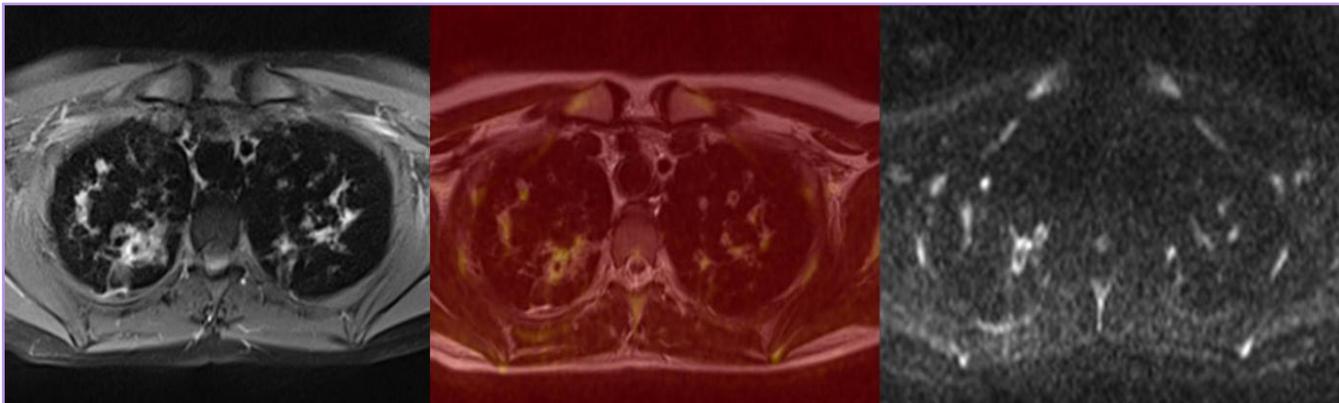
Tutti i pazienti dello studio sono resi anonimi, le RMN valutate in modo random da I radiologo in cieco sui dati clinici. La prima parte comprende la valutazione morfologica della RMN applicando lo score di Brody modificato per la RMN, in particolare viene dato il punteggio con le stesse modalità a: (i) bronchiectasie, (ii) tappi di muco, (iii) zone di addensamento/bolle/cisti.

La DWI sarà valutata con un metodo di punteggio semi-quantitativo di nuova concezione. Questo metodo prende in considerazione il segnale DWI del parenchima solo nei più alti valori di b-(hot spots) e si confronta questo segnale con quello del midollo spinale, che è una struttura anatomica sagittale che ha un segnale costante per differenti valori di b, perché presenta una diffusione limitata sul piano assiale. Se il segnale DWI del parenchima ha un'intensità inferiore a quella del midollo è definito "dubbio", mentre se il segnale è più alto è etichettato come "chiaramente anormale" (Tabella 1). Per localizzare le anomalie di diffusione si usa una tecnica di sovrapposizione delle immagini (overlay techniques, FUSION) che sovrappone le immagini DWI e le immagini morfologiche (Figura 1).

Tabella 1. Punteggio assegnato a DWI

Diffusion Weighted Imaging (b=800)	0 = assente 1 = segnale dubbio 2 = segnale chiaramente anormale
------------------------------------	---

Figura 1 - Si vedono qui di seguito 3 sezioni del polmone allo stesso livello viste in RMN con 3 sequenze diverse: a) immagine morfologica (Blade, a sinistra), DWI (a destra), immagini Fusion (in mezzo). Quest'ultima è ottenuta con un'elaborazione data dalla sovrapposizione dell'immagine sinistra con quella di destra (Blade-DWI) e serve per localizzare esattamente gli hotspots (cerchiati in rosso, probabili foci di infiammazione) visibili in DWI.



Ci aspettiamo che durante la riacutizzazione il segnale DWI sia anormale (alto, iperintenso, Figura 2) e che dopo la risoluzione dell'episodio acuto polmonare il segnale DWI sia normale (basso, ipotenso o nessun segnale, Figura 3). Pertanto basandoci sul nostro sistema di punteggio dovremmo vedere una riduzione del punteggio tra le due scansioni nel gruppo di pazienti CF con esacerbazione. Nel gruppo di controllo il segnale DWI dovrebbe essere simile nella prima e nella seconda scansione RMN.

Figura 2 - Si vedono qui di seguito 4 sezioni del polmone allo stesso livello viste in RMN con 3 sequenze diverse **prima del trattamento antibiotico**: a) immagine morfologica (Blade, in alto a sinistra), DWI (in alto a destra), 2 immagini Fusion (nelle 2 figure in basso). Queste ultime sono ottenute con un'elaborazione data dalla sovrapposizione delle 2 immagini superiori (Blade e DWI) e servono per localizzare esattamente in che zona del polmone si trova l'hotspot (cerchiato in rosso, probabile focus di infiammazione) visibile in DWI.

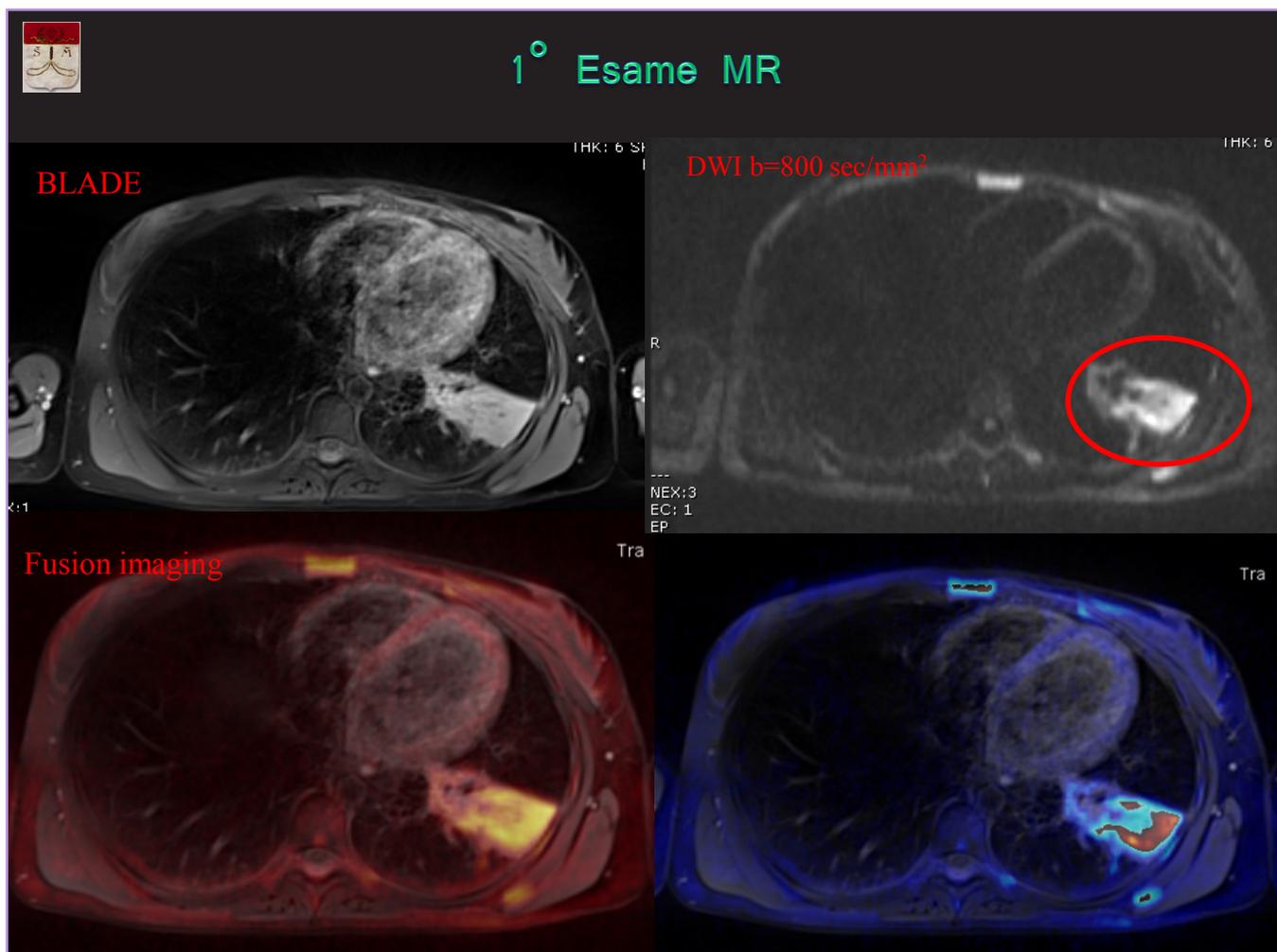
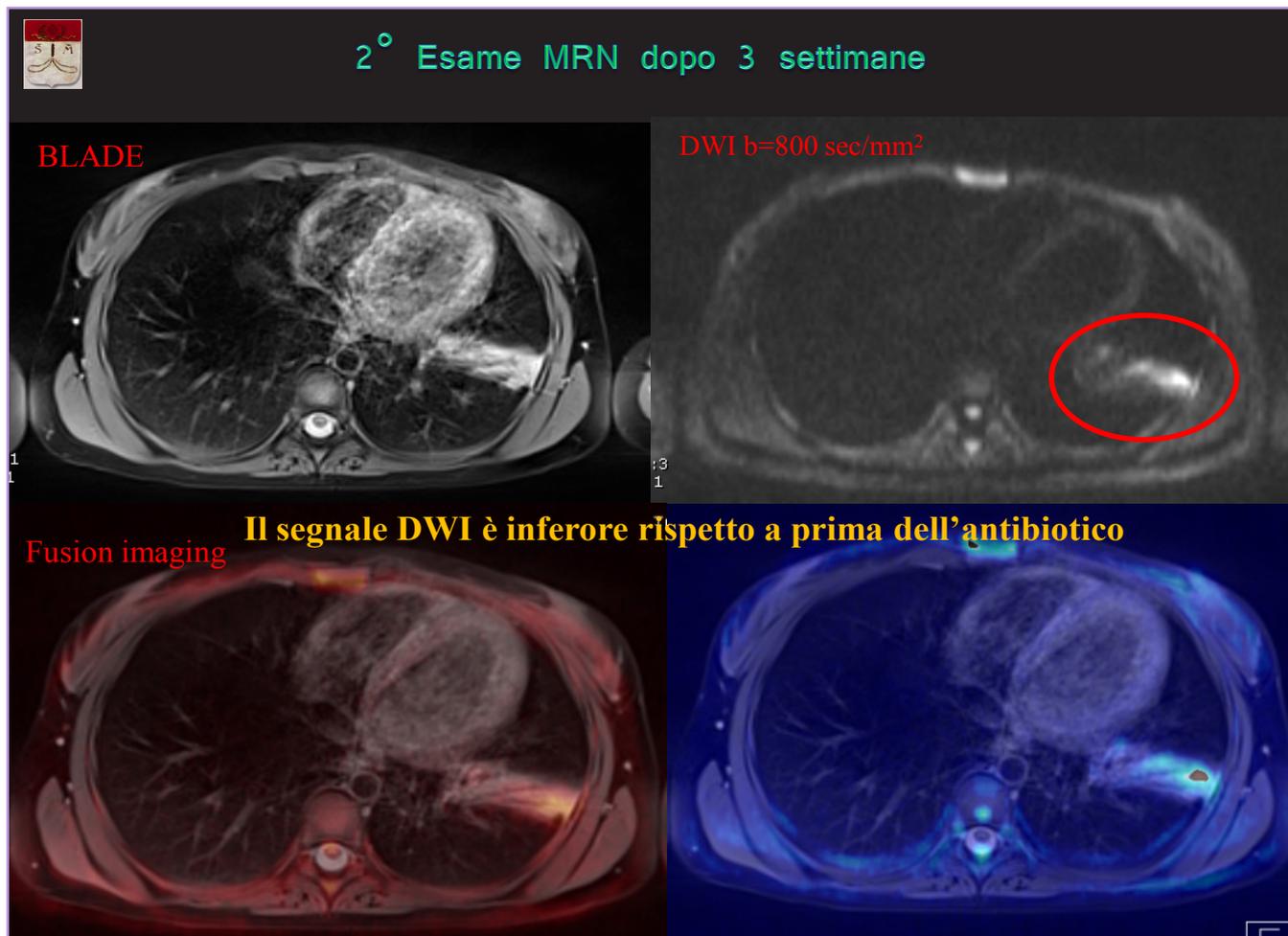


Figura 3 - Si vedono qui di seguito 4 sezioni del polmone allo stesso livello viste in RMN con 3 sequenze diverse dopo il trattamento antibiotico: a) immagine morfologica (Blade, in alto a sinistra), DWI (in alto a destra), 2 immagini Fusion (nelle due figure in basso). Queste ultime sono ottenute con un'elaborazione data dalla sovrapposizione delle 2 immagini superiori (Blade e DWI) e serve per localizzare esattamente in che zona del polmone si trova l'hotspot (cerchiato in rosso, probabile focus di infiammazione) visibile in DWI. Si vede come nel confronto con la Figura 2 nella sequenza DWI il segnale è meno intenso.



Mirco Ros,

Centro di Supporto Fibrosi Cistica, UOC di Pediatria, Ospedale Ca' Foncello, Treviso (mros@ulss.tv.it)

Silvia Bertolo,

UOC di Radiologia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso (sbertolo@ulss.tv.it)

Riferimenti bibliografici

1. Elizur A, Cannon CL, Ferkol TW. Airway Inflammation in Cystic Fibrosis. *Chest* 2008; 133:489-495
2. Labris NR, Nahmias C, Freitag AP, Thompson ML, Dolovich MB. Uptake of 18 fluorodeoxyglucose in the Cystic fibrosis lung: a measure of lung inflammation? *Eur Respir J* 2003; 21:848-854
3. Koh DM, Collins JD. Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. *AJR* 2007; 188:1622-1635, Review
4. [Kastrup O, Wanke I, Maschke M. Neuroimaging of infections of the central nervous system. *Semin Neurol* 2008; 28:511-22, Epub 2008 Oct 8, Review
5. Taouli B, Tolia AJ, Losada M, et al. Diffusion-Weighted MRI for Quantification of Liver Fibrosis: Preliminary Experience. *AJR* 2007; 189:799-806
6. Oussalah A, Laurent V, Bruot O, Bressenot A, Bigard MA, Régent D, Peyrin-Biroulet L. Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut* 2010; 59:1056-65, Epub 2010 Jun 4
7. Oto A, Zhu F, Kulkarni K, Karczmar GS, Turner JR, Rubin D. Evaluation of diffusion-weighted MR imaging for detection of bowel inflammation in patients with Crohn's disease. *Acad Radiol* 2009; 16:597-603, Epub 2009 Mar 17.
8. P. Ciet, G. Serra; S. Bertolo, M. Ros, BM. Assael, C. Catalano, H. Tiddens, G. Morana. Diffusion-weighted Imaging (DWI): a New Method to Detect Active Lung Inflammation in Cystic Fibrosis? *RSNA 2010: Poster LL-CHS-MO2A*
9. G. Serra, P. Ciet, S. Quattrucci, B. Assael, M.L. Mennini, S. Liberali, M. Ros, S. Bertolo, H.A.W.M. Tiddens, G. Morana. MRI-diffusion weighted imaging (DWI): a new method to detect active lung inflammation in cystic fibrosis. *NACFC 2010, Poster n° 432*
10. Margaret Rosenfeld, Julia Emerson, Judy Williams-Warren, Margaret Pepe, Arnold Smith, A. Bruce Montgomery, Bonnie Ramsey. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatrics* 2011; 139:359-365

a cura di A. Amaddeo, R. Casciaro, L. Ratclif, M. Ros



Caso 14

Si tratta di una paziente di 18 anni con insufficienza pancreatica e con discreto stato nutrizionale. L'andamento della spirometria mostra un quadro di ostruzione lieve (Figura 1), mentre il quadro anatomico polmonare è caratterizzato da bronchiectasie tubulari di grado lieve-moderato in entrambi i lobi superiori, mentre bronchiectasie tubulari di grado lieve si apprezzano nel rimanente parenchima polmonare; sono apprezzabili tenue aree ipodense distribuite in entrambi i polmoni, da riferirsi a "air trapping" (Figura 2). Le colture dalle vie aeree hanno mostrato presenza da 10 anni di *Stafilococcus aureus* meticillino-resistente (SAMR), di tipo ospedaliero sulla base della sensibilità agli antibiotici, al quale si è associato, da un anno e mezzo, l'*Aspergillus Fumigatus*; occasionali riscontri di *Pseudomonas aeruginosa*, responsivi al trattamento eradicante (ultimo aprile 2012). L'andamento clinico si è caratterizzato per frequenti esacerbazioni respiratorie, che nel grafico della spirometria sono evidenti; la risposta alla terapia antibatterica è stata buona ma si osserva un lieve declino, evidente nell'andamento del FEF25-75 fino all'età di 15 anni.

La terapia cronica della paziente comprendeva azitromicina (3 volte settimana), aerosol con soluzione ipertonica più acido ialuronico preceduta da broncodilatatore (2 volte al giorno) e broncodilatatore long-acting e cortisonico per via inalatoria. Per raggiungere una maggiore stabilità clinica è stato intrapreso a dicembre 2010 terapia aerosolica con Vancomicina (83 mesi dopo l'inizio dell'infezione da SAMR) con la seguente modalità: 250 mg per 2 volte al giorno in 5 ml di soluzione fisiologica a mesi alterni, dopo aver escluso sintomatologia irritativa e broncostruzione durante e dopo inalazione. Abbiamo osservato una netta riduzione dei cicli di terapia antibiotica tra i due anni precedenti l'inizio della terapia antibiotica inalatoria ed i 2 anni successivi (da 0,48/mese a 0,14/mese). Inoltre, come si osserva anche nel grafico della spirometria, si è ridotta l'instabilità funzionale (coefficiente di variazione del FEV1 e FEF25-75 rispettivamente da 12,5 a 5,5 e da 26,7 a 12,8) e vi è una tendenza al recupero del FEF25-75.

Figura 1

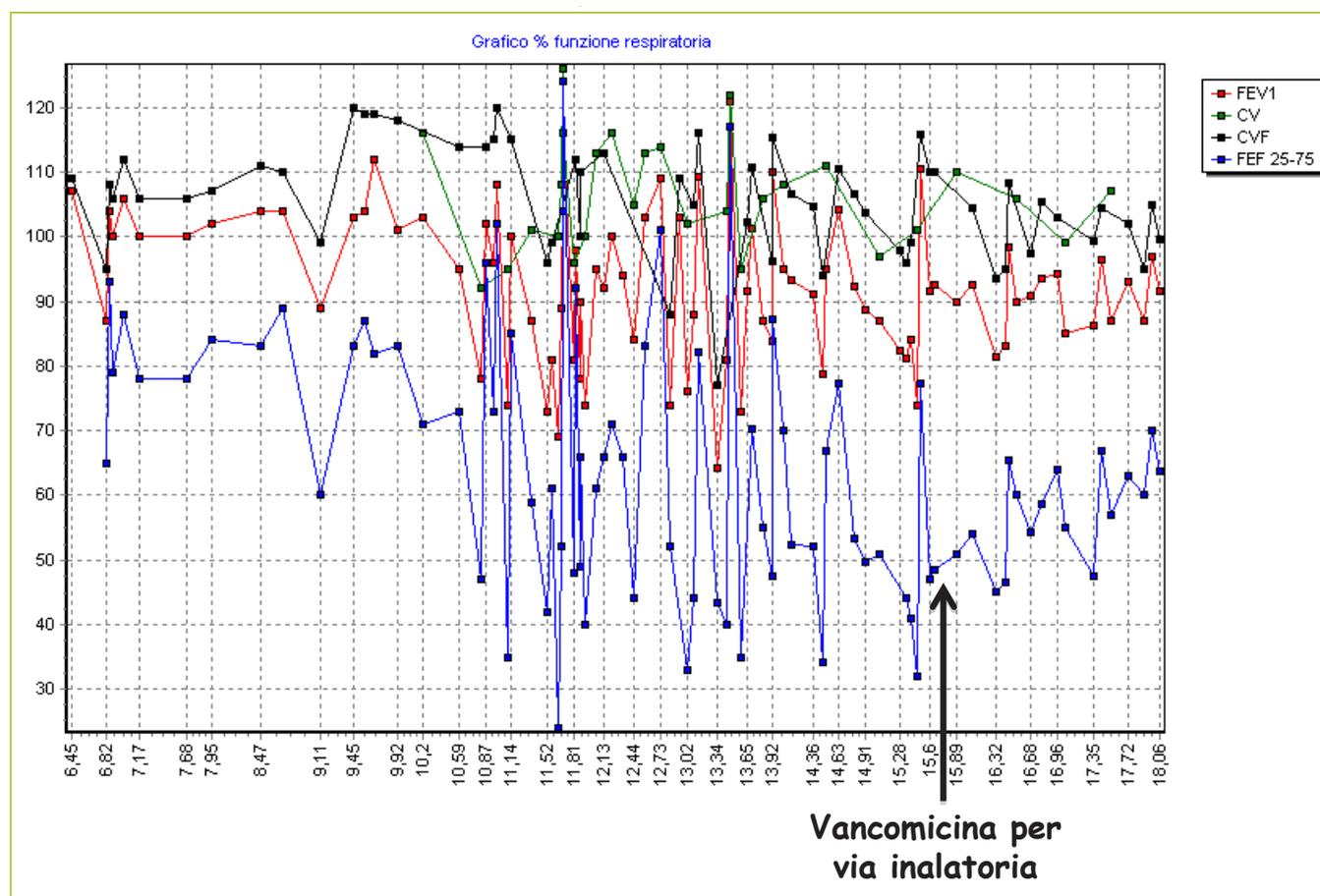
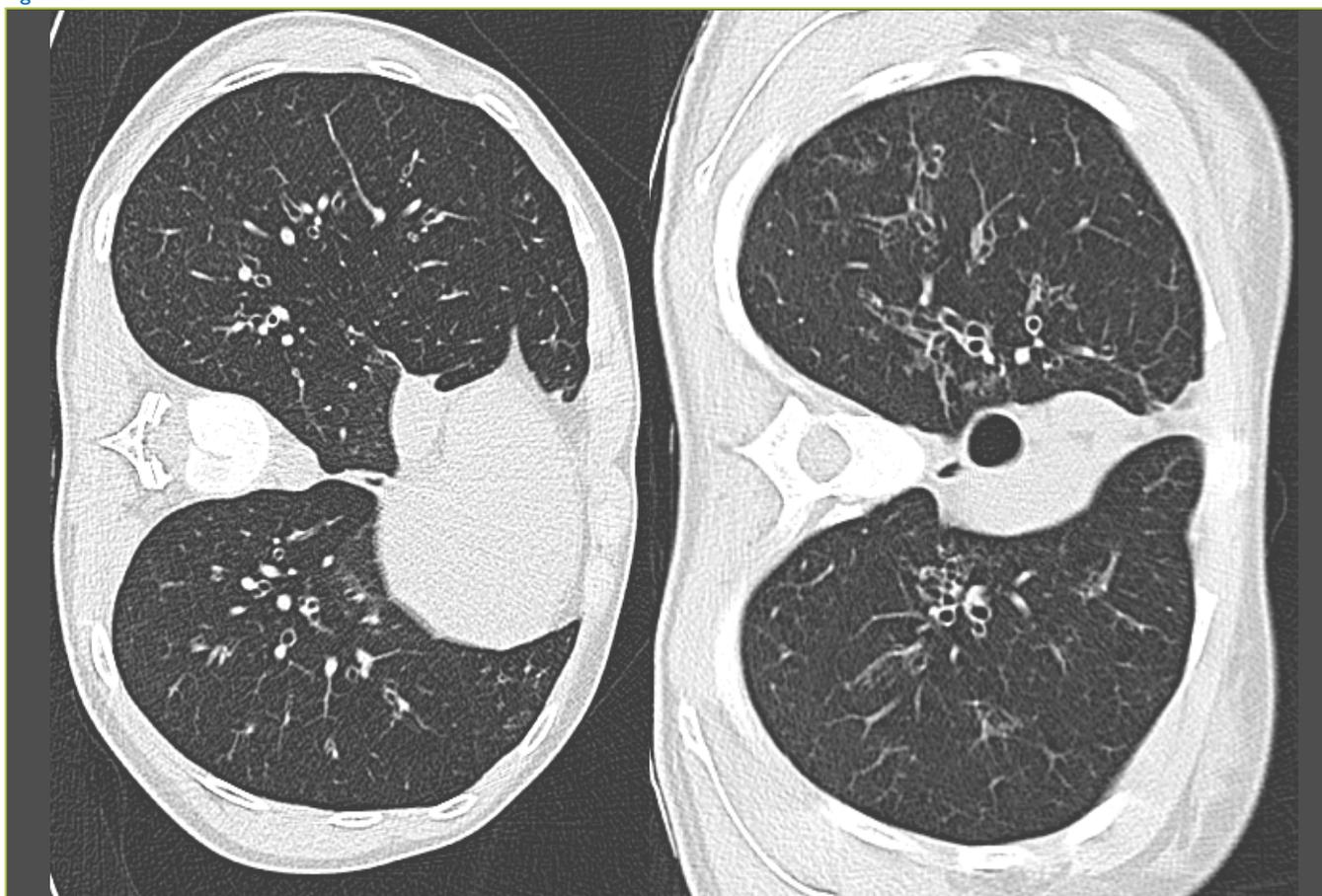


Figura 2



Quesito clinico: Il caso mostra un buon effetto della terapia soppressiva anti-SAMR. Ad oggi vi sono RCT sull'eradicazione di SAMR ma non sulla terapia soppressiva. Quale è la tua opinione su ciò e sul caso?

Il quesito, che propone un confronto tra gli specialisti FC, può avere una o più risposte esatte. Il caso sarà riproposto sul sito web e ciò consentirà di visualizzare la percentuale di votanti per ogni risposta prescelta. Barrare perciò una o più risposte tra quelle di seguito indicate e considerate corrette.

1. Vi sono studi di registro e mai prospettici che indicano un effetto negativo di SAMR sulla prognosi. Bisognerebbe avere qualche elemento più certo dell'impatto negativo del SAMR sulla prognosi prima di stabilire delle strategie terapeutiche.
2. Il caso conferma che oltre a *P. aeruginosa* altri patogeni cronici hanno un impatto negativo. Ho usato con buoni risultati l'inalazione di vancomicina in altri casi, che presentavano cronicità di SAMR.
3. L'instabilità funzionale fa pensare ad un sottofondo "asmatico". Non è chiaro se la paziente è allergica. Inoltre l'uso del broncodilatatore long-acting e dello steroide inalatori potrebbe aver contribuito al miglioramento funzionale. Se così non fosse si può valutare l'efficacia di un ciclo steroideo per os per 4-6 settimane.
4. In assenza di maggiori evidenze dell'importanza dell'infezione da SAMR è giustificato trattare sole le esacerbazioni polmonari con antibiotico mirato.
5. Sicuramente SAMR è resistente ai macrolidi. Non si comprende perciò l'uso cronico del macrolide, anche considerando il suo scarso impatto sulla stabilità della funzione polmonare.
6. In presenza di una malattia lieve sia dal punto di vista della funzione polmonare che del quadro anatomico non è giustificato applicare una strategia antibiotica continuativa ma trattare le fasi acute.

Approfondimenti:

- Sawicki GS, for the "Investigators and Coordinators of the Epidemiological Study of Cystic Fibrosis. The impact of incident methicillin resistant *Staphylococcus aureus* detection on pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2008; 43:1117-1123
- Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, Lechtzin N, and Boyle MP. Persistent Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 178:814-816
- Hayes D Jr et al. Aerosolized vancomycin for the treatment of MRSA after lung transplantation. *Respirology* 2010; 15 (1): 184-6. Epub 2009 Nov 5
- Lo DK, Hurley MN, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28; 2:CD009650



a cura di: P. Funghi

Un "atto mancato": V. ed il suo progetto di famiglia

“ Il prelievo di spermatozoi andrà eseguito in anestesia epidurale? Sei sempre sicuro di farlo, potrebbero chiamarti per il trapianto polmonare?” “Se mi chiamano vado di corsa e ci si penserà dopo il trapianto. Il prevederlo nelle prossime settimane è un buon modo per capitalizzare il tempo di attesa” disse V. “Ne hai decise di cose in questa attesa: hai lasciato la casa della tua famiglia ed hai trovato un appartamento nuovo per andare a vivere con S. Il tuo rapporto con lei si è consolidato e ha messo radici”. V. fissò davanti a sé un punto definito, lontano: “Tutto è maturato così in questi mesi. Noi ci conosciamo da diversi anni, ma solo ora entrambi abbiamo la consapevolezza di questo passo. S. mi è molto vicina in questa fase. Forse perderei la testa nell’attesa, senza una persona cara con cui progettare cose prima e dopo il trapianto.”

“Quando hai saputo di essere infertile?” V. sorrise: “I miei genitori non me lo mai hanno detto. I medici nemmeno. In tanti anni. Ne abbiamo parlato ora a proposito di ciò che può avvenire nel post-trapianto e dei rischi per il nascituro se concepito durante la terapia immunosoppressiva”. “Come l’hai presa? Come l’hai considerato questo difetto informativo da parte degli operatori sanitari?” “Molto male, un tradimento “

Mi venne in mente un dibattito con i miei colleghi. Alcuni sostengono che l’informazione sulla malattia debba essere graduata ma data, in modo completo, subito nei primi colloqui dopo la diagnosi. Altri sostengono invece che quella sulla infertilità maschile è una informazione da dare verso l’età adolescenziale. Nel caso di V. ci siamo proprio “dimenticati” di farlo ed ha ragione V. ad essere molto arrabbiato di questo. Il rapporto di fiducia con la famiglia e poi con il paziente si costruisce con la massima chiarezza e completezza delle informazioni già fin dalla diagnosi ed è sempre compito degli operatori sanitari al momento opportuno riprendere i temi della fertilità, della sessualità, della procreazione, della scuola e del lavoro, dell’indipendenza e della famiglia. Non ci si può nascondere dietro al fatto che non ci sono state fatte richieste specifiche. Sembra un problema “vecchio” risolto da tempo, dato per scontato, ed invece eccolo riemergere.....Ci riempiamo la bocca nell’osservare quanto è rilevante l’aderenza alla terapia ed i suoi risvolti pratici ma ci dimentichiamo troppo spesso che alla base dell’aderenza c’è un rapporto di fiducia medico-paziente, che va costruito con pazienza nel tempo, senza dar nulla per scontato, con la consapevolezza che l’informazione è un nostro compito preciso ed ineludibile.

Dr. R. R.

Annamaria Macchiaroli, medico, Campobasso
(annamariamacchiaroli@live.it)

Nel commentare questo racconto vorrei soffermarmi sulla risposta di V.: “Molto male, un tradimento”. Devo ammettere che la risposta ha generato in me una forte sensazione d’inadeguatezza. Perché V. si è sentito tradito? E allora sono andata a cercare l’etimologia della parola tradimento e ho trovato quanto segue: “dal latino: [tradere] composto di [tra] oltre e [dare] consegnare. Ad esempio *consegnare al nemico* che ci riporta alla mente un’antica epoca in cui il tradire era qualcosa di molto fisico: una consegna al nemico, vuoi del proprio generale rapito nel sonno, vuoi di un ponte d’importanza capitale che si era chiamati a difendere strenuamente o di una città aprendone nottetempo le porte, vuoi di Giuda che consegna Cristo. Il tradimento si è però generalizzato: è un venir meno ad un obbligo, anche se in particolare ci si continua a riferire a quello di fedeltà, o meglio, di fiducia. Il tradimento poi può essere ripulito da tutte le sue accezioni più vanesie, relegandolo agli ultimi, estremi casi in cui qualcuno davvero viene meno alla sua responsabilità, così negando all’altro

la protezione cui si affidava”. Ritornando al nostro racconto mi viene da pensare che se V. si è sentito tradito è perché si era affidato al suo medico, aveva nel suo intimo chiesto protezione a chi lo aveva in cura, e per V. protezione significava non solo la presa in carico diagnostica e terapeutica della sua malattia, ma anche e soprattutto la possibilità di trovare un accompagnatore fedele del suo percorso di vita. V. è stato pertanto tradito dal depositario della sua piena fiducia. E allora ecco che affiora la problematica più generale della crisi che ha colpito il rapporto di fiducia medico-paziente e quindi anche e soprattutto tra medico e paziente affetto da malattia cronica a prognosi infausta come la fibrosi cistica. Effettivamente lo sviluppo delle scienze e delle tecnologie, che tanto hanno influito sulla capacità diagnostica e terapeutica della medicina, ha portato progressivamente noi medici a focalizzare l’attenzione più sulla malattia che sul paziente, modificando di fatto le interazioni cliniche e il modo di comunicare con il malato, con il rischio di ridurre la persona a oggetto di cartella clinica. Sono fermamente convinta, come credo lo siano la maggior parte dei miei colleghi, che la comunicazione e di conseguenza il colloquio clinico nella sua accezione più

ampia costituisca l'elemento su cui fondare una relazione in cui la cronaca della patologia possa tener conto del vissuto soggettivo, delle convinzioni e, nel caso del nostro paziente, del suo progetto di vita. Inoltre le capacità comunicative del medico correlano in maniera chiara con la soddisfazione del paziente e la soddisfazione a sua volta correla con l'aderenza alle prescrizioni e con l'esplicitazione dei problemi psicosociali. Per V. la comunicazione è stata deficitaria su una problematica quale quella della sessualità e dell'infertilità maschile e dai sentimenti di rabbia e delusione insiti nella sua risposta deduco che V. ha sentito questa mancata comunicazione come offesa alla sua dignità di persona. E' ormai realtà certa l'aumento del numero dei pazienti con fibrosi cistica che raggiungono l'età adulta e che quindi desiderano, nonostante la malattia, realizzare il loro progetto di vita nel sociale e nella famiglia. Affrontare pertanto con il paziente le tematiche relative alla sessualità, alla procreazione e alla genitorialità è fondamentale affinché nello stesso non si generino quei sentimenti di ansia, di frustrazione e di inadeguatezza che potrebbero nascere dall'incertezza sull'argomento. Ritengo che per il paziente pediatrico la comunicazione e la esplicitazione delle problematiche relative alla malattia debba coinvolgere in maniera chiara ed esaustiva le figure genitoriali, anche con colloqui ripetuti, ma a partire dall'età adolescenziale ritengo che il comportamento più corretto sia quello di coinvolgere direttamente il paziente in un colloquio a parte, dedicato esclusivamente a queste tematiche, informandolo e al tempo stesso accompagnandolo nelle scelte e nelle possibili strategie da adottare per realizzare i suoi futuri progetti di familiarità ed eventualmente di genitorialità.

La mia è l'esperienza personale di una pediatra che solo da pochi anni ha in cura pazienti affetti da fibrosi cistica e quindi per la prima volta anche pazienti adulti, pertanto, più di una volta, ho avuto la spiacevole sensazione di sentirmi inadeguata ad affrontare non tanto la malattia, quanto il malato stesso e le problematiche che investono la sua sessualità. Parlare di sesso, sessualità ed infertilità maschile non è certo facile e ho sempre pensato nella mia esperienza passata che fosse compito di una figura professionale con una formazione specifica come l'andrologo. Oggi invece sono consapevole del fatto che il rapporto di fiducia che instaurò con il mio paziente non può prescindere dal fatto che ho di fronte a me un uomo, che a me si affida nella sua pienezza e che in me cerca un accompagnatore fedele nel suo cammino di malattia. Sento pertanto il dovere, anzi l'obbligo di acquisire le competenze specifiche che mi permettano di relazionarmi con lo stesso e camminare con lui nel suo tempo affinché non abbia mai a sentirsi tradito.

Antonio Manca, medico, Bari
(a.manca@pediatria2.uniba.it)

Per gli operatori dei Centri Fibrosi Cistica la "presa in carico" dei pazienti ha un peso "speciale", assumendo che qualsiasi situazione potenzialmente influente sullo stato psicofisico del paziente è meritevole di attenzione. In questo ambito, quindi, rientrano la scuola, il lavoro, lo sport, la famiglia, la sessualità e la fertilità. Negli anni ci siamo fatti carico dapprima dei problemi dei bambini e con il miglioramento della prognosi dei problemi di soggetti adulti. Ricordo la difficoltà ad adeguarsi nella comunicazione della diagnosi ai primi soggetti adulti: abbiamo dovuto fare un percorso di cambiamento

dei contenuti e degli indirizzi ed in questa logica si inserisce l'esperienza del dott. R.R.

La problematica dell'informazione sulla infertilità non è, come scrive fra le altre cose il dott. R.R., nascondersi dietro al fatto che non ci sono state fatte richieste specifiche: ritengo che nessuno di noi aspetti per nessun tipo di problematica una "richiesta specifica" per informarne il paziente, quindi il vero argomento di cui stiamo parlando è la tempistica dell'informazione.

Ritengo che nella comunicazione della diagnosi di Fibrosi Cistica debba essere giustamente delineato il possibile interessamento multiorgano della Fibrosi Cistica ivi compresa l'infertilità. Ovviamente la completezza dell'informazione rischierà di focalizzare le informazioni, ritenute dal genitore, più pesanti dal punto di vista prognostico e marginalizzare le altre col possibile risultato di perderle.

C'è chi si chiede, quindi, che utilità ha informare di una complicanza che potrebbe giocare un "ruolo" importante dall'età adolescenziale in poi i genitori di un lattante o un paziente in età preadolescenziale? Che rischio c'è che quell'informazione possa essere dimenticata o nascosta "a fin di bene" dai genitori? Ora sempre più cerchiamo di coinvolgere precocemente i pazienti nella gestione della loro malattia e nelle scelte terapeutiche, quanti di noi si sono trovati a discutere con giovani adolescenti di proposte terapeutiche più o meno valide? Quante volte abbiamo "aggiustato" il piano terapeutico per permettere al paziente attività ritenute utili al suo benessere psichico? Quante volte abbiamo combattuto al fianco del paziente con famiglie che, "a fin di bene", volevano impedire ad un adolescente di allontanarsi da casa? Se abbiamo fatto tutto questo instaurando un rapporto franco con i giovani pazienti, sarà normale dare l'informazione sull'infertilità, indipendentemente dalla informazione fatta alla diagnosi.

Ma quale è quell'età? Viene spontaneo pensare alla precocità con cui attualmente si ritiene inizi la sessualità attiva. Un paziente, che attualmente ha 27 anni e che aveva ricevuto l'informazione durante una visita di routine a 18 anni, intervistato sull'argomento mi ha detto che solo ora che ha un rapporto sentimentale stabile, che vorrebbe sfociare in paternità, quell'informazione gli è ritornata in mente tanto da richiedere l'assistenza di un Centro per la fertilità; poi, con un sorrisetto, ha aggiunto: "certo se lo avessi saputo a 15 anni avrei usato meno precauzioni"!

Ogni volta che comunichiamo qualcosa cerchiamo negli occhi di chi è davanti a noi l'effetto di quanto stiamo dicendo e prima ancora cerchiamo il momento, la situazione ed il clima giusto per farlo e l'informazione sull'infertilità non prescinde da tutto ciò. Parlando con i pazienti si dovrà intercettare l'età utile all'informazione, i pazienti non sono tutti uguali indipendentemente dalla gravità di malattia. Ritengo, inoltre, che questa informazione debba essere data anche se il paziente ne sia già informato: sarà l'occasione di verificare quanto quell'informazione ha "scavato" nell'intimo.

Paola Catastini, psicologa, Firenze
(catastini@iol.it)

Quanto riferito nel colloquio riporta al tema, da sempre dibattuto, del "quanto dire e come dire" che talvolta, sulla scia di un certo pragmatismo della medicina americana e anglosassone in senso più ampio, ha teso verso il dire al paziente la verità,

sempre e incondizionatamente, a qualunque costo, o meglio senza considerare il costo emotivo che tale comunicazione in quel determinato momento porta al paziente stesso. Contemporaneamente, la psicologia ha sottolineato come nel non dire, nell'escludere il paziente da una relazione adulta con i sanitari, lo si rileghi nella posizione subordinata di "bambino". Gli psicologi, inoltre, interpretano talvolta la scelta di non dire, dimenticare di dire o dire parzialmente, come una incapacità, anche non sempre consapevole, del medico a confrontarsi con l'impatto emotivo insito nel dare una cattiva notizia.

Non entro nel merito di queste impostazioni, non è questa la sede, evidenziando però che, alla luce del tempo che scorre, della clinica, che prima ancora di basarsi su assunti teorici dovrebbe centrarsi sulla persona, estremizzare le posizioni sia sempre un esercizio sterile o poco costruttivo, con il rischio di perdere di vista l'insieme del sistema persona su cui le scelte sanitarie cadono. Secondo la teoria dei costrutti di Kelly, ogni persona è un sistema a sé stante: per comprendere cosa serve a che esso meglio funzioni devo guardarlo con i suoi occhi. Ecco perché diventa difficile, nel percorrere la scelta migliore per il paziente, decidere "a monte" come, quanto, quando dire perché questo prescinde da un unico aprioristico tempo e deve calibrarsi su un tempo individuale.

Torniamo, perciò, alla domanda iniziale, quando dire, cosa dire, come un aspetto che va affrontato proprio per il rispetto dei nostri pazienti, centrare il nostro intervento sulla persona significa valutare quando essa può meglio metabolizzare la nostra comunicazione.

Nel colloquio riportato, si fa riferimento alla diagnosi e all'adolescenza, come due possibili tempi in cui si può parlare dell'infertilità, individuando, ipotizzo, due diversi destinatari del messaggio, alla diagnosi si pensa di parlare con i genitori e durante l'adolescenza si pensa di parlare al paziente. In realtà non so se ciò sia sempre vero e non escludo che taluni che sostengono che il momento migliore per comunicare l'ipotetica infertilità sia l'adolescenza ritengano, comunque di interfacciarsi ancora, almeno in un primo momento, con i genitori e non con i ragazzi, preparandoli ad affrontare, prima loro e poi con il figlio quest'aspetto che, per certe strutture può essere vissuto ancora come un nuovo lutto.

Questa scelta comporta notevoli limiti: potrebbe essere vissuta dai genitori come un inganno, "c'era questo grosso problema e non ne avevate mai parlato", ed esclude il paziente che ormai non è più bambino ma abbastanza grande e attento al suo corpo che cambia. In termini di relazione medico-paziente si inseriscono dei rischi di fiducia, di stima, di solitudine, di rabbia. Se la scelta è quindi di iniziare a parlare dell'infertilità in tempi successivi alla diagnosi, non si può comunque pensarla in età così tarda, meglio nella preadolescenza e, valutando quando i sistemi personali dei genitori abbiano percorso una prima elaborazione sulla malattia, iniziare a parlare anche di necessità cliniche future. In questo modo, pur con attenzione agli aspetti semantici, verbali e non verbali della comunicazione, sarà comunque più semplice ed efficace parlare di tali contenuti. Le risposte a eventuali domande cadranno in un momento della vita del paziente e del genitore in cui ci sono margini di elaborazione e il genitore dovrà pensare di confrontarsi non con un adolescente o giovane adulto già in procinto di fare una coppia ma con un ragazzino prepubere che ha un tempo davanti per decidere il suo ruolo di coppia. Dobbiamo considerare che questo è un momento della vita in cui generalmente la malattia non è aggressiva, i genitori hanno ritrovato un loro assetto emotivo e hanno forse maggiori

risorse per reggere un altro aspetto della malattia. Un aspetto che, come molti altri si apre nel crescere del paziente: nessuno valuta ad un neonato la funzionalità renale, nessuno valuta ad un preadolescente la fertilità, ma se ne comincia a parlare, certo rimanendo fin dall'inizio, se si segue questa linea, nel senso della correttezza, nel non omettere.

Comunicare ai genitori già dalla diagnosi e sempre successivamente, che pian piano saranno controllate le funzioni che nel tempo possono collegarsi alla malattia, senza entrare nello specifico, significa non omettere e creare un "ponte". Ci sono genitori che immediatamente salgono su quel "ponte" e chiedono, altri che alla diagnosi e per molto tempo non si accorgono neanche che c'è quel "ponte", e sono proprio quelli che avranno meno energie per far fronte alla cattiva notizia che comunichiamo loro. Con questo, volendo appunto dire che premesso che l'informazione va data tutta e in tempi utili non ha senso darla in tempi e modi anticipati, che aumentino le difficoltà delle persone. Alla diagnosi ci sono genitori che non hanno spazio per capire, per seguirci, per ascoltare, che rispondono ma non fissano, serve parlargli anche della possibile infertilità del figlio? A loro sicuramente poco, al figlio niente.

M. Antonietta Calamia,
Coordinatrice Personale Infermieristico, Palermo
(calamiamaria@tiscali.it)

Un paziente adulto che intende costruire una sua famiglia dovrebbe essere a conoscenza del rischio di procreare figli con un rischio più elevato di essere affetti da FC, in considerazione della certezza di trasmettere la malattia. Ci sono i problemi di infertilità del maschio, non c'è invece alcuna anomalia nell'apparato riproduttivo femminile nelle pazienti FC. Infatti sempre più donne con FC decidono di avere dei bambini.

Per questo è sempre necessario preparare i pazienti ad una procreazione responsabile e consapevole dei rischi, dando il consiglio dello studio genetico del partner. Inoltre, se la malattia non è stabile e le condizioni nutrizionali non accettabili, ci sono dei rischi nel sostenere la gravidanza e anche di questi ultimi la paziente dovrebbe essere correttamente informata dalla équipe che la segue, per affrontare insieme tutte le difficoltà.

L'analisi delle tematiche della sessualità nella FC è spesso più cruda, prevede una prospettiva realistica, che può risultare scomoda e impopolare, ma che non deve essere taciuta. Nella mia esperienza clinica ho ascoltato storie faticose, dolorose a volte vissute in situazioni di solitudine indicibili. In base alla mia esperienza non esiste un modo "corretto" per parlare di sessualità. Possono coesistere differenti modi e diversi canali di comunicazione. Più è diversificata l'offerta comunicativa, maggiore è la possibilità che ogni persona trovi quella più affine alla propria sensibilità. La sessualità nei pazienti fibrocistici va trattata come "sessualità umana". Si parte dal presupposto che tali pazienti sono, appunto, persone, e che il loro percorso di sviluppo socio-affettivo-sessuale segue le tappe tipiche dell'essere umano. Infatti ognuno di noi cresce con dei modelli di riferimento collegati alla sessualità e con pratiche educative che favoriscono l'instaurazione di rapporti interpersonali e la capacità di creare legami affettivi con gli altri. Il modo corretto di parlare di questi temi con i pazienti consiste soprattutto nel parlarne senza tabù e pregiudizi, spiegandogli tutti i problemi correlati alla loro patologia, includendo anche argomenti quali la prevenzione delle malattie sessualmente trasmissibili,

i metodi contraccettivi, ed i problemi riproduttivi legati alla FC. Parlare di sessualità è anche parlare di sentimenti, emozioni, paure, dolore, felicità che uomini e donne provano, e questa universalità ci accomuna tutti.

Francesca Alatri, fisioterapista, Roma (fralatri@libero.it)

Ecco il primo mio pensiero al termine della lettura del testo inviatomi per un commento personale dal Dott. Braggion: ma che dati emergerebbero ad un'indagine conoscitiva svolta presso il mio od altri CRR Italiani rispetto alla informazione/comunicazione di diagnosi di infertilità nella popolazione adolescenziale ed adulta FC maschile in età fertile? Chi, come e quando tra gli operatori sanitari FC provvede a dare questo tipo di informazione/comunicazione? Sono identificati dei professionisti di riferimento per tale problematica? Quante comunicazioni "dimenticate" potrebbero emergere da questo tipo di indagine?

Il tema dell'infertilità maschile riguarda ben poco l'attività assistenziale di un fisioterapista nell'ambito del lavoro multidisciplinare e multiprofessionale che caratterizza la nostra attività clinica quotidiana ed in tanti anni di lavoro non mi è mai capitato di dovere affrontare direttamente con i miei pazienti maschi questo argomento, se non dopo la comunicazione da parte loro di una avvenuta paternità e della modalità in cui questa sia potuta avvenire (scoprendo spesso che il paziente non si è mai rivolto per informazioni sulla procreazione medicalmente assistita ai medici del Centro ma ha intrapreso il percorso in modo autonomo!), mentre è sempre più frequente il nostro coinvolgimento nell'ambito delle informazioni dovute riguardo la fertilità femminile e l'eventuale gravidanza delle nostre pazienti donne con richieste specifiche rivolte al personale della riabilitazione da parte della diretta interessata e/o dei genitori già a partire dall'età puberale e fin dal momento della comparsa del menarca con la consapevolezza, da parte di tutti gli attori, del ruolo importante che assume il programma di fisioterapia individualizzato durante l'epoca gestazionale.

Tuttavia in un'ottica di processi di cura adeguati in cui tutti gli operatori FC indistintamente sono coinvolti credo che il caso presentato non possa essere considerato semplicemente un "difetto informativo" ma piuttosto un "errore/omissione di informazione/comunicazione", per evitare il quale forse basterebbe semplicemente utilizzare in modo adeguato e sistematico il materiale divulgativo a nostra disposizione, prodotto a cura della Società Italiana Fibrosi Cistica e della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica – Onlus, quale:

- *SESSUALITÀ E FIBROSI CISTICA per i giovani e gli adulti, a cura di Barbara Messore, Alessia Grande, Silvana Ballarin con la collaborazione di Graziella Borgo e Pasquale Amantea (Fibrosi Cistica e Fertilità. L'uomo con Fibrosi Cistica)*

- *FIBROSI CISTICA Parliamone Insieme. Parte seconda: L'ADOLESCENZA. Domande e Risposte a cura di Graziella Borgo, Roberto Buzzetti, Gianni Mastella con Serenella Bertasi, Silvia Bresci, Laura Claut, Mirella Collura, Donatella Fogazza, Barbara Messore e la collaborazione del Gruppo di Formazione sulla Comunicazione (Crescita e sviluppo sessuale)*

- *FIBROSI CISTICA Parliamone Insieme. Parte terza: L'ETÀ ADULTA. Domande e Risposte a cura di Graziella Borgo, Roberto Buzzetti, Gianni Mastella con Serenella Bertasi, Silvia Bresci, Laura Claut, Mirella Collura, Donatella Fogazza, Barbara Messore e la*

collaborazione del Gruppo di Formazione sulla Comunicazione (Sessualità e riproduzione)

- *MANUALE PER L'AUTOVALUTAZIONE E LA REVISIONE ESTERNA FRA PARI DELLA QUALITÀ DEI CENTRI PER LA FIBROSI CISTICA (4.2 Informazione e Comunicazione)*

Il timing giusto per la comunicazione al paziente e alla sua famiglia sarà poi scelto dal/dai professionisti di riferimento incaricati secondo la propria esperienza personale, i suggerimenti provenienti dalla letteratura, il caso clinico specifico, l'età del paziente (al compimento del 14° e del 18° anno?), il momento e il motivo della diagnosi (screening neonatale, sintomi pneumologici, sintomi gastroenterologici, centro infertilità), seguendo però un protocollo di gestione specifico sull'infertilità con l'eventuale uso anche di una check list per migliorare una pratica clinica ed evitare di trovarci ancora di fronte a pazienti "molto arrabbiati" ai quali potremmo avere provocato ulteriori disagi psicologici e sociali con ricadute sulla loro qualità della vita, anziché facilitarne e promuoverne l'aderenza alle cure.

Andrea, paziente adulto

Come può un medico fornire nell'immediato ad un paziente, cui è stata diagnosticata la fibrosi cistica, delle informazioni complete su una malattia che comporta sintomi talmente numerosi e diversificati? La domanda da me formulata è volutamente retorica, vale a dire che prevede una sola risposta. Da persona affetta da fibrosi cistica, posso orgogliosamente affermare di aver "incontrato" medici che hanno saputo informarmi dei sintomi della malattia nei momenti più opportuni, nonostante abbiano ommesso di illustrarmeli in modo esaustivo nella loro completezza. Insomma, alcuni se li sono proprio dimenticati. A differenza di V., però, non mi sento affatto tradito! Infatti ritengo che un paziente adulto affetto da fibrosi cistica debba essere in grado di conoscere non solo ogni sintomo della malattia, ma anche tutte quelle "implicazioni" che all'apparenza possono sembrare insignificanti o, perlomeno, non degne di attenzione. In che modo? Non credo sia impossibile reperire delle informazioni scientificamente attendibili in una società come quella attuale, in cui i nuovi media permettono di scambiare dati in tempo reale da un luogo ad un altro del globo. Io stesso mi premuro di scaricare dai siti della Lega fibrosi cistica e del Centro da cui sono seguito ormai da quarantadue anni degli opuscoli informativi, per capire più a fondo certi risvolti o particolari che mi sfuggono. Ecco perché non comprendo l'uso della parola TRADIMENTO! Certamente il medico ha il dovere di informare il paziente, ma anche il paziente ha il dovere di informarsi!

Il secondo aspetto che merita una riflessione è il progetto di V. di costruire una famiglia. V., da quanto si capisce, ha scelto di proseguire senza remore nel suo progetto, nonostante sia cosciente che il nascituro possa rischiare la vita se concepito durante la terapia immunosoppressiva. Sottile, quasi impercettibile, è il confine che separa il diritto alla paternità dallo sfrenato egoismo! Mi spiego meglio. Nel momento in cui il malato sa che le sue terapie possono mettere in pericolo una vita, arrecare infelicità anziché donare gioia, ebbene, proprio in quel preciso istante deve rendersi conto che il suo desiderio di famiglia va rivalutato. Altrimenti più che di atto d'amore acquisirebbe il significato

di gesto puramente egoistico. Io non sono in lista per il trapianto, anche se negli ultimi tempi la malattia è diventata più pesante. Anch'io condivido la sofferenza con la mia ragazza: conviviamo da quattro anni. Anch'io ho in progetto le nozze e la formazione di una famiglia. Anch'io voglio avere un figlio e nei prossimi mesi ricorrerò al prelievo di spermatozoi. Però, se mi trovassi a vivere la situazione di V., non avrei esitazioni: rinuncierei ad avere un figlio, facendo trionfare l'amore sull'egoismo. Non si può far valere il proprio diritto alla famiglia, non si può voler dimostrare la propria "normalità" (a ciò ambisce ogni malato!), svalutando a tal punto la vita umana!

Giorgio, paziente adulto

Mi trovo d'accordo con chi sostiene che l'informazione sull'infertilità maschile debba essere data verso l'età adolescenziale. Trattandosi di una questione che non solo riguarda la sfera medica, ma anche affettiva è importante che venga comunicata con tatto e nel momento in cui il paziente inizia a mostrare i primi segni di attenzione verso l'altro sesso. Non guasterebbe interpellare i genitori del paziente, non solo perché stiamo parlando di persone ancora minorenni (anche se per poco), ma soprattutto perché i ragazzi in età adolescenziale non tutti maturano allo stesso modo. L'informazione dell'infertilità, a mio avviso, è meglio che venga fornita al paziente direttamente dagli operatori sanitari che sicuramente, sono più preparati nel rispondere a tutti i quesiti che il ragazzo vorrà porre. Inoltre sanno meglio indirizzare sulle alternative a disposizione per chi volesse tentare la strada della fecondazione assistita. Venire a conoscenza di tale problema in questa fascia d'età ha il vantaggio di aver tempo di assimilare la "brutta" notizia e poter programmare la propria vita sentimentale con maggiore serenità. Tutto ciò evita così di ritrovarsi nella stessa difficile condizione che il paziente V. ha dovuto affrontare e in tal modo il rapporto di fiducia medico-paziente non verrebbe rovinato anzi rafforzato.

Ho espresso queste convinzioni in base alla mia esperienza personale. Avevo circa vent'anni quando sono venuto a conoscenza del problema dell'infertilità maschile. Avevo iniziato non da molto una relazione con una ragazza, ora mia moglie, e volendo approfondire la questione dell'ereditarietà della malattia ho chiesto una consulenza genetica presso il centro regionale che ancora oggi frequento. In tale sede mi è stato comunicato che esistevano elevate probabilità che fossi infertile. In seguito con il supporto dei medici sono stato seguito in tutti gli accertamenti del caso.

Vittorio, paziente adulto

Alcuni aspetti del caso di V. mi riguardano personalmente. Sono passati molti anni da quando sono venuto a conoscenza del problema della infertilità: lo seppi per caso, in uno dei tanti ricoveri che hanno caratterizzato la mia vita. Forse avevo circa 16 anni, anno più anno meno, ora ne ho oltre quaranta, sono cambiate molte cose e per di più sono "fresco" di trapianto: appena 3 mesi. Della infertilità credo di averne sentito parlare tra "colleghi" miei coetanei nei tanti confronti che tra adolescenti iniziavamo ad avere nei corridoi del reparto ospedaliero. Era l'età dell'adolescenza, della crescita,

del cambiamento e dei confronti con gli altri, delle iniziali progettualità e riflessioni: ognuno provava ad offrire, nel ricco caos adolescenziale, la sua visione integrale della vita e di cosa la malattia ci potesse precludere nel tempo, quali progetti potessero essere realizzati, quali impossibili: si oscillava tra il realismo e la speranza. A distanza di trent'anni ho dei ricordi sia sull'argomento trattato che sul percorso conoscitivo delle tante cose che la malattia avrebbe presentato. Una cosa ricordo in modo nitido: l'impatto emotivo delle varie cose che iniziavo a capire e a cogliere. Fu un impatto molto duro, spiazzante. Ricordo anche che il tema in sé della infertilità non fu trattato con i miei medici, almeno con me, come parte integrante del resto. Ricordo due momenti in cui decisi di affrontare la questione: uno, dopo un colloquio cercato con un medico per avere un po' di chiarezza sulla "questione infertilità". A questo colloquio ha fatto seguito l'esigenza di provare a fare il test per l'infertilità, ma più per curiosità che per interesse legato all'idea di avere un figlio nel tempo. Il secondo, invece, con maggior consapevolezza alcuni anni fa, tra l'altro in una fase di maggior difficoltà anche fisica per cui l'esito del test probabilmente non avrebbe inciso molto sulla eventuale scelta futura di avere un figlio, visto che assorbe energie infinite cui è difficile, in certe condizioni cliniche, star dietro.

Probabilmente ho chiesto altre informazioni per avere una idea integrale della fibrosi cistica. Però devo dire che all'inizio i canali attraverso cui sono venuto a conoscenza di questa realtà sono stati canali fondamentalmente non legati al corpo medico, piuttosto nel confronto con i miei amici di ricovero (quindi immaginatevi le voci di corridoio quali orizzonti prendessero), assolutamente nulla in casa. In casa qualche accenno legato alle novità in materia di procreazione assistita e alla penalizzante L. 40/2004, pochi anni fa dunque e in età "matura". Che una informazione globale al paziente vada data è fondamentale perché non si senta improvvisamente un pesante senso di spaesamento o di vuoto addosso, di mancanza di progettualità a volte dovuta ad un misto di ignoranza, paura, cattiva o assenza di informazione. Ma la domanda centrale è: "quando" iniziare a dare e ad avere una visione integrale? Credo che il "tutto insieme" costituisca un impatto molto forte e non sempre necessario: alcune informazioni è giusto riceverle quando, durante la vita, s'incontrano situazioni che iniziano a richiedere maggior consapevolezza, in relazione anche alle aspettative di vita e ai propri progetti, e credo, da paziente, che le informazioni debbano essere date tenendo conto del suo interesse ad essere informato e del suo silenzio, che a volte rischia di essere presente per vari motivi. Certo il grado di aspettative, le progettualità, la condotta di vita, l'età, il contesto socio-ambientale sono variabili importanti per capire la capacità di ricezione delle informazioni e dei messaggi che provengono dal corpo medico; anche perché molti pazienti finiscono, come tutti noi abbiamo fatto, con l'indagare in solitudine sulla nostra patologia attraverso il web che, ponendo il problema delle fonti, spesso non sa garantire informazioni di qualità (ai miei tempi, in età adolescenziale, si sfogliavano vecchissime e polverose enciclopedie, che offrivano statistiche deprimenti); o attraverso i blogs, in cui le esperienze personali riproposte in queste piazze virtuali possono, se non correttamente ponderate, diventare tunnel pericolosi.

Credo quindi che un monitoraggio costante del paziente sia utile per capire se sia possibile informarlo pienamente (in virtù di una sua apertura mentale) o se, invece, sia necessario andare incontro a piccole forzature (perché magari il

paziente rimane e vuole rimanere “sordo” alla sua vicenda). A volte, è importante indurci ad assumere consapevolezza, informandoci senza attendere nostre richieste e introdurre anche gradualmente il tema, in questo caso dell’infertilità (ma per esteso tutti i temi della vita legati alla Fibrosi Cistica), perchè rappresenta un aspetto oggettivo della patologia di cui non si può, prima o poi tener conto, pena pericolose “delusioni”.

Silvano, paziente adulto

Venni a conoscenza della mia presunta infertilità nell’età adolescenziale: tra i quattordici e i quindici anni. Fu una dottoressa del centro FC a darmene notizia. L’argomento venne affrontato in maniera essenziale e concisa, ma l’informazione necessaria passò. A quel tempo non ebbi grande reazione, forse per via dell’età, ma sembrai comunque accettarlo. Utilizzavo l’infertilità addirittura come metodo di contraccezione. Ovviamente la stessa dottoressa mi aveva sconsigliato tale metodo, infatti occorreva pensare alle possibili infezioni trasmesse attraverso i rapporti sessuali.

Vedevo la cosa così lontana da me in quel tempo...davvero non compresi l’importanza dell’informazione data dai medici.

Negli anni sentii poi diversi pazienti parlare del tema infertilità ed inseminazione artificiale e anche, passatemi il termine, del dramma che li riguardava quando c’era da intraprendere “l’iter figli”. Tuttavia la procedura dell’inseminazione mi venne spiegata in maniera approssimata direttamente da dei pazienti che stavano affrontando il percorso. In questo senso l’ospedale in cui ero in cura non mi aiutò, forse perché io non chiesi mai informazioni a riguardo, ma anche perché loro non approfondirono mai il tema.

Solo oggi presumo che tale comportamento fosse dovuto al fatto che i dottori affrontano le questioni più delicate solo quando è il momento giusto per il paziente. Ma il problema per me allora era un altro: come avrei potuto crescere e seguire i miei figli con la fibrosi cistica? Quella sì che era una preoccupazione, al resto non pensavo. Passarono circa diciotto anni prima che la questione mi si ripresentasse.

Accadde un paio di anni fa: con la mia nuova compagna, sentimmo il desiderio di avere figli. Avevo ormai lasciato il precedente centro da qualche anno e, insieme alla mia compagna, mi ero rivolto ad un altro centro FC, dove ero stato accolto in seguito ad un aggravamento della mia malattia due anni prima. I dottori affrontarono la questione in maniera diretta e precisa.

Non nego che l’informazione della mia quasi certa infertilità e il consiglio di andare ad eseguire l’esame dello sperma, risuonarono pesantemente nel mio profondo. Dopo aver metabolizzato “la cosa” e soprattutto dopo aver avuto conferma dell’azoospermia, mi feci coraggio, mi informai e mi lasciai guidare per intraprendere l’iter del prelievo del seme direttamente dal testicolo.

Stavo, inoltre, per entrare in lista trapianto e una volta trapiantato gli immunosoppressori avrebbero potuto danneggiare ulteriormente gli spermatozoi. Non c’era dubbio: quella era la via! Feci il prelievo e tutto ebbe grande successo. Oggi crioconservo il seme e lo mantengo pronto in attesa di essere più tranquillo, e disposto, ad intraprendere l’iter per l’inseminazione assistita.

Sulla base dell’esperienza appena descritta, mi sento

di dire che non è facile su temi così delicati, il ruolo del dottore. Con questo non voglio giustificare nessuno sulle possibili mancanze, dico solo che non basta commissionare agli operatori sanitari l’intera informazione sulla materia, piuttosto responsabilizzare meglio i pazienti attraverso una più appropriata educazione della famiglia. Ricordo che, in ultima analisi, siamo sempre noi pazienti i diretti interessati.

Massimo, paziente adulto

Capisco e comprendo la storia di V., potrei dire che la mia esperienza non è stata così ma ad ogni modo, ad oggi, non ho ancora fatto nessun prelievo di spermatozoi. In attesa del trapianto il discorso mi è stato solo ‘accennato’, ma sinceramente in quel momento la mia testa non era incanalata sul quel tipo di problema, ma sull’uscirne vivo.

L’ospedale che mi ha trapiantato quattro anni fa, non ha accennato nessun riferimento in merito, nessun “rischio” post trapianto dato dai farmaci e nessuna richiesta/domanda di “prelievo” mi è mai stata suggerita. Di conseguenza tutto è passato avanti. Non ho mai fatto nella mia vita questo tipo di esami. Sicuramente se mi avessero espresso in modo chiaro ed esaustivo tutte le mie possibilità di aver o non aver figli, beh sicuramente avrei preso una decisione molto tempo prima, soprattutto nel rispetto del mio futuro e della formazione reale di una famiglia.

Non so quanto si possa parlare di rapporto medico-paziente, sono sempre stato molto fermo su certe relazioni da entrambi i ruoli, spesso sbagliandomi... spesso no. Mi piacerebbe ora approfondire questo argomento in quanto con la mia compagna “ora” potrebbe essere una decisione importante da fare. Non so se avrò mai figli, se sono sterile o altro, so solo che purtroppo quando si parla di trapianto o di FC, le cose “non dette” sono di gran lunga superiori alle cose dette. La vera terapia non sono le medicine che prendiamo o che ci suggeriscono di prendere, la vera terapia è la conoscenza di ciò che abbiamo e di come potremmo viverlo, possibilmente senza rimpianti e senza “non lo sapevo”.

Maurizio, paziente adulto

Non so se avrò mai una fidanzata o una moglie...e non so come potrà prendere il fatto che io non possa avere figli. Non credo neanche che avrò dei figli...non mi interessa né sapere se sono azoospermico né conservare gli spermatozoi. Mi è stato proposto dal mio centro l’esame per vedere se gli spermatozoi ci sono...ma ho rifiutato, per ora non m’interessa. La dottoressa mi ha spiegato il rischio dei farmaci che dovrò prendere dopo il trapianto ma non credo che m’interessi avere un figlio ... anche dopo il trapianto, ... se avverrà. Devo già occuparmi di me, dei miei problemi di salute e i bambini sono spesso malati... un figlio potrebbe anche essere pericoloso per la mia salute... Non so poi se la mia fidanzata o moglie vorrebbe o potrebbe prendere gli ormoni per la procreazione assistita...il problema non è solo avere o non avere gli spermatozoi. Io devo già occuparmi della mia di salute, non so se potrei occuparmi di un bambino e soprattutto non so se potrei vederlo crescere.

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

È diventato ormai quasi un luogo comune affermare che nella visione propria della medicina moderna, caratterizzata da una sempre più sofisticata tecnologia, ma non sempre da un soddisfacente livello di umanizzazione della cura, i pazienti rischiano di trovarsi ridotti a corpi, a loro volta scomposti in organi, fino a divenire oggetti di un'osservazione sempre più circoscritta a minuscole frazioni del loro essere corporeo: i geni. Nell'ambito della procreazione ad esempio vi è il rischio che le donne si ritrovino ad essere considerate ovuli e uteri, gli uomini spermatozoi, la vita un ovulo "sommato" ad uno spermatozoo e la procreazione una semplice riproduzione.

In questo contesto di profondi mutamenti culturali e accresciute potenzialità tecnologico-scientifiche, si evidenzia anche la necessità di un ripensamento di concetti che per lungo tempo avevano trovato una definizione ampiamente condivisa; non è più possibile parlare di salute, di malattia, di integrità fisica, di fertilità, di sterilità senza il bisogno di un chiarimento terminologico che sia espressione di un complesso inquadramento concettuale.

La riflessione etico-filosofica sulla fertilità e sulla sterilità fa emergere anche la difficoltà di attribuire a tali termini un valore universale ed assoluto; infatti vi è chi, come il filosofo Maurizio Mori, li ritiene relativi ai variabili desideri della persona umana: *"la sterilità è malattia per chi desidera avere figli e salute per chi desidera non avere figli; e viceversa la fertilità è malattia per chi desidera non avere figli e salute per chi desidera averli"* (MORI, *Nuove tecnologie riproduttive*, p. 288).

Paternità e maternità si sono sempre più trasformati da destino a scelta personale; e la possibilità di scegliere ha comportato l'inserimento della scelta nell'orizzonte valoriale degli individui. In questo preambolo concettuale si inseriscono come viva e pulsante testimonianza le parole dei pazienti adulti che hanno così generosamente offerto la loro personale lettura del tema in questione, ripercorrendo a ritroso vissuti, sensazioni che, pur scaturendo da un passato più o meno lontano, continuano a dialogare con il loro presente. Ogni volta che leggo narrazioni di pazienti mi sembra di godere di un privilegio speciale e questa volta la sensazione è davvero amplificata dalla coscienza che i loro contributi non sono "a km zero", ma hanno comportato un viaggio complesso la cui direzione non è segnata solo dalla linea del tempo, ma anche da quella di un'introspezione emotivamente impegnativa. Leggere parole come quelle di Maurizio: *"Non so se avrò mai una fidanzata o una moglie...e non so come potrà prendere il fatto che io non possa avere figli. Non credo neanche che avrò dei figli...non mi interessa né sapere se sono azoospermico né conservare gli spermatozoi..."*, in un continuo incalzare di "non so" e di "non credo", ritengo sia il modo migliore per lasciarsi interrogare dal caso proposto dal nostro Dr. R.R.. I "non so" di Maurizio sembrano armonizzarsi con le incertezze dei medici, ma in modo netto tra gli scenari sfumati si delinea una zona invalicabile: quella della dimenticanza! Essa appare colpevole, ingiustificabile agli occhi degli stessi curanti che concordano nel ritenere tale informazione un loro preciso dovere; la dottoressa Macchiaroli ad esempio descrive l'evoluzione del suo pensiero in proposito: *"Parlare di sesso, sessualità ed infertilità maschile non è certo facile e ho sempre pensato nella mia esperienza passata che fosse compito di una figura professionale con una formazione specifica come l'andrologo. Oggi invece sono consapevole del fatto*

che il rapporto di fiducia che instaurò con il mio paziente non può prescindere dal fatto che ho di fronte a me un uomo, che a me si affida nella sua pienezza e che in me cerca un accompagnatore fedele nel suo cammino di malattia. Sento pertanto il dovere, anzi l'obbligo di acquisire le competenze specifiche che mi permettano di relazionarmi con lo stesso e camminare con lui nel suo tempo affinché non abbia mai a sentirsi tradito". La stessa Macchiaroli, a commento della percezione di tradimento espressa da V. per il "difetto di informazione" subito, afferma: *"dai sentimenti di rabbia e delusione insiti nella sua risposta deduco che V. ha sentito questa mancata comunicazione come offesa alla sua dignità di persona"*. Le parole di Andrea ci offrono uno scenario alternativo: *"Non credo sia impossibile reperire delle informazioni scientificamente attendibili in una società come quella attuale, in cui i nuovi media permettono di scambiare dati in tempo reale da un luogo ad un altro del globo...Ecco perché non comprendo l'uso della parola TRADIMENTO! Certamente il medico ha il dovere di informare il paziente, ma anche il paziente ha il dovere di informarsi!"*.

Anche Silvano va oltre al possibile errore e richiama l'attenzione sulla responsabilità della famiglia e dei pazienti: *"Con questo non voglio giustificare nessuno sulle possibili mancanze, dico solo che non basta commissionare agli operatori sanitari l'intera informazione sulla materia, piuttosto responsabilizzare meglio i pazienti attraverso una più appropriata educazione della famiglia. Ricordo che, in ultima analisi, siamo sempre noi pazienti i diretti interessati"*.

Il dott. Manca precisa che non è possibile nascondersi dietro al fatto che non sono state fatte richieste specifiche: *"ritengo che nessuno di noi aspetti per nessun tipo di problematica una "richiesta specifica" per informarne il paziente, quindi il vero argomento di cui stiamo parlando è la tempistica dell'informazione"*.

Ancora più severo appare il giudizio della fisioterapista Alatri: *"credo che il caso presentato non possa essere considerato semplicemente un "difetto informativo" ma piuttosto un "errore/ omissione di informazione/comunicazione", per evitare il quale forse basterebbe semplicemente utilizzare in modo adeguato e sistematico il materiale divulgativo a nostra disposizione"*; l'Alatri suggerisce anche di seguire *"un protocollo di gestione specifico sull'infertilità con l'eventuale uso anche di una check list per migliorare una pratica clinica ed evitare di trovarci ancora di fronte a pazienti molto arrabbiati"*.

Ribadito quindi che tale dovere di informazione appartiene ai curanti sulla base, è bene ricordarlo, di un diritto dei pazienti ad essere informati (e nei minori anche dei genitori), possiamo procedere nella nostra riflessione spostando la valutazione dell'utilità/opportunità o meno dell'atto informativo dal "se" al "quando", dal momento che le ricadute di una tale decisione non ci appaiono marginali.

La Macchiaroli sostiene che: *"per il paziente pediatrico la comunicazione e la esplicitazione delle problematiche relative alla malattia debba coinvolgere in maniera chiara ed esaustiva le figure genitoriali, anche con colloqui ripetuti, ma a partire dall'età adolescenziale ritengo che il comportamento più corretto sia quello di coinvolgere direttamente il paziente in un colloquio a parte, dedicato esclusivamente a queste tematiche, informandolo e al tempo stesso accompagnandolo nelle scelte e nelle possibili strategie da adottare per realizzare i suoi futuri progetti di familiarità ed eventualmente di genitorialità"*.

Manca ritiene che, pur offrendo fin dall'inizio una informazione completa, sia inevitabile il rischio di "focalizzare le informazioni, ritenute dal genitore, più pesanti dal punto di

vista prognostico e marginalizzare le altre col possibile risultato di perderle". Detto ciò afferma: "Ogni volta che comunichiamo qualcosa cerchiamo negli occhi di chi è davanti a noi l'effetto di quanto stiamo dicendo e prima ancora cerchiamo il momento, la situazione ed il clima giusto per farlo e l'informazione sull'infertilità non prescinde da tutto ciò. Parlando con i pazienti si dovrà intercettare l'età utile all'informazione, i pazienti non sono tutti uguali indipendentemente dalla gravità di malattia. Ritengo, inoltre, che questa informazione debba essere data anche se il paziente ne sia già informato: sarà l'occasione di verificare quanto quell'informazione ha "scavato" nell'intimo".

Questo stesso concetto sembra essere alla base del contributo della psicologa Catastini: "diventa difficile, nel percorrere la scelta migliore per il paziente, decidere "a monte" come, quanto, quando dire perché questo prescinde da un unico aprioristico tempo e deve calibrarsi su un tempo individuale. Torniamo, perciò, alla domanda iniziale, quando dire, cosa dire, come un aspetto che va affrontato proprio per il rispetto dei nostri pazienti, centrare il nostro intervento sulla persona significa valutare quando essa può meglio metabolizzare la nostra comunicazione". Cercando di individuare la fascia di età più adatta a questo tipo di informazione, la Catastini indica la preadolescenza come "tempo utile": "premesse che l'informazione va data tutta e in tempi utili, non ha senso darla in tempi e modi anticipati, che aumentino le difficoltà delle persone. Alla diagnosi ci sono genitori che non hanno spazio per capire, per seguirci, per ascoltare, che rispondono ma non fissano, serve parlargli anche della possibile infertilità del figlio? A loro sicuramente poco, al figlio niente".

La fisioterapista Alatri affida ai curanti l'individuazione del tempo opportuno: "Il timing giusto per la comunicazione al paziente e alla sua famiglia sarà poi scelto dai professionisti di riferimento incaricati secondo la propria esperienza personale, i suggerimenti provenienti dalla letteratura, il caso clinico specifico, l'età del paziente (al compimento del 14° e del 18° anno?), il momento e il motivo della diagnosi".

Giorgio indica l'adolescenza come il momento più adatto, in quanto si può "avere il tempo di assimilare la "brutta" notizia e programmare la propria vita sentimentale con maggiore serenità". Affacciamoci per un momento, attraverso le parole estremamente efficaci di Vittorio, su questa complessa fase della vita: "Era l'età dell'adolescenza, della crescita, del cambiamento e dei confronti con gli altri, delle iniziali progettualità e riflessioni: ognuno provava ad offrire, nel ricco caos adolescenziale, la sua visione integrale della vita e di cosa la malattia ci potesse precludere nel tempo, quali progetti potessero essere realizzati, quali impossibili: si oscillava tra il realismo e la speranza".

Non è possibile prescindere da questa complessità e dalle mille variabili degli individui se vogliamo ricercare il tempo opportuno; ancora Valerio ci offre utili considerazioni e qualche suggerimento: "Credo che il "tutto insieme" costituisca un impatto molto forte e non sempre necessario: alcune informazioni è giusto riceverle quando, durante la vita, s'incontrano situazioni che iniziano a richiedere maggior consapevolezza, in relazione anche alle aspettative di vita e ai propri progetti, e credo, da paziente, che le informazioni debbano essere date tenendo conto del suo interesse ad essere informato e del suo silenzio, che a volte rischia di essere presente per vari motivi...molti pazienti finiscono, come tutti noi abbiamo fatto, con l'indagare in solitudine sulla nostra patologia attraverso il web...Credo quindi che un monitoraggio costante del paziente sia utile per capire se sia possibile informarlo pienamente (in virtù di una sua apertura mentale) o se, invece, sia necessario andare incontro a piccole forzature (perché magari il

paziente rimane e vuole rimanere "sordo" alla sua vicenda). A volte, è importante indurci ad assumere consapevolezza, informandoci senza attendere nostre richieste e introdurre anche gradualmente il tema, in questo caso dell'infertilità... , perché rappresenta un aspetto oggettivo della patologia di cui non si può, prima o poi tener conto, pena pericolose "delusioni".

A conferma di questo, le parole di Massimo ci giungono forti e chiare: "Non so se avrò mai figli, se sono sterile o altro, so solo che purtroppo quando si parla di trapianto o di FC, le cose "non dette" sono di gran lunga superiori alle cose dette. La vera terapia non sono le medicine che prendiamo o che ci suggeriscono di prendere, la vera terapia è la conoscenza di ciò che abbiamo e di come potremmo viverlo, possibilmente senza rimpianti e senza "non lo sapevo".

Seguendo le argomentazioni della coordinatrice infermieristica Calamia, spostiamo la nostra riflessione dal "quando" al "come": "In base alla mia esperienza non esiste un modo "corretto" per parlare di sessualità. Possono coesistere differenti modi e diversi canali di comunicazione. Più è diversificata l'offerta comunicativa, maggiore è la possibilità che ogni persona trovi quella più affine alla propria sensibilità. La sessualità nei pazienti fibrocistici va trattata come "sessualità umana". Si parte dal presupposto che tali pazienti sono, appunto, persone, e che il loro percorso di sviluppo socio-affettivo-sessuale segue le tappe tipiche dell'essere umano... Il modo corretto di parlare di questi temi con i pazienti consiste soprattutto nel parlarne senza tabù e pregiudizi...Parlare di sessualità è anche parlare di sentimenti, emozioni, paure, dolore, felicità che uomini e donne provano, e questa universalità ci accomuna tutti".

Come sessualità umana, dice la Calamia; ecco che qui si spalancherebbe un mondo per una riflessione etica. Introduciamoci in esso attraverso le parole di Andrea: "Sottile, quasi impercettibile, è il confine che separa il diritto alla paternità dallo sfrenato egoismo! Mi spiego meglio. Nel momento in cui il malato sa che le sue terapie possono mettere in pericolo una vita, arrecare infelicità anziché donare gioia, ebbene, proprio in quel preciso istante deve rendersi conto che il suo desiderio di famiglia va rivalutato".

La responsabilità richiede anche sospensione del giudizio e non solo avere la risposta pronta, giusta, sicura per ogni situazione. E' per questo che può essere importante aiutare, anche attraverso un'adeguata informazione, a fare dei passi ben precisi che rendano possibili scelte future, come è stato per Silvano: "Oggi crioconservo il seme e lo mantengo pronto in attesa di essere più tranquillo, e disposto, ad intraprendere l'iter per l'inseminazione assistita".

L'informazione è una condizione necessaria per la libertà, ma la libertà è sempre un percorso personalissimo di cui non è possibile prevedere a priori tempi e itinerari. Percorso, orizzonte e non acquisizione definitiva di un bene; credo che questo concetto sia chiarissimo a coloro che sperimentano, magari procedendo a tentoni, di non essere "liberi da" (ad es. dai condizionamenti legati alla malattia), ma di poter essere "liberi di"... esprimere la propria personalità, non "nonostante" la malattia, ma "a partire" dalla malattia.

Maurizio afferma: "Non so...non so...non so... Io devo già occuparmi della mia di salute, non so se potrei occuparmi di un bambino e soprattutto non so se potrei vederlo crescere".

Forse non c'è modo migliore per interrompere la nostra riflessione, senza pretese di conclusione, restando in ascolto di quel grande "spazio di libertà" che si apre, che scaturisce da questi non so.

La fibrosi cistica tra terapia e malocchio: l'esperienza di Olga

Olga è una ragazza di 15 anni con fibrosi cistica. La sua storia, narrata dalla psicologa ospedaliera che la segue, racconta di solitudini e desideri adolescenziali, ma anche di una mancata compliance che, soprattutto in passato, aveva contribuito a peggiorare le sue condizioni fisiche. L'apparente disinteresse di Olga per le terapie risultava frustrante per gli operatori ed era di difficile comprensione. Mano a mano che la narratrice struttura il racconto, però, immagini ed aspettative affiorano a caratterizzare il complesso vissuto della ragazza. Ritraendo le condizioni sociali in cui vivono i genitori, le relazioni della protagonista con i coetanei, i rapporti con i parenti lontani e l'immaginario legato al Paese d'origine, diviene più comprensibile il modo in cui Olga vive il suo disagio e, di conseguenza, anche i suoi atteggiamenti rispetto alle cure.

LA STORIA

Olga è nata in Italia e oggi ha 15 anni. La fibrosi cistica le è stata diagnosticata alla nascita e da allora lei è sempre stata seguita in questo ospedale.

I suoi genitori provengono dai Balcani e si sono trasferiti in Italia diciotto anni fa per motivi di lavoro, ma naturalmente continuano ad avere contatti frequenti con i parenti ancora residenti all'estero: i rispettivi genitori, i fratelli, i cugini. Visto il lungo periodo di residenza in Italia, sono ben inseriti a livello sociale, tuttavia noi operatori abbiamo sempre avuto qualche difficoltà ad interagire con loro, principalmente perché la *compliance* alle cure di Olga risultava piuttosto scarsa, nonostante organizzassimo frequenti colloqui, anche in presenza della mediatrice culturale.

In passato, per ovviare a questo problema, abbiamo anche provato a coinvolgere di più Olga stessa, ma ciò non semplificò il compito. Olga è una ragazza attiva e vivace, ma a volte assume atteggiamenti infantili sia nei confronti degli operatori, sia nei confronti dei genitori. Risultava anche poco autonoma nella gestione quotidiana delle terapie. Così dal punto di vista clinico le sue condizioni continuavano a peggiorare.

Questa situazione ci mise in allarme e decidemmo di contattare i suoi insegnanti e la psicologa che la seguiva sul territorio.

Gli insegnanti sottolinearono in particolar modo le sue difficoltà ad integrarsi nel gruppo dei pari.

Le indicazioni della collega sul territorio, poi, ci colpirono ancora di più. Innanzi tutto confermarono il vissuto di solitudine di Olga: la ragazza socializzava poco con i compagni di classe e riteneva la credessero in grado di trasmettere il malocchio. Tra l'altro non aveva mai parlato con nessuno della sua malattia, neanche con l'amica del cuore. A casa non sembrava meno sola, anche se per altri motivi: il papà era spesso assente per lavoro e la madre, anche lei a lavoro per gran parte del giorno, a casa aveva un atteggiamento passivo e depresso.

Il senso di isolamento di Olga scompariva solo in occasioni ben precise: le visite ai parenti nei Balcani. Quando parlava dei soggiorni periodici dai nonni si trasformava: era coinvolta e

partecipe, si sentiva maggiormente indipendente, raccontava delle sue prime infatuazioni... Il Paese dei genitori era idealizzato al punto che, secondo i racconti di Olga, là tutti i malesseri scomparivano. In Italia, invece, la malattia tornava a farsi sentire e Olga mostrava insofferenza verso le cure ed i ricoveri.

La neuropsichiatria ci raccontò, infine, come Olga associasse le origini della sua malattia allo sguardo di un'anziana signora che le aveva lanciato il malocchio.

Di fronte a simili interpretazioni ci siamo trovati un po' spiazzati e, quando la famiglia ha organizzato il consueto viaggio nei Balcani, siamo stati molto in difficoltà. Da una parte le condizioni di salute di Olga erano ulteriormente peggiorate; per contro ora conoscevamo l'importanza da lei attribuita al viaggio. Abbiamo comunicato loro tutti i rischi, ma alla fine hanno deciso di partire comunque.

Quando sono tornati le condizioni cliniche di Olga erano pessime, ma il suo atteggiamento ci sorprese. La ragazza ci raccontò di essersi annoiata molto in vacanza, di aver avuto una ricaduta e di essere rimasta spesso a casa. Espresse la volontà di tornare a scuola dalle sue amiche e di non andare più nei Balcani. Mi confessò anche che in passato spesso non seguiva le cure perché era "stufa di dover assumere farmaci tutti i giorni", a differenza della maggior parte dei suoi coetanei.

Da allora ha iniziato ad impegnarsi nelle terapie, soprattutto quando le abbiamo prospettato la possibilità del trapianto polmonare. Dovremo tornare a parlarne, perché sembra che lei lo abbia associato ad una risoluzione definitiva della situazione, ma ciò non esclude il fatto che si sia attivata su alcuni aspetti e si mostri oggi più responsabile rispetto all'assunzione dei farmaci.

IL MALOCCHIO PER RACCONTARE UN'ESPERIENZA DI SOLITUDINE

Quella di Olga è la storia di una ragazza adolescente in terapia fin dai primi anni di vita, che vive un profondo isolamento. La solitudine si manifesta sia a livello familiare, a causa degli impegni lavorativi dei genitori, sia a livello sociale, con quei coetanei da cui Olga si sente esclusa e a cui nasconde

una parte fondamentale della propria quotidianità. Recarsi nei Balcani, presso il Paese d'origine dei suoi genitori, tuttavia, costituisce uno stravolgimento dell'esperienza di solitudine. Olga, lì, diviene "coinvolta e partecipe", si percepisce più indipendente, si innamora... Anche l'atteggiamento infantile sembra modificarsi in un contesto in cui non si sente più sola, perché i genitori sono meno occupati dal lavoro, ma soprattutto per la reintroduzione entro la rete familiare più ampia. Tra l'altro, studi storici ed antropologici condotti in ambito balcanico hanno più volte sottolineato la rilevanza che la famiglia assume in quel contesto. Svetieva (2001), che si concentra in generale sulle condizioni di vita nei Balcani, parla di una "realistica incertezza" contro cui la famiglia risultava un'istituzione potente, che esercitava una funzione normativa, economica e sociale. In effetti, anche per Olga l'esperienza di condivisione sembra ripristinare un "ordine" e limitare il vissuto di sofferenza, al punto che persino i sintomi della malattia sembrano attenuarsi.

Vista l'importanza che il Paese dei genitori riveste per Olga, è quell'immaginario che spesso lei chiama in causa per rendere conto di quanto le accade.

Alcuni studi (Obrebsky, 1977; Risteski, 2012), infatti, hanno sottolineato come in area balcanica la cura fosse intesa in termini magico-simbolici, sia nel passato, sia nel presente, affiancandosi alla biomedicina. Questa cura era principalmente di pertinenza femminile. Ogni donna anziana conosceva e praticava alcune pratiche terapeutiche, rivestendo una funzione pubblica molto rispettata all'interno del gruppo sociale. In particolare, alcune donne, le "donne sane", avevano un ruolo ancora più importante. Comunicando ai santi gli affari del gruppo, queste figure mantenevano all'interno del contesto i valori fondamentali. Ad alcune donne, però, era associato invece un ruolo anti-sociale, la stregoneria, che si riteneva potesse causare la morte dei bambini, la sterilità, i litigi familiari, i dissidi matrimoniali fino alla totale distruzione della famiglia. Questo discorso, che noi oggi associamo ad una semplice superstizione, è di fatto una pratica sociale assai rilevante. Esso esprime gli antagonismi, le gelosie e le animosità che, in un contesto dove l'istituzione familiare è fondamentale e dove l'incertezza è elevata, rischiano di provocare gravi scissioni e distacchi all'interno del gruppo, come forme di isolamento.

Ecco perché Olga attinge a questo linguaggio quando racconta del proprio isolamento. Rappresentando la sua malattia come un malocchio lanciato da un'anziana signora, racconta quanto essa produca un allontanamento dal mondo sociale. La fibrosi cistica viene vissuta come un problema anche perché essa spezza i suoi legami con gli altri, ostacolando persino la possibilità di confidarsi liberamente con la madre o con l'amica del cuore. Lo stesso vale per il gruppo dei compagni di scuola: attingendo malocchio, Olga descrive il modo in cui si sente stigmatizzata e separata da loro. Anche le terapie sono vissute come una pratica che accentua questa separazione, esercitando un ruolo anti-sociale. In quest'ottica, si comprende il rifiuto, il mancato interesse, l'atteggiamento infantile rispetto all'attuazione delle cure.

Negli ultimi tempi la narratrice nota però un'inversione di tendenza. Questa si verifica dopo una deludente vacanza nei Balcani, dove Olga "raccontò di essersi annoiata molto [...], di aver avuto una ricaduta e di essere rimasta spesso a casa". Quando si dissolve la funzione "socializzatrice" che questo contesto aveva per Olga, i sintomi si manifestano anche lì

e, questa volta, si attenuano al suo ritorno. Inoltre, quando le si prospetta un possibile trapianto, questo viene vissuto come l'opportunità di accedere ad una "normalità", forse considerata risolutiva rispetto al problema dell'isolamento. Le stesse terapie, a questo punto, diventano alleati preziosi che non sono più fonte di esclusione, ma piuttosto di una possibile integrazione.

Ilaria Lesmo, antropologa, Torino

(ilalesmo@email.it)

Riferimenti bibliografici

- Obrebski, Josef. 1977. "Ritual and Social Structure in a Macedonian Village", in Kerewsky-Halpern B. and Halpern M. J. (eds), International Area Studies Programs, Amherst: University of Massachusetts.
- Risteski LS, 2011, "Josef Obrebski's Anthropological Research on Macedonia", <http://www.anthroserbia.org/Content/PDF/Articles/19c6c1b99ad24182befd4ef755293821.pdf>, last access: 9th march 2012.
- Svetieva A, 2001, "Female seniority principle and accompanying elements in the traditional culture of Macedonians", http://iea.pmf.ukim.edu.mk/EAZ/EAZ_02/Svetieva_EAZ_02_ang.pdf, last access: 8th March 2012.



USO DEL MANNITOLO INALATORIO IN FIBROSI CISTICA: EVIDENZE SCIENTIFICHE E CONSIDERAZIONI – PARTE II

Nel numero precedente della rivista abbiamo analizzato le attuali evidenze scientifiche sul mannitolo inalatorio, che suggeriscono che il farmaco, alla dose di 400 mg 2 volte al giorno, somministrato sotto forma di polvere secca e con dispositivo portatile, può migliorare la funzionalità polmonare nei pazienti FC rispetto al placebo, che nei 2 trial di fase 3 è rappresentato da dosi minime sub terapeutiche dello stesso farmaco (per garantire la cecità degli studi).

La tabella 1 alla fine dell'articolo riporta le caratteristiche e i risultati dei suddetti studi clinici. Se da un lato, guardando le significatività statistiche, le variazioni (aumento) di FEV1 del gruppo trattati rispetto ai controlli sono significative, dall'altro bisogna mettere in evidenza che non è chiaro quali variazioni siano da considerare clinicamente significative. La metanalisi (11) che ha messo insieme i risultati dei 2 trial (9, 10) mostra una variazione media assoluta dai valori basali di FEV1 superiore di 73 ml nei trattati rispetto ai controlli, e una variazione media relativa della percentuale di FEV1 rispetto al basale superiore nei trattati di 3,5%, in 26 settimane di trattamento. Sembrano numeri non molto rilevanti, e come ulteriore commento di tali risultati si possono fare le seguenti considerazioni:

a) si tratta di medie, quindi non è possibile avere un'idea di quelle che sono state le variazioni di FEV1 nei singoli trattati (quindi non si può sapere se ci sono stati soggetti che hanno avuto variazioni notevoli e altri che hanno avuto variazioni minime oppure se più o meno tutti i trattati hanno avuto variazioni simili alla media; si intuisce, ma non viene ben specificato, che la risposta al trattamento è individuale);

b) non si sa quale sia la variazione di FEV1 considerata clinicamente significativa in 26 settimane di trattamento, cioè una variazione corrispondente ad un miglioramento clinico a breve termine del paziente e, a lungo andare, ad un allungamento della sua vita (il FEV1 è considerato endpoint primario in quanto correla con la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti FC); possono in tal senso +73 ml e +3,5% in 26 settimane essere considerati espressione di significativa efficacia clinica del trattamento, che è ben diversa dalla significatività statistica?

c) proprio per il fatto che non sappiamo qual è l'aumento considerato clinicamente significativo del FEV1 e che i risultati sono espressi come variazioni medie non è possibile calcolare un NNT, cioè il numero di pazienti da trattare per avere un risultato clinicamente significativo. L'NNT è il vero parametro che in un trial ci indica se e quanto il farmaco è efficace. Un NNT < 5 (cioè basta trattare meno di 5 pazienti per ottenere un risultato clinicamente significativo) è considerato significativo, più ci si allontana da tale valore

più il farmaco perde di efficacia.

Per quanto riguarda l'impatto del mannitolo inalatorio sulle riacutizzazioni respiratorie bisogna subito mettere in evidenza che la potenza degli studi non è stata "tarata" su questo endpoint, quindi non si può dare un giudizio negativo definitivo sui risultati dei trial, che non mostrano un grande impatto del farmaco su tale parametro (solo qualche significatività statistica nei calcoli degli autori e nella metanalisi).

Positivo il fatto che il suo uso non modifichi il quadro microbiologico del paziente.

Il mannitolo nei 2 trial di fase III si è dimostrato ugualmente efficace in pazienti in terapia e non con rhDNase, dimostrando quindi la potenziale utilità di affiancare le due terapie aerosoliche, anche se uno studio precedente non aveva confermato tale dato. Non è stato effettuato un confronto tra mannitolo e soluzione ipertonica, che ha il medesimo meccanismo d'azione e forse minori effetti collaterali.

Riguardo alla effettiva tollerabilità del farmaco va sottolineato che nel primo trial un numero non irrilevante di pazienti, tra gli arruolati, non è stato arruolato per broncocostrizione al test preliminare con mannitolo (17%), e poco più della metà dei pazienti arruolati (61%) sono giunti al termine della prima fase dello studio, con un numero di pazienti ritirati nel gruppo trattati doppio rispetto ai controlli. Nel secondo trial invece solo il 7% dei pazienti ha avuto broncocostrizione e il numero di pazienti che ha completato lo studio è stato superiore all'85% nei due gruppi. Giustamente, visti i persi al follow-up, l'analisi statistica è stata condotta secondo "Intention to treat".

I trial sono stati finanziati dalla casa farmaceutica produttrice, cosa che è spesso necessaria vista la carenza di fondi per la ricerca, ma che a volte, a mio avviso, può rappresentare un vero e proprio bias.

In conclusione, il mannitolo per via inalatoria sembra avere un certo effetto sulla funzionalità respiratoria, inoltre il suo effetto potrebbe essere aggiuntivo rispetto a quello di rhDNase e i tempi di somministrazione sono molto rapidi (con possibile buona compliance), per di più con dispositivo portatile. Però, alla luce delle evidenze attuali, l'efficacia clinica sembra piuttosto moderata e non tale da comportare un miglioramento importante nell'evoluzione della broncopneuropatia FC. Inoltre è necessario osservare con attenzione la comparsa di effetti collaterali.

G. Vieni

U.O. di Pediatria, Ospedale "S. Maria delle Croci", Ravenna
(giuseppevien@libero.it)

Tabella – Studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dell'inalazione di mannitolo in polvere nei pazienti con fibrosi cistica

Autore	Tipo di studio	Pazienti inclusi	Disegno dello studio	Risultati principali	Note
Jacques et al. 2008	Fase II crossover, randomizzato, placebo-controllato, doppio cieco	39 pazienti > 8 anni FEV ₁ 41-91%	mannitolo 400 mg o placebo x 2/die per 2 sett.	Variazione media del FEV ₁ rispetto al basale + 7% nei trattati, + 0,3% nei controlli (p<0,001)	mannitolo ben tollerato
Minasian et al. 2010	Fase II crossover, randomizzato, placebo-controllato, in aperto	38 pazienti 8-18 anni FEV ₁ 40-70%	1° gruppo: mannitolo 400 mg x 2/die per 2 sett. 2° gruppo: mannitolo 400 mg x 2/die + rh-DNase per 2 sett. 3° gruppo: rh-DNase per 2 sett.	1° gruppo: variazione media del FEV ₁ rispetto al basale 0,11 lt (+ 6,7%) (p=0,0055) 2° gruppo: FEV ₁ rispetto al basale 0,12 lt (+ 7,2%) (p=0,03) 3° gruppo: FEV ₁ rispetto al basale 0,03 lt (+ 1,8%) (p=0,67)	Elevato numero di pazienti esclusi per challenge positivo con mannitolo o per effetti avversi
Bilton et al. 2011	Fase III randomizzato, placebo-controllato, doppio cieco	389 pazienti ≥ 6 anni FEV ₁ 30-90%	mannitolo 400 mg x 2/die o placebo per 26 settimane A seguire 2ª fase con tutti i pazienti trattati con mannitolo 400 mg x 2/die per 26 settimane	1ª Fase: variazione media del FEV ₁ rispetto al basale + 118,9 ml (+ 6,5%) nei trattati, +92,9 ml (+ 5%) nei controlli (p<0.001). Differenza assoluta tra valori medi di FEV ₁ di trattati e controlli + 85.03 ml (p<0.001) 2ª Fase: risultati mantenuti nelle 26 settimane di trattamento con mannitolo in entrambi i gruppi	Esclusi dallo studio 17% dei pazienti per challenge positivo con mannitolo o per effetti avversi, analisi secondo intention to treat
Aitken et al. 2012	Fase III randomizzato, placebo-controllato, doppio cieco	382 pazienti ≥ 6 anni FEV ₁ 40-89%	Disegno uguale a quello dello studio di Bilton et al.	1ª fase: variazione media del FEV ₁ (ml) rispetto al basale di + 8,20% nei trattati, + 4,47% nei controlli (p=0,029). Differenza assoluta tra valori medi di FEV ₁ di trattati e controlli 54.1 ml (p=0,059) 2ª fase: dopo 26 settimane nei trattati variazione di FEV ₁ +2,42% rispetto ai controlli (p=0,024)	Esclusi dallo studio 7% dei pazienti per challenge positivo con mannitolo o per effetti avversi, analisi secondo intention to treat
Bilton et al. 2012	Metanalisi degli studi di Bilton et al. e di Aitken et al.		mannitolo 400 mg o placebo x 2/die per 26 settimane	variazione media assoluta (ml) del FEV ₁ e variazione relativa della % del predetto rispetto al basale significativamente superiori nei trattati rispetto ai controlli, rispettivamente +73,42 ml (p<0,001) e +3,56% (p<0,001)	Simile incidenza di eventi avversi in trattati e controlli

Riferimenti bibliografici

1. Winckworth LC, Holme H. Inhaled mannitol improves lung function in patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2012; 97:1003–1006
2. Wills P, Greenstone M. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19:CD002996
3. Wills PJ. Inhaled mannitol in cystic fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16:1121–6
4. Daviskas E, Anderson SD, Jaques A, et al. Inhaled mannitol improves the hydration and surface properties of sputum in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2010; 137:861–8
5. Daviskas E, Anderson SD. Hyperosmolar agents and clearance of mucus in the diseased airway. *J Aerosol Med* 2006; 19:100–9
6. Jaques A, Daviskas E, Turton JA, et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis. *Chest* 2008; 133:1388–96
7. Teper A, Jaques A, Charlton B. Inhaled mannitol in patients with cystic fibrosis: a randomised openlabel dose response trial. *J Cyst Fibros* 2011; 10:1–8
8. Minasian C, Wallis C, Metcalfe C, et al. Comparison of inhaled mannitol, daily rhDNase and a combination of both in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2010; 65:51–6
9. Bilton D, Robinson P, Cooper P, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011; 38:1071–80
10. Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:645–52
11. Bilton D, Bellon G, Charlton B, et al. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 206-8

LA RICERCA CLINICA BASATA SUI BISOGNI DEI PAZIENTI

Gruppo IPaCOR (Italian Patient-Oriented Outcomes Research) della SIFC*

* Il gruppo IPaCOR è così composto:

Ricercatori: Roberto Buzzetti (tutor), Giuseppe Magazzù, (Presidente SIFC), Federico Alghisi, Alida Casale, Clizia Cazzaroli, Natalia Cirilli, Stefano Costa, Giovanni Currò, Francesca Ficili, Valeria Galici, Luigi Graziano, Diletta Innocenti, Fabio Majo, Anna Meschi, Nicoleta Popa.

Pazienti o rappresentanti dei pazienti: Michele Samaja (Tutor), Anna Mosciello, Maria Chiara Drago, Fulvio Ferrara, Sara Giangobbe, Samantha Cialfi, Alberto Gerosa, Mario Ricciardi.

Di che cosa ci occupiamo

La Patient-centered outcomes research (PCOR) è la ricerca che valuta i risultati delle pratiche assistenziali sanitarie e cerca di aiutare i pazienti e i loro familiari ad essere più coinvolti nella gestione della loro salute e di prendere decisioni più informate circa i risultati delle pratiche assistenziali.

L'obiettivo di PCOR è quello di fornire prove in merito alle decisioni prese da tutti gli attori della sanità. PCOR tiene conto anche delle preferenze, i valori e le esperienze dei singoli pazienti o gruppi di pazienti e cerca di rispondere a domande del tipo: "Questo trattamento migliorerà la qualità della mia vita? Dato il mio stile di vita e le mie preferenze, quali opzioni terapeutiche sono ideali per me? La scelta di una particolare terapia come influenzerà la mia famiglia?" La differenza sostanziale tra questo tipo di approccio e le esperienze precedenti nelle quali sono stati coinvolti gruppi di pazienti consiste nel fatto che in questo caso il coinvolgimento dei pazienti avviene fin dalle prime fasi del processo di ricerca, partendo dalla scelta (parallela e condivisa) degli outcomes da ricercare, all'analisi della letteratura alla ricerca delle lacune da colmare (gap analysis), alla formulazione del quesito e alla preparazione di un protocollo di ricerca condiviso.

Perché questa ricerca è importante

Esaminando i risultati e l'efficacia dei trattamenti clinici, i ricercatori saranno in grado di individuare le migliori pratiche per il trattamento della malattia. In collaborazione con i pazienti, l'industria, i medici e altre parti interessate, i ricercatori saranno in grado di fornire informazioni evidence-based che permetteranno ai pazienti, operatori sanitari e medici di prendere decisioni sanitarie più informate.

IPaCOR

Per raggiungere questi obiettivi si è costituito, per forte volontà da parte del Direttivo SIFC e in particolare del suo Presidente Giuseppe Magazzù, il gruppo di lavoro sulla PCOR che nasce come prosecuzione del PERCORSO FORMATIVO 2011-12 "Concepire e realizzare uno studio clinico".

Questo corso si proponeva di accrescere le conoscenze sulla metodologia della ricerca, e soprattutto di promuovere lo sviluppo di uno studio clinico o epidemiologico a livello nazionale. Il percorso, destinato ai professionisti operanti nei Centri FC italiani, ha coinvolto un gruppo di 23 componenti e si è articolato in 6 moduli didattici di 2 giornate e mezza ciascuno, 120 ore in tutto, da ottobre 2011 a settembre 2012. Coordinatore scientifico del percorso formativo: Roberto Buzzetti. Sono stati invitati due relatori stranieri, Alan Smyth di Nottingham e Tim Lee di Leeds. Il percorso si è concluso con la presentazione di due protocolli di studio clinico (uno sugli alimenti a basso indice glicemico per i pazienti con diabete CF-correlato e l'altro sull'utilità della fisioterapia nel lattante asintomatico diagnosticato per screening).

Alcuni partecipanti al corso hanno poi dato vita, insieme ad alcuni esponenti della LIFC (Lega Italiana Fibrosi Cistica) al gruppo di lavoro IPaCOR (Italian Patient-Centered Outcomes Research). Questo gruppo ha iniziato a lavorare in Maggio 2013, in occasione del Meeting SIFC di Napoli, e si è poi rivisto a Roma in Giugno 2013.

In questi due incontri si è cercato di definire gli obiettivi, iniziando dall'analisi dei documenti esistenti (1-5). In particolare il documento da cui è nata l'ispirazione per formare il gruppo e dal quale è stato adattato il metodo di lavoro è il manuale pubblicato nel luglio 2012 dal Patient Centered Outcome Research Institute (PCOR-I), un istituto americano che ha come obiettivo l'attuazione e l'implementazione della PCOR. Si è passato poi ad evidenziare alcune tematiche orfane, in attesa di ricerca. Abbiamo effettuato, a titolo di esempio e di esercizio, una sommaria "gap analysis" su alcune delle revisioni Cochrane, a partire da un documento che conteneva le implications for practice e for research di tutte le 65 Cochrane reviews sulla CF; a questo proposito si è sottolineata l'importanza del database CFDB (www.inetflow.it/CFDB) che potrebbe aiutarci a scoprire di che cosa si sono occupati gli RCT usciti nell'ultimo anno.

Si è poi proposto di classificare gli outcomes in FC; sarà importante che il gruppo nell'immediato futuro possa pronunciarsi sulla rilevanza di ogni singolo outcome in termini soprattutto di patient centeredness.

Si è infine provato a ipotizzare un esempio di studio o di studi, con scelta del disegno e ipotesi di protocollo: quali soggetti,

quali interventi e comparisons, quali outcomes. Abbiamo discusso di eventuali progetti ritenuti interessanti di comune accordo (tra tutti il nostro progetto sulla fisioterapia nei diagnosticati per screening).

Abbiamo quindi deciso che gli obiettivi del nostro gruppo saranno dupli:

- breve termine: realizzazione di un progetto congiunto
- lungo termine: coordinamento di iniziative di ricerca centrata sul paziente

Per procedere con il lavoro, sono quindi stati assegnati al gruppo di ricercatori e al gruppo di pazienti dei compiti:

- analizzare tutte le revisioni Cochrane e gli studi più rilevanti (anche utilizzando il CFDB) per identificare le aree di maggior carenza nelle conoscenze e gli outcomes utilizzati

Per ora il gruppo è riuscito ad individuare i temi della ricerca più rilevanti (hot topics) per i pazienti:

- trapianto
- correzione del difetto molecolare
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Burkholderia cepacia*
- ABPA (aspergilloso broncopolmonare allergica)

Nei prossimi mesi il gruppo dei ricercatori dovrà completare la classificazione degli outcomes e avviare una collaborazione con Alan Smith (Responsabile del Cochrane Review Group sulla fibrosi cistica e malattie genetiche) e Tim Lee (Responsabile del Centro Pediatrico FC di Leeds, Inghilterra), mentre il gruppo dei pazienti curerà la distribuzione di un questionario sulla percezione della ricerca da far circolare tra i partecipanti alla riunione della delegazioni regionali il 7-8 Settembre p.v.; questa indagine verrà ripetuta a distanza di 1-2 anni per verificare l'impatto della creazione di questo gruppo di lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Manuale PCOR-I (PCORI methodology Committee. Draft methodology report "our questions, our decisions: standards for patient-centered outcome research. July 2012)
2. Gabriel SE, Normand ST. Getting the Methods Right — The Foundation of Patient-Centered Outcomes Research. *N Engl J Med* 367;9 august 30, 2012.
3. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, Oxman AD, Moher D for the CONSORT and Pragmatic Trials in Healthcare (Practihc) groups. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. Pragmatic trials are designed to inform decisions about practice, but poor reporting can reduce their usefulness. The CONSORT and Practihc groups describe modifications to the CONSORT guidelines to help readers assess the applicability of the results. *BMJ* 2008a2390 doi: 10.1136/bmj.a2390 (Published 11 November 2008)
4. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?" *Lancet* 2005; 365: 82–93
5. Report of the workshop on endpoints for cystic fibrosis clinical trials EMA/769571/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/12/WC500136159.pdf

a cura di: D. Salvatore



<http://www.cysticfibrosisdata.org>



THIS SPACE AVAILABLE FOR
ADVERTISING/SPONSORSHIP
CONTACT US FOR DETAILS



Tweets [Follow](#)

CF Data Network @cysfibrosisdata 16 Jun
Contribution by registries highlighted @ECFSConference closing plenary. Latest reports & news at cysticfibrosisdata.org. Follow for updates

CF Data Network @cysfibrosisdata 13 Jun
Visit us at Exhibition Booth 22 @ECFSConference to see a

Tweet to @cysfibrosisdata

Cystic fibrosis data

This website consolidates published statistics from cystic fibrosis (CF) patient registries and aims to encourage development of international CF data.

Patient registries, often called data registries, are the most reliable source of statistical information about a low-prevalence disease. Because of this, cystic fibrosis patient registries have become well established in more than a dozen countries around the world. They regularly publish information to describe the demographics of CF and to summarise the clinical status, co-morbidity, therapy, medical treatment and survival of persons with CF.

Cystic fibrosis care is normally delivered through specialist medical care centres, and extends throughout a patient's lifetime. Good levels of ascertainment can be achieved by data collection through such centres. Because reliable data can be collected, analyses of CF registry data have been increasingly prominent in international CF conferences, such as annual North American and European Cystic Fibrosis Conferences, and are contributing to a growing body of literature. A strong focus on patient outcomes and benchmarking has become evident in conference papers and published articles, making patient registries an integral part of the development of care processes for persons with CF.

The name 'Cystic Fibrosis Data Network' reflects an aspiration to have CF registry managers and other interested persons working together to improve and harmonise CF data for international use. As examination of the national reports will show, there is still much to be done to achieve genuine international comparability. This website aims to provide a resource and encouragement towards that objective. For more information see [About the Network](#).



Il nome "Cystic Fibrosis Data Network", a detta degli organizzatori del sito, riflette l'aspirazione ad avere persone interessate che lavorano insieme per migliorare e armonizzare i dati CF per uso internazionale. Poiché l'esame dei report dei singoli registri nazionali mostra che c'è ancora molto da fare per realizzare una vera comparabilità internazionale, questo sito si propone di fornire una risorsa e un incoraggiamento verso tale obiettivo.

<http://www.mdlinx.com/pulmonology/news.cfm/185/cystic-fibrosis>

MDLinx
5 minutes to stay current
Pulmonology

Top Read Articles of 2013

UPDATED Daily Quality Healthcare Jobs from MDLinx Career Center
The highest paying physician jobs [View jobs](#)

Home | Your Messages (1) | Smartest Doc | [Physician Jobs \(336\)](#) | [Clinical Trials](#) | [More](#) | [Other Specialty](#) |

Pulmonology - Cystic Fibrosis News & Articles

Are you looking to stay current with all of the latest Pulmonology news articles and research? Look no further! MDLinx Pulmonology medical editors extensively research respiratory medical journals to find the most beneficial Pulmonology clinical literature. Topics range from: Pediatric Pulmonology, Sleep Disorders, Asthma, COPD, Cystic Fibrosis and much more. In a matter of minutes, Pulmonologists and their staff can stay up to date with the most current published information.

On this page, you'll also find MDLinx exclusive content, including monthly highlights from our physician editor, D. Scott Cunningham, MD, PhD. We also feature clinical pearls from our Internal Medicine Physician Review. You can also get the latest updates on salary information, search available Pulmonology jobs, view upcoming Pulmonology and CME conferences and earn some extra cash by participating in Market Research opportunities.

Not yet an MDLinx.com Member??? Sign up now to gain access to MDLinx exclusive content, email alerts that keep you current on the latest medical news, research, and clinical articles on the topics of your choice, special communications and offers from MDLinx and our sponsors. Plus, you can now post your CV to the MDLinx Career Center to be viewed top medical recruiters who will help you find your next dream job.

Your Unread Messages in Pulmonology [See All >>](#)

Messages include industry-sponsored communications and special communications from MDLinx

Honoraria Opportunity
Market Research
Coordinator, MDLinx
Market Research
[R NUMBER]- Studio Online
Retribuito Nutrizione parenterale - 20
minuti, €25

Articles [Latest \(3\)](#) [Full Text Articles \(79\)](#) [Top Read since last login](#) [Focus on Occupational Diseases](#)

Ranked, sorted, and summarized by MDLinx editors from the latest literature

Topics:

- 1 Invasive mechanical ventilation in patients with fibrosing interstitial pneumonia
The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, August 30, 2013 **Clinical Article**
- 2 Pulmonary emphysema in cystic fibrosis detected by densitometry on chest multidetector computed tomography PLOS ONE, August 30, 2013 **Clinical Article**
- 3 IP-10 Is a potential biomarker of cystic fibrosis acute pulmonary exacerbations
PLOS ONE, August 30, 2013 **Clinical Article**

Prior Articles

- 4 Chronic rhinovirus infection in an adult with cystic fibrosis
Journal of Clinical Microbiology, August 29, 2013 **Clinical Article**
- 5 Comparison of MALDI-TOF mass spectrometry platforms for the identification of gram negative rods from cystic fibrosis patients Journal of Clinical Microbiology, August 29, 2013 **Clinical Article**

50 available pages [First](#) [Previous](#) [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [8](#) [9](#) [10](#) [Next](#) [Last](#)

Hello, Dr. Salvatore
[My Account](#) | [Logout](#)

Updated Daily
Quality Healthcare Jobs from MDLinx Career Center
The highest paying jobs are here
[View jobs](#)

Stay current - Media Tool
[Newsletter](#) [RSS](#) [Follow Us](#) [Facebook](#)

Search the latest Pulmonology Jobs @MDLinx Career Center
[View the full listing of physician jobs](#)

Test your knowledge. Find out your rank.

MDLinx è un sito di “medical news and information” su varie specialità mediche e chirurgiche e all’interno di queste varie sottospecialità. Tra queste, all’interno della Pneumologia c’è una sezione dedicata alla Fibrosi Cistica. Il sito, cui bisogna iscriversi gratuitamente, invia sulla casella e-mail gli articoli più recenti ritenuti utili ed interessanti da parte di editori e lettori.



INGEGNERIA CELLULARE E TESSUTALE: I PRODROMI LETTERARI E IL FUTURO

Nell'estate del 1816 un gruppo di poeti e letterati si riunisce nella villa del già celebre Lord Byron sulle rive del lago di Ginevra. Fanno parte di questo gruppo il poeta Percy Bysshe Shelley (l'autore del *Prometeo liberato*) ed il medico John Polidori. Spinto dalla noia e dalla suggestione nata dalla lettura di alcuni volumi di storie sui fantasmi, Byron propose a tutti i convenuti di comporre ciascuno un racconto che fosse il più terrificante possibile. Alcuni dei racconti rimarranno incompiuti, come il *Mazeppa* di Byron e il *Vampiro* di Polidori, quest'ultimo l'antesignano del *Dracula* di Bram Stoker (anche lui laureato in Medicina ad Edinburgo). Durante una notte insonne, Mary Wollstonecraft Godwin, che poco più tardi avrebbe sposato Shelley, ha l'idea del *Frankenstein*, un romanzo d'orrore (poi pubblicato nel 1818) che avrebbe pescato nelle più recondite pieghe dell'anima, esprimendo così la tentazione sempiterna dell'uomo di essere il "secondo creatore". Circa ottant'anni dopo viene scritto *Lo strano caso del dottor Jekyll e del signor Hyde* da Robert Louis Stevenson. Se Frankenstein è la creazione di un nuovo essere, il brutto Hyde è lo stesso uomo sotto sembianze bestiali, ma sempre è il lato nero della personalità umana ad emergere. In effetti, la condizione umana di Frankenstein risiede in quella del Mostro, e quella del Mostro in Frankenstein, ricadendo nella condizione di doppio Jekyll/Hyde. È lo stesso Frankenstein che afferma:

«L'essere che avevo spinto tra gli uomini, [...] mi appariva ora quasi come il mio vampiro personale, lo spirito liberato dalla tomba per me e obbligato a distruggere tutto quanto avevo di più caro.» (M. Shelley, *Frankenstein*, Milano, Mondadori, 1994, p. 93)

Muriel Spark ha individuato nel *Frankenstein* il confluire di due menti che influenzarono Mary Shelley nella scrittura del suo primo romanzo, ovvero quella del padre Godwin - che rappresentava l'empirismo scientifico del secolo precedente - e quella del poeta Coleridge (di cui ella ammirava *La Ballata del vecchio marinaio*) - che incarnava la risposta immaginifica ottocentesca all'incipiente sviluppo di stampo scientifico (in M. Shelley, op. cit., p. XI). Eppure nella sua visione notturna, Mary Shelley era condizionata da un altro tipo d'incubo. Il pittore visionario svizzero Henry Füssli ha influenzato gli intellettuali a cavallo tra Settecento e Ottocento. Un quadro, in particolare, l'*Incubo* (del 1781) fa parte della memoria degli artisti contemporanei di Füssli, tra cui la madre di Mary, una femminista *ante litteram*.

La fanciulla dormiente è tormentata dall'incubo che siede sopra di lei in forma di coboldo. Tra le cortine appare la testa di una giumenta spettrale: la *night mare*, su cui, secondo la tradizione popolare inglese, l'incubo cavalca nella notte. La posa della donna si ritrova in quella di Elizabeth, sposa



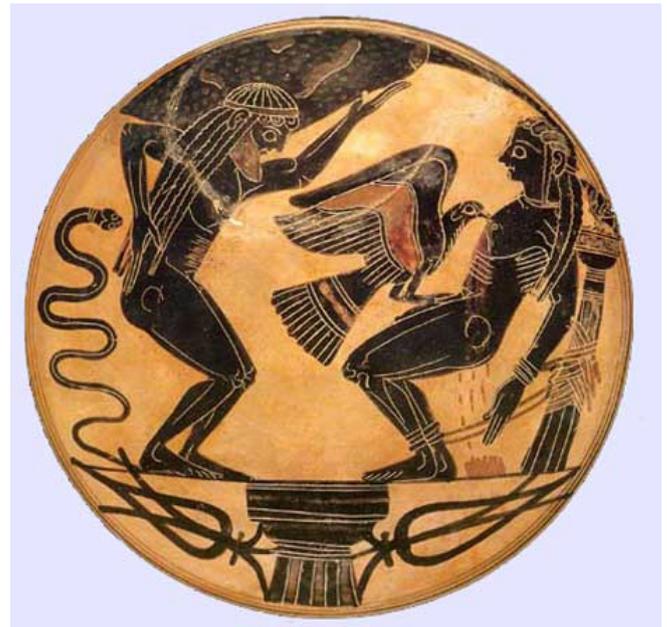
novella di Victor Frankenstein, dopo che il Mostro l'ha uccisa brutalmente: «Era lì, senza vita, senz'anima, gettata di traverso sul letto, la testa che pendeva dalla sponda e i lineamenti pallidi e alterati seminascoati dai capelli» (M. Shelley, op. cit., p. 239). Un quadro che materializza quel pessimismo etico che percorreva la cultura illuminista alla stessa velocità con cui avanzava la fiducia nel progresso e nella possibilità di riscattare l'umanità dalle sue brutture e lo fa proponendo le zone d'ombra della nostra psiche. Del resto il *Frankenstein* fa capire che l'uomo non è pronto, allo scorcio dell'inizio del XIX secolo, per le innovazioni tecnologiche che incidono sul suo corpo oppure producono nuovi "corpi" che poi noi chiameremo "automi". Nella risposta di Mary Shelley proprio ad una lettera entusiasta di Füssli sul *Frankenstein*, si può leggere: «Sono nata da una donna che è morta mettendomi alla luce. Quando me lo dissero ero già in grado di chiedermi: perché la scienza moderna permette alle donne di morire di parto? perché gli scienziati della medicina e del corpo umano non dedicano più attenzione a quell'avvenimento estremo che è la nascita? [...] E poi, il problema della nascita dei mostri. Fin dal medioevo li hanno confinati ai margini della società civile, cacciati su isole selvagge, in luoghi inaccessibili, perché non si mostrassero a occhi "normali"... Quando è morta la mia prima figlia ho vissuto tutta l'impotenza di una madre di fronte al mistero della morte. [...] Poi ho sognato che, grazie alle mie arti d'amore, lei sopravvivesse - un sogno folle, veramente prometeico. (Così farà il mio Frankenstein cercando, dalla materia morta e putrescente, di resuscitare una cellula viva). [...] Frankenstein nasce da tutto questo e da un incubo in una notte di tempesta: non a caso l'ho voluto inviare a voi, Maestro, che nelle mani avete la forza delle tenebre. Ho partorito il mio incubo come quella donna che nel vostro capolavoro tiene in grembo un

mostro. Detesto e temo gli scienziati che vanno contro natura (ricordate l'antica leggenda del Golem?). Per questo ho paura del futuro, ho presentimenti terribili. Tutto muta a questo mondo, e muterà anche la struttura del cervello umano e con essa i pensieri, le filosofie e quindi anche i sogni» (Lettera del 15 Maggio 1819, in L. Frisa e M. Ercolani, *Nodi del cuore*, con una nota di F. Rella, Greco&Greco Editori, Milano, 1999, 2012, pp. 67-68).

Frankenstein è il prodotto antesignano dell'ingegneria tessutale, provenendo dalla giustapposizione di diversi pezzi di cadaveri che finiscono per comporre un essere spaventoso, ridestato dalle correnti galvaniche, ma mosso da un cuore mite. Il Mostro è un novello Adamo, creato per giustapposizione, ma comunque neo-nato ed in tale stato – Shelley ci dice – è in una condizione primordiale, del buon selvaggio di memoria rousseauiana, ovvero buono, poi corrotto dalla società umana. L'uomo non può convivere con tale scempio (creato proprio da lui) e quindi Frankenstein e il Mostro soccomberanno al proprio ripudio ed all'ignoranza del volgo. È interessante che M. Spark abbia individuato nella creazione del Mostro la disintegrazione della personalità di Frankenstein, per cui «è l'incarnazione di emozione e immaginazione, meno l'intelletto» (in M. Shelley, op. cit., p. XVIII), intelletto che si è trasferito nel Mostro. Il romanzo di Shelley è il racconto di come Frankenstein cerchi di raggiungere il Mostro per riappropriarsi della sua parte razionale. Dal questo romanzo, che si discosta dal filone gotico vero e proprio alla Horace Walpole, emergeranno tutti i romanzi scientifici di H.G. Wells e M.P. Shiel, segno che un valico intellettuale è stato superato. La conoscenza scientifica di Mary – sebbene sotto forma gotica od onirica – è servita al concepimento di un ibrido che anticipa di due secoli il tentativo di creare nuova vita da elementi non più o non ancora funzionali. La sua “scientificità” si rileva ad esempio dal brano in cui descrive i primi tentativi: «Chi potrà mai conoscere gli orrori delle mie fatiche segrete, quando m'immergevo nell'umidità profana della fossa, o torturavo l'animale vivo per dare vita all'argilla inerte? [...] Raccoglievo ossa dagli ossari e turbavo, con dita profane, i tremendi segreti della struttura umana.» (M. Shelley, op. cit. pp. 65-66).

Mary Shelley è inoltre naturalmente influenzata dal futuro marito, il poeta del *Prometeo liberato*. Il titolo completo del romanzo di Mary infatti è *Frankenstein, ossia il Moderno Prometeo*. Prometeo (“colui che conosce prima”) ed Epimeteo (“colui che conosce dopo”) sono due Titani che hanno una fortissima relazione con il genere umano, appena creato proprio da Prometeo. Quest'ultimo è il dio civilizzatore che fa conoscere molte cose agli uomini, tra cui il fuoco. Ma dopo un inganno ordito da Prometeo a danno degli déi, Zeus sottrae il fuoco agli uomini, punizione che Prometeo non ritiene giusta, per cui con un altro inganno lo riporta agli uomini. Al gesto di Prometeo, Zeus contrappone una punizione esemplare: legato Prometeo al Caucaso gli invia un'aquila ogni giorno che gli rode il fegato, organo che si rigenererà ogni notte. Quindi gli antichi greci sapevano delle possibilità rigenerative del fegato e, mettiamo, non del cuore o del cervello. C'è da dire anche che un'altra motivazione potrebbe essere la seguente: essi pensavano che una delle facoltà intellettuali più importanti, l'intelligenza, risiedesse nel fegato. «Quindi Prometeo, l'“uomo che capisce prima”, viene punito proprio con il divoramento continuo di un luogo anatomico che, simbolicamente, costituisce la sede della sua intelligenza che

“anticipa” gli eventi. Come si vede, le astute scaramucce tra il metieta Zeus e il Titano che capisce prima degli altri, hanno un finale profondamente drammatico. Prometeo si è trasformato in un martire dello strapotere divino, un “apostolo” del progresso e del benessere dell'umanità che soccombe sotto la violenza e l'arbitrio di chi non vuole che gli uomini abbiano un futuro migliore. I greci, soprattutto i poeti tragici, Prometeo se lo rappresentavano proprio così, e anzi, per accrescere questo senso di ingiustizia che promana dalla sua figura – l'eroe filantropo perseguitato da chi odia il progresso e il benessere degli uomini – gli attribuiranno anche tutte le altre grandi scoperte della cultura umana, dalla agricoltura alla navigazione. Oggi probabilmente Prometeo sarebbe un sostenitore della ricerca sulle cellule staminali, un apostolo del piccolo credito o del commercio equo e solidale» (M. Bettini, *C'era una volta il mito*, Palermo, Sellerio Editore, 2007, p.52). Del resto, a dimostrazione di questo ruolo “conservatore” di Zeus, in un vaso Kylix (una coppa di vino in ceramica) laconico del 560-550 a.C., trovato a Cerveteri, Prometeo è raffigurato insieme ad Atlas, un altro fratello di Prometeo, il quale è uno dei perdenti della Titanomachia, ovvero la lotta tra Zeus e i suoi sostenitori (tra cui Prometeo) ed i Titani schierati con Kronos, padre di Zeus. Atlas, il condottiero degli eserciti titanici, è condannato da Zeus a reggere il peso del mondo sulle spalle.



Il dettato del Frankenstein verrà ripreso sotto altre future forme nella tentativo di terapia con tessuti ingegnerizzati in vitro e poi immessi nel corpo umano per tamponare le falle o le disfunzioni legate a patologie genetiche o acquisite. Che direbbe Mary Shelley se oggi venisse a sapere che una cura per alcune malattie viene ottenuta mediante trapianti di organi da cadaveri?

Nel novero delle trasformazioni dell'essere umano “immaginato” da scrittori, non possiamo dimenticare quelle proposte da Herbert George Wells ne *L'isola del dottor Moreau* del 1896. Il protagonista del romanzo viene salvato da morte certa per naufragio da una strana combriccola che lo porta con sé su di un'isola che non avrebbe mai voluto conoscere e che lo marchierà per tutta la vita. È l'isola dello scienziato che, respinto dai suoi colleghi per le ricerche di

punta che stava conducendo con le trasfusioni, si rifugia colà per approfondire ed estendere i primi risultati – a dire il vero portandoli alle loro estreme conseguenze. L'avvicinamento all'isola della sofferenza (e della morte) avviene in un modo che ci ricorda da vicino *L'isola dei morti* di Böcklin. Insieme al suo salvatore, Montgomery, ed a un misterioso uomo dai capelli bianchi – il dottor Moreau –, sulla nave ci sono altri tre individui che provocano ripulsa nel protagonista: «Il mio sguardo si spostò da lui a tre uomini che formavano quello strano equipaggio. Non ne vedevo che i volti, pure in essi vi era qualcosa, non sapevo che cosa, che suscitava in me uno strano senso di disgusto. [...] Mi sembravano uomini di colore, ma tutto il corpo era bizzarramente fasciato in una specie di stoffa bianca, sottile e sudicia, giù giù fino alle dita dei piedi. [...] Da sotto il turbante spuntavano i loro volti maligni, con le mascelle inferiori sporgenti e gli occhi sfavillanti. Avevano capelli neri, irti come crini di cavallo e, da seduti, pareva superassero in statura qualunque razza umana ch'io avessi visto. [...] Mentre li guardavo, essi incontrarono i miei occhi ed allora [...] rivolsi la mia attenzione all'isola cui ci stavamo accostando. Era bassa e coperta da una fitta vegetazione, costituita soprattutto da palme, di una specie per me nuova. [...] La sabbia della spiaggia era di un colore grigio fosco, la riva saliva rapidamente fino a una cresta, a forse venti o venticinque metri sul livello del mare...» (H.G. Wells, *L'isola del dottor Moreau*, in *Aventure di fantascienza*, Milano, Ugo Mursia Editore, 1966, p. 304).



Inizia così la discesa all'inferno dell'uomo in bestia e della bestia in uomo, senza porre limiti etici alla trasformazione ma che affascina per l'anticipazione della visione, visto che si è pensato di usare tessuti animali (soprattutto da suini) nei trapianti. Comunque già dal Seicento si era proposto di trasfondere sangue a scopo terapeutico, grazie alla "scoperta" della circolazione del sangue da parte di William Harvey nel 1616, pratica che divenne finalmente accessibile per salvare vite umane solo con la scoperta dei gruppi sanguigni da parte di Kurt Landsteiner (1868-1943), risultati che dovevano essere sicuramente noti a H. G. Wells.

Nel corso del romanzo il dottor Moreau spiega così al naufrago il suo progetto di umanizzare gli animali («un trionfo della vivisezione») per cui è stato allontanato da Londra: «Lei saprà di quella banale operazione chirurgica cui si ricorre nei casi di incidente al naso. Si stacca una striscia di pelle dalla fronte, la si ripiega giù sul naso, e qui essa attecchisce. È, insomma, una specie di innesto di un lembo di pelle di un essere vivente sul suo stesso corpo. È anche possibile trapiantare da un

essere all'altro una parte tolta da poco; è il caso, per esempio, dei denti. Il trapianto di pelle e di ossa viene fatto per facilitare la cicatrizzazione. Il chirurgo applica in mezzo alla ferita lembi di pelle tolta a un altro animale, o frammenti di ossa di una vittima uccisa da poco. Forse ne avrà sentito parlare, una cresta di gallo ha attecchito sul collo di un toro. E pensi ai topi rinoceronti degli zuavi algerini, mostri artificiali, creati innestando sul muso di un normale topo un pezzo della sua stessa coda. [...] Gli esseri che lei ha visto sono animali trasformati grazie all'opera del bisturi. A questo ho dedicato tutta la mia vita: allo studio della plasticità delle forme viventi. [...]». E, incredibilmente: «Non è solo la forma esteriore di un animale ch'io posso mutare. Anche la fisiologia, il ritmo chimico della creatura possono subire una trasformazione destinata a durare. Lei sarà certo al corrente del fenomeno della vaccinazione e di altri sistemi di inoculazione di materie morte e viventi. Un'operazione del genere è la trasfusione del sangue; da lì ho cominciato le mie ricerche. Ma tutti questi sono casi comuni. Meno conosciute, e probabilmente di portata maggiore, erano le operazioni di quei chirurghi medioevali che creavano nani, storpi o fenomeni da baraccone: qualche traccia di quell'arte rimane ancora nel trattamento che subiscono i giovani saltimbanchi o contorsionisti nei primi anni di vita.» Eppure, lo sbalordimento di Pendrick, il naufrago, non si arresta in quanto chiede come mai quegli animali parlino. «Confermò e mi spiegò che le possibilità della vivisezione non si arrestano alle sole metamorfosi fisiche. Un maiale può essere educato. La struttura della mente è ancora meno limitata di quella del corpo. La scienza dell'ipnotismo, ora in pieno sviluppo, ci mostra la possibilità di sostituire agli antichi istinti radicati nuovi impulsi, mutando o cambiando le idee fisse ereditarie» (H.G. Wells, *op. cit.*, pp. 334-335). La parabola dello scienziato è però destinata a concludersi malamente, portandolo alla morte per la natura bestiale delle sue creature, che ricompare giorno dopo giorno. L'uomo non può innalzarsi al di sopra di certe leggi, soprattutto morali, sembra essere il messaggio di Wells. Con ben altro piglio satirico, ma con lo stesso risultato finale, Michail Bulgakov – anch'egli laureatosi in medicina - tratterà la trasformazione del cane Pallino nel signor Pallini durante la Rivoluzione d'Ottobre, in un racconto del 1928. In seguito al trapianto di ghiandole seminali e dell'ipofisi di un suonatore di balalaika e frequentatore di osterie, nonché farabutto, appena deceduto, nel cane randagio accalappiato per l'esperimento, il prof. Preobrazenskij "crea" un uomo «basso, di sgradevole aspetto, con le gambe incrociate. Sul capo gli crescevano ciuffi di ispidi capelli simili a cespugli su un terreno appena disboscato, e la faccia faceva pensare ad un campo incolto, coperta come era da una peluria intonsa» (M. Bulgakov, *Cuore di cane*, Roma, Newton Compton editori, 1992, pp. 60-61). L'uomo è dotato di linguaggio, basato prevalentemente sul turpiloquio, ed infine riesce anche ad impiegarsi come direttore della Sottosezione Accalappiamento del comune di Mosca per ripulire la città dagli animali randagi (soprattutto gatti!). Dopo vari inutili tentativi di riportare l'individuo alla "ragione" (si dà a un certo punto anche al bere), il prof. ed il suo assistente rifanno l'operazione ma innestando questa volta gli organi canini conservati per l'occasione. L'uomo regredisce al suo stato iniziale, con buona pace dei rivoluzionari che lo avevano anche aiutato a fornirsi dei documenti attestanti la sua "identità".

Distillata dai prodromi letterari di Mary Shelley e di Herbert G. Wells (con un continuo travaso di idee, visto

che entrambi il Frankenstein e l'Isola del dottor Moreau si fondano su esperienze scientifiche seppure iniziali) nasce a cavallo dei secoli XX e XXI il concetto di medicina rigenerativa, avente come scopo quello di sostituire con cellule dello stesso tipo il tessuto danneggiato o modificato dal processo dell'invecchiamento, con l'obiettivo di ripristinare la funzionalità di questi organi/tessuti. La medicina rigenerativa rappresenta un nuovo approccio terapeutico finalizzato alla rigenerazione biologica del tessuto anziché alla sua sostituzione. Una delle modalità con cui si essa si attua è attraverso l'uso delle cellule staminali, di appropriati fattori di crescita e di "scaffold" (strutture di sostegno che mantengono la vitalità e l'organizzazione spaziale delle cellule staminali nonché delle strutture tissutali da esse derivanti, una volta reintrodotte nel tessuto o nell'organo). L'utilizzo di cellule staminali autologhe, scevre da rischi di rigetto, rappresenterebbe la strategia ottimale. In tale contesto, le cellule staminali pluripotenti indotte (Ips) sono lo strumento più potente a disposizione del mondo biomedico, la cui creazione ha portato il premio Nobel per la Medicina nel 2012 al britannico John Gurdon e al giapponese Shinya Yamanaka, i quali hanno fatto in modo che una cellula può tornare "bambina" e immatura anche quando è ormai adulta e specializzata per essere una cellula della pelle o del cervello. Si pensi alla possibilità di prelevare cellule da persone colpite da fibrosi cistica e di utilizzarle come un laboratorio unico per studiare da vicino la malattia, per esempio la risposta ai modificatori e correttori, farmaci che stanno rivoluzionando la cura verso sempre più una medicina personalizzata (si veda A.P. Wong et al., Directed differentiation of human pluripotent stem cells into mature airway epithelia expressing functional CFTR protein, *Nature Biotechnology* 2012; vol. 30, pp. 876-882). Intanto i ricercatori hanno ottenuto dei mini-fegati funzionali di circa 4 mm a partire da Ips e che trapiantati nell'addome di un topo hanno diminuito la mortalità dovuta a insufficienza epatica (T. Takebe et al., Vasculized and functional human liver from ani PSC-derived organ bud transplant, *Nature* 2013; vol. 499, pp. 481-484), preparando per la prima volta una struttura organoide solida che potrà essere usata in futuro per trapianti di fegato, anche se ci vorranno ancora molti anni prima della realizzazione di questo importante risultato. Ma non ci si accontenta più di iniettare cellule staminali e loro derivati nei modelli sperimentali; oggi una nuova frontiera consiste nell'Ingegneria tissutale mediante "bioprinting", che combina materiali naturali e sintetici con cellule specifiche per costruire o "stampare" strutture tridimensionali che supportino le cellule mentre danno vita a tessuti. Mediante tecniche di Information Technology, un modello computerizzato di organo viene realizzato mediante scan TC e altri tool di imaging. Il modello guida la "bioprinter" a stampare (cioè depositare) strato dopo strato le cellule e il materiale che le supporta (collagene o polimeri biodegradabili): il risultato è una struttura d'organo 3D che viene incubata e che si "auto-organizza" e che un giorno si spera di impiantare in un paziente. Ad oggi sono state "stampate" varie parti del corpo umano: orecchie, valvole cardiache, ossa, menischi, vasi sanguigni e pelle (*Popular Science*, August 2013; vol. 283, pp. 46-53). In effetti, vesciche autologhe create seminando e crescendo insieme cellule uroteliali e muscolari ottenute da biopsie vescicali e usate in trapianti in bambini con

meningocele (A. Atala et al., Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty, *Lancet* 2006; vol. 367, pp. 1241-1246), ora vengono ulteriormente raffinate mediante il "bioprinting" 3D.

Chissà se i robot umanoidi descritti da Philip K. Dick in *Ma gli androidi sognano pecore elettriche?* (Roma, Fanucci editore, 2012) sono stati creati mediante il "bioprinting". I primi modelli descritti nel romanzo (da cui è tratto il film noir fantascientifico *Blade Runner*) servono per aiutare l'uomo nelle faccende di casa o sulle colonie nel sistema solare, e quindi non hanno nessun barlume di coscienza, ma gli ultimi modelli, con cui ha che fare il protagonista "cacciatore di taglie" sono più sofisticati e difficilmente vengono distinti dagli umani (mediante un test basato sull'empatia, mancante del tutto negli androidi). Che l'ingegneria tessutale sia riuscita (o riuscirà) infine anche a creare un cervello simile a quello umano, o comunque difficilmente distinguibile da esso? Comunque spiazzante – o saggia – è la dichiarazione che Dick fa in un saggio del 1976 "Uomo, androide e macchina" pubblicato in Italia dalla Feltrinelli nel volume di saggi *Mutazioni* (citato in P.K. Dick, op. cit. p. 14) in cui una riflessione apparentemente da "fantascienza" si rivela molto aderente a ciò che l'uomo è in tutte le epoche:

«Nell'universo esistono cose gelide e crudeli, a cui io ho dato il nome di 'macchine'. Il loro comportamento mi spaventa, soprattutto quando imita così bene quello umano da produrre in me la sgradevole sensazione che stiano cercando di farsi passare per umane pur non essendolo. In questo caso le chiamo 'androidi'... Mi riferisco a una cosa prodotta per ingannarci in modo crudele, spacciandosi con successo per un nostro simile. Che ciò avvenga in un laboratorio o meno per me non ha molta importanza: l'intero universo è una sorta di enorme laboratorio, da cui provengono scaltre e crudeli entità, che ci sorridono tenendoci la mano. Ma la loro stretta è quella della morte, e il loro sorriso è di un gelo tombale».

Dal 1968, anno di creazione del romanzo, P.K. Dick ci dice di stare attenti alla deriva scienziata che potrà produrre dei novelli Mostri/Frankenstein o le belve umanizzate del dottor Moreau. Altrimenti, Zeus ci potrebbe punire per la nostra *hýbris*.

Massimo Conese

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia
(m.conese@unifg.it)



Pupi Avati: la memoria e la nostalgia nei film e nella vita

Una sera di inizio estate ho rivisto il film di Pupi Avati “Una sconfinata giovinezza” del 2010. Non è una pellicola facile. Già parlare di Alzheimer, trovare spiegazione al dolore, descrivere l’impatto che questa malattia ha sui singoli e sul loro ambiente familiare è difficile. Dare una lettura cinematografica, un’interpretazione e un senso artistico a questo tema è impresa coraggiosa, per la quale ho l’impressione che Pupi Avati abbia dovuto utilizzare come traccia la sua storia, attingendo a tutta la sua elaborazione sulla vita ed i sentimenti, per non perdersi. L’amore di Lino (Fabrizio Bentivoglio) e Chicca (Francesca Neri) come sintesi dell’amore adulto, la memoria e la nostalgia che nascono sulle colline emiliane, sono elementi in cui sono leggibili tutti i tratti della sua poesia cinematografica. Questo film non è poi stato accettato al Festival di Venezia, perché il tema non è stato ritenuto interessante per il grande pubblico. Io trovo invece che la nostalgia ed il sogno riescano a trasformare nel film il dolore e la sofferenza in dolcezza, perché così succede anche nella vita reale. La perdita delle capacità cognitive e delle più elementari competenze operative non cancellano del tutto né la memoria, né la nostalgia, che spesso è possibile leggere nelle lacrime e nello sguardo smarrito degli ammalati. Passaggio, tramite sottile a quella “sconfinata giovinezza” in grado di assorbire e trasfigurare la sofferenza e di dare un senso anche alla vita che si perde, come nel film seguendo le tracce dei ricordi. Così dopo il film ho riletto anche “Pupi Avati – sotto le stelle di un film” del 2008 – Edit. Il Margine, ed il più recente “La grande invenzione” autobiografia di Pupi Avati, Edit. Rizzoli. Poi gli ho telefonato ed è nata così questa intervista. Le sue risposte sono diventate racconto e squarci sulla vita di un maestro della cinematografia italiana.

Nei suoi libri lei ricorda spesso le favole “contadine” che le sue zie raccontavano nel periodo a Sasso Marconi ed ha scritto che i suoi film “di genere horror ... la casa delle finestre che ridono, Zender ed altri, li ha fatti con l’obiettivo di spaventare e basta. E’ stato un rassettare me stesso nei riguardi del mezzo, vedere se ero capace di produrre emozioni primarie. Niente di più.” Ma poi ha scritto anche: “la paura produce un ampliamento dell’immaginazione, mentre tutte quelle forme pedagogiche che inducono solo rassicurazione e che evitano al bambino lo spavento, lo indeboliscono sul piano della fantasia e della concentrazione ...”

Credo che aver vissuto e conosciuto il buio della campagna, le camere da letto e il buio di allora che poteva farti immaginare qualunque dimensione, perché nel buio non sai, né in quale contesto sei, né là grandezza del luogo. In quel buio noi entravamo con i riverberi e le risonanze di favole, che senza intenti moralistici, lontane anni luce da Esopo o dai fratelli Grimm, erano però finalizzate a spaventarci, per tenerci buoni... ecco quella paura lì era però fortemente stimolante nell’evocazione di immagini e suggestioni. Era qualcosa che aveva a che fare con l’orrore, il gotico, il mondo che in qualche modo mi ha poi indotto a pensare, che il cinema potesse restituirlo, potesse ampliare quella realtà. Ho anche scritto che nessuno è così presente a se stesso, ha una concentrazione così totale delle sue potenzialità, come quando è spaventato. In quei momenti noi ampliavamo e riempivamo quel buio di immagini, che non ci erano né suggerite, né imposte. I nostri figli e soprattutto i nostri nipoti sono ora più lenti nell’immaginare, perché l’immaginazione che viene loro propinata, dai centri mondiali dell’immaginazione, ha fatto sì che l’immaginazione individuale perdesse gran parte delle sue potenzialità.





Vorrei chiederle dei protagonisti maschili dei suoi film. Lei scrive: “questi uomini sono portatori di fragilità e di debolezza, ma sono i miei eroi o antieroi, portatori ingenui di una somma capacità di stupefazione, sono indotti ad avere una totale fiducia negli altri e per gli altri a rischiare la vita.” E’ una visione molto positiva, forse troppo per il mondo in cui viviamo...

Ma perché... non vorrei apparire presuntuoso, ma io sono un po’ così. Io credo di assomigliare terribilmente a loro, di aver ricevuto dai miei genitori e di aver trasmesso ai miei figli questo tipo di visione delle cose, di confidenza nei riguardi del mondo, la scelta di confidare soprattutto negli altri, di credere che si deve diffidare di quelli che danno del mondo una visione totalmente atroce e negativa per cui soltanto la diffidenza può preservare la propria identità. Io viaggio molto per raccontare, comunicare e parlare dei miei film e delle cose che scrivo, quindi ho dei contatti frequentissimi con il paese reale, che ha una necessità enorme di essere rassicurato nei riguardi del proprio prossimo, perché viviamo in un mondo in cui tutti diffidano di tutti e la cultura dominante sta nella paura dell’altro. Questa secondo me è la forma peggiore per poter crescere. Se io penso alla mia storia, da venditore di bastoncini di pesce e di surgelati Findus, mi trovo ad aver fatto 45 film. Ma si rende conto che percorso, che viaggio siderale ho fatto nella mia vita... e perché è accaduto tutto questo? perché è accaduto a me? Perché ho confidato negli altri, non perché io fossi il migliore o avessi qualcosa di così singolare o di così straordinario da dire. Credo di essere riuscito in qualche modo a trasmettere una sorta di positività, quella che incontro oggi, stando dall’altra parte della scrivania, quando ricevo i tanti giovani che vengono per proporsi. Ci sono quelli che arrivano già privi di speranza e vengono solo perché si aspettano che io li induca a rinunciare. Poi arriva invece improvvisamente il candore, l’innocenza, l’ingenuità. L’ingenuità diventa l’aspettativa che responsabilizza... perché ti mette nelle mani tutto e a questo è davvero difficile sottrarsi. E’ una complicità che viene a crearsi, perché riconosci te stesso. Ecco, i film che faccio io hanno per protagonisti personaggi che continuano ostinatamente a credere negli altri e io voglio morire continuando a credere, che il mondo sia molto migliore di come lo descrivono.

Mi pare un bel messaggio. Le pongo una domanda sulla sua storia familiare, perché sono stato molto colpito dalla descrizione che lei fa della morte di suo padre, delle sue percezioni di bambino, del legame assolutamente non razionale fra gli avvenimenti e il modo in cui vengono vissuti, come se le cose e le persone fossero legate da percezioni sotterranee e queste fossero poi il modo in cui sentiamo la vita e costruiamo la memoria.

Io nella mia autobiografia sono andato oltre, perché ormai ho 74 anni e benché questo non sia un limite, ho 74 anni di studio della vita. Ho guardato vivere ed ho forse capito meglio cosa è la vita e posso parlarne più e meglio. Vorrei dire della circolarità del tempo e degli anelli che si ricongiungono nella mia vita. Dei momenti topici, quelli più importanti, più significativi, magari vissuti in senso negativo, oppure senza l’attenzione che avrebbero meritato. Poi però per la circolarità del tempo, mi sono trovato a richiudere qualche anello, a reincontrare dopo molti anni persone, con cui avevo avuto qualche problema, in una situazione completamente diversa. La vita è qualcosa di così assolutamente imprevedibile, per cui tutto veramente viene rimesso in discussione. Bisogna averla vissuta per poterne parlare. Come per il matrimonio. Sono sposato da 49 anni con la stessa donna, un’impresa titanica, non facile. Però io sono così felice di essere sposato con lei. Più il tempo passa, più il matrimonio dura e più capisco cosa è il matrimonio e la bellezza che mi regala adesso, che a settantanni non è più, la più bella ragazza di Bologna, ma è parte imprescindibile di me. Ma come si fa parlare di matrimonio, a giudicare il matrimonio, poterlo anche solo definire, se non lo si è vissuto?

Ha scritto degli anni della sua giovinezza, di aver vissuto “guardando gli altri vivere, studiando la vita...” aspetto importante credo per fare film... ma questo aspetto è per me estremamente importante, perché è un tratto che ritrovo spesso nei ragazzi con malattie croniche, che dedicano alla loro malattia molte energie e molto tempo, mentre diventano grandi e cercano di inserirsi nella vita, anche quando manca loro il respiro e continuano a lottare...

Questo è molto commovente e importante, ma certo la mia scuola è quella lì. Soprattutto il grande valore della timidezza, di cui io sono un esaltatore. Pensare che un ragazzo timido avrà dei problemi, perché timido... è sbagliato. Proprio il fatto di essere timido invece lo mette nella condizione di osservare, di guardare, di non essere protagonista, però di incamerare nozioni, dinamiche psicologiche, di assorbire il mondo e portare a casa tutto un bagaglio di esperienze sui comportamenti. A quattordici, quindici anni ero intimidito da tutto, mi sentivo inadeguato a qualunque contesto. Non sa quanto sia riconoscente di aver vissuto un’adolescenza estremamente difficile.

Lei racconta di una cena con la sua famiglia al lume di candela: “Io mi sono fatto un’intera panoramica con gli occhi... be’ è durato un secondo.” Mentre li guardava era già finita “e ho detto a mia moglie: ma non dura più niente, le belle cose non durano più, si bruciano in un secondo. Bisogna saper vivere la nostalgia del presente...” Questa definizione pare a me una sintesi perfetta della sua poetica...

Questa definizione è un’appropriazione indebita. Nella mia vita, la nostalgia è presente molto frequentemente, ma questa definizione la devo a Hermes Pan, un grande coreografo del cinema degli anni d’oro del musical hollywoodiano di Fred Astaire e Ginger Rogers. Lui è stato il coreografo di Fred Astaire, ha fatto con lui 17 film ed è venuto a fare la coreografia del film, “Aiutami a sognare”, nel ferrarese, proprio a Codigoro, con me, Mariangela Melato, Anthony Franciosa, Orazio Orlando... e gli chiesi: come faceva, mentre stava assieme a Fred Astaire, a Ginger Rogers, al loro compositore Gershwin, a tutto quel gruppo di persone talentuose che hanno segnato un’epoca, cosa provava nel momento in cui creavano quei temi, quelle scene, che sarebbero rimaste un modello intramontabile? E lui mi disse, che vivendo nel

presente sentiva come se fosse già nel passato. Io da allora uso questo, come l'unico sistema in grado di non rendere deperibile e fugace un attimo straordinario della vita, per poi poterlo mettere in un file con sopra il cartello "nostalgia del presente". Secondo me in molti momenti della vita può essere utile ripensare di aver vissuto momenti di straordinaria bellezza.

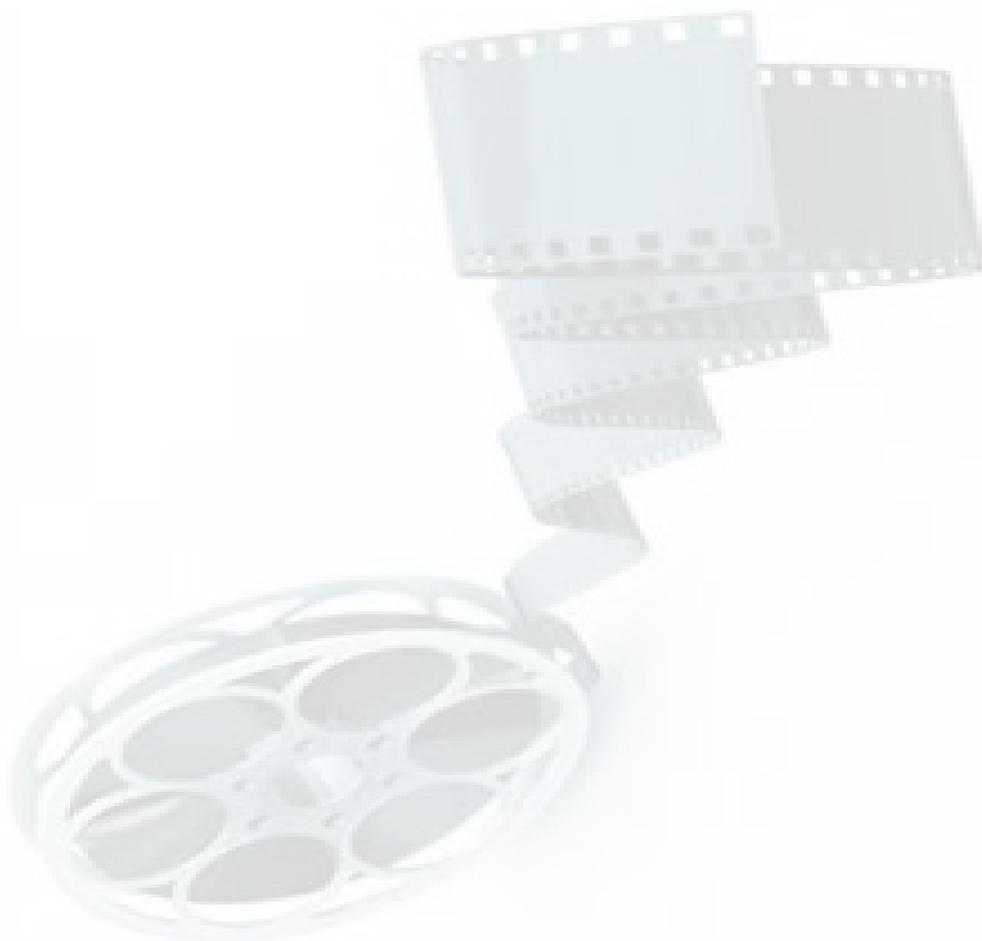
Sull'influenza dei nuovi strumenti di comunicazione, ha scritto dei danni, sul piano dell'omologazione, a cui i ragazzi andrebbero sottratti ed ha scritto: "se vogliamo essere modello ai nostri figli, dovremmo insegnare loro quanto è straordinariamente più affascinante correre mentre gli altri stanno fermi, e fermarci quando tutti corrono. Avere un proprio pensiero, uno sguardo speciale sulla propria vicenda umana."

Quando dico di non obbedire ai mast dei media, così rassicuranti, ma anche così appiattenti, intendo dire, cercare la propria identità,

cercare di mettere se stessi nella propria professione, cercare di dire agli altri chi si è attraverso quello che si fa. Quando io ero sbalottato fra una tentazione e l'altra, mi sono accorto di non avere il talento per diventare un grande musicista, mentre il cinema mi ha riamato con lo stesso amore con cui lo amavo io. Attraverso il cinema riesco a dire chi sono. Ecco questo è un aspetto centrale nella vita di tutti. Si può e si deve capire chi si è attraverso qualunque tipo di strumento, qualunque professione. L'importante è porsi il problema di non andarsene come un numero, ma come un individuo, avendo lasciato detto chi si è. Secondo me la vita ci costringe a questa regola e se viene vissuta così, vale veramente la pena di essere vissuta.

Ermanno Baldo

U.O. di Pediatria e Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Ospedale di Rovereto (Trento)
(ermannobaldo@tin.it)



Vertex creates new possibilities in medicine to improve people's lives.

We work with leading researchers, doctors, public health experts and other collaborators who share our vision for improving the lives of people with serious diseases, their families and society.

Founded in 1989; public since 1991

2,200+ employees worldwide

Five Research and Development Sites

Cambridge, MA, USA (*corporate headquarters*)

San Diego, CA, USA | Coralville, IA, USA | Laval, QC, Canada

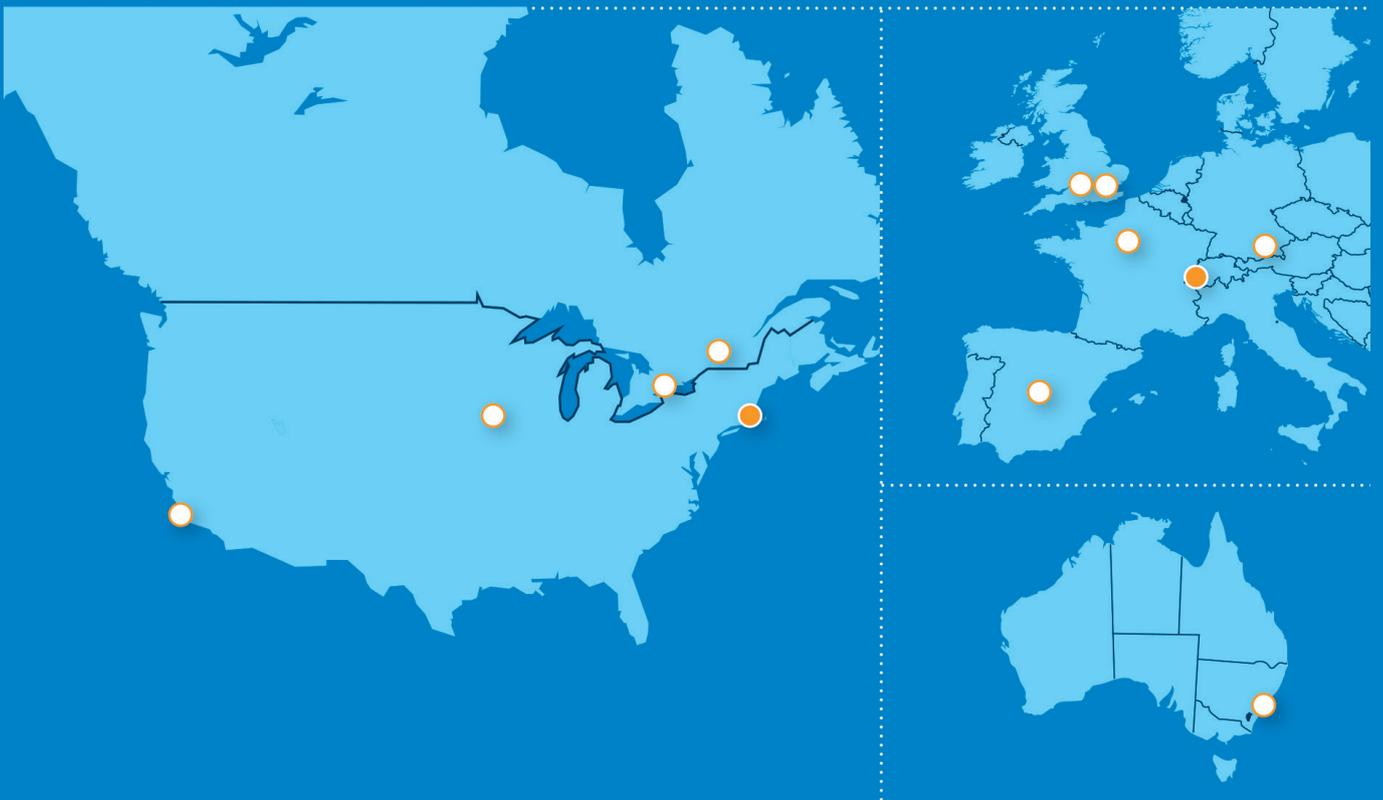
Abingdon, Oxon, UK

Seven Commercial Offices

Eysins, Switzerland (*international headquarters*)

Sydney, Australia | Mississauga, ON, Canada | Paris, France

Munich, Germany | Madrid, Spain | Rickmansworth, Herts, UK



VERTEX and VERTEX triangle logo are trademarks of Vertex Pharmaceuticals Incorporated

INTRODUCING VERTEX



THE SCIENCE *of* POSSIBILITY

