

# Orizzonti

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

# FC



## In questo numero

### Centri a confronto

- *La malattia polmonare in età pediatrica. CRR Fibrosi Cistica di Palermo, Roma OPBG, Verona*

### Bioetica

- *La grammatica della Bioetica: "chiedere/non chiedere". Narrazioni di un medico, un fisioterapista, una paziente, suo marito, la sorella, un'amica, e un volontario*

### Medicina, cultura ed arte

- *Giovanni Segantini, un pittore tra i ghiacci dell'Engadina*

# sommario

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

### **Appunti su Covid-19**

*Roberto Buzzetti*

## **OPINIONI..... Pag. 4**

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

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

*- M.A.Tosca. Possibile ruolo delle manifestazioni allergiche respiratorie nei soggetti con fibrosi cistica*

*- A.Angiolillo. Medicina di genere e fibrosi cistica*

## **CENTRI A CONFRONTO ..... Pag. 7**

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

*- F. Ficili, L. Termini, A. Ferlisi, MA Orlando, G Traverso, L. Serio, V Pavone, M Collura – CRR Fibrosi Cistica di Palermo*

*- G. Paiola, E. Pintani, S. Volpi – CRR Fibrosi Cistica di Verona*

*- F. Majo, E. Montemitro, V. Lucidi – CRR Fibrosi Cistica, OPBG, Roma*

## **SAPER FARE.....Pag. 12**

*A cura di N. Cirilli*

### **Accessi venosi centrali – 3. Corretta esecuzione della medicazione e del lavaggio del catetere venoso centrale**

*MV Di Toppa, CRR Fibrosi Cistica, OPBG, Roma*

## **CASI CLINICI .....Pag. 17**

*A cura di M. Ros*

### **Caso clinico n. 36: Trikafta ad uso ex-compassionevole: continuare a mantenere attiva la lista d'attesa per trapianto polmonare?**

*I. Comello, M. Ros, SS per la Fibrosi Cistica, Treviso*

## **ICONOGRAFIA.....Pag. 19**

*A cura di R. Casciaro*

### **Cisti pancreatiche: da operare?**

*S. Garuti, C. Olcese, CRR Fibrosi Cistica, Genova*

## **BIOETICA .....Pag. 20**

*A cura di P. Funghi*

### **La grammatica della Bioetica: "chiedere/non chiedere"**

*Narrazioni di V. Galici (medico), M. Sanguanini (fisioterapista), Maria (paziente), suo marito, la sorella e l'amica, V. Fortino (volontaria)*

## **NARRAZIONE E MEDICINA.....Pag. 28**

*A cura di S. Dioni*

### **Riflessioni sul Mini-Corso in Medicina Narrativa di Orizzonti FC**

*S. Dioni, CRR Fibrosi Cistica di Parma*



In copertina, *Allegoria nuziale (1757, Ca' Rezzonico, Venezia)* di Giambattista Tiepolo (1696 – 1770)

**CALEIDOSCOPIO.....Pag. 30**

**Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura**

**Preventive inhalation of hypertonic saline in infants – Improved residual fat malabsorption with a novel oral structured lipid supplement**

*S. Costa, CRR Fibrosi Cistica, Messina*

*R. Buzzetti, metodologo, Bergamo*

*I. Esposito, CRR Fibrosi Cistica, Torino*

*V. Lucidi, F. Alghisi, CRR Fibrosi Cistica, OPBG, Roma*

**MEDICINA DELLE EVIDENZE .....Pag. 42**

*A cura di G. Vieni*

**Il Covid incontra la fibrosi cistica**

*G. Vieni, Pediatria, Ravenna*

**LA CAPSULA DEL TEMPO .....Pag. 45**

*A cura di M. Conese*

**Increased extracellular vesicles mediate inflammatory signalling in cystic fibrosis**

*M. Conese, Università di Foggia*

**NOVITÀ DALLA SIFC .....Pag. 48**

**La nascita del nuovo Gruppo Professionale dei Coordinatori di Ricerca**

*A. Bisogno, I. Meneghelli, CRR Fibrosi Cistica di Milano e Verona*

**A un metro da te: pandemia da Covid-19 e mondo FC**

*C. Giust per il Gruppo Professionale Psicologi*

**NOVITÀ DALLA LIFC .....Pag. 50**

**Nell'anno della pandemia LIFC guarda al futuro dei pazienti tra nuove opportunità terapeutiche e nuovi modelli assistenziali**

*Gianna Puppo Fornaro, Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica*

**NOVITÀ DALLA FFC .....Pag. 52**

**XVIII Convention FFC dei Ricercatori in Fibrosi Cistica. L'aggregazione della ricerca ai tempi della pandemia CoVid**

*G. Borgo, Direzione Scientifica, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica*

**CINEFORUM .....Pag. 54**

*A cura di A. Bigalli*

**The elephant man – Regia di David Lynch, USA, 1980**

**The hurt locker – Regia di Kathryn Bigelow, USA, 2008**

**MEDICINA, CULTURA ED ARTE .....Pag. 56**

*A cura di E. Baldo*

**Giovanni Segantini, un pittore tra i ghiacci dell'Engadina**

*A. Tiddia, Trento*

**La poesia e l'opportunità di vedere la vita come altri la vivono...**

*E. Baldo, Rovereto*

**Direttore Editoriale**  
Cesare Braggion

**Comitato editoriale**

Ermanno Baldo

Natalia Cirilli

Massimo Conese

Rosaria Casciaro

Federico Cresta

Silvia Dioni

Paola Iacotucci

Annamaria Macchiaroli

Maria Chiara Russo

Giuseppe Vieni

Mirco Ros



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

**Presidente:** Marco Cipolli

**Consiglio Direttivo:**

Vicepresidente: Francesco Blasi,

Segretario: Claudia Giust

mail: [sifc@sifc.it](mailto:sifc@sifc.it); [segreteria@sifc.it](mailto:segreteria@sifc.it)

Tel. +39 0702082143

**Proprietario della Testata:**

Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

**Direzione, Redazione,**

**Amministrazione:**

Sardinia COCS s.r.l.

Via N. Sauro, 5 -09123 Cagliari

Tel. 0702082143 Fax 0702081558

[sardiniaoccs@tiscali.it](mailto:sardiniaoccs@tiscali.it)

**Progetto grafico e impaginazione**

Alessandro Tosi

[at@alexandrotosi.name](mailto:at@alexandrotosi.name)

**Stampa:**

Tipografia Pesatori s.n.c.,

Via Varalli, 1

20089 Vallembrosia di Rozzano MI,

Tel. 0258011931 Fax 0258011951

**Abbonamento:**

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

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



# EDITORIALE

## APPUNTI SU COVID-19

**C**he altro dire di nuovo su COVID-19? Nel momento in cui scriviamo queste riflessioni (primi di dicembre 2020) abbiamo ascoltato e letto qualsiasi cosa, dal punto di vista virologico, epidemiologico, fisiopatologico, farmacologico, psicologico, sociologico. Resta dunque poco altro da dire e molto da sperare.

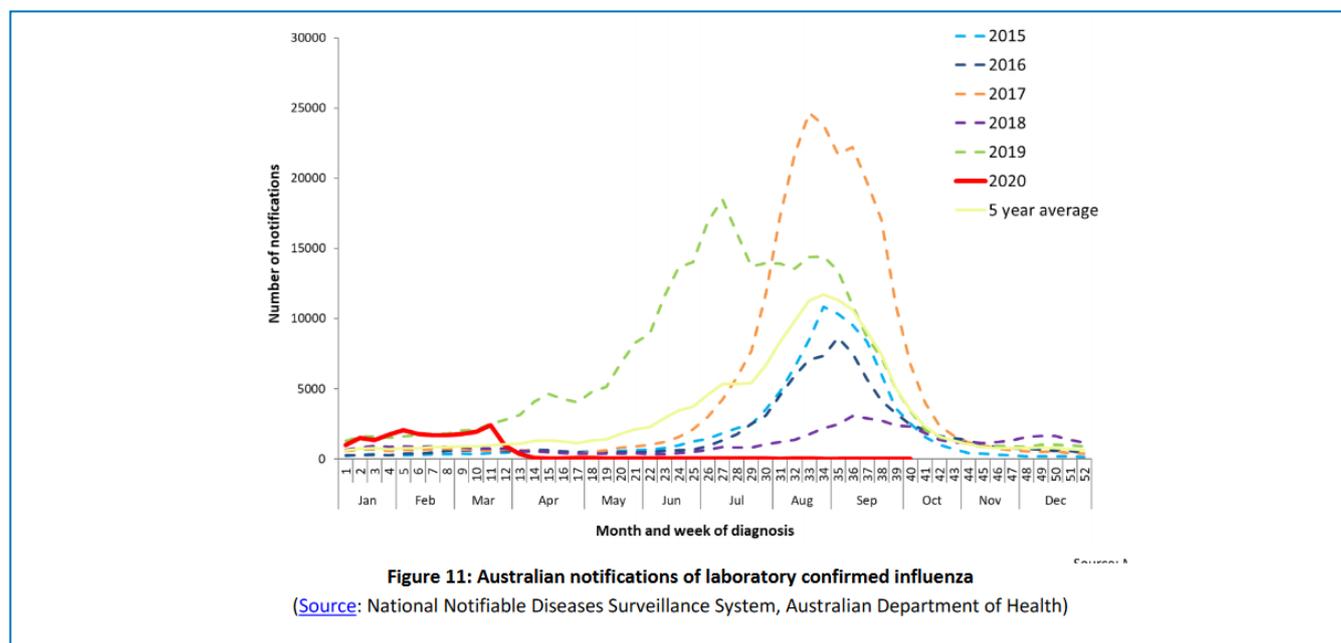
Solo poche brevi note.

Non è la prima volta che l'umanità deve fare i conti con una pandemia. È la prima volta che la cosa avviene in diretta televisiva e web. Questo contribuisce senz'altro a una migliore conoscenza, dà l'illusione della partecipazione "minuto per minuto", e pone anche molti nella condizione di improvvisarsi epidemiologi, facendo inferenze e previsioni con modelli spesso anche ingenui; lascia purtroppo anche lo spazio a una spettacolarizzazione, con notizie gridate, colpi di scena, dibattiti e litigi in diretta anche tra uomini di scienza oltre che tra politici. Ci chiediamo quanto questo contribuisca a informare, educare al senso critico e non piuttosto a fomentare odio e antipatia verso chi non la pensa come noi. Perché a questo abbiamo assistito. Un'altra occasione perduta per la reciproca civilizzazione e per la crescita culturale e scientifica di tutti quanti?

Venendo a noi, alla fibrosi cistica: siamo passati da una prima fase di preoccupazione (il paziente FC rischia di avere gravissime conseguenze dalla malattia, data la sua situazione di malato cronico soprattutto a livello respiratorio), alla fase opposta, quella della euforia: i pazienti FC si ammalano di meno del previsto! E via dunque alle congetture per cercare di cogliere il segreto di questa apparente stato di protezione, scavando nei meandri dei meccanismi cellulari e molecolari. In realtà, bisogna avere l'accortezza di tenere conto della struttura dell'età: COVID fa relativamente pochi danni sotto i 50-60 anni mentre è drammaticamente grave nelle persone anziane. I pazienti FC, decisamente più giovani rispetto alla popolazione generale, sembrano perciò ammalarsi molto poco; ma correggendo per il fattore età, si scopre che essi si ammalano né più né meno rispetto gli altri. Più precisamente, il tasso grezzo di morbosità e di mortalità è inferiore a quello della popolazione generale, ma questa discrepanza scompare calcolando il tasso standardizzato per età.

Una cosa che ho personalmente imparato è l'importanza della mascherina. Devo confessare che pensavo, come tanti, che servisse a me che la porto, per proteggermi dai virus e dai batteri provenienti dall'esterno; ci hanno invece spiegato che sua principale funzione è proteggere gli altri dalle possibili goccioline infette che io potrei emettere. E tutti dobbiamo considerarci potenzialmente contagiosi anche se asintomatici, ergo tutti la dobbiamo indossare, utilizzandola correttamente. Unita all'igiene delle mani e delle superfici e a una corretta distanza (più fisica - quella che si misura con il metro - che sociale), diventa un'arma di prevenzione semplice ma potente.

Se adottassimo sempre queste accortezze durante le epidemie influenzali, quanti casi di malattia e anche di morte potremmo evitare! Guardiamo questa immagine sull'influenza in Australia (fonte: OMS - <https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/14462/Influenza-20201021.pdf>) che parla da sola, senza bisogno di commenti...





A questo proposito uno spunto per la ricerca potrebbe essere lo studio dell'incidenza delle riacutizzazioni nei periodi di lockdown: ci aspettiamo che siano ridotte.

In conclusione, mi chiedo: perché il malato FC gira da sempre con la mascherina, mentre le persone che gli stanno intorno (a scuola, al lavoro, nei luoghi pubblici) non la indossano? Ho in mente quei rari, bei momenti di incontro con i pazienti (congressi, meeting...): i pazienti con la mascherina, gli altri no...

È infine stato molto bello assistere a un dispiegamento di forze senza precedenti, con lavoro incessante e scambio di dati essenziali tra scienziati di tutto il mondo, per la decodifica del genoma virale, per la preparazione di farmaci e di vaccini. Questi ultimi potranno rappresentare un precedente clamorosamente positivo per la ricerca bio-medica in generale: mai si era assistito a una preparazione di un vaccino con questa velocità, nel rispetto della efficacia e della sicurezza. Dunque, SI PUO' FARE, anche l'accelerazione dei tempi della ricerca non è un'illusione.

**Roberto Buzzetti, Bergamo**  
([robuzze@gmail.com](mailto:robuzze@gmail.com))



# OPINIONI

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

## MEDICINA PER L'ADULTO CON FIBROSI CISTICA

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

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

\*\*\*\*\*

### POSSIBILE RUOLO DELLE MANIFESTAZIONI ALLERGICHE RESPIRATORIE NEI SOGGETTI CON FIBROSI CISTICA

#### Quali sono le più frequenti allergopatie che si riscontrano nei pazienti FC?

Il ruolo delle manifestazioni allergiche respiratorie nell'ambito dei soggetti con Fibrosi Cistica (FC) rappresenta un interessante ambito di ricerca, anche se ad ora le evidenze scientifiche, oltre alle svariate esperienze cliniche, suggeriscono che asma e rinite allergica possono influenzare l'andamento della malattia, la comparsa di condizioni di comorbidità, come l'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) e favorire un'ulteriore compromissione respiratoria. Riconoscere l'asma nei pazienti con FC non è sempre facile, ma la presenza di una storia clinica suggestiva, l'identificazione dei marker di natura allergica, quale l'ipereosinofilia, un valore elevato di IgE totali e soprattutto di IgE specifiche verso allergeni inalanti, oltre alla spirometria con il test di broncodilatazione, permettono la diagnosi. Controllare l'asma e l'infiammazione di natura allergica, anche quando si tratta di una "semplice" rinite allergica, può essere di aiuto al fine di ottenere un migliore controllo dei sintomi respiratori in "toto" nei pazienti con FC.

L'infiammazione della mucosa bronchiale e nasale, in caso di asma e rinite, favorisce infatti un'ulteriore riduzione della funzionalità respiratoria e la condizione ostruttiva, che ne consegue, predispone alla colonizzazione delle vie aeree con germi e talvolta muffe.

La sensibilizzazione allergica ad *Aspergillus fumigatus*,

precede lo sviluppo di Aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA), che si verifica nel 10-15% dei pazienti con FC, ed in questi la progressione rapida del deterioramento della funzione polmonare è particolarmente pronunciata.

Pertanto, la sensibilizzazione ad inalanti (acari, pollini ed epiteli animali, oltre che a *A. fumigatus*) dovrebbe essere regolarmente indagata in tutti i pazienti FC, specialmente in quelli con rapido aggravamento. La diagnostica con allergeni ricombinanti (diagnostica molecolare) costituisce un importante progresso nello studio delle malattie allergiche, e si traduce in un vantaggio anche nel paziente FC per indagare meglio un possibile quadro di "poliallergia".

#### Quali farmaci possono essere utili nel trattamento del paziente FC allergico?

I pazienti con FC ed allergia respiratoria, con asma e rinite, si avvantaggiano degli stessi farmaci (antistaminici, cortisonici per via inalatoria e broncodilatatori), che si utilizzano nel paziente senza FC, secondo le Linee Guida internazionali.

Il cardine del trattamento, in particolare nel caso di ABPA, include i corticosteroidi per via sistemica e l'itraconazolo. Il trattamento con corticosteroidi per periodi prolungati, o a cicli durante le riacutizzazioni, può tuttavia portare a svariati effetti collaterali sistemici. L'anticorpo monoclonale anti-IgE (Omalizumab) già utilizzato nell'asma grave, può essere somministrato per via sottocutanea (ogni due o quattro settimane) anche nei soggetti con FC ed ABPA.

#### Esistono nuove prospettive nel trattamento delle allergopatie "complesse" come ad esempio l'ABPA?

In un recente studio 27 pazienti FC hanno ricevuto un



trattamento con Omalizumab, 16 (59,3%) per l'asma e 11 (40,7%) per ABPA. Nel gruppo di pazienti asmatici, Omalizumab ha determinato un miglioramento del FEV1 ed una riduzione della dose cumulativa di cortisonici somministrati per via sistemica. Nel gruppo dei soggetti con ABPA, trattati con Omalizumab, si è osservato un miglioramento del valore del FEV<sub>1</sub> ed in 4 pazienti (36%) una riduzione della dose di cortisonici sistemici (maggiore del 50% rispetto al basale). Infine, non sono stati osservati effetti avversi significativi correlati alla terapia con Omalizumab.

I pazienti con ABPA e asma grave o non controllata rappresentano una popolazione ad alto rischio di aggravamento e la possibilità di un trapianto polmonare deve in tal caso essere considerata precocemente.

Sono pertanto necessari studi più ampi per confermare questi risultati e per identificare il fenotipo del singolo paziente in grado di predire precocemente la risposta al trattamento, nell'ambito della cosiddetta "Medicina di Precisione", per sfruttare al meglio tutte le possibili chances terapeutiche, compreso l'utilizzo di farmaci biologici.

**Maria Angela Tosca, UOSD Centro Allergologia, Istituto  
Giannina Gaslini, Genova  
([mariangelatosca@gaslini.org](mailto:mariangelatosca@gaslini.org))**

#### Riferimenti bibliografici

1. Kent BD, Lane SJ, van Beek EJ, Dodd JD, Costello RW, Tiddens HA. Asthma and cystic fibrosis: a tangled web. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(3):205–13
2. Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med* 2017; 12(2):74-82 (doi: 10.4103/atm.ATM\_231\_16. PMID: 28469716)
3. Koutsokera A, Corriveau S, Sykes J, Coriati A, Cortes D, Vadas P, Chaparro C, McIntyre K, Tullis E, Stephenson AL. Omalizumab for asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020; 19(1):119-124 (doi: 10.1016/j.jcf.2019.07.011) Epub 2019 Aug 9. PMID: 31405730

\*\*\*\*\*

## MEDICINA DI GENERE E FIBROSI CISTICA

Le differenze di genere in termini di stato di salute e malattia comprendenti, oltre alle caratteristiche biologiche, anche tutte le implicazioni sociali, psicologiche, ambientali, politiche e culturali della persona, rappresentano oggi un'area di particolare interesse per la ricerca, con un'attenzione crescente in tutte le discipline mediche. La definitiva ammissione che la dicotomia di genere rappresenti una questione reale aiuterà a porre solide basi che permettano non solo una diagnosi tempestiva, ma anche un approccio clinico e farmacologico a misura di genere, per una maggiore personalizzazione del monitoraggio e del trattamento delle varie patologie.

Includere entrambi i sessi negli studi preclinici e nei disegni sperimentali e considerare appropriatamente il sesso come

una variabile biologica, permetterà di promuovere una migliore comprensione dei risultati sperimentali, sia per i maschi che per le femmine. La traduzione di tali risultati in trials clinici ci avvicinerà ancora di più a trattamenti appropriati per uomini e donne costruiti su di un approccio scientifico basato sull'evidenza. I risultati degli studi basati sul genere potranno avere nel prossimo futuro profonde implicazioni, sia nelle politiche sanitarie sia nella pratica clinica.

L'eterogeneità intrinseca nelle patologie delle vie aeree e, in particolare, nella fibrosi cistica rappresenta una sfida per quanto concerne l'aspetto clinico e terapeutico. Il passaggio globale verso un tipo di medicina personalizzata combinato con l'identificazione di genotipi, fenotipi e altri parametri biologici è di grande interesse, soprattutto nel contesto di genere associato alle alterazioni di questa patologia.

Nonostante il miglioramento delle terapie e l'aumento dell'aspettativa di vita ottenuto negli ultimi anni sia per i maschi che per le femmine con fibrosi cistica, persiste una dicotomia di genere per cui le donne presentano outcome clinici peggiori. Le ragioni esatte di queste differenze sono probabilmente multifattoriali e i dati emergenti suggeriscono che gli ormoni sessuali steroidei, in particolare gli estrogeni, possano essere un mediatore interessante in questi processi e influenzare il microbioma delle vie aeree.

La capacità di misurare e monitorare la malattia polmonare tramite un metodo non invasivo sarebbe altamente vantaggiosa per la cura clinica della patologia. Biomarcatori molecolari prognostici per la progressione della malattia polmonare potrebbero servire, a supporto dell'esame clinico, per consentire strategie di intervento più precoci e quindi più efficaci.

Un recentissimo e promettente campo di ricerca è rappresentato senz'altro dallo studio dei profili d'espressione di miRNA. Si tratta di piccoli RNA non codificanti che si legano a sequenze di mRNA specifiche per inibirne l'espressione. Oltre ad essere espressi all'interno di cellule / tessuti, i miRNA sono presenti anche a livello extracellulare e sono facilmente rilevabili nei fluidi corporei come il siero e il plasma. Sebbene il ruolo dei miRNA circolanti non sia ancora completamente compreso sono state trovate correlazioni dirette tra cambiamenti nei profili d'espressione di miRNA circolanti e stati patologici specifici, ad esempio vari tumori, evidenziando il loro potenziale d'utilizzo come biomarcatori.

Di particolare interesse a tal proposito è uno studio recentissimo in cui si è studiato il profilo di miRNA circolanti nel plasma di pazienti pediatriche affette da fibrosi cistica. Poiché la disparità di genere nei bambini è controversa, in considerazione delle differenze legate al sesso rilevate nella progressione della malattia fino all'età adulta, gli obiettivi di questo studio erano di misurare i miRNA nel plasma di bambini affetti e di correlarne i profili con sesso, genotipo CFTR, età, marcatori di infiammazione polmonare, stato dell'infezione polmonare e trattamento antibiotico. Lo studio ha evidenziato differenze nei profili dei miRNA maschili rispetto a quelli femminili, in particolare sono stati individuati due miRNA significativamente aumentati nei campioni femminili e uno dei due è stato convalidato con un test specifico.

Questo interessante studio deve certamente essere ampliato, dati i piccoli numeri dei gruppi analizzati, al fine di determinare pienamente l'utilizzo di questo miRNA come biomarcatore clinico per il monitoraggio della progressione della fibrosi cistica e/o la risposta al trattamento con i farmaci modulanti. Le premesse sono comunque buone per pensare

che sia rappresentativo di una differenza funzionale e quindi potenzialmente utile nel monitoraggio del decorso della malattia e del divario di genere nella fibrosi cistica.

**Antonella Angiolillo, Università e CRR Fibrosi Cistica del Molise**  
([angiolillo@unimol.it](mailto:angiolillo@unimol.it))

#### Riferimenti bibliografici

- Bardin P, Sonnevile F, Corvol H, Tabary O. Emerging microRNA therapeutic approaches for cystic fibrosis. *Front Pharmacol* 2018 Oct 8; 9:1113 (doi: 10.3389/fphar.2018.01113)
- Glasgow AMA, De Santi C, Greene CM. Non-coding RNA in cystic fibrosis. *Biochem Soc Trans* 2018 Jun 19; 46(3):619-630 (doi: 10.1042/BST20170469) Epub 2018 May 9
- Ideozu JE, Zhang X, Rangaraj V, McColley S, Levy H. Microarray profiling identifies extracellular circulating miRNAs dysregulated in cystic fibrosis. *Sci Rep* 2019 Oct 29; 9(1):15483 (doi: 10.1038/s41598-019-51890-7)
- McKiernan PJ, Greene CM. MicroRNA dysregulation in cystic fibrosis. *Mediators Inflamm* 2015; 2015:529642 (doi: 10.1155/2015/529642) Epub 2015 Jun 22
- Mooney C, McKiernan PJ, Raoof R, Henshall DC, Linnane B, McNally P, Glasgow AMA, Greene CM. Plasma microRNA levels in male and female children with cystic fibrosis. *Sci Rep* 2020 Jan 24; 10(1):1141 (doi: 10.1038/s41598-020-57964-1)

# CENTRI A CONFRONTO



## MALATTIA POLMONARE IN ETÀ PEDIATRICA

“Suddividere la casistica pediatrica, in cura negli anni 2016 e 2017, in due fasce di età (6-11 e 12-17 anni) e sulla base del genotipo (A: presenza di mutazioni in eterozigosi composta o omozigosi di classe I, II e III; B: presenza di almeno 1 mutazione di classe IV, V o VI a funzione residua e con sufficienza digestiva – escludere le diagnosi di CFSPID e di patologia CFTR-correlata) ed indicare: i) il numero e la percentuale di soggetti sul totale; ii) il numero e la percentuale di pazienti con FEV1 “best” dell’anno maggiore dell’80% predetto; iii) il numero e la percentuale di pazienti con FEV1 “best” dell’anno compreso tra il 40 e 80% predetto; iv) la mediana ed il range interquartile del FEV1 “best” registrato nell’anno nelle diverse fasce di età e genotipi (vedi Tabelle); v) il numero e la percentuale di soggetti che hanno eseguito nell’anno una TC del torace; vi) il numero e la percentuale di soggetti che hanno avuto nell’anno l’infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*; vii) il numero e la percentuale di soggetti che ha assunto nell’anno (almeno per 6 mesi): inalazione di Rh-DNase, di ipertonica salina, di antibiotici, azitromicina o ibuprofene per os; viii) il numero e la percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici ev./anno; ix) il numero e la percentuale di soggetti che nell’anno sono stati trattati per almeno 6 mesi con un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore; x) il numero e la percentuale di soggetti che nell’anno hanno fatto meno di tre visite. Per facilitare la raccolta dei dati, che è piuttosto complessa, sono allegate due Tabelle, che andranno completate. Si chiede di commentare i dati riportati e le strategie applicate per evitare la progressione della malattia polmonare.”

\*\*\*\*\*

	2016			
	6 - 11.9 anni		12 - 17.9 anni	
	A*	B*	A*	B*
Numero di soggetti e percentuale sul totale	25 (71%)	10 (29%)	25 (76%)	8 (24%)
Numero e percentuale di soggetti con FEV1 "best" nell'anno > 80% predetto	9 (36%)	6 (60%)	17 (68%)	7 (88%)
Numero e percentuale di soggetti con FEV1 "best" nell'anno compreso tra 40 e 80% predetto	2 (8%)	0 (0%)	7 (28%)	0 (0%)
Mediana e range interquartile del FEV1 "best" registrato nell'anno	91 (84 - 99)	100 (83 - 114)	94 (78 - 103)	102 (98 - 104)
Numero e percentuale di soggetti che hanno eseguito nell'anno almeno una TC del torace	7 (28%)	2 (20%)	9 (36%)	2 (25%)
Numero e percentuale di soggetti che nell'anno hanno infezione polmonare cronica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> °°	4 (16%)	0 (0%)	3 (12%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto durante l'anno, almeno per 6 mesi:				
° Inalazione di Rh-DNase	1 (4%)	2 (20%)	6 (24%)	1 (13%)
° Inalazione di soluzione ipertonica	20 (80%)	6 (60%)	20 (80%)	5 (63%)
° Inalazione di antibiotici	15 (60%)	3 (33%)	17 (68%)	2 (25%)
° Azitromicina o ibuprofene per os	1 (4%)	0 (0%)	3 (12%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici per via endovenosa nell'anno	7 (28%)	5 (50%)	11 (44%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto nell'anno, almeno per 6 mesi, un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (13%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto meno di tre visite nell'anno	5 (20%)	2 (20%)	6 (24%)	3 (38%)

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

	2017			
	6 - 11.9 anni		12 - 17.9 anni	
	A*	B*	A*	B*
Numero di soggetti e percentuale sul totale	25 (71%)	10 (29%)	25 (76%)	8 (24%)
Numero e percentuale di soggetti con FEV1 "best" nell'anno > 80% predetto	9 (36%)	6 (60%)	18 (72%)	7 (88%)
Numero e percentuale di soggetti con FEV1 "best" nell'anno compreso tra 40 e 80% predetto	6 (24%)	1 (10%)	6 (24%)	0 (0%)
Mediana e range interquartile del FEV1 "best" registrato nell'anno	86 (60 - 96)	93 (84 - 94)	96 (78 - 108)	99 (94 - 107)
Numero e percentuale di soggetti che hanno eseguito nell'anno almeno una TC del torace	7 (28%)	2 (20%)	5 (20%)	4 (50%)
Numero e percentuale di soggetti che nell'anno hanno infezione polmonare cronica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>oo</sup>	4 (16%)	0 (0%)	3 (12%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto durante l'anno, almeno per 6 mesi:				
° Inhalazione di Rh-DNase	1 (4%)	2 (20%)	6 (24%)	1 (13%)
° Inhalazione di soluzione ipertonica	20 (80%)	6 (60%)	20 (80%)	5 (63%)
° Inhalazione di antibiotici	15 (60%)	3 (30%)	17 (68%)	2 (25%)
° Azitromicina o ibuprofene per os	1 (4%)	0 (0%)	3 (12%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici per via endovenosa nell'anno	8 (32%)	2 (20%)	9 (36%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto nell'anno, almeno per 6 mesi, un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore	1 (4%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (13%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto meno di tre visite nell'anno	6 (24%)	3 (30%)	5 (20%)	2 (25%)

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

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

Dall'analisi dei risultati, quelli relativi alla funzione respiratoria sembrerebbero discostarsi da quelli del RIFC del 2016, che mostrano che più dell'80% dei pazienti di età compresa fra i 6 e i 17 anni ha un valore di FEV1% uguale o superiore al 70% predetto; infatti, inaspettatamente, nella nostra casistica solo i pazienti di età compresa tra i 12 ed i 17,9 anni, appartenenti al gruppo B, hanno un FEV1 > 70% predetto. I pazienti della stessa fascia d'età, appartenenti al gruppo A, hanno invece un valore di FEV1 % leggermente inferiore al 70%. Tuttavia, la mediana dei valori di FEV1 è in tutti e quattro i gruppi di gran lunga superiore al 70%. Tale fenomeno potrebbe essere legato alla scarsa numerosità dei pazienti che presentano un dato spirometrico corretto nella fascia di età 6 – 11,9 anni, poiché sono state escluse prove di funzionalità respiratoria che non soddisfacevano i criteri ATS sulla corretta esecuzione della spirometria a causa della scarsa collaborazione dei piccoli pazienti all'esecuzione dell'esame.

Per quanto riguarda la TC polmonare, la nostra pratica clinica prevede l'esecuzione di tale esame ogni 2 anni già a partire dall'età prescolare, ad eccezione di particolari casi in cui, per gravi motivi clinici, può essere anticipata o eseguita con frequenza ridotta.

Sempre dai dati del RIFC 2016 si evince che la percentuale degli adulti con infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* è del 52,1% contro il 15,2% dei pazienti in età pediatrica (0-18 anni non compiuti). I nostri dati, in questo caso, mostrano una percentuale di pazienti con colonizzazione cronica da *Pseudomonas* inferiore alla media nazionale nella fascia d'età compresa tra i 12 e i 17,9 anni. Tuttavia, nonostante vengano rispettati rigorosi protocolli di segregazione dei pazienti, abbiamo riscontrato un maggior numero di nuove colonizzazioni che hanno alzato la media della colonizzazione da *Pseudomonas* nelle fasce di età compresa tra i 6 e gli 11,9 anni. Pertanto abbiamo cercato di implementare il controllo delle misure igieniche consegnando, inoltre, ai pazienti delle indicazioni scritte sulla gestione della pulizia dei presidi a domicilio insieme a dei consigli comportamentali virtuosi.

Nel nostro Centro, la soluzione ipertonica rappresenta la prima scelta come terapia mucolitica, in associazione alla l'Rh-Dnase in casi selezionati. Per quanto riguarda la terapia anti-infiammatoria cronica utilizziamo, preferibilmente, l'azitromicina rispetto all'ibuprofene.

Tutti i pazienti con mutazioni eleggibili al trattamento con modulatori hanno avviato tale terapia.

**Francesca Ficili, Lisa Termini, Annalisa Ferlisi, Maria Antonietta Orlando, Gabriella Traverso, Lina Serio, Valeria Pavone, Mirella Collura, CRR Fibrosi Cistica di Palermo**  
([francesca.ficili@arnascivico.it](mailto:francesca.ficili@arnascivico.it))



\*\*\*\*\*

	2016			
	6 - 11.9 anni		12 - 17.9 anni	
	A*	B*	A*	B*
Numero di soggetti e percentuale sul totale	60 (86%)	10 (14%)	87 (92%)	8 (8%)
Numero e percentuale di soggetti con FEV1 "best" nell'anno > 80% predetto	56 (93%)	10 (100%)	69 (79%)	8 (100%)
Numero e percentuale di soggetti con FEV1 "best" nell'anno compreso tra 40 e 80% predetto	3 (5%)	0 (0%)	17 (19,5%)	0 (0%)
Mediana e range interquartile del FEV1 "best" registrato nell'anno	104 (93 - 119)	98 (83 - 110)	112 (99 - 123)	115 (105 - 125)
Numero e percentuale di soggetti che hanno eseguito nell'anno almeno una TC del torace	18 (30%)	2 (20%)	33 (38%)	1 (12,5%)
Numero e percentuale di soggetti che nell'anno hanno infezione polmonare cronica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> °°	3 (5%)	0 (0%)	15 (17%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto durante l'anno, almeno per 6 mesi:				
° Inhalazione di Rh-DNase	23 (38%)	2 (20%)	34 (39%)	1 (13%)
° Inhalazione di soluzione ipertonica	16 (27%)	2 (20%)	30 (35%)	0 (0%)
° Inhalazione di antibiotici	13 (22%)	1 (10%)	42 (48%)	0 (0%)
° Azitromicina o ibuprofene per os	8 (13%)	0 (0%)	14 (16%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici per via endovenosa nell'anno	Dato non disponibile	Dato non disponibile	Dato non disponibile	Dato non disponibile
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto nell'anno, almeno per 6 mesi, un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore	0 (0%)	0 (0%)	4 (4,6%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto meno di tre visite nell'anno	13 (22%)	6 (60%)	26 (30%)	5 (63%)

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

	2017			
	6 - 11.9 anni		12 - 17.9 anni	
	A*	B*	A*	B*
Numero di soggetti e percentuale sul totale	66 (86%)	11 (14%)	72 (88%)	10 (12%)
Numero e percentuale di soggetti con FEV1 "best" nell'anno > 80% predetto	63 (96%)	11 (100%)	61 (85%)	10 (100%)
Numero e percentuale di soggetti con FEV1 "best" nell'anno compreso tra 40 e 80% predetto	2 (3%)	0 (0%)	9 (13%)	0 (0%)
Mediana e range interquartile del FEV1 "best" registrato nell'anno	109 (96 - 121)	99 (90 - 114)	110 (105-119)	108 (96 -127)
Numero e percentuale di soggetti che hanno eseguito nell'anno almeno una TC del torace	35 (53%)	7 (64%)	35 (49%)	6 (60%)
Numero e percentuale di soggetti che nell'anno hanno infezione polmonare cronica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> °°	6 (9%)	0 (0%)	18 (25%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto durante l'anno, almeno per 6 mesi:				
° Inhalazione di Rh-DNase	31 (47%)	2 (18%)	34 (47%)	1 (10%)
° Inhalazione di soluzione ipertonica	16 (24%)	2 (18%)	27 (38)	1 (10%)
° Inhalazione di antibiotici	20 (30%)	0 (0%)	40 (56%)	0 (0%)
° Azitromicina o ibuprofene per os	11 (17%)	1 (9%)	13 (18%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici per via endovenosa nell'anno	Dato non disponibile	Dato non disponibile	Dato non disponibile	Dato non disponibile
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto nell'anno, almeno per 6 mesi, un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore	0 (0%)	0 (0%)	3 (4%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto meno di tre visite nell'anno	18 (27%)	9 (82%)	27 (38%)	6 (60%)

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

Dalla nostra analisi emerge che i pazienti con mutazioni classiche hanno una buona mediana di funzione polmonare, di poco superiore a quella riportata dal registro europeo per il 2017, per entrambe le classi di età.

I pazienti pediatrici con mutazioni a funzione residua hanno una funzione polmonare normale in tutte le fasce di età e non vi sono soggetti con FEV1 < 80 % del predetto.

La TC del torace viene eseguita nella quasi totalità dei pazienti nell'arco dei due anni.

L'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, per i pazienti "A" è molto bassa nella fascia d'età 6-12 anni mentre ha un aumento nella fascia 12-17 anni; vi è un uso di terapia antibiotica inalatoria maggiore rispetto alle colonizzazioni croniche poiché nel nostro centro il protocollo di eradicazione di PA intermittente prevede l'uso di terapia inalatoria antibiotica per almeno sei mesi. Non abbiamo rilevato colonizzazione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* nella categoria di pazienti con mutazione a funzione residua e coerentemente risulta assente l'uso di antibiotici inalatori.

Circa l'80 % dei pazienti complessivi in età pediatrica nella classe A fa uso di mucolitici (dornase e/o ipersalina), i restanti pazienti effettuano regolarmente terapia aerosolica con soluzione fisiologica. Solo una piccola parte dei pazienti B effettua terapie con dornase alfa o ipersalina e questo è da attribuire alla sostanziale normalità funzionale e radiologica in questo gruppo di pazienti, anche questi pazienti comunque effettuato terapia inalatoria cronica con soluzione fisiologica e fisioterapia quotidiana.

Il numero di soggetti che hanno avuto un numero di visite inferiore alle 3 per anno risulta elevato in quanto questa analisi non tiene conto dei controlli effettuati presso i Centri di supporto al Nostro con cui cogestiamo i pazienti (Centro Fc di Treviso e Centro Fc di Rovereto), ed inoltre per i pazienti B risente della regione di residenza spesso non limitrofa al Centro.

**Giulia Paiola, Emily Pintani, Sonia Volpi, CRR Fibrosi Cistica, Verona**  
(sonia.volpi@aovr.veneto.it)

\*\*\*\*\*

	2016			
	6 - 11.9 anni		12 - 17.9 anni	
	A*	B*	A*	B*
Numero di soggetti e percentuale sul totale	31 (56%)	16 (34%)	26 (72%)	10 (28%)
Numero e percentuale di soggetti con FEV1 "best" nell'anno > 80% predetto	27 (87%)	16 (100%)	20 (77%)	10 (100%)
Numero e percentuale di soggetti con FEV1 "best" nell'anno compreso tra 40 e 80% predetto	3 (9%)	0 (0%)	5 (19%)	0 (0%)
Mediana e range interquartile del FEV1 "best" registrato nell'anno	107 (97 - 114)	117 (109 - 124)	98 (82 - 107)	108 (103 - 119)
Numero e percentuale di soggetti che hanno eseguito nell'anno almeno una TC del torace	11 (35%)	7 (43%)	6 (23%)	4 (40%)
Numero e percentuale di soggetti che nell'anno hanno infezione polmonare cronica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>oo</sup>	4 (13%)	2 (12%)	12 (39%)	2 (20%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto durante l'anno, almeno per 6 mesi:				
° Inalazione di Rh-DNase	31 (100%)	8 (50%)	24 (92%)	9 (90%)
° Inalazione di soluzione ipertonica	21 (68%)	7 (43%)	19 (61%)	5 (33%)
° Inalazione di antibiotici	20 (64%)	4 (25%)	21 (68%)	5 (33%)
° Azitromicina o ibuprofene per os	9 (29%)	3 (19%)	8 (31%)	1 (10%)
Numero e percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici per via endovenosa nell'anno	19 (61%)	8 (50%)	15 (57%)	5 (33%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto nell'anno, almeno per 6 mesi, un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore	4 (13%)	0 (0%)	4 (15%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto meno di tre visite nell'anno	1 (3%)	4 (25%)	2 (8%)	2 (20%)
A*: genotipo caratterizzato da eterozigosi composta o omozigosi per mutazioni di classe I, II o III; B*: genotipo caratterizzato dalla presenza di almeno una mutazione di classe IV o V o VI (mutazioni a funzione residua con sufficiente digestiva); °°: per infezione cronica si intende una positività maggiore del 50% delle colture di un anno, quando sono state eseguite almeno 3 colture/anno.				



	2017			
	6 - 11.9 anni		12 - 17.9 anni	
	A*	B*	A*	B*
Numero di soggetti e percentuale sul totale	30 (67%)	15 (33%)	31 (74%)	11 (26%)
Numero e percentuale di soggetti con FEV1 "best" nell'anno > 80% predetto	28 (93%)	15 (100%)	25 (81%)	11 (100%)
Numero e percentuale di soggetti con FEV1 "best" nell'anno compreso tra 40 e 80% predetto	2 (7%)	0 (0%)	6 (19%)	0 (100%)
Mediana e range interquartile del FEV1 "best" registrato nell'anno	110 (102 - 118)	117 (105 - 121)	91 (80 - 114)	115 (107 - 122)
Numero e percentuale di soggetti che hanno eseguito nell'anno almeno una TC del torace	14 (46%)	5 (33%)	18 (58%)	6 (54%)
Numero e percentuale di soggetti che nell'anno hanno infezione polmonare cronica da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>°°</sup>	8 (26%)	0 (0%)	12 (39%)	3 (27%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto durante l'anno, almeno per 6 mesi:				
° Inhalazione di Rh-DNase	28 (93%)	8 (53%)	26 (84%)	10 (91%)
° Inhalazione di soluzione ipertonica	20 (67%)	5 (33%)	23 (74%)	2 (18%)
° Inhalazione di antibiotici	13 (43%)	1 (3%)	20 (64%)	4 (36%)
° Azitromicina o ibuprofene per os	10 (33%)	2 (13%)	8 (26%)	1 (9%)
Numero e percentuale di soggetti che sono stati trattati con almeno 1 o più cicli antibiotici per via endovenosa nell'anno	16 (53%)	5 (33%)	16 (52%)	5 (45%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno assunto nell'anno, almeno per 6 mesi, un potenziatore o la combinazione di un potenziatore e di un correttore	3 (10%)	0 (0%)	4 (13%)	0 (0%)
Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto meno di tre visite nell'anno	2 (7%)	2 (20%)	4 (13%)	1 (9%)

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

La casistica dei pazienti seguiti presso l'UOC di Fibrosi Cistica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, estratta secondo i criteri sopra descritti, mostra un livello di salute polmonare complessivamente molto soddisfacente secondo gli indicatori qui presentati. I dati sono descritti secondo una divisione per gravità del genotipo che effettivamente corrisponde ad un maggiore impegno clinico anche nella nostra casistica. Una percentuale tra il 77% ed il 93% dei pazienti descritti con genotipo severo (tipo "A"), mostra un FEV1 >80% con mediana del FEV1 compresa tra il 91% ed il 110% ed una prevalenza di *Pseudomonas aeruginosa* sovrapponibile rispetto a quella descritta nelle casistiche internazionali. Il 100% dei pazienti con genotipo meno severo (genotipo "B") mostra un FEV1 >80% in entrambi gli anni ed in tutte le fasce d'età ed una mediana del FEV1 tra il 108% ed il 117%.

A fronte di questi risultati è evidente l'impegno in termini di terapie e controlli di follow up, che comunque mostrano un certo grado di personalizzazione sulla base della severità clinica. Il dornase alfa appare prescritto precocemente nella grande maggioranza dei pazienti con genotipo A mentre nei pazienti con genotipo B l'inizio del trattamento è più tardivo. Il trattamento con soluzione salina ipertonica è meno frequente rispetto al dornase alfa probabilmente per motivi legati al burden terapeutico e ad una più difficile accettazione da parte dei pazienti. La grande maggioranza dei pazienti mostra un'ottima aderenza ai controlli. Utile sottolineare che questi risultati sono solo in piccola parte positivamente influenzati dalle terapie con modulatori di CFTR, ancora poco diffuse all'epoca e che pertanto lo scenario descritto sarà ancora migliore nelle generazioni successive.

**Fabio Majo, Enza Montemitro, Vincenzina Lucidi, CRR Fibrosi Cistica, OPBG, Roma**  
([fabio.majo@opbg.net](mailto:fabio.majo@opbg.net))



# SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli

Cari lettori,

siamo giunti al termine di questo anno: i 3 numeri della rubrica “Saper Fare” di Orizzonti FC sono stati curati dal Gruppo Professionale Infermieri SIFC, coordinato da Maria Grazia Toffolo del Centro FC di Treviso.

Il Gruppo ha deciso di trattare un argomento di pratica utilità, i cateteri venosi centrali (CVC), che costituisce anche un aggiornamento rispetto a precedenti articoli già pubblicati su Orizzonti FC (n. 1 del 2012, n. 2 del 2012, n. 1 del 2013) alla luce delle nuove linee guida ed evidenze scientifiche, come Infusion Nursing Society del 2016, Consensus WoCoVA del 2012, Linee guida EPIC 2014 “National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England”.

Il Gruppo Infermieri SIFC ci ha guidato attraverso la scelta del corretto device (Articolo 1), ci ha descritto i nuovi dispositivi per la gestione dei CVC (Articolo 2). In questo terzo articolo ci verrà spiegata la corretta esecuzione della medicazione e del lavaggio del CVC. Speriamo che questa overview sui CVC sia servita al personale medico ed infermieristico a conoscere al meglio questo dispositivo medico, in modo da facilitare la scelta del presidio che meglio si adatta al singolo paziente e standardizzare per quanto possibile la gestione dello stesso nei vari Centri di cura.

Il Gruppo Professionale Infermieri SIFC è composto da colleghi provenienti da gran parte dei Centri FC. Questo articolo dedicato ai cateteri venosi centrali è curato da Maria Vittoria Di Toppa del Centro FC dell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

## ACCESSI VENOSI CENTRALI

### 3. CORRETTA ESECUZIONE DELLA MEDICAZIONE E DEL LAVAGGIO DEL CATETERE VENOSO CENTRALE

Questo ultimo articolo tratterà due importanti punti nella gestione del catetere venoso centrale (CVC): la medicazione ed il lavaggio.

#### I. LA MEDICAZIONE

Il sito di emergenza del catetere venoso centrale (CVC), deve essere palpato ed ispezionato quotidianamente allo scopo di verificare lo stato della medicazione e rilevare segni e/o sintomi di infezione (dolore, sangue, eritema).

Nella gestione dei CVC, ci troviamo di fronte a due tipi di medicazione: a) medicazione post impianto (medicazione precoce); b) medicazione successiva (medicazione tardiva).

#### La medicazione post-impianto



Subito dopo l’impianto del CVC, il punto d’inserzione può essere coperto con una *medicazione occlusiva* (garza e cerotto) se la sede dell’impianto tende a sanguinare (vedi Figura a fianco). Questa medicazione dopo 24 ore va controllata: se si è ancora in presenza di sanguinamento si procede nuovamente con una medicazione occlusiva, altrimenti se il punto d’inserzione del CVC appare pulito ed asciutto si procede con il posizionare la *medicazione trasparente* ad alta traspirabilità (vedi Figura nel riquadro successivo).



Se al termine del posizionamento del CVC, viene utilizzata la colla dermica istoacrilica per chiudere il punto d'inserzione dello stesso, si può posizionare fin da subito una *medicazione trasparente* ad alta traspirabilità (vedi Figura a fianco). La colla infatti aiuta a sigillare completamente il sito di inserimento del catetere, mantenendo la medicazione più pulita e asciutta.

### La medicazione successiva

Anche per le medicazioni successive, per coprire il punto d'inserzione si procede:

- ✓ **Ogni 7 giorni**, utilizzando *medicazioni trasparenti*, se la medicazione trasparente da rimuovere appare pulita e ben adesa alla pelle.
- ✓ **Ogni 48 ore**, utilizzando *medicazioni occlusive*, se ci si trova in presenza di secrezioni nel sito di emergenza del CVC o il paziente presenta allergie alle membrane trasparenti.

### Fasi della medicazione

#### 1° Fase Rimozione medicazione sporca



- Lavaggio delle mani con soluzione alcolica e utilizzo di guanti anche non sterili.
- Rimozione della vecchia medicazione.
- Rimozione del filtrino a rilascio continuo di clorexidina al 2% (Biopatch), se presente.
- Rimozione del sutureless device (sistema di fissaggio) se presente. Non rimuovere se il CCV è fissato con un sistema di ancoraggio sottocutaneo tipo SecuraCath.
- Rimozione di eventuali secrezioni con soluzione fisiologica e garze.

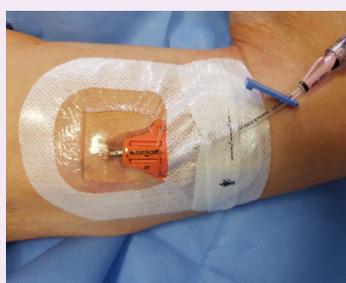
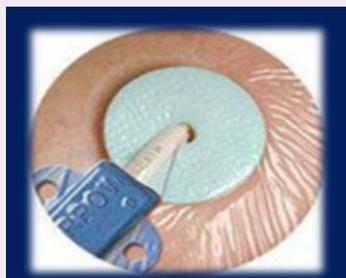
#### 2° Fase Disinfezione



- Lavaggio mani con soluzione alcolica e utilizzo di **GUANTI STERILI**.
- Eseguire l'antisepsi cutanea del sito di emergenza; l'antisettico di prima scelta è la clorexidina al 2 % in soluzione alcolica al 70%, in applicatore monodose; questo va strofinato rigorosamente con tecnica no touch per 30 secondi, in modo da rimuovere il biofilm batterico, accumuli di secrezioni o di cellule di derivazione ematica etc.; la preparazione mono-dose di clorexidina riduce il rischio di contaminazione microbica (18-19).
- In presenza di contro-indicazioni alla clorexidina, come le dermatiti è possibile usare uno iodoforo (iodio-povidone) o alcool al 70% (12).
- Far asciugare bene l'anti-settico cutaneo prima di applicare la nuova medicazione. Nel caso di clorexidina a base alcolica si deve attendere 30 secondi; per gli iodofori da 1.5 a 2 minuti.

**N.B.** La clorexidina, va usata con cautela nei neonati pretermine, nei neonati a basso peso alla nascita e nei primi 14 giorni di vita, a causa della possibilità di lesioni chimiche della cute (12).

### 3° Fase Posizionamento nuova medicazione



- Applicazione del nuovo sutureless device se necessario.
- Eventuale applicazione del nuovo filtrino a rilascio di clorexidina.
- Applicazione della nuova medicazione più adeguata.
- Registrazione dell'avvenuta medicazione.

## 2. LAVAGGIO DEL CVC

La letteratura specifica recente mostra che il mantenimento della pervietà di un CVC (ad esclusione di quelli per dialisi e aferesi) non richiede necessariamente l'utilizzo di eparina ma la messa in atto di strategie che prevedano un protocollo adeguato di lavaggio (FLUSH) e di chiusura (LOCK) del sistema con soluzione fisiologica e l'utilizzo di tappi valvolati (*needle free connectors*) (NFC) con determinate caratteristiche che impediscano il reflusso di sangue all'interno del catetere al momento della deconnessione dalla linea venosa (3, 5, 9, 10, 11).

È raccomandato l'uso della soluzione fisiologica per il lavaggio del CVC. Studi randomizzati e controllati non hanno dimostrato differenze tra soluzione fisiologica e soluzione eparinata (9, 16, 17). Pertanto, l'uso della soluzione fisiologica è preferibile per la maggiore maneggevolezza e il minor rischio di effetti collaterali rispetto all'eparina soprattutto nel neonato.

Tutte le Linee Guida sui CVC sono concordi nel fatto che il lavaggio dell'accesso venoso deve essere fatto con l'obiettivo di mantenere funzionante il dispositivo (3, 5, 7). Le linee guida del Royal College of Nursing (2) riportano che:

- ✓ La pervietà del catetere deve essere mantenuta usando una corretta tecnica basata su un lavaggio pulsante a pressione positiva.
- ✓ Il CVC dovrebbe essere lavato costantemente per mantenere la pervietà e prevenire la miscelazione di farmaci incompatibili.

Le linee guida Journal of Infusion Nursing (3) dicono che:



Mentre per l'adulto viene indicato un volume di lavaggio di 10 ml per i CVC, per la popolazione pediatrica le indicazioni non sono mai così precise. In pediatria il CVC viene tagliato di più centimetri rispetto all'adulto quindi è più corto. Per cui bisogna calcolare il priming (volume di riempimento) del CVC. Il volume del flush deve essere valutato anche in base ai tipi di farmaci usati, ci sono farmaci che tra loro sono incompatibili, ossia potrebbero creare dei precipitati all'interno del lume del CVC e provocare occlusioni per cui va fatto un lavaggio con più di 10 ml di soluzione fisiologica.



## Come eseguire il lavaggio del CVC

È raccomandato di usare una strategia “no reflusso” per impedire il reflusso di sangue. A questo scopo, è possibile usare siringhe preriempite (8) di soluzione fisiologica con stop a fine corsa (o in alternativa siringhe normali in cui viene lasciato 1 ml a fine flush) e attuare la sequenza flush-clampaggio-deconnessione se non si utilizza il tappino valvolato (NFC) a pressione neutra.



## Quando eseguire il lavaggio del CVC

- All’apertura e chiusura del sistema
- Tra una infusione e la successiva
- Tra un farmaco in bolo e l’altro
- Dopo un prelievo
- Dopo infusione di emoderivati, lipidi, mezzo di contrasto

**Maria Vittoria Di Toppa, CRR Fibrosi Cistica, OPBG, Roma**  
([mariavittoria.ditoppa@opbg.net](mailto:mariavittoria.ditoppa@opbg.net))

## Glossario

**CVC:** catetere venoso centrale

**FLUSH:** lavaggio

**LOCK:** chiusura

**NFC:** needle free connectors

## Linee guida di riferimento

1. CDC Atlanta 2011 (Centers for Disease Control, USA)
2. RCN 2010 (Royal College of Nurses, UK)
3. INS 2016 (Infusion Nursing Society, USA)
4. EPIC 2007 (Evidence-based Practice in Infection Control, UK)
5. GAVeCeLT Consensus on flush and lock 2016
6. Consensus WoCoVA 2012
7. Buone pratiche cliniche SIAARTI 2018

## Riferimenti bibliografici

1. Bertoglio S, Rezzo R, Merlo FD, Solari N, Palombo D, Vassallo F et al. Pre-filled normal saline syringes to reduce totally implantable venous access device-associated bloodstream infection: a single institution pilot study. *J Hosp Infect* 2013; 84(1):85-88
2. Gorski LA. The 2016 Infusion Therapy Standards of Practice. *Journal of Infusion Nursing* 2016 (Suppl); 39:1S
3. Pittiruti M, Bertoglio S, Scoppettuolo G, Biffi R, Lamperti M, Dal Molin A. et al. Evidence based criteria for the choice and the clinical use of the most appropriate lock solutions for central venous catheters (excluding dialysis catheters): A GAVeCeLT Consensus. *J Vasc Access* 2016; 17(6):453-464
4. Celetti SJ, Vaillancourt R, Pascuet E, Sharp D. Taste and/or odour disturbances in pediatric patients undergoing IV flush with normal saline administered by prefilled syringe. *Can J Hosp Pharm* 2012; 65(5):368-372
5. Weitz NA, Lauren CT, Weiser JA, LeBoeuf NR, Grossman ME, Biagas K et al. Chlorhexidine gluconate-impregnated central access catheter dressings as a cause of erosive contact dermatitis: a report of 7 cases. *JAMA Dermatology* 2013; 149(2):195-199

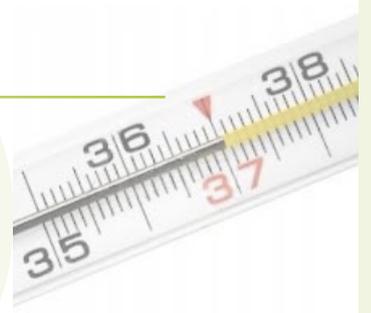
6. Manuale GAVEeCELT dei PICC e dei MIDLINE. Indicazioni, impianto, gestione. Mauro Pittiruti, Giancarlo Scoppettuolo, Edra 2017
7. Gli accessi vascolari. Manuale per medici e infermieri. Mario Vigneri, Edizioni Minerva Medica 2018
8. Manule pratico dell'accesso venoso. Indicazioni, impianto, gestione. Mauro Pittiruti, Giuseppe Capozzoli, Antonio Delfino Editore 2017
9. López-Briz E, Ruiz Garcia V, Cabello JB, Bort-Marti S, Carbonell Sanchis R, Burls A. Heparin versus 0.9% sodium chloride intermittent flushing for prevention of occlusion in central venous catheters in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10):CD008462
10. Goossens GA, Jérôme M, Janssens C, Peetermans WE, Fieuws S, Moons P et al. Comparing normal saline versus diluted heparin to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. *Ann Oncol* 2013; 24(7):1892-1899
11. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011; 52(9):e162-e193
12. Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golroskhi M, Tingle A, Bak A et al. Epic3: National evidence based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect* 2014; 86(S1):S1-S70

### Sitografia

<https://gavecelt.it/nuovo/home>

# CASO CLINICO

A cura di: M. Ros



## Caso clinico n. 36 Trikafta ad uso ex-compassionevole: continuare a mantenere attiva la lista d'attesa per trapianto polmonare?

G. ha 36 anni (genotipo F508del/2183AA->G), diagnosi allo screening neonatale (cloro sudorale 126 mEq/L). Il quadro clinico di fondo è caratterizzato da: 1) broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado moderato-grave (FEV1 medio nell'ultimo anno  $41,2\% \pm 7,63\%$  pred.) (Figura 1), frequenti esacerbazioni polmonari, che rispondono scarsamente alla terapia antibiotica orale, infezione cronica delle vie respiratorie da *Pseudomonas aeruginosa* ed *Escherichia coli*, bronchiectasie grossolane distribuite prevalentemente ad entrambi i lobi superiori e al lobo inferiore sinistro, senza significativo ristagno mucoso endoluminale ma estese aree di air-trapping; 2) insufficienza pancreatica, buono stato nutrizionale (BMI 22,5 Kg/m<sup>2</sup>), un intervento chirurgico per occlusione intestinale nel 2013; 3) metabolismo osseo nella norma, un OGTT diabetico a dicembre 2018 ma controlli glicemici nella norma; 4) terapia inalatoria con salbutamolo, DNase, beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato, levofloxacina alternata a tobramicina; multivitaminico, pancrelipasi; azitromicina; fisioterapia in due sedute quotidiane, attività fisica (cyclette, tapis roulant) a domicilio con supporto di O<sub>2</sub> 4 L/min; 5) lavora 6 ore al giorno come impiegato.

Nel 2019 ha presentato instabilità clinica e calo funzionale con necessità di 6 cicli di terapia antibiotica per via orale e 5 per via endovenosa; inoltre due ricoveri urgenti per insufficienza respiratoria acuta con necessità di ossigenoterapia. Durante il ricovero di settembre 2019, visto il progressivo peggioramento dal punto di vista clinico, funzionale e radiologico e l'impatto emotivo legato allo stato di salute, sono stati eseguiti accertamenti per l'inserimento in lista per il trapianto bipolmonare. Il paziente è stato inserito in lista trapianto ad ottobre 2019.

A dicembre 2019 ha iniziato trattamento con Trikafta per uso ex-compassionevole.

Dopo un anno di terapia con il modulatore della proteina CFTR si è assistito ad un progressivo miglioramento e una stabilizzazione sia dal punto di vista clinico che funzionale (FEV1 % pred  $39,2\% \pm 3,13$ , Fig 2), ad una maggiore tolleranza allo sforzo (Fig 3), una riduzione dell'ossigeno-dipendenza, ad un calo della frequenza delle riacutizzazioni respiratorie (solo tre cicli antibiotici orali). Anche lo stato nutrizionale è migliorato (BMI da 22,5 a 24,23 kg/m<sup>2</sup> dopo un anno), così come la concentrazione di cloro al test del sudore (Cl<sup>-</sup> da 105 a 56 mmol/L).

Figura 1 – Andamento della funzionalità polmonare negli ultimi 5 anni

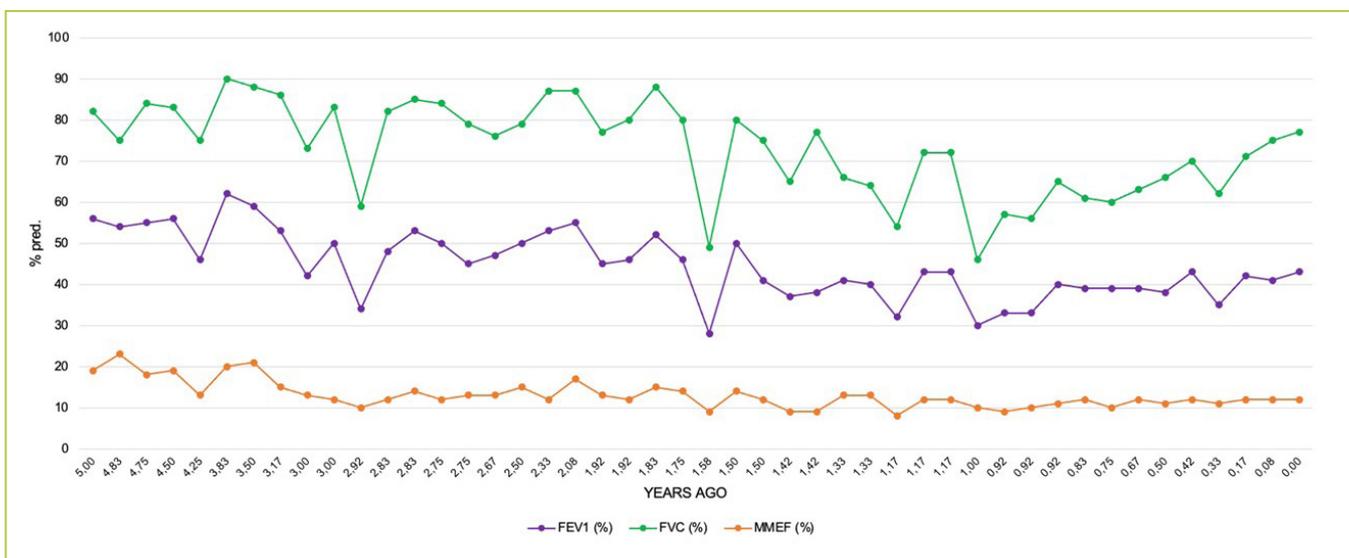


Figura 2 – Funzionalità respiratoria

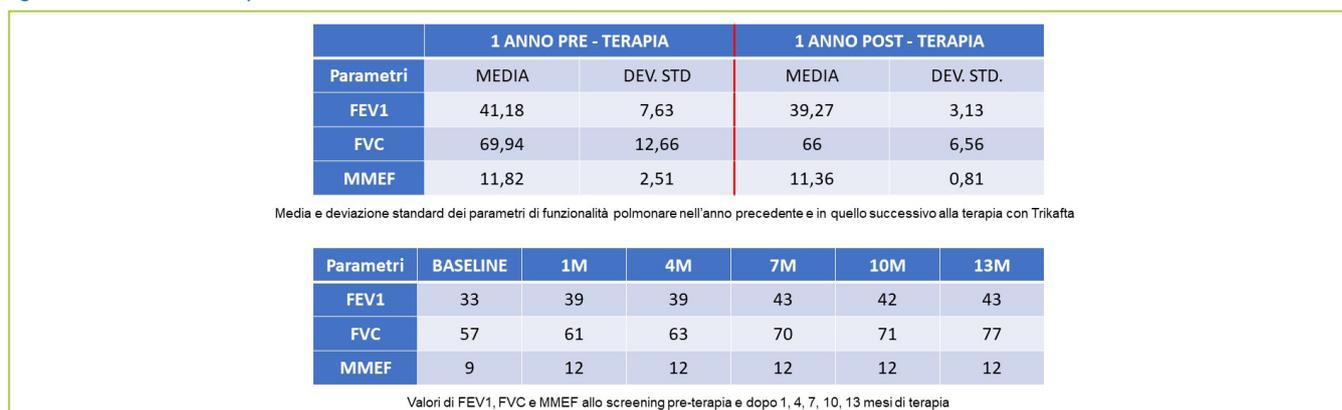
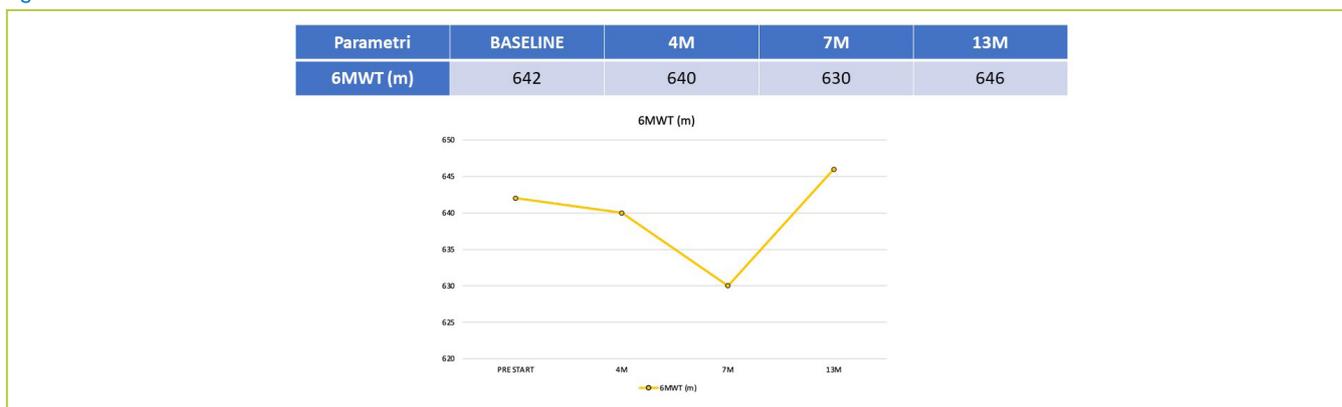


Figura 3 – Test del 6 minuti di cammino



**Quesito clinico: Dopo aver considerato la risposta alla terapia con il farmaco Trikafta nel primo anno, cosa suggerisci al Centro Trapianti in merito all'inclusione in lista d'attesa per il trapianto polmonare?**

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. La risposta al farmaco va considerata buona, sia perchè tutti i rilievi indicati sono positivi e concordanti, sia perchè l'effetto è misurabile durante l'arco di 1 anno. Queste considerazioni suggeriscono che la lista per il trapianto può essere sospesa.
2. La risposta al farmaco va considerata con delle riserve: se si considerano i valori medi del FEV1 un anno prima e durante l'anno di trattamento non c'è variazione, né vi è stato incremento significativo della distanza percorsa al test del cammino (da circa 642 a 647 metri?!). Conviene osservare gli stessi parametri per un altro anno prima di prendere decisioni sulla lista d'attesa per il trapianto.
3. L'indicazione al trapianto ha luci ed ombre. Tra queste ultime sono da considerare: 1) un solo valore del FEV1 (Figura 1) è inferiore al 30% pred. ed il valore medio nei rilievi di circa 1 anno è più vicino al 40% pred. che al 30% pred. (Figura 1 e 2); l'ossigenoterapia è stata prescritta con costanza solo durante l'attività fisico-sportiva e sono stati segnalati due episodi di insufficienza respiratoria solo durante una fase acuta. Non è chiaro se prima della decisione sul trapianto sono state fatte variazioni del programma terapeutico per valutarne l'impatto. Credo che la considerazione per il trapianto sia stata prematura: meritava osservare l'andamento ancora per 6-12 mesi dopo delle opportune variazioni nel programma terapeutico.
4. Nonostante la buona risposta al Trikafta, occorre anche considerata la penuria di organi per il trapianto polmonare ed i tempi che si allungano per la lista d'attesa, superiori ai 2-3 anni. Avanzerei la richiesta al Centro Trapianti di mantenere il paziente in lista d'attesa, pur considerando periodicamente l'andamento clinico e mantenendo sempre un giudizio clinico prima di decisioni sull'intervento chirurgico.

**Isabella Comello, Mirco Ros, SS Fibrosi Cistica, Treviso**  
(comello.isabella@gmail.com)

#### Riferimenti bibliografici

- Morrell MR, MD, Kiel SC, Pilewski JM. Organ Transplantation for Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40:842–856
- Snell G, Reed A, Sterne M, Hadjiladis D. The evolution of lung transplantation for cystic fibrosis: A 2017 update. *J Cyst Fibros* 2017; 16:553-564
- Shteinberg M, Taylor-Cousar JL. Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir Rev* 2020; 29:190112 (<https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2019>)

# ICONOGRAFIA

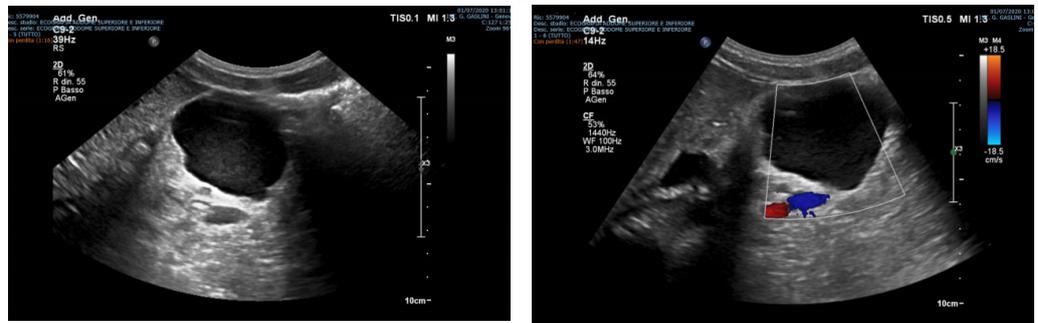
## ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro

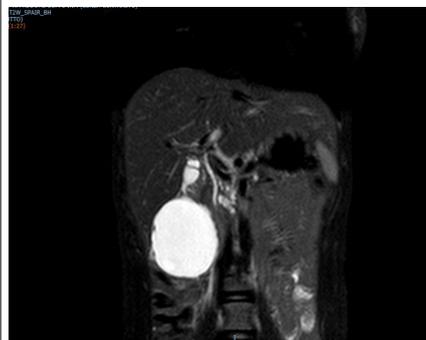
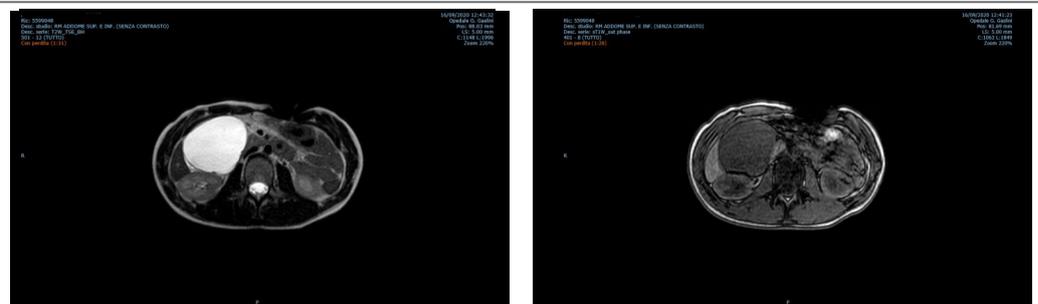


### Cisti pancreatiche: da operare?

**Figura 1. Ecografia addominale con ecodoppler**



**Figura 2. RM addome: sequenza T2 assiale e frontale + sequenza T1 assiale**



L.A., 12 anni, diagnosi da screening neonatale (G542X/G542X), insufficienza pancreatica esocrina; posizionamento di PEG dal 2016 per accrescimento ponderale persistentemente < 3° centile (attuale peso tra il 10° e 25° centile, BMI 16.8 kg/m<sup>2</sup>). Nel luglio 2020 riscontro occasionale all'ecografia addominale di formazione ovoidale a margini netti (5,4x3,6 cm), a contenuto anecogeno con materiale finemente corpuscolato in sede declive, priva di vascolarizzazione adiacente al lobo sinistro epatico e alla colecisti, clivato dal duodeno. L'approfondimento con RM addome ha confermato la presenza in ipocondrio/fianco DX di una voluminosa formazione (57x59x70 mm), a margini lobulati, contenuto liquido corpuscolato (iperintenso in T2, ipointenso in T1), priva di parete e di enhancement contrastografico anche in fase escretoria biliare, che comprime e disloca medialmente la porzione discendente del duodeno. Non sintomatologia correlata.

Nell'ipotesi di igroma cistico con esiti di sanguinamento, cisti pancreatiche complicate o duplicazione duodenale con rischio di rottura è stata posta indicazione all'asportazione chirurgica, eseguita con asportazione totale della massa con modalità robotica. La presenza di lipasi nella lesione e l'esame istologico hanno confermato la diagnosi di cisti semplice duttale pancreatiche.

La presenza di cisti pancreatiche in Fibrosi Cistica è una manifestazione extrapolmonare frequente; tali reperti si possono presentare sia con aspetto microcistico (diametro < 1 cm) fino a quadri di vera "cistosi pancreatiche". L'andamento clinico risulta del tutto variabile con pazienti asintomatici o con comparsa di sintomatologia gastrointestinale solitamente aspecifica (dolore, sensazione di ripienezza, nausea, inappetenza). L'ecografia addominale annuale, esame sicuramente non invasivo e di facile esecuzione, rimane un criterio importante per il follow-up, ed è stata sicuramente utile nel nostro caso, considerata la sintomatologia silente. La rapida progressione, in termini di aumento di volume della lesione cistica pancreatiche, risulta piuttosto singolare e infrequente nei pazienti con FC.

**Silvia Garuti, Camilla Olcese, CRR Fibrosi Cistica, Genova**  
 (silvia\_garuti@libero.it)(camilla.olcese@gmail.com)

**Riferimenti bibliografici**

- 1. Desai CS, et al. Pancreatic cystosis in patients with cystic fibrosis: A qualitative systematic review. *Pancreatology* 2018; 18:700-704
- 2. Matthias B, et al. Magnetic resonance imaging of cystic pancreatic lesions in adults: an update in current diagnostic features and management. *Abdom Imaging* 2014; 39:48-65
- 3. Burt H, et al. Pancreatic cystosis in cystic fibrosis. *BMJ Case Rep* 2016; 2016:bcr2015214288 (doi:10.1136/bcr-2015-214288)
- 4. Elpis H, et al. Pancreatic cystosis in two adolescents with Cystic Fibrosis. *Case Rep Pediatr* 2016; 2016-5321785



# BIOETICA

a cura di: P. Funghi

## La grammatica della Bioetica: “chiedere/non chiedere”.

### Introduzione

Dal 2008 ad oggi nella *Rubrica di Bioetica* abbiamo sperimentato diverse modalità di analisi degli aspetti etici della cura della FC. Abbiamo ritenuto opportuno un ulteriore cambiamento per ricercare ancora nuovi stimoli e diverse prospettive. La narrazione continua ad apparirci uno strumento fecondo ed adeguato alle competenze di tutti coloro che appartengono al mondo FC: non ascolteremo più i diversi attori di una stessa storia clinica, ma solleciteremo la memoria di 4 tipologie di soggetti (curanti, paziente, familiari/amici del paziente, volontari FC) attraverso un unico stimolo: un verbo eticamente significativo per ogni nuovo numero di *Orizzonti FC*. Inizieremo dal verbo CHIEDERE, usato sia nella sua accezione positiva che negativa. Rispetto alla precedente metodologia di analisi bioetica, abbiamo voluto dare maggior voce al mondo di chi la FC la vive sulla propria pelle, chiedendogli di coinvolgere familiari ed amici in questa avventura narrativa.

Il verbo è il cuore pulsante di una frase e i soggetti che compiono o subiscono quella azione, possono esplorarla e narrarla in modo diverso: ci aspettiamo che emergano problematiche etiche diverse, ma soprattutto contributi per una reciproca conoscenza e, auspicabilmente, una migliore comunicazione e una più solida alleanza terapeutica.

Creeremo così un piccolo vocabolario etico-FC, dove parole già conosciute ed usate si trasformeranno in nuove e potranno essere percepite come “nostre”, nella misura in cui sapremo ascoltarci reciprocamente; impareremo forse ad usarle/viverle avendo maggior consapevolezza della loro portata etica. Accanto alle narrazioni abbiamo inserito delle tabelle in cui sono stati raccolti i verbi usati dagli autori: sarà come ricostruire il loro identikit, congiungendo le tessere del puzzle della loro vita.

Infine allestiremo un “picnic narrativo”, grazie ai suggerimenti dei vari autori: consigli di lettura (libri, poesie), di ascolto (canzone), di visione (film, video, opere d'arte) scaturiti da quanto narrato. Chi vorrà potrà partecipare a questo informale picnic, prolungando il dialogo narrativo mediante ulteriori linguaggi.

## I. CHIEDERE/NON CHIEDERE: LE STORIE DEL MONDO FC

### I.1 Le storie del personale sanitario FC

#### MEDICO FC (Valeria Galici, Centro FC di Firenze)

*Al termine della visita di follow-up presso l'ambulatorio in una mattina di fine marzo Giada, rimasta seduta dopo la spirometria, composta accanto al marito Marco (sempre silenzioso e pensieroso) mi chiede: “Dottoressa, posso farle una domanda? Noi stiamo pensando di avere un bambino. Lei pensa sia fattibile.... Cioè, pensa che la mia condizione lo consenta? Sarò in grado di portare avanti la gravidanza?”*

*Giada presente una forma di fibrosi cistica ad espressione clinica completa, ma con una buona funzione polmonare; purtroppo negli ultimi anni si sono verificati alcuni episodi di emottisi che hanno richiesto embolizzazioni e ricoveri prolungati. Giada e Marco si sono sposati due anni fa; oggi mi chiedono di costituire parte attiva nel loro dialogo sulla pianificazione della loro vita insieme.*

*La loro richiesta è più che legittima. Leggo nei loro occhi la speranza di una risposta affermativa. Per quanto sia giusto condividere con i curanti una scelta che può essere impegnativa per la gestione della malattia, è sempre difficile dover in qualche modo “interferire” con i desideri di una persona e ancor più con un progetto di coppia. Spesso la domanda riguarda il tempo dei 9 mesi, la capacità di portare a termine la gravidanza e talvolta non c'è la visione di insieme, di un impegno che comunque “durerà una vita”.*

*La risposta a questa domanda apre in me una riflessione: quante volte più o meno esplicitamente interferiamo con le scelte di vita dei nostri pazienti, guidandoli verso un percorso di vita di cui diventiamo artefici anche noi? Spiego a Giada che la sua situazione attuale da un punto di vista di funzionalità respiratoria non controindica la gravidanza, ma che gli eventi degli ultimi anni e le emottisi possono rappresentare un problema. La sua è una domanda che non va lasciata al caso. Meglio programmare tutto al meglio. Sono combattuta perché da una parte non posso dare una risposta certa, che garantisca una sicurezza di scelta; dall'altra so che la mia risposta interferirà con un desiderio che irrompe nella vita e nella mente di una coppia anche quando tutto non va perfettamente.*

*Intanto prendo tempo nel rispondere, per condividere anche con i miei colleghi questa scelta; nella mia risposta deve essere “calcolato il peso specifico della vita futura”, peso che condizionerà Giada, ma anche il marito.*

*Esco dalla stanza, ripensando ai volti di Giada e di suo marito, alla loro richiesta di “poche parole”, ma dalle espressioni piene di interrogativi e di aspettative.*



In cuor mio sarei fortemente tentata di dare una risposta affermativa, ma so che il mio ruolo mi impone di fare una riflessione attenta e non solo trascinata dall'emotività del momento. Il venerdì successivo, in occasione della riunione di reparto, sono presenti tutti i miei colleghi e ripropongo a loro il quesito: "Durante la visita Giada mi ha chiesto cosa ne pensiamo della possibilità che abbia una gravidanza? Io ho cercato di fornirle un po' di elementi di riflessione, ma visto che la sua situazione è delicata per i recenti e ripetuti episodi di emottisi, volevo, prima di risponderle, avere un confronto con voi".

I miei colleghi aprono la cartella della paziente, guardano la funzione respiratoria, gli ultimi dati dei recenti ricoveri... poi mi dicono che hanno avuto un'altra ragazza con una storia clinica simile che ha fatto questo percorso, che io non ho conosciuto... che la scelta è molto impegnativa, che la situazione emodinamica in gravidanza potrebbe portarla ad una emottisi massiva importante con un rischio elevato di decesso.

Immaginavo questo tipo di risposta... Speravo che qualcun altro avesse letto qualche esperienza più positiva in proposito!

Comunque mi suggeriscono di contattare i colleghi embolizzatori e di organizzare un incontro tra loro e i due coniugi per affrontare più nel dettaglio la richiesta e fornire la risposta più "calibrata" possibile.

Prendiamo ancora tempo... per una risposta che - purtroppo - si avvia ad essere un NO, oppure un sì "con rischio personale molto molto elevato".

### FISIOTERAPISTA FC (Milva Sanguanini, Centro FC di Verona)

Lavoravo in fibrosi cistica da circa 4 anni e, in quel tempo, avevo imparato che ogni paziente era un mondo a sé nel quale non sempre riuscivi ad entrare, anche quando lo facevi in punta di piedi. A volte però la porta veniva spalancata e allora era come essere trasportati da un fiume in piena, e dovevi nuotare in fretta e bene per rimanere a galla e per non rischiare di finire sott'acqua. Devo ammettere che mi capitava spesso di annaspere sul filo dell'acqua e, con il senno del poi, ho capito che non ero preparata e allenata a dovere.

Ora, a distanza di molti anni, me la cavo molto meglio e non annaspo più.

Lei era una paziente "speciale". Un po' più grande di me di età, sempre sorridente anche quando faticava a respirare, aveva un grande carisma che mi aveva conquistata sin da subito. G. era una grande amante della vita, le piaceva circondarsi di cose belle e aveva una infinità di amici. Aveva un lavoro di concetto che era in grado di gestire anche durante i lunghi ricoveri in ospedale, ora che ci penso è stata un precursore dello smart-working in tempi non sospetti.

Mi aveva stupito il suo rapporto con la malattia. Avevo sempre pensato, e così era allora per la maggior parte dei miei pazienti, che avere la fibrosi cistica significasse non poter avere una propria **autonomia** tanto da dover **dipendere** sempre dagli altri. Le cure avevano la priorità sulla scuola, sulla possibilità di lavorare e sul tempo libero, ancora di più quando la malattia si manifestava con sintomi importanti. E quindi quasi mi disorientava il fatto che G. vivesse da sola, pur nella stessa città della sua famiglia e, quando avevo avuto l'opportunità di andarla a trovare in occasione di un convegno che mi aveva portato proprio nella sua città, mi ero resa conto che vedere questa mia "paziente" in un contesto diverso da quello ospedaliero, mi aveva dato la possibilità di scoprirla per la prima volta come "persona".

E le sono grata ancora oggi per quella lezione che non ho mai più dimenticato. Ricordo ancora con grande tenerezza quella serata trascorsa insieme tra un buon bicchiere di vino e le chiacchiere sul divano, con il gatto Ventolin acciambellato accanto... non poteva che chiamarsi così il gatto di G. che, oltre al resto, aveva anche un grande senso dell'umorismo.

La sua situazione clinica nel tempo però peggiorò, tanto da dover trascorrere molto più **tempo** ricoverata nel nostro centro che non a casa sua. Passai molte ore in stanza con lei per le sedute di fisioterapia cercando di trovare la "giusta misura" tra quello che era il mio compito professionale e quello che sentivo agitarsi dentro di me: rabbia, **paura**, senso di impotenza. E lei, che vedeva e sentiva "oltre" e che aveva colto la mia fatica, mi portò a parlare delle mie emozioni incoraggiandomi ad ascoltarle quando invece io cercavo di nasconderele. Ci prendevamo sempre un piccolo momento di riflessione alla fine della nostra seduta di fisioterapia, quando G. aveva bisogno di recuperare dalla fatica e io la aiutavo con il massaggio. All'inizio non parlavamo, era sufficiente il contatto per comunicare tra di noi poi, con il passare dei giorni, arrivò anche il **tempo** per **chiederci** cosa sentivamo e come ci sentivamo. E così si parlò della **paura**, la mia di non essere sufficientemente brava da poterla aiutare come avrei voluto e la sua di dover lasciare la sua famiglia. Parlammo quindi anche della **morte**. Le chiesi se il suo pensiero la spaventava e se o cosa si aspettava ci fosse dall'altra parte, ovunque sarebbe andata. Ma G. non aveva **paura di morire**, era serena perché sentiva di aver vissuto a pieno il **tempo** che le era stato dato e non aveva rimpianti. La sua unica preoccupazione era per le persone a cui voleva bene e che le volevano bene, e che sarebbero rimaste qui. Tra queste persone c'eravamo anche noi operatori sanitari e lei, che avrebbe avuto tutti i diritti di essere spaventata e arrabbiata, trovava invece parole di conforto per noi e per la fatica del nostro lavoro. Mi chiesi allora chi si prendeva cura di chi?

### OPERATORI DEL CENTRO FC

Rispondere/Chiedere  
 Informare, Spiegare/Ascoltare, Comunicare  
 Pensare, Immaginare, Calcolare, Programmare  
 Ripensare ai volti dei pazienti  
 Leggere dati sulla cartella clinica  
 Leggere le emozioni negli occhi dei pazienti  
 Ascoltare la paura dei pazienti/ascoltare la propria paura  
 Parlare e lasciar parlare di morte/evitare l'argomento  
 Nascondere le proprie emozioni/Essere tentati di mostrarle  
 Cercare di non lasciarsi trascinare dalle emozioni Cercare un equilibrio, Prendere tempo  
 Provare rabbia, paura, impotenza/provare stupore, gratitudine  
 Entrare in punta di piedi nelle vite altrui/Diventare artefici dei destini altrui  
 Riflettere e fornire elementi di riflessione  
 Confrontarsi, Condividere, Guidare/Interferire  
 Alleviare il dolore altrui, Aiutare i pazienti/Ricevere aiuto e cure dai pazienti  
 Annaspere per rimanere a galla/Imparare a muoversi  
 Guardare i pazienti come persone/vederli come dati, percentuali di rischio  
 Lasciarsi conquistare dalla loro bellezza/Vedere solo l'imperfezione della malattia  
 Concentrarsi sulla cura della malattia per salvare/Imparare a prendersi cura delle persone

Fu una relazione empatica molto potente che mi portò ad ammirare ogni giorno e fino all'ultimo il suo **coraggio** e la sua voglia di sorridere; con lei l'empatia si trasformò in comprensione profonda della sofferenza di una persona con il desiderio di fare il meglio possibile per alleviarla.

E prima di andarsene, ancora una volta, G. mi insegnò un'altra lezione: il mio compito non era quello di salvarle la vita ma quello di fare il mio lavoro al meglio, con professionalità e con passione, e di questo le sono tutt'ora infinitamente grata.

## 1.2 Le storie dei pazienti FC e del loro mondo affettivo

### PAZIENTE FC (Maria)

Quando mi hanno diagnosticato la FC, fra le informazioni che mi sono state fornite riguardo alla malattia c'era anche il fatto di non poter/dover avere figli. Fu una cosa buttata lì senza essere troppo approfondita dato che c'erano altre questioni più immediate da capire, accettare, metabolizzare. Inoltre ero abbastanza giovane e questo argomento in quel momento non era prioritario, mentre ero molto più angosciata dal fatto di avere una malattia inguaribile.

Negli anni successivi ho sempre tenuto da parte questa cosa, dentro di me speravo che non fosse definitiva, confidavo nei progressi della ricerca e anche nel fatto che la "mia FC" sembrava meno grave di altre situazioni che vedevo in ospedale a quei tempi.

Quando finalmente ho trovato l'uomo che volevo sposare e che accettava me insieme a tutto il pacchetto fornito con questa patologia, abbiamo deciso insieme di affrontare l'argomento chiedendo un incontro di consulenza genetica per lui e ponendo la faticida domanda per noi: Possiamo avere figli?

La dottoressa che si occupava di questa questione era una dottoressa con cui avevo un buon rapporto, la stessa che mi aveva comunicato la diagnosi di FC e che trovavo molto empatica, una persona di cui mi fidavo. L'incontro si è svolto all'interno di uno studio medico che non garantiva molto la privacy in quanto era condiviso con altri medici che andavano e venivano mentre noi parlavamo e questo già ha reso la cosa poco piacevole. Io ero molto nervosa però anche ottimista, volevo esserlo. Per me era una questione molto importante. Inizialmente lei ha comunicato a mio marito che non era portatore di nessuna mutazione FC conosciuta a quel tempo, tuttavia ha detto che questo lasciava comunque un margine di dubbio che lui potesse essere portatore sano di FC, margine che lei esprimeva in percentuale. Inoltre aggiunse che questo, associato al fatto che cmq io ero sicuramente portatrice, ci dava una certa percentuale di probabilità di avere un figlio malato di FC e questo era già un deterrente al fatto che noi provassimo ad affrontare una gravidanza.

Alla faticida DOMANDA se potevamo provare ad avere un figlio lei rispose facendo varie considerazioni rispetto al mio stato di salute: il valore del FEV1, l'andamento della spirometria negli anni passati, la frequenza e la necessità di cicli antibiotici in vena o per bocca, dando quindi una valutazione globale sul mio stato di salute. Dopo aver fatto queste considerazioni disse che in base a tutto questo era meglio che io non provassi ad avere una gravidanza perché questo avrebbe quasi sicuramente aggravato il mio stato di salute e avrei dovuto scegliere tra la mia vita e quella di mio figlio. Aggiunse poi che in definitiva era una nostra scelta, che potevamo provare se volevamo ma questo lo avremmo fatto a nostro rischio e pericolo.

In quel momento ho provato una grande delusione e rabbia, molta rabbia che però ho nascosto e dissimulato perché ho pensato che tutto sommato non era colpa della dottoressa se io avevo questa malattia.

Con il passare del tempo però ho sentito che in questa valutazione fatta mancava una parte di me: io non ero solo un insieme di parametri medici, non ero e non sono solo un caso clinico o una percentuale. Io ero e sono anche una Persona con desideri e speranze e bisogni e anche queste cose fanno parte di me, fanno parte della mia vita e della mia Salute. Ed allora ho provato un profondo senso di ingiustizia. Nessuno, almeno apparentemente, aveva considerato ciò che significava per me, per noi, avere un figlio. Nessuno mi aveva chiesto cosa ne pensassi o cosa sarei stata disposta a fare per affrontare questa cosa.

Avrei voluto una risposta aperta, non conclusiva. Mi sarebbe bastato che se ne fosse parlato in termini di possibilità, possibilità di provare, rispettando magari degli impegni di cura, dandomi degli obiettivi da raggiungere prima di affrontare una ipotetica gravidanza. In quel modo, la scelta sarebbe stata più dipendente dalla mia volontà che non da quella di un medico o da alcune "cifre".

Non so bene cosa mi aspettassi da questa dottoressa; so che il compito di un medico è curare, ma mi domando se si pongano

PAZIENTE
Avere una malattia inguaribile
Avere desideri, speranze, bisogni
Percepire se stessa come persona e non come malattia e percentuale di rischio
Non sentirsi capiti e conosciuti nella propria identità
Percepire a volte l'empatia dei curanti
Ricevere: diagnosi, informazioni, obiettivi e impegni di cura, accettazione
Non ricevere: domande significative, accettazione, privacy adeguata per comunicare
Aspettarsi di ricevere cose significative/Non sapere cosa aspettarsi dagli altri
Capire, Accettare, Metabolizzare
Essere angosciata, nervosa, ottimista
Provare senso di ingiustizia, delusione e rabbia
Sperare e confidare nei progressi
Fidarsi dei curanti
Confrontarsi con altri malati
Chiedere una consulenza (gravidanza possibile?)
Chiedere cose emotivamente impegnative
Voler sapere/Mettere da parte notizie scomode
Ascoltare dubbi espressi in percentuali
Ascoltare valutazioni fatte dai curanti
Giudicare criticamente le valutazioni dei curanti
Accusare/Assolvere i curanti
Vivere le risposte dei curanti come sentenze
Essere condizionati dalle risposte dei curanti
Scegliere, Decidere, Assumersi il rischio



mai il problema di capire quali ripercussioni abbiano queste cure sulla qualità della vita delle persone e se magari non potrebbe esserci un approccio diverso.

Certo è che la sua valutazione, la sua RISPOSTA, che io e mio marito abbiamo vissuto come una sentenza definitiva, ha condizionato in modo molto forte il nostro matrimonio e la nostra vita.

### MARITO DELLA PAZIENTE (Marco)

Sono il marito di una donna malata di FC sottoposta a trapianto bipolmonare.

Del giorno in cui è stata trapiantata ho un ricordo strano. Alcuni particolari mi appaiono molto nitidi, altri persi in una nebbia che li rende sfumati a tal punto da chiedermi se sono accaduti veramente. Quando mia moglie è entrata in sala operatoria, improvvisamente mi è calata addosso tutta la realtà di quello che stava accadendo; ed allora e solo allora mi sono reso conto che avrei voluto chiedere qualcosa ma non riuscivo a capire cosa. Allora mi sono messo a camminare e mentre camminavo tutto è apparso più chiaro e ho capito finalmente cosa avrei voluto chiedere. Avrei voluto chiedere che io, mia moglie e tutte le persone che in un particolare momento della loro vita devono affrontare delle prove al di sopra delle loro capacità (come un'operazione vitale, o come la morte) non dovessero mai affrontarle da soli, perché la solitudine è la peggior cosa che possa capitare ad una persona in queste situazioni.

Sono quindi entrato nell'Abbazia dell'Osservanza che mi si è presentata di fronte come un segno del destino ed ho pregato, anche se era molto tempo che non lo facevo. Nella mia preghiera ho chiesto in primis naturalmente che l'operazione andasse bene ma ho anche chiesto a quel Dio della cui esistenza tutt'ora dubito, che nessuno si debba mai sentire solo come mi sono sentito io in quel momento.

### SORELLA DELLA PAZIENTE (Francesca)

Sono Francesca sorella di una ragazza meravigliosa malata di fibrosi cistica, che fortunatamente un giovedì mattina, quando pensavo non sarebbe più rimasta con noi tanto a lungo, ha ricevuto la faticosa telefonata: c'erano due polmoni per lei.

Siamo due sorelle come tante, diverse fisicamente, io cicciotta (tanto), capelli corti e ricci, lei minuta, bionda, capelli lunghi. Lei bravissima a scuola, quelle persone intelligenti che con niente hanno ottimi voti, io che faccio fatica. Lei combattiva, una leader, io sola. Lei però delicata di salute, ha dovuto affrontare tante prove e lo ha sempre fatto con grande coraggio: appendicite a 6 anni, polipi al naso, sinusite bilaterale, visite visite visite, senza mai risolvere. Fino a quando a 19 anni le è stata diagnosticata la fibrosi cistica.

Se penso al verbo **chiedere/non chiedere**, fino a quel momento, ricordo solo quello che avrei voluto chiedere a mia mamma: "Mamma, perché non posso fare sport?". Sì, avrei voluto tanto farlo, mi piaceva andare in palestra o in piscina, mi faceva sentire bella, sportiva, conoscevo altri bambini. Incominciavamo ma dopo due o tre volte che andavamo, mia sorella si ammalava e tutto finiva. Sapevo però che era una domanda inutile, lei non stava bene e io mi dovevo adeguare.

Ok, ora sapevamo cosa aveva mia sorella, ma che cos'era? Nessuno conosceva questa malattia.

Primi ricoveri in ospedale a ..., ora erano quelli che scandivano le nostre vite. "Mamma, posso non venire?", non ce la facevo a vedere gli altri malati, stavano male, erano magrissimi, morivano poco dopo che li avevo conosciuti. Maria fortunatamente aveva solo i polmoni malati, quindi i suoi ricoveri erano pochi, lei li affrontava sempre con il sorriso, come se andasse a fare una vacanza, e con il suo carattere si è fatta tantissimi amici, malati, infermieri, medici. Ma come faceva???!?

Ho sempre pensato che non sarebbe **morta**, la **speranza** che avrebbero trovato una **cura anche sperimentale**, il **trapianto**, ma ero sicura che lei ce l'avrebbe fatta. Con il senno di poi penso di aver fatto un po' come lo struzzo, testa sotto la sabbia per non vedere quello che lei passava e come la sua salute peggiorava.

Non so se sono portatrice, all'inizio era difficile saperlo, nostro padre non c'era più e le comparazioni non si potevano fare, dopo.....! Ora.....!, non lo voglio sapere. Rimango incinta; qui la domanda è necessaria, "mio figlio ha la fibrosi cistica?", no, nessuno dei 4 ce l'ha. Avevo la mia vita, i miei figli, il mio lavoro, stavo bene, lei la sua. Ma lei mi stava vicino, faceva la zia, era sempre disponibile. Mi convinco sempre di più che è invincibile, che ci sarà sempre.

Riflettendo, ora mi rendo conto che non le ho mai chiesto veramente come stesse e mi dispiace molto, forse ne aveva anche bisogno. Purtroppo però, piano piano i suoi ricoveri diventano sempre più frequenti, lei respira sempre peggio, fare le scale le diventa più faticoso, meno male è già in lista per il trapianto. La chiamano e finalmente la speranza diventa realtà.

Ci sono stati tanti alti e bassi, è comparsa la parola rigetto, ma ero sicura, era troppo forte, Maria avrebbe sconfitto la malattia e i farmaci, i ricoveri, la fatica del respiro, la tosse sarebbero solo stati un ricordo.

Questa foto è quello che per noi significa **rinascita**, ora parliamo di **futuro** senza paura.

#### FAMILIARI – AMICI

Ricordare  
Sentirsi cadere addosso una grave realtà  
Doversi adeguare alla realtà della malattia  
Voler stare bene/Chiedere all'amico malato di volersi bene  
Vivere una vita scandita dalle esigenze del familiare malato/  
Avere la propria vita  
Affrontare prove al di sopra delle proprie capacità  
Affrontare in solitudine le prove/Desiderare di non essere soli  
Ricerare l'essenziale, Bisogno di chiedere l'essenziale/Non sapere cosa chiedere  
Dubitare, Pregare (pur dubitando)  
Avere difficoltà a guardare gli altri malati, Mettere la testa sotto la sabbia  
Non voler sapere/Porsi e porre domande necessarie  
Sperare, Parlare di futuro  
Non riuscire a chiedere al familiare malato "come stai?"  
Non indagare, Imparare a non chiedere  
Lasciare l'altro libero di raccontare, Ascoltare  
Sentirsi accolti ed ascoltati dal familiare malato  
Non avere più paura (per es. dopo il trapianto)  
Camminare, parlare e ridere insieme  
"Tenere con noi" la FC  
Assaporare insieme la vita  
Stare insieme, Condividere

**AMICA DELLA PAZIENTE (Elisabetta)**

Io sono Elisabetta e lei è la mia amica. La mia amica è speciale... è unica, come lo siamo tutti, ma lei un po' di più. Lei, per esempio, avrebbe bisogno di una mensola sul lato sinistro della macchina per appoggiare le chiavi, il telefono, gli occhiali da sole, la mascherina, l'acqua, la sciarpa...

Alla mia amica, quando è seria, preoccupata o legge attenta e concentrata, si forma una ruga al centro della fronte che sembra un punto esclamativo.

La mia amica ha gli occhi verdi che ti guardano attenti e ti fanno sentire ascoltato e accolto; si scherniva per le sue dita che portavano i segni di un respiro faticoso che durava da molti anni.

Da qualche anno è stata trapiantata e io non ho più paura che i suoi accessi di tosse finiscano con dei fazzolettini pieni di sangue. Ogni volta che la vedo penso che ha una carnagione bellissima, che non è più pallida e che possiamo camminare e parlare nello stesso momento e ridere senza che la tosse faccia perdere il fiato. La mia amica ha la fibrosi cistica, ma la fibrosi cistica non ha lei, quindi la FC la teniamo con noi, facendo i conti anche con lei, con le preoccupazioni che ci ha dato prima del trapianto e che ci dà anche ora, assaporando il più possibile tutte le occasioni, più o meno buone, che abbiamo per stare insieme.

Quando penso a lei e al verbo CHIEDERE penso che ho imparato, negli anni, ad evitare di CHIEDERE per non fare domande che inevitabilmente rischiavano di indagare il suo stato di salute o il suo stato d'animo rispetto alla malattia. Voglio, infatti, che lei si senta libera di raccontare di sé o di ciò che preferisce indipendentemente dalle mie domande; mi pare che una domanda posta ad una persona a cui vuoi bene, possa essere solo una domanda "aperta", affinché ciascuno possa raccontare e dire cosa sente il bisogno di esprimere in quel momento.

E così... senza CHIEDERE ci siamo ritrovate a condividere tutto, avendo spesso la sensazione di lasciar volteggiare in aria tante domande e tanti approfondimenti, come farfalle, che svolazzano sopra le nostre teste e che ogni tanto acchiappiamo e osserviamo da vicino per poi liberarle di nuovo.

Può sembrare paradossale, ma spesso NON CHIEDERE ha dato la chiave di accesso a molte risposte, più di quante ne avrei avute facendo domande.

A volte vorrei CHIEDERLE di fare sempre il massimo per sé stessa, di aver cura di sé, di volersi tanto bene, perché io lo posso fare ma lei di sicuro lo può fare molto meglio di me... ma ho imparato che ascoltare è meglio di CHIEDERE e che chi si sente ascoltato davvero non ha molto da CHIEDERE...

**1.3 Le storie dei volontari FC**

**DELEGATA DELLA FONDAZIONE FC (Vittoria Fortino, Siena)**

Dopo qualche anno di impegno come delegata FFC, credo di poter affermare che il coinvolgimento necessario per il raggiungimento dei nostri obiettivi sia totale, sia mentale che pratico. Ci vuole tempo per organizzare un evento, ci vuole fantasia per inventarsi nuove modalità di raccolta fondi; ci vuole tatto ed educazione nel rivolgersi alle persone (che siano altri volontari o donatori); ci vuole pazienza e forza d'animo... ma all'inizio la mia più grande difficoltà è stata quella di avere un numero sufficiente di volontari disponibili.

È inutile avere fantastiche idee e gadget da offrire se poi non abbiamo persone che ci mettano il proprio tempo, il cuore e la faccia per aiutarci a realizzare quanto abbiamo immaginato.

È vero che ad un banco si può anche stare da soli, ma ci sono dei momenti, come l'allestimento e lo smontaggio, che "tecnicamente" necessitano della presenza di più persone.

Perciò per chi organizza un evento, "chiedere" è l'imperativo assoluto.

Ricordo un gelido e ventoso dicembre di qualche anno fa..., grazie alla mia amica Francesca, che aveva preso a cuore la nostra causa, eravamo stati invitati alla festa dell'olio, evento famoso e molto partecipato del nostro territorio, in uno sperduto paesino a 50 km dal mio. Avevo raccolto con entusiasmo l'invito senza nemmeno pensarci un secondo; era un'ottima occasione per far conoscere la Fondazione e la malattia e anche per raccogliere fondi. Ma avevo un problema... un grosso problema pratico da risolvere: nessuno era disposto a sacrificare il proprio tempo per venire con me... era troppo lontano, era troppo freddo, era domenica... non c'era nessuno... nessuno...

Avevo due strade davanti: partire da sola o rinunciare. Mi tormentavano stupide domande pratiche: come avrei aperto da sola il gazebo? Chi avrebbe sorvegliato il banco pieno di panettoni e cioccolatini natalizi mentre spostavo la macchina dall'area espositiva?

Non ho mai provato rabbia di fronte ai rifiuti di amici e parenti... d'altra parte ognuno ha la propria vita ed i propri impegni. Invece mi faceva rabbia l'idea di dover rinunciare a questa opportunità solo perché non avevo trovato volontari disponibili ad aiutarmi. La consapevolezza che le mie priorità non fossero quelle degli altri, mi bruciava, mi faceva sentire triste e sola.

La solitudine che provavo era forte almeno quanto il desiderio

VOLONTARIO FC
Chiedere (vari tipi di richieste), Chiedere aiuto Ricevere rifiuti/Ricevere senza chiedere Ringraziare Inventare, Immaginare Risolvere problemi Raggiungere obiettivi, Realizzare progetti Informare Sensibilizzare Ascoltare Sacrificare molte cose/Ricaricarsi Affrontare la propria difficile quotidianità Trovare/non trovare tempo, aiuti, sostegno Essere coinvolti in modo totale Sentirsi moralmente obbligati ad agire Avere fantasia, tatto, educazione, pazienza, forza Non arrendersi, Non rinunciare/Tormentarsi Sentirsi tristi e soli/Cucire intorno a sé una rete di persone



di non rinunciare: stare a casa avrebbe avuto per me il sapore della sconfitta, avrebbe significato piegare la mia volontà alla non disponibilità altrui... e sono partita da sola.

Episodi come questi si sono verificati molte volte, soprattutto nei primi tempi della mia esperienza di volontaria, e per me è stato frustrante ricevere rifiuti alle mie richieste di aiuto; chiedevo aiuto non per me a titolo personale, ma chiedevo perché volevo raggiungere un obiettivo che in fondo è un bene comune, ma questo non bastava per ricevere un "sì". Spesso mi sono sentita come immersa in una gelatina fatta di disinteresse che rischiava di avvilupparmi e bloccarmi, come se il reperimento dei fondi fosse una questione personale mia o di quelli che aspettano una cura.

Con il passare degli anni, la situazione si è evoluta. La mia amica Patrizia dice che sono stata capace di cucirmi intorno una rete di persone. In realtà queste persone ci sono sempre state... erano le stesse che all'inizio non erano disponibili... forse avevano solo bisogno di tempo per interiorizzare la cosa e decidere di donarmi il loro "sì". Molte volte ho ricevuto aiuto, e le volontarie cercano di organizzarsi con gli orari per non lasciarmi sola al banco.

Mi sento estremamente felice quando sono contattata da persone che spontaneamente mi offrono il proprio aiuto o si mettono a disposizione per collaborare alla realizzazione di qualche evento... è un momento di riscatto, non solo mio (perché è stata disintegrata la mia **solitudine**) ma anche di tutti quelli che mi donano il loro pensiero, il loro tempo ed i loro sforzi per qualcosa che non li riguarda personalmente; sono momenti che mi ricaricano di un'energia positiva smisurata, in cui mi sento parte di un mondo in equilibrio in cui si scambiano le parti, perché qualcuno mi cerca per chiedermi se ho bisogno di aiuto. È l'offerta spontanea di aiuto che ti apre il cuore e ti fa sentire meno solo mentre affronti una quotidianità che non è fatta solo da banchi pieni di uova di Pasqua o ciclamini... questa è la vetrina immediatamente evidente... ma dietro c'è un retrobottega pieno di cure, di tanti **farmaci** da assumere, di antibiotici, fisioterapie e colpi di tosse che scandiscono il nostro scorrere del tempo.

Potrei raccontarvi decine e decine di episodi meravigliosi in cui ho ricevuto senza aver chiesto, che mi hanno aperto il cuore e mi hanno caricata. Ricordo la telefonata di Manuela: aveva avuto il mio numero da un'amica comune e mi chiedeva se potevo passare da casa mia... dopo un'ora andò via con la macchina carica di uova di Pasqua da distribuire ai suoi colleghi di lavoro.

Ricordo di tantissimi ciclamini offerti in un momento brutto della mia **vita** privata, in cui mi sono sentita moralmente obbligata ad allestire il banco perché Marianna e Giovanni mi avevano offerto la loro disponibilità totale... come rifiutare il loro aiuto? Mi hanno dato la forza e la motivazione.

Alla fine di ogni banco Marianna mi dice "grazie per avermi permesso di fare qualcosa di **buono** per gli altri"... e mentre la ascolto ringrazio lei, Giovanni, Manuela, Patrizia e tutti quelli che in questi anni sono stati con me, in tanti modi diversi, e penso che ottenere senza aver chiesto è emotivamente **bello**... ricevere dopo aver chiesto ci fa star bene... fare qualcosa senza un tornaconto personale fa bene al cuore.

## 2. ANALISI BIOETICA DELLE STORIE

### 2.1 Riflessioni scaturite dalle narrazioni

#### MEDICO FC

Dalla narrazione del medico emergono alcuni elementi che possono costituire vere e proprie piste di riflessione:

- il chiedere della paziente genera nel curante una riflessione e non una risposta;
- la domanda della paziente/coppia è percepita dal medico come legittima (è giusto che i pazienti condividano con i curanti alcune scelte di vita), ma carente, in quanto prescinde da una visione d'insieme, necessaria per inquadrare correttamente il problema e quindi rispondere adeguatamente;
- il medico qualifica come difficile il dover gestire la sensazione di interferire con i desideri e le scelte dei pazienti/familiari, in quanto pur offrendo risposte non certe, finisce per condizionare comunque la loro vita.

Questa narrazione ci spinge ad interrogarci sul valore delle domande: il chiedere apre un cammino da percorrere insieme, dove il quesito iniziale rappresenta solo il punto di partenza di un percorso più lungo fatto di ricerca di nuove domande o di formulazioni più giuste delle stesse. Non esistono domande inopportune, ma domande mal poste possono esserci: di fronte ad esse il curante non può rimanere passivo, ma deve aprire un percorso di riflessione per sé stesso, i colleghi e il paziente. È bene non cedere alla tentazione di rispondere velocemente, precludendo così al paziente la possibilità di crescere dentro quella domanda aperta (riflettendo, metabolizzando i dubbi, i rischi) o di attingere al repertorio dell'esperienza pregressa, rimandando all'interlocutore un'immagine di caso-fotocopia.

Saper modificare una domanda può essere la giusta premessa per una risposta adeguata, illuminante, anche se diversa da quella desiderata.

#### Paziente

La narrazione della paziente sembra confermare quanto sopra affermato nell'analisi del contributo del medico. È bene chiarire che solo casualmente il tema di entrambi i contributi è la consulenza per una gravidanza: non si tratta della medesima storia e quindi i protagonisti non sono gli stessi.

Analizziamo la conclusione di Maria: la paziente afferma che la risposta della dottoressa è stata vissuta dalla coppia come una sentenza definitiva ("è meglio che non proviate ad avere una gravidanza"), che ha condizionato in modo molto forte il loro matrimonio e la loro vita. Maria avrebbe preferito una "risposta aperta", non conclusiva, capace di prospettare una possibilità basata su un ipotetico percorso fatto di tappe, di obiettivi da raggiungere, di impegni di cura. A queste condizioni la scelta

sarebbe stata percepita come dipendente dalla propria volontà, più che da quella di un medico sulla base di alcune “cifre” (probabilità, rischi).

Maria sottolinea che il curante ha dato una risposta/sentenza, saltando un importante passaggio ossia quello di porre delle domande alla paziente stessa: nessuno le ha chiesto cosa significasse per lei e per il marito avere un figlio e cosa sarebbe stata disposta a fare per affrontare questo progetto di vita.

Inoltre la valutazione del curante è stata percepita come “carente”, poiché basata su un concetto di salute riduttivo: “io non ero solo un insieme di parametri medici, non ero e non sono solo un caso clinico o una percentuale. Io ero e sono anche una Persona con desideri e speranze e bisogni e anche queste cose fanno parte di me, fanno parte della mia vita e della mia Salute”.

Questo tipo di valutazione ha provocato nella paziente un profondo senso di ingiustizia, a cui si sono aggiunte rabbia e delusione di fronte alla precisazione che la decisione non è del curante e che la coppia può fare scelte diverse da quelle indicate, ma a proprio rischio e pericolo.

La narrazione di Maria appare emblematica rispetto alla differenza che intercorre tra un processo informativo e una vera e propria comunicazione, fondamentale per ogni relazione di cura: non è sufficiente che ci siano domande e risposte, occorre l'ascolto anche del non detto, occorre aiuto nella formulazione delle domande su ciò che ancora non si è riusciti neppure a pensare, occorrono tempo e condizioni adeguate per favorire la “ricerca condivisa” delle risposte, occorre professionalità per supportare e far maturare l'autonomia decisionale del paziente (v. box sul processo decisionale, in “Genitorialità e malattia: etica della scelta”, *Orizzonti FC*, n.3/2019, pp. 27-32, [https://www.sifc.it/wp-content/uploads/2020/09/Orizzonti-FC\\_anno16\\_3\\_2019\\_sett-dic.pdf](https://www.sifc.it/wp-content/uploads/2020/09/Orizzonti-FC_anno16_3_2019_sett-dic.pdf)).

## Fisioterapista

Gli spunti di riflessione tratti dalla narrazione della Fisioterapista confermano ancora una volta che chiedere e rispondere non sono verbi esclusivi rispettivamente del paziente e del curante. È necessario per entrambi imparare a comunicare: partendo dal senso di inadeguatezza (“annaspire”), sostenuti dalla consapevolezza di dover imparare, si può arrivare addirittura al senso di gratitudine verso i pazienti per ciò che loro stessi ci hanno insegnato.

Per giungere a questa auspicabile meta, la narrazione offre delle indicazioni:

- guardare i pazienti nella loro normalità di vita (“vedere questa mia paziente in un contesto diverso da quello ospedaliero, mi aveva dato la possibilità di scoprirla per la prima volta come persona”);
- ricercare dei punti di equilibrio tra opposte tendenze: “Passai molte ore in stanza con lei per le sedute di fisioterapia cercando di trovare la “giusta misura” tra quello che era il mio compito professionale e quello che sentivo agitarsi dentro di me: rabbia, paura, senso di impotenza”;
- rispettare i tempi per trovare il coraggio di porre e porsi domande importanti: “All’inizio non parlavamo, era sufficiente il contatto per comunicare tra di noi, poi, con il passare dei giorni, arrivò anche il tempo per chiederci cosa sentivamo e come ci sentivamo. E così si parlò della paura... Mi chiesi allora chi si prendeva cura di chi”;
- ricordare con gratitudine ciò che ci è stato insegnato: “E prima di andarsene, ancora una volta, G. mi insegnò un'altra lezione: il mio compito non era quello di salvarle la vita ma quello di fare il mio lavoro al meglio, con professionalità e con passione, e di questo le sono tutt'ora infinitamente grata”.

## Familiari della paziente

Spunti di riflessione interessanti giungono anche dalle narrazioni degli affetti più cari della paziente: a loro è stato chiesto di condividere ricordi/riflessioni legati a Maria, mediante il verbo chiedere. Sono narrazioni intense, vibranti, frutto di un grande coinvolgimento emotivo.

**Il marito** ci ha trasportato in un “momento senza tempo”, in uno “spazio-soglia” dove gli estremi della vita e della morte si sfiorano, si passano il testimone: quello è il momento delle grandi domande. Si avverte la forza, la grandezza del quesito, ma quasi sfugge il contenuto e non si sa bene chi sia l'interlocutore adeguato. Tutto si prosciuga ed emerge l'essenziale da chiedere: “non essere lasciati soli”. La solitudine appare quindi come il peggiore dei mali e alzando gli occhi al cielo si invoca questo bene: la risposta che si attende non potrà che passare dalla presenza concreta e solidale di altri compagni di avventura, curanti compresi.

La storia stessa della donazione d'organi e dei trapianti è un esempio altissimo di dialogo e di incontro tra chi chiede e chi risponde; anche in questo caso nulla si improvvisa e per poter rispondere, occorre aver iniziato a porsi le domande giuste al momento opportuno.

**La sorella** di Maria ci testimonia che il silenzio non equivale a non chiedere, non è assenza di domande: a quel silenzio si lega il peso, il disagio del non chiesto, ma anche il dispiacere di aver sottovalutato il bisogno di Maria di sentirsi fare delle domande (“Come stai?”). Per chiedere occorre coraggio, perché la domanda stessa porta in sé una promessa di verità che non sempre si è in grado di ascoltare e di gestire (“pensarla immortale e vincitrice è solo una reazione come quella dello struzzo”).

**L'amica** ci invita a riflettere su un aspetto ancora diverso del chiedere: imparare ad evitare domande che indaghino sulla salute o sullo stato d'animo rispetto alla malattia. In questo caso il non chiedere è identificato con il rispetto della libertà altrui, premessa essenziale per una condivisione profonda e globale: “Senza chiedere ci siamo ritrovate a condividere tutto, avendo spesso la sensazione di lasciar volteggiare in aria tante domande e tanti approfondimenti, come farfalle, che svolazzano sopra le nostre teste e che ogni tanto acchiappiamo e osserviamo da vicino per poi liberarle di nuovo”. Non chiedere non è necessariamente rimozione della realtà: “La Fibrosi Cistica la teniamo con noi, facendo i conti anche con lei” e soprattutto può essere una forma di ascolto, condizione basilare per poter rispondere ai bisogni dell'altro.



## Volontaria FC

Essere un volontario FC nella maggior parte dei casi coincide con l'aver l'FC in famiglia; quindi il coinvolgimento è totale e ciò che si fa è in parte per il bene comune e in parte per se stessi, in quel processo di identificazione con l'altro, malato.

Il verbo chiedere è fondamentale per un volontario, ma per coglierne veramente il significato occorre aggiungere altri elementi: come chiedere, cosa chiedere, a chi chiedere. La narrazione di Vittoria ci fa comprendere che il volontario non chiede solo soldi, ma anche condivisione, tempo, stimoli, coraggio, fantasia; egli impara a proprie spese che anche il come chiedere è importante, così come lo è l'ascoltare gli altri, accoglierli senza giudizi, accettando anche i rifiuti, rispettando i loro tempi, la loro sensibilità o indifferenza.

Il volontario deve essere un sarto, chiede per cucire intorno a sé una rete di persone; deve educare gli altri all'empatia, deve non fingersi eroe, deve abbattere i muri tra chi chiede e chi dona, deve testimoniare la gioia che si ricava dal tendere insieme verso un obiettivo condiviso, deve imparare l'arte della gratitudine, a non cadere nella trappola dello scoraggiamento e del dolore provocato dall'indifferenza e dalla solitudine.

Vittoria ci confida che ciò che rende più felice un volontario, è ricevere aiuto senza averlo chiesto, perché questo lo fa sentire meno solo, mentre affronta una quotidianità che non è fatta solo di banchi pieni di uova di Pasqua o ciclamini. La forza del volontario forse risiede proprio nella sua più grande ferita: ha bisogno di speranza ed è questa che chiede raccogliendo fondi per i ricercatori, uomini e donne capaci di immaginare soluzioni dove altri vedono solo problemi.

Per il volontario il verbo chiedere può rappresentare anche un grande rischio: quello di chiedere troppo a sé stesso, sentendosi moralmente obbligato a dedicare molte energie e tempo a progetti ed obiettivi percepiti come vitali per il familiare malato. È una vita difficile la sua ed è per questo che ha bisogno di fare rete, non solo per raccogliere fondi, ma anche per essere raccolto e protetto, perfino da sé stesso.

## 3. CONCLUSIONE

Al termine di questa analisi vorrei ancora una volta sottolineare la ricchezza delle narrazioni qui condivise e ringraziare, con sincera gratitudine, gli autori. Come curatrice di questa sezione di Bioetica anche io ho chiesto, e l'ho fatto con un po' di trepidazione: so bene che per narrare di sé occorre mettersi in gioco e si finisce per toccare le nostre ferite, per chiedere e ricercare il senso di alcuni frammenti della nostra esistenza. Gli autori hanno condiviso con me questo loro "dietro le quinte", attraverso e-mail e telefonate che mi hanno commossa e confermato i benefici della narrazione, in primis per chi scrive. Occorre però che chi narra incontri qualcuno che ascolti e che sia capace di estrapolare dalle storie altrui stimoli per la lettura del proprio vivere, professionale o privato che sia.

Il verbo chiedere è stato tratteggiato nelle sue multiformi valenze, etiche e non solo; ci auguriamo che da questa condivisione scaturiscano anche delle riflessioni sulle risposte possibili, che potranno a loro volta essere narrate.

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

### PICNIC NARRATIVO

#### ASCOLTARE:

Lucio Dalla, *Futura*, 1980  
<http://www.luciodalla.it/#/futura/>

#### LEGGERE:

- Bufalino G., *Diceria dell'untore*, Bompiani, 1981  
<https://www.raiplayradio.it/playlist/2017/12/Diceria-delluntore-8b1501e5-9a09-484d-bd16-9d8e6c1af3a5.html>  
- Prevert J., *Non chiedere*, Poesie d'amore  
<https://www.pensieriparole.it/poesie/poesie-d-autore/poesia-21069>

#### GUARDARE:

City of Angels, di Brad Silberling, con Nicolas Cage e Meg Ryan, 1998  
[https://it.wikipedia.org/wiki/City\\_of\\_Angels\\_-\\_La\\_citt%C3%A0\\_degli\\_angeli](https://it.wikipedia.org/wiki/City_of_Angels_-_La_citt%C3%A0_degli_angeli)



# NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni

## RIFLESSIONI SUL MINI-CORSO IN MEDICINA NARRATIVA DI ORIZZONTI FC

In occasione del XXVI Congresso Italiano SIFC è stata inaugurata l'iniziativa dei Mini-Corsi Orizzonti FC, che hanno l'obiettivo di condividere con gli operatori dei centri i temi trattati nelle rubriche della rivista.

Il primo corso ha presentato l'approccio della Medicina Narrativa (che ispira la rubrica "Narrazione e Medicina") con la collaborazione del Dr. Marco Testa di SIMEN (Società Italiana di Medicina Narrativa); in particolare sono state approfondite le basi teoriche del metodo e alcuni strumenti pratici (il diario del paziente e la cartella parallela). È stato un primo passo verso la divulgazione di un approccio al paziente ancora poco conosciuto nell'ambiente della cura della fibrosi cistica e che stenta quindi a rientrare in una cornice metodologica che ne consenta un'applicazione coordinata e sistematica.

Per il futuro, l'idea è quella di proporre ulteriori momenti formativi su questo tema per gli operatori dei centri FC, che siano efficaci e valutabili; la consensus conference del 2014 considera infatti "la narrazione uno strumento fondamentale" in ambito clinico e assistenziale, indispensabile al processo di acquisizione e comprensione della pluralità di prospettive che intervengono nell'evento malattia. Come redazione di Orizzonti FC ci stiamo pertanto chiedendo quale potrebbe essere un modello efficace di formazione, quali programmi consentano una misurazione dei risultati e quali dati siano ad oggi disponibili rispetto alle evidenze di efficacia. Da una interessante review della letteratura sull'argomento (M.M. Milota et al., 2019) risulta che la formazione in Medicina Narrativa prevede generalmente tre fasi, le stesse proposte anche nel Mini-Corso: avvio di un processo riflessivo a partire dalla *close reading* (ad esempio di una narrazione di malattia), attività di scrittura o di riflessione personale, un momento di condivisione e discussione in gruppo delle fasi precedenti.

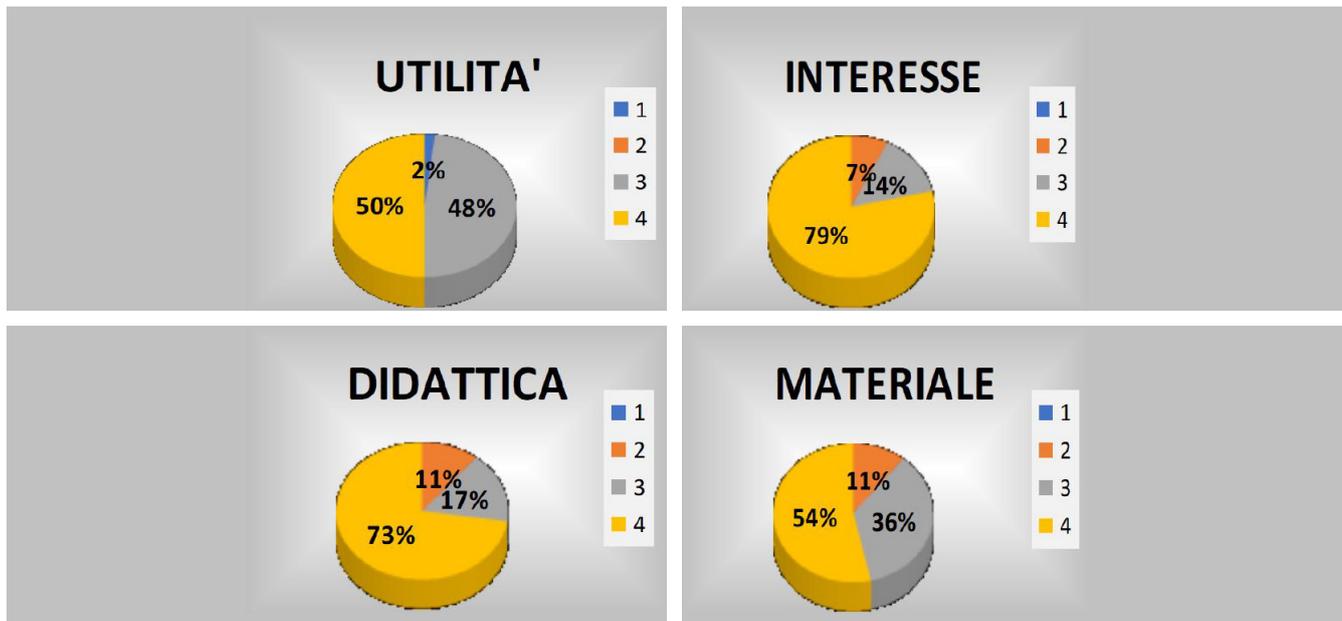
Per la valutazione dei risultati è possibile considerare diverse dimensioni, secondo il modello di Kirkpatrick: partecipazione, modificazione dell'atteggiamento o delle percezioni, modificazione della conoscenza e delle competenze, cambiamento comportamentale, cambiamento nella pratica organizzativa, benefici per i pazienti. La maggior parte degli studi disponibili in letteratura valuta *outcomes* relativi solo ai primi due livelli (partecipazione, cambiamento di atteggiamento e percezione, modificazione conoscenze e competenze), probabilmente perché si tratta di esiti più facili da misurare con test (pre e post) e questionari, che sono gli strumenti più utilizzati.

Attualmente in Italia l'offerta formativa in Medicina Narrativa (MN) è varia e frammentata: esistono corsi (generalmente opzionali) all'interno del percorso di studi in medicina, master universitari, corsi di perfezionamento, corsi di aggiornamento ECM organizzati da enti regionali, da ASL o da altri provider. Generalmente (come nel caso del corso di Orizzonti FC) partecipano alla formazione in MN persone già motivate e predisposte al cambiamento e resta quindi aperto l'interrogativo su quali sarebbero gli esiti se la metodologia venisse proposta a tutti e non solo su base volontaria.

Per quanto riguarda nello specifico l'esperienza del Mini-Corso Orizzonti la partecipazione (circoscritta ad un piccolo gruppo di 20 partecipanti) è stata multidisciplinare e dai questionari di apprendimento e gradimento (compilati da 14 iscritti su 20) emergono esiti e riscontri favorevoli (vedi Tabella).

Partecipanti	20 (5 medici, 1 biologo, 4 psicologi, 3 infermieri, 1 coordinatore infermieristico, 1 tecnico di laboratorio, 4 fisioterapisti, 1 assistente sociale.
Questionari compilati	14 su 20
Disponibilità a partecipare a nuove esperienze formative sulla MN	14 su 14
Valutazione che i punti forza di questa esperienza formativa superino i punti di debolezza	14 su 14
Propensione a suggerire ad un collega di partecipare ad un corso di questo tipo	14 su 14
Disponibilità ad aderire ad un nuovo Gruppo di Lavoro Multidisciplinare SIFC con finalità di promuovere la riflessione e formazione sulla MN e promuoverne l'applicabilità nei centri	8 su 14

**VALUTAZIONE DEL GRADIMENTO** (su scala 1: non soddisfacente; 2: poco soddisfacente; 3: soddisfacente; 4: molto soddisfacente)



In merito agli aspetti di debolezza del corso, oltre agli ovvi limiti imposti dalla necessità di effettuare la formazione a distanza, i partecipanti hanno sottolineato l'importanza di dedicare più tempo e spazio al lavoro e discussione su casi clinici, meglio se con un focus specifico orientato sulla realtà della fibrosi cistica.

Nel dettaglio, dai commenti emerge comunque come i partecipanti abbiano colto pienamente alcune finalità della formazione.

#### - Dare voce e ascolto alla sofferenza e al disagio per ricostruirne il senso

*“La MN offre un punto di vista che l'operatore sanitario tende a perdere con il passare del tempo dimenticando che il paziente è un essere unico e differente con bisogni e vissuti che devono essere ascoltati e valutati con il giusto peso e non considerati tediosi o pesanti e non opportuni per il processo di cura.”*

#### - Curare e capire l'altro partendo dai suoi significati e dai suoi vissuti e non più soltanto dai parametri fisiologici

*“Ascoltare il paziente fa capire di cosa ha bisogno quella persona in particolare e cosa funziona o funzionerebbe meglio con lui nel suo programma terapeutico, oltre che farci guadagnare la sua fiducia perché, se si sente ascoltato e compreso, saprà che non gli si prescriverà mai una cura ‘tanto per provare’ ma perché è quella che è più indicata per lui e che tiene comunque conto delle sue difficoltà e bisogni.”*

#### - Ripartire dalle storie e dai vissuti del paziente, diventando esperti della malattia e della cura

*“Il corso fa intravedere la possibilità che la medicina narrativa sia un assetto mentale e interpretativo che si può integrare nella gestione clinica piuttosto che un'altra super specializzazione da giustapporre nelle equipe assistenziali.”*

#### - Educazione terapeutica che diventa possibilità di cura di sé, di crescita, di nuove progettualità

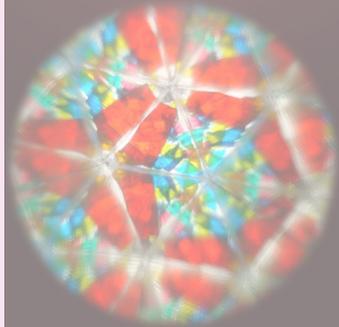
*“La MN fa emergere aspetti del paziente e di te stesso che non potrebbero venir fuori in altro modo e aiuta a riflettere su ciò che è necessario sia al paziente che al medico.”*

Un partecipante ha anche ricordato, in merito al tema della personalizzazione delle cure, l'attività ad oggi condotta dal Gruppo di Lavoro IPaCOR (Italian Patient-Centered Outcomes Research). Nato da una sinergia tra LIFC e SIFC, è composto da ricercatori e pazienti/famiglie orientati ad una cooperazione reciproca per fornire risposte concrete a problemi non soltanto medici ma anche di qualità di vita di pazienti e famiglie, partendo proprio dall'ascolto del loro punto di vista e delle loro priorità.

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

#### Riferimenti bibliografici

- Buzzetti R, Galici V, Cirilli N, Majo F, Graziano L, Costa S, Bonacina S, Carrubba M, Davì G, Gagliano S, Cazzarolli C, Ficili F, Alghisi F, Samaja M, Magazzù G. Defining research priorities in cystic fibrosis. Can existing knowledge and training in biomedical research affect the choice? *J Cyst Fibros* 2019; 18(3):378-381
- Milota MM, van Thiel GJM, van Delden JJM Narrative medicine as a medical education tool: A systematic review. *Medical Teacher* 2019, DOI:10.1080/0142159X.2019.1584274



# CALEIDOSCOPIO

Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura

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

Il Comitato di Redazione

## PREVENTIVE INHALATION OF HYPERTONIC SALINE IN INFANTS WITH CYSTIC FIBROSIS (PRESIS). A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, CONTROLLED STUDY

Stahl M, Wielpu<sup>o</sup> MO, Ricklef I, Dopfer C, Barth S, Schlegtendal A, Graeber SY, Sommerburg O, Diekmann G, HU<sup>o</sup>sing J, Koerner-Rettberg C, Na<sup>o</sup>hrlich L, Dittrich A-M, Kopp MV, Mall MA

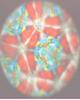
Am J Respir Crit Care Med 2019; 199:1238-1248 (doi:10.1164/rccm.201807-1203OC)

### RIASSUNTO

Lo studio in oggetto è un trial randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli che ha come obiettivo quello di valutare la fattibilità, l'efficacia e la sicurezza dell'inalazione di soluzione ipertonica in lattanti con fibrosi cistica, con misure di esito rappresentate dal Lung Clearance Index (LCI) e dalla Risonanza magnetica (RM) polmonare.

Si tratta di un trial multicentrico condotto in 5 centri FC in Germania. I pazienti sono stati randomizzati secondo uno schema 1:1 a ricevere un'inalazione di soluzione ipertonica o di soluzione isotonica (placebo) di 4 ml per due volte al giorno per 12 mesi. Nella Tabella 1 dello studio sono elencate le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti all'avvio dello studio. La prima somministrazione avveniva sotto osservazione clinica per valutare la comparsa di eventuali effetti collaterali (wheezing, tosse, desaturazione) e quindi proseguita a domicilio con un report trimestrale di valutazione dell'aderenza. Gli outcome principali erano la variazione dell'LCI, dello score RM, del peso, dell'altezza, del BMI e del numero di riacutizzazioni respiratorie. L'LCI è stato calcolato secondo la tecnica del Multiple-breath washout. I lattanti erano sedati con cloraleidrato, come gas tracciante è stato utilizzato l'esafluoruro di zolfo al 4%. La risonanza magnetica del torace è stata eseguita con uno scanner di 1.5 tesla sotto sedazione (stesso protocollo utilizzato per l'LCI) ed interpretata da un osservatore indipendente, cieco rispetto al protocollo di studio. Non sono stati eseguiti studi di perfusione con mezzo di contrasto (non autorizzato nei lattanti in Germania). Per la refertazione è stato utilizzato uno score RM composito. L'ampiezza del campione in studio è stata calcolata considerando un effetto della soluzione ipertonica sulla variazione di LCI di  $0.5 \pm SD$ , risultando in 17 pazienti per braccio come numero minimo. Sono stati considerati almeno 20 pazienti per braccio tenendo conto dei possibili dropout. Sono stati arruolati in totale 42 bambini con diagnosi confermata di fibrosi cistica tra 9 giorni e 4 mesi di vita.

Si sono verificati due dropout, uno nel gruppo attivo per fine del cieco durante una riacutizzazione respiratoria ed uno nel gruppo placebo per il rifiuto dei genitori a procedere ad ulteriori sedazioni. L'aderenza al trattamento è stata soddisfacente in entrambi i gruppi. L'LCI era in media nella norma in entrambi i gruppi e solo lievemente alterato in un sottogruppo di pazienti in entrambi i bracci mentre la RM polmonare ha evidenziato in condizioni basali la presenza di alterazioni polmonari all'esordio nella maggior parte dei pazienti (principalmente ispessimento bronchiale e bronchiectasie). La soluzione ipertonica inalatoria si è dimostrata efficace nel ridurre in maniera rapida e costante l'LCI (vedi Figura 2), da  $7.5 \pm 0.7$ , misurato in condizioni basali, a  $6.9 \pm 0.7$  a 12 mesi ( $p < 0.01$ ). Nessuna modifica significativa si è verificata nello score di RM con una tendenza all'aumento dello score in entrambi i gruppi. Nei lattanti trattati con soluzione ipertonica si è registrato un significativo aumento del



peso con una tendenza all'aumento (non significativo) anche per quanto riguarda l'altezza ed il BMI. Nessuna differenza è stata riscontrata nel numero di riacutizzazioni annue e nella microbiologia polmonare. La soluzione ipertonica inalatoria si è dimostrata sicura, la tosse è stato l'effetto avverso più frequente in entrambi i gruppi.

Gli autori concludono che la soluzione ipertonica si è dimostrata efficace nel ridurre l'LCI, ha inciso positivamente sui parametri auxologici e si è dimostrata sicura e sottolineano l'importanza di aver dimostrato la fattibilità di un trial clinico in lattanti con misure di esito come l'LCI e lo score di RM. Come limitazioni principali dello studio gli autori citano il fatto che la soluzione isotonica inalatoria non era in realtà un placebo ma un trattamento attivo (necessario ai fini del trial per realizzare il doppio cieco) ed il fatto che la grandezza del campione fosse insufficiente per misure di esito secondarie importanti come le riacutizzazioni polmonari.

**Table 1.** Demographics and Baseline Characteristics of Study Population

	Isotonic Saline (n = 21)	Hypertonic Saline (n = 21)
Age, yr	0.26 (0.07)	0.26 (0.08)
Range, yr	0.09–0.35	0.10–0.41
Sex, M/F, n	10/11	10/11
CFTR genotype		
F508del/F508del	11 (52.4)	11 (52.4)
F508del/other	8 (38.1)	6 (28.6)
Other/other	2 (9.5)	4 (19.0)
Pancreatic insufficiency	20 (95.2)	17 (81.0)
Anthropometry		
Weight, kg	5.2 (1.1)	5.3 (1.1)
Weight, z-score	−0.7 (0.9)	−0.6 (1.1)
Height, cm	59.8 (4.0)	59.8 (5.1)
Height, z-score	−0.7 (1.2)	−0.6 (1.1)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	14.4 (1.6)	14.7 (1.6)
BMI, z-score	−1.0 (1.0)	−0.8 (1.1)
Mode of diagnosis*		
Positive CF newborn screening	10 (47.6)	10 (47.6)
Meconium ileus/atresia small intestine	3 (14.3)	6 (28.6)
Prenatal/positive family history	2 (9.5)	4 (19.0)
Failure to thrive	4 (19.0)	1 (4.8)
Respiratory symptoms	2 (9.5)	0 (0.0)
Positive respiratory culture <sup>†</sup>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (28.6)	4 (19.0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Aspergillus</i> species	0 (0.0)	1 (4.8)
Resting respiratory rate, breaths/min	41.3 (11.5)	39.2 (10.7)
Oximetry, %	98.8 (1.1)	98.5 (1.3)
LCI	7.2 (0.7)	7.5 (0.7)
Chest MRI		
Morphology		
Prevalence	95.2 (20/21)	95.2 (20/21)
Score	8.0 (4.0–13.5)	3.0 (2.0–12.0)
Wall thickening/bronchiectasis		
Prevalence	95.2 (20/21)	95.2 (20/21)
Subscore	4.0 (3.0–5.0)	2.0 (2.0–4.5) <sup>‡</sup>
Mucus plugging		
Prevalence	76.2 (16/21)	57.1 (12/21)
Subscore	2.0 (0.5–3.5)	1.0 (0.0–2.0)
Consolidation		
Prevalence	33.3 (7/21)	28.6 (6/21)
Subscore	0.0 (0.0–1.0)	0.0 (0.0–1.0)
Pleural reaction		
Prevalence	52.4 (11/21)	33.3 (7/21)
Subscore	1.0 (0.0–2.0)	0.0 (0.0–1.0)
Mosaic signal intensity		
Prevalence	47.6 (10/21)	33.3 (7/21)
Subscore	0.0 (0.0–3.5)	0.0 (0.0–2.0)

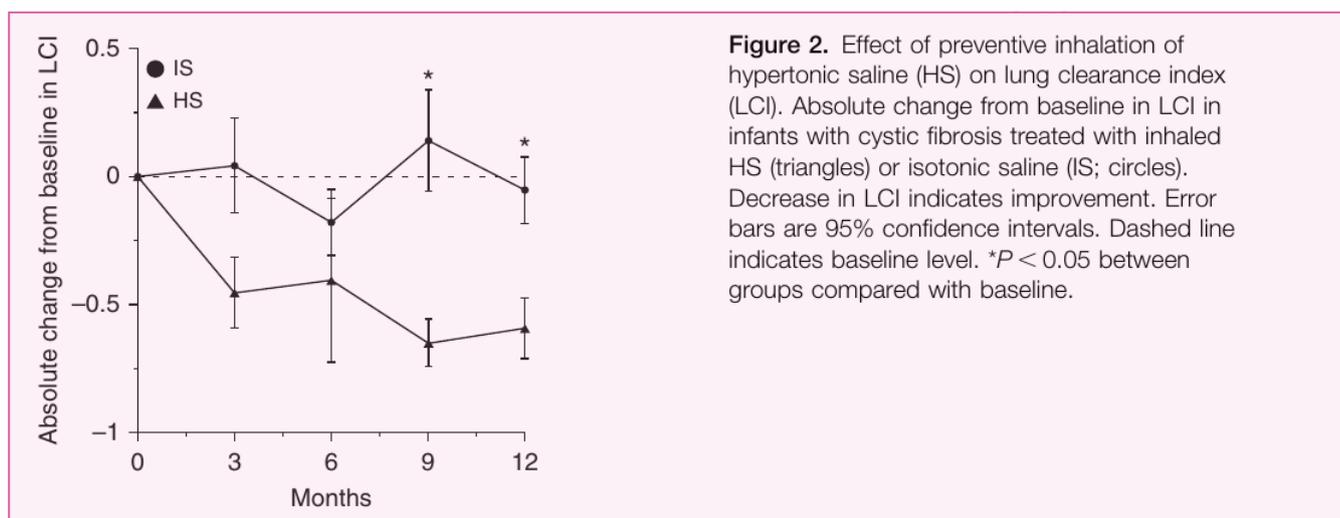
Definition of abbreviations: BMI = body mass index; CF = cystic fibrosis; CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; LCI = lung clearance index; MRI = magnetic resonance imaging.

MRI scores are presented as median (interquartile range) and prevalence of abnormal MRI scores as percentage (proportion); other data are presented as mean (SD) or number (percent).

\*Multiple answers were possible; list reflects first abnormality leading to diagnosis.

<sup>†</sup>Isolated any time before enrollment.

<sup>‡</sup>P < 0.05 versus isotonic saline.



**Figure 2.** Effect of preventive inhalation of hypertonic saline (HS) on lung clearance index (LCI). Absolute change from baseline in LCI in infants with cystic fibrosis treated with inhaled HS (triangles) or isotonic saline (IS; circles). Decrease in LCI indicates improvement. Error bars are 95% confidence intervals. Dashed line indicates baseline level. \* $P < 0.05$  between groups compared with baseline.

## IL COMMENTO DEL CLINICO

Lo studio in oggetto tratta un aspetto molto importante per un pediatra che si occupa di fibrosi cistica: come trattare la malattia polmonare nei lattanti, in particolar modo in coloro che sono stati diagnosticati per screening in assenza di sintomatologia clinica evidente?

Esistono infatti sempre più evidenze che l'infiammazione polmonare è presente nei pazienti con FC sin dalle prime epoche di vita anche in assenza di manifestazioni cliniche. Al contempo non esistono evidenze solide in questa fascia di età sull'utilità dei trattamenti fisioterapici in generale ed in particolare sulla terapia inalatoria in assenza di evidenza di malattia respiratoria. Negli ultimi anni sono disponibili più strumenti per definire la malattia polmonare nelle prime epoche di vita e l'utilizzo dell'LCI si sta consolidando nella pratica clinica giornaliera anche in questa fascia di età. È invece ancora complicato, ad oggi, considerare la RM polmonare nel monitoraggio della malattia respiratoria nei lattanti sia in relazione alla difficoltà di esecuzione (necessità di sedazione e di sequenze dedicate) sia relativamente alla validazione di score sicuramente affidabili in questa categoria di pazienti.

A mio avviso la limitazione più importante dello studio risiede nella selezione dei pazienti all'avvio del trattamento. Infatti come si può notare dalla Tabella 1 solo la metà dei pazienti arruolati era diagnosticato per screening ed una quota considerevole era diagnosticata per sintomi e per la presenza di complicanze (ileo da meconio). È verosimile dedurre che pazienti già sintomatici alla diagnosi o già affetti da complicanze vengano trattati in modo più intensivo in considerazione del maggior rischio di progressione della malattia polmonare, mentre può succedere che il lattante diagnosticato per screening venga gestito, soprattutto relativamente alla fisioterapia respiratoria, in modo più blando. A conferma di ciò, in riferimento alla popolazione di studio, è evidente che solo una quota di pazienti presentava all'esordio alterazione dell'LCI e soprattutto solo una quota di pazienti (6 nel gruppo ipertonica e 9 nel gruppo placebo) presentava riacutizzazioni respiratorie mentre più della metà dei pazienti in entrambi i gruppi non ha presentato una riacutizzazione. Una popolazione più omogenea in fase di selezione con un periodo di osservazione più lungo avrebbe permesso, a mio avviso, di ricavare indicazioni più solide su parametri clinici più importanti come ad esempio il numero di riacutizzazioni respiratorie. Un altro dato che manca nello studio è relativo alle terapie concomitanti soprattutto relativamente all'ambito della fisioterapia respiratoria. In ogni caso ne deriviamo un'indicazione clinica molto importante che è quella relativa alla sicurezza della soluzione ipertonica inalatoria in questa fascia di età, dato che prima di questo studio non era mai stata verificata.

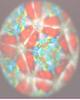
**Stefano Costa, CRR Fibrosi Cistica, Messina**  
(stefan.costa@gmail.com)

## IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Si tratta di uno studio di piccole dimensioni. I metodi sono molto ben descritti. Nell'analisi statistica manca una specificazione della potenza dello studio, che presumo essere molto bassa. In effetti i risultati incoraggianti ma non significativi potrebbero diventarli in studi successivi di maggiore numerosità.

Con numeri così ridotti la tentazione è di soffermarsi sulla ripartizione delle variabili al baseline, come esito della randomizzazione (Tabella 1). Ad esempio, nel gruppo HS 17/21 sono insufficienti pancreatici vs 20/21 nel gruppo IS. E non pare una differenza di poco conto.

Si esegue, come spesso capita di vedere, un'analisi entro gruppi, che denota una variazione significativa: ad esempio, il subscore "mucus plugging" della MRI al dodicesimo mese (da Tabella 2):



- 0.3 (-0.6 to 1.3), NS nel gruppo IS;
- 0.8 (0.0 to 1.5),  $p < 0,05$  nel gruppo HS.

Quello che conta però è la differenza tra i due gruppi, che non mostra una differenza significativa: 0.5 (-0.7 to 1.6), NS.

Un appunto che riguarda quasi tutti gli studi sulla FC: sotto al capitolo “effetti avversi” vengono spesso considerati dei problemi che in realtà sono tipici della FC, dunque sono più che altro delle misure di esito. Avere un’esacerbazione polmonare, o la tosse, non lo definirei evento avverso, ma piuttosto una misura del non perfetto controllo della malattia.

Un discorso a parte merita poi la scelta delle misure di esito. Nell’articolo si legge:

*Key outcome measures were **change in LCI, chest MRI score, weight, height, body mass index (BMI), and rate of pulmonary exacerbations**. In addition, we determined change in respiratory rate, oxygen saturation, detection of pathogens, and safety and tolerability of inhaled HS, as determined from AEs and serious adverse events (SAEs). Adherence to treatment was assessed by a medication diary completed quarterly by the parents/legal guardians.*

Mentre nel protocollo, si trova scritto

(<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01619657?term=NCT01619657&draw=2&rank=1>)

**Primary Outcome Measures: Number of patients in both treatment groups with adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs)** [Time Frame: during the 52 week treatment period]; **Safety** of inhalation with HS and IS in newborns and infants with CF assessed by proportion of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs).

Segue, sempre nel protocollo, una lunga lista di **Secondary Outcome Measures** [Time Frame: during the 52 week treatment period]:

*Rate of protocol-defined pulmonary exacerbations. Rate of protocol-defined pulmonary exacerbations requiring treatment with oral, inhaled or intravenous antibiotics between subjects randomized to HS and IS. Time to first pulmonary exacerbation in both treatment groups.*

*Proportion of children with morphological and/or functional changes due to CF lung disease at baseline and after 1 year of inhalation. Proportion of children with morphological and/or functional changes due to CF lung disease at baseline and after 1 year of inhalation according to magnetic resonance imaging (MRI) chest score and chest x-ray (CXR) Chrispin-Norman score in both groups (HS vs. IS). Extent and severity of bronchial dilatation. Extent and severity of bronchial dilatation after MRI and CXR scores at baseline and after 1 year of inhalation in both groups.*

*Proportion of children with impairments in lung function. Proportion of children with impairments in lung function determined via multiple breath washout at baseline, after 3, 6, 9, and 12 months of inhalation in both groups. Severity of impairment in lung function test. Severity of impairment in lung function test at baseline, after 3, 6, 9, and 12 months of inhalation in both groups.*

*Health-related quality of life. Health-related quality of life as assessed by scores from Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised Parent Report (CFQ-R, German version), administered quarterly.*

*Change in anthropometric and basic respiratory parameters. Change in weight, height, body mass-index, weight-for-height, resting respiratory rate, and room air oxygen saturation.*

*Proportion of patients with new isolation of CF pathogen. Among participants from whom Pseudomonas aeruginosa or other CF pathogens were not isolated from respiratory cultures prior to enrolment, the proportion from whom these organisms are isolated from clinically collected respiratory cultures. Time to first isolation of a CF pathogen. Time to acquisition of a CF pathogen is going to be compared between both treatment groups.*

Come spesso succede, dunque, uno studio registrato per esplorare la sicurezza viene poi pubblicato come “dimostrazione di efficacia”!

Gli effetti avversi vengono nominati per ultimi, alla fine dei risultati. SAEs (Serious Adverse Events) “were reported in six (28.6%) patients in the HS group and seven (33.3%) patients in the IS group”. Si dimenticano di dire però che i 6 pazienti trattati con HS hanno avuto in totale 21 episodi di eventi avversi seri, contro i 12 sofferti nel gruppo dei 7 pazienti in IS (Tabella 3).

**Roberto Buzzetti, Bergamo**  
([robuzze@gmail.com](mailto:robuzze@gmail.com))

## IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

Il concetto maggiormente sottolineato in questo articolo è la dimostrazione della possibilità di eseguire studi randomizzati e controllati, che includano LCI e RM, in pazienti di età <1 anno; inoltre questo studio randomizzato, controllato, doppio cieco dimostra che l’ipertonica salina risulta essere ben tollerata, sicura ed efficace, migliorando la funzionalità polmonare.

In genere in queste soluzioni ipertoniche si cerca di non superare la concentrazione del 6 o 7%, perché hanno un effetto irritativo, seppur tollerabile e transitorio, sulla mucosa delle vie aeree. Per tale ragione nei lattanti è più frequentemente

utilizzata la soluzione salina al 3%, anche se con meno efficacia osmolare.

- Nella pipeline sull'ipertonica salina in età pre-scolare troviamo tre trial clinici di cui uno in corso e due terminati:
- SHIP-CT-002 (arruolamento terminato): Coinvolge centri europei, australiani e USA, pazienti di età compresa tra i 3 e i 5 anni e valuta la sicurezza e l'efficacia della soluzione ipertonica al 7% rispetto all'isotonica; l'efficacia è stata valutata mediante test di funzionalità polmonare e mediante TC torace.
  - SHIP-001 (terminato): pazienti di età compresa tra i 3 e i 5 anni; valuta la sicurezza e l'efficacia della soluzione ipertonica al 7% rispetto all'isotonica; l'*outcome* principale di efficacia era la variazione della funzionalità polmonare valutata mediante LCI; risultati: la funzionalità polmonare migliorava in maniera significativa nei pazienti in terapia con ipertonica rispetto al gruppo trattato con isotonica e l'ipertonica era ben tollerata (1).
  - ISIS-002 (terminato): pazienti di età compresa tra i 4 mesi e i 5 anni; valuta la sicurezza e l'efficacia della soluzione ipertonica al 7% rispetto all'isotonica; l'*outcome* principale di efficacia era la riduzione del numero di riacutizzazioni respiratorie nei pazienti in trattamento con ipertonica al 7%, che non si è dimostrata statisticamente significativa dopo 48 settimane di trattamento (2).

È utile precisare che esiste in commercio anche una combinazione di soluzione salina ipertonica (soluzione di cloruro di sodio al 7%) con acido ialuronico, che è aggiunto per rendere più tollerabile e meno irritante l'aerosol di salina ipertonica. Un trial clinico italiano, randomizzato, crossover, basato su un limitato numero di casi, dimostrerebbe la migliore tollerabilità della salina ipertonica se somministrata in combinazione con acido ialuronico (3).

La differenza tra la salina ipertonica per aerosol e la DNase è che mentre la prima ha lo scopo di idratare e quindi rendere più fluide le secrezioni bronchiali, la DNase digerisce le catene fibrose di DNA, liberato dalla morte dei globuli bianchi nell'infiammazione broncopolmonare, e pertanto rende più fluide le stesse escrezioni. Si tratta dunque di due meccanismi diversi che potrebbero essere associati ma, in mancanza di evidenti vantaggi sinora dimostrabili da tale associazione, bisogna considerare il tempo da dedicare alla terapia aerosolica. Un solo studio ha confrontato negli stessi pazienti sia la salina ipertonica che la DNase su 48 pazienti (5-18 anni), trattati per 12 settimane con ciascuno dei seguenti regimi: a) DNase una volta al giorno, tutti i giorni; b) DNase una volta al giorno a giorni alterni; c) soluzione salina al 7% due volte al giorno tutti i giorni (4). Si tratta di uno studio crossover, nel quale tutti i pazienti erano sottoposti a tutti i trattamenti ma la sequenza dei trattamenti era assegnata in maniera casuale. Non è stata dimostrata alcuna differenza tra DNase tutti i giorni e DNase a giorni alterni, mentre la DNase mostrava un'efficacia (in termini di funzionalità polmonare: +8% del FEV1) maggiore rispetto alla salina ipertonica. Le scelte dell'uno o dell'altro trattamento dipendono dalle seguenti considerazioni: tolleranza del farmaco, tempi di somministrazione, costi, gradimento del paziente, risposta clinica dopo alcune settimane (4). Alcuni degli autori di questo ultimo studio successivamente cercarono di capire se vi fosse un criterio per prevedere la risposta al trattamento, misurando FEV1 e FVC a 6 e 12 settimane (5). Non trovarono alcun dato che legasse l'entità del risultato alle condizioni di partenza; si era visto però che la salina ipertonica era scarsamente efficace quando la funzione respiratoria di partenza era molto depressa. Osservarono che il criterio di testare, per entrambi i regimi, l'effetto dopo 6 settimane (in termini di variazione del FEV1 e dell'FVC) permetteva di decidere se continuare o meno il trattamento stesso.

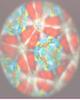
Infine segnalerei che la Cochrane del 2020 sul timing dell'inalazione dell'ipertonica salina conclude che non ci sono grosse differenze sulla funzionalità respiratoria, ma inalare ipertonica prima o durante le tecniche di clearance delle vie aeree può massimizzare l'efficacia percepita e la soddisfazione (in termini di QoL); l'efficacia a lungo termine della salina ipertonica è stata dimostrata per l'inalazione due volte al giorno; in ogni caso se l'inalazione singola è meglio tollerata, il paziente può scegliere in quale momento della giornata eseguirla in base alle sue esigenze (6).

Mentre la spirometria, soprattutto il FEV1, rappresenta la misura della funzionalità polmonare maggiormente utilizzata nella maggior parte degli studi sull'HTS (Hypertonic Saline), il "*lung clearance index*" (LCI), una misura della disomogeneità ventilatoria attraverso l'MBW test (*multiple breath washout*), negli ultimi anni viene sempre più spesso preso in considerazione per la sua capacità di individuare precocemente il coinvolgimento respiratorio in fibrosi cistica e per il suo utilizzo anche nel soggetto non collaborante (7-8). In uno studio del 2010 LCI si è dimostrato uno strumento utile per valutare la risposta alla terapia con HTS in bambini (6-18 anni) che presentavano valori normali alla spirometria basale (9). In questo trial crossover l'end point principale era la variazione dell'LCI nei pazienti trattati con HTS rispetto a quelli trattati con IS. Dopo 4 settimane, i pazienti trattati con HTS miglioravano i valori di LCI in maniera significativa, mentre gli altri parametri come la spirometria e la qualità di vita non raggiungevano la significatività statistica.

Per ciò che riguarda la RM, numerosi studi si stanno occupando di valutare la fattibilità di tale indagine nei pazienti con FC e la relazione tra RM e gli indicatori clinici di anomala distribuzione della ventilazione. Una correlazione significativa tra la misura quantitativa delle immagini RM con i parametri di funzionalità (FEV1 e LCI) è stata trovata nel recente studio pubblicato su ERJ (10). Così come nel trial clinico terminato nel 2017, che coinvolgeva pazienti di età compresa tra 0.2-21 anni, si conclude che LCI e RM possono essere entrambi utili per il monitoraggio non invasivo e per il *dépistage* precoce delle alterazioni polmonari; in particolare la RM consentirebbe il rilevamento delle eterogeneità della patologia, inclusi i tappi di muco associati ad anomalie della ventilazione polmonare già nelle prime fasi di malattia (11).

Tornando allo studio in analisi, dal punto di vista degli eventi avversi è utile, a mio parere, sottolineare i due seguenti punti:

1. Dal punto di vista delle indagini svolte, sebbene LCI e RM siano considerate indagini non invasive, il loro limite è dato dalla necessità di sedazione del paziente non collaborante. La sedazione, in quanto tale, potrebbe determinare episodi di desaturazione (12); tuttavia l'uso del cloraleidrato in letteratura trova applicazioni in ambito anestesilogico, oftalmologico, neurologico (per esecuzione di EEG) e si è dimostrato efficace e sicuro (13).
2. Dal punto di vista del trattamento farmacologico, le soluzioni ipertoniche saline possono provocare broncospasmo



e pertanto, nella maggior parte degli studi sull'argomento, viene sempre consigliata la premedicazione con broncodilatatore (14).

Interesse suscita, nell'ambito dell'*imaging* funzionale non invasivo e che non richiede sedazione, l'EIT (electrical impedance tomography), che permette di avere una misura non invasiva di distribuzione dell'aria nelle diverse regioni polmonari, attraverso elettrodi che misurano l'impedenza elettrica dei tessuti polmonari. Il danno polmonare, o meglio, la diversità della distribuzione aerea, è valutata dunque in base alla diversa conduttività della corrente elettrica (l'aria ha conduttività bassa) che viene fatta passare attraverso le varie aree polmonari (15). Interessante, a questo proposito, è lo studio di confronto sulle tecniche di EIT e LCI in bambini pretermine e nati a termine per lo studio delle disomogeneità ventilatorie. Lo studio conclude che EIT mostra delle differenze nella distribuzione della ventilazione tra pretermine e nati a termine, che non è possibile rilevare mediante LCI (16).

In conclusione, i risultati dello studio analizzato, ottenuti anche grazie all'utilizzo di tecniche di valutazione funzionale innovative (LCI, RM) sembrerebbero a sostegno della introduzione (già negli "infants") nella pratica clinica di un aerosol ben tollerato e poco costoso, con lo scopo di una precoce prevenzione del danno polmonare.

**Irene Esposito, CRR Fibrosi Cistica, Torino**  
(iesposito@cittadellasalute.to.it)

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Ratjen F, Davis SD, Stanojevic S, Kronmal RA, Hinckley Stukovsky KD, Jorgensen N, Rosenfeld M; SHIP Study Group. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(9):802-809 (doi: 10.1016/S2213-2600(19)30187-0)
2. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, Johnson R, Kronmal R, Davis SD; ISIS Study Group. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307(21):2269-77 (doi: 10.1001/jama.2012.5214)
3. Buonpensiero P, et al. Hyaluronic acid improves "pleasantness" and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv Ther* 2010; 27(11):870-8
4. Suri RA. Comparative study of hypertonic saline, daily and alternate-day rhDNase in children with cystic fibrosis. *Health Technol Assess* 2002; 6(34):iii, 1-60
5. Suri R. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:305-10
6. Elkins M, Dentice R. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Feb 28;2(2):CD008816 (doi: 10.1002/14651858.CD008816)
7. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003; 22:972-979
8. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S, Bush A, Price J, Carr SB, Shankar A, Stocks J, London Cystic Fibrosis Collaboration. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6):752-8
9. Amin R, Subbarao P, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, Kerrigan S, Gustafsson P, Ratjen F. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax* 2010; 65:379-383
10. Pennati F, Salito C, Borzani I, Cervellin G, Gambazza S, Guarise R, Russo MC, Colombo C, Aliverti A. Quantitative multivolume proton-magnetic resonance imaging in patients with cystic fibrosis lung disease: comparison with clinical indicators. *Eur Respir J* 2019; 53(5):1702020 (doi: 10.1183/13993003.02020-2017)
11. Stahl M, Wielpütz MO, Graeber SY, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor HU, Puderbach M, Eichinger M, Mall MA. Comparison of lung clearance index and magnetic resonance imaging for assessment of lung disease in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(3):349-359 (doi: 10.1164/rccm.201604-0893OC)
12. Finnemore A, Toulmin H, Merchant N, Arichi T, Tusor N, Cox D, Ederies A, Nongena P, Ko C, Dias R, Edwards AD, Groves AM. Chloral hydrate sedation for magnetic resonance imaging in newborn infants. *Paediatr Anaesth* 2014; 24(2):190-5 (doi: 10.1111/pan.12264)
13. Chen ML, Chen Q, Xu F, Zhang JX, Su XY, Tu XZ. Safety and efficacy of chloral hydrate for conscious sedation of infants in the pediatric cardiovascular intensive care unit. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(1):e5842
14. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, Belousova EG, Xuan W, Bye PT; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354(3):229-40 (doi: 10.1056/NEJMoa043900)
15. Muller PA, Mueller JL, Mellenthin M, et al. Evaluation of surrogate measures of pulmonary function derived from electrical impedance tomography data in children with cystic fibrosis. *Physiol Meas* 2018; 39(4):045008
16. Riedel T, Kyburz M et al. Regional and overall ventilation inhomogeneity in preterm and term-born infants. *Intensive Care Med* 2009; 35:144-151

# IMPROVED RESIDUAL FAT MALABSORPTION AND GROWTH IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS TREATED WITH A NOVEL ORAL STRUCTURED LIPID SUPPLEMENT: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Stallings VA, Tindall AM, Mascarenhaus MR, Maqbool A, Schall JJ

PLoS ONE 2020; 15(5):e0232685 (doi: 10.1371/journal.pone.0232685)

## RIASSUNTO DELLO STUDIO

Lo studio in oggetto riguarda la valutazione di efficacia di una miscela lipidica a rapido assorbimento (Encala) in pazienti con fibrosi cistica e insufficienza digestiva suddivisi in due gruppi in base all'entità del malassorbimento. In realtà si tratta di una sub-analisi su una parte di pazienti inseriti nel trial originario. Lo studio principale è un trial multicentrico randomizzato in doppio cieco che ha dimostrato l'efficacia di Encala nel migliorare l'assorbimento di grassi in pazienti con fibrosi cistica ed insufficienza digestiva (*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63:676-80).

Encala è un supporto nutrizionale costituito da una matrice lipidica a rapido assorbimento a base di lisofosfatidilcolina, monogliceridi e acidi grassi. Il presupposto biologico si basa sull'evidenza che una quota rilevante di pazienti con fibrosi cistica ed insufficienza digestiva presenta un assorbimento di grassi non ottimale nonostante la terapia sostitutiva con enzimi pancreatici. È dimostrato che in questi pazienti la carenza di acidi grassi essenziali, in particolare di acido linoleico, è associata al malassorbimento di grassi ed a ritardo di crescita e alterazione dello stato nutrizionale. Questo supporto nutrizionale dovrebbe servire proprio come fonte di acidi grassi essenziali con il duplice obiettivo di fornire una fonte di grassi a rapido assorbimento e come potenziatore dell'assorbimento di grassi.

In effetti, il trial originario ha dimostrato che Encala è efficace nel migliorare la crescita, l'assorbimento di grassi ed il livello serico di acidi grassi e colina in una popolazione pediatrica (5-17.9 anni) di pazienti con fibrosi cistica e insufficienza digestiva. La sub-analisi oggetto di questo studio è tesa a valutare un eventuale differenza di efficacia di Encala in base al livello di assorbimento di grassi. Per tale motivo i pazienti sono stati divisi in due gruppi in base al coefficiente di assorbimento dei grassi (CFA). Questo parametro è stato calcolato dosando quantitativamente i grassi fecali nelle feci raccolte per 72 ore consecutive, istruendo i pazienti a mantenere per questo periodo una dieta con quantità standard di grassi. Per la suddivisione dei pazienti in gruppi è stato considerato un cut-off dell'88%. Nel trial originario era stata prevista una randomizzazione ed un confronto con placebo in doppio cieco. Encala è stato complessato con una miscela di farina e zucchero in una polvere senza gusto (indistinguibile dal placebo) e associabile con altri alimenti. Nei pazienti tra i 5 e i 12 anni sono state somministrate due dosi giornaliere di Encala/placebo (64 grammi di polvere) per un totale di 304 kcal/die, nei pazienti tra 12 e 18 anni sono stati invece somministrate 3 dosi giornaliere di Encala/placebo (96 grammi di polvere) per un totale di 456 kcal/die. Lo studio originario è durato 12 mesi. Per la sub-analisi sono stati considerati i primi 3 mesi di trattamento. 66 pazienti per i quali erano disponibili dati sul CFA sia al baseline che a tre mesi sono stati considerati per questo studio.

In Tabella 1 si trovano elencate le caratteristiche dei 66 pazienti selezionati per l'analisi e le caratteristiche secondo il gruppo di randomizzazione originario ed in base alla divisione in gruppi ad alto o basso CFA. Per effetto della differenza tra la randomizzazione primaria e la successiva suddivisione in gruppi sulla base del CFA i pazienti nel gruppo Encala avevano un BMI significativamente più basso nelle condizioni basali. Una porzione più grande di pazienti nel gruppo Encala aveva un basso CFA iniziale.

In Tabella 2 sono esposti i risultati della somministrazione di Encala nei due gruppi. Nel gruppo con basso CFA il trattamento con Encala ha migliorato significativamente l'assorbimento di grassi (differenza di  $+7.5 \pm 7.2\%$ , da  $78.9 \pm 7.5$  a  $86.3 \pm 6.7\%$ ,  $p = 0.002$ ) con una diminuzione significativa dei grassi nelle feci ( $-5.7 \pm 7.2$  g/24 h). Si evidenziava un aumento significativo nei trattati con Encala nel livello di tutti gli acidi grassi essenziali e nella concentrazione totale di acidi grassi. Un miglioramento significativo degli z-score del peso, dell'altezza e del BMI è stato riscontrato dopo 3 mesi nei soggetti trattati con Encala. Nessuna di queste differenze è stata osservata nel gruppo con alto CFA.

In conclusione Encala sembra più efficace nei pazienti con basso CFA.


**Table 1. Characteristics at baseline for CFA subgroups and for randomization groups.**

	All	By CFA Subgroup		By Randomization Group	
		High CFA (>88%)	Low CFA (<88%)	Placebo	Encala™
Characteristic	n = 66	n = 33	n = 33	n = 36	n = 30
Sex, % males	61	55	67	67	53
F508del homozygous, %	55	42	<b>67*</b>	50	60
Age, yr	10.5 ± 3.0	9.6 ± 2.7	<b>11.5 ± 2.9*</b>	10.4 ± 3.1	10.7 ± 2.9
FEV <sub>1</sub> % <sup>a</sup>	99 ± 22	101 ± 24	98 ± 20	104 ± 22	94 ± 20
<b>Growth and Body Composition</b>					
Height for age Z score	-0.52 ± 0.93	-0.54 ± 1.13	-0.49 ± 0.69	-0.57 ± 0.90	-0.46 ± 0.97
Weight for age Z score	-0.45 ± 0.72	-0.34 ± 0.88	-0.55 ± 0.52	-0.35 ± 0.77	-0.57 ± 0.66
BMI for age Z score	-0.17 ± 0.69	0.02 ± 0.73	<b>-0.37 ± 0.60*</b>	0.00 ± 0.68	<b>-0.39 ± 0.66*</b>
<b>Whole Body DXA</b>					
FFM, kg	26.3 ± 9.7	23.9 ± 8.2	28.7 ± 10.6*	26.7 ± 10.9	25.8 ± 8.2
FM, kg	7.1 ± 2.8	6.9 ± 2.8	7.2 ± 2.8	6.9 ± 2.5	7.3 ± 3.1
Fat, %	21.6 ± 5.8	22.7 ± 5.2	20.6 ± 6.3	21.4 ± 6.3	21.9 ± 5.3
<b>Coefficient of Fat Absorption</b>					
Stool fat, g/day	16.4 ± 13.1	8.3 ± 4.8	<b>24.4 ± 13.8***</b>	15.6 ± 14.6	17.3 ± 11.1
Dietary fat intake, g/day	103.3 ± 35.4	108.5 ± 41.4	98.0 ± 28.0	105.9 ± 38.7	100.2 ± 31.4
CFA, %	83.9 ± 11.2	92.4 ± 2.6	<b>75.3 ± 9.9***</b>	85.1 ± 12.1	82.4 ± 10.2
CFA < Median (88%), %	50	0	100	39	<b>63*</b>
Dietary energy intake, Kcal/day	2556 ± 692	2611 ± 792	2501 ± 582	2588 ± 740	2518 ± 639
EER %	124 ± 29	132 ± 37	<b>116 ± 17*</b>	124 ± 31	123 ± 28
<b>Plasma Fatty Acids, nmol/ L<sup>b</sup></b>					
Linoleic acid	2292 ± 514	2348 ± 428	2239 ± 584	2308 ± 562	2271 ± 453
α-Linolenic acid	51.4 ± 24.4	52.0 ± 21.0	50.9 ± 27.6	52.6 ± 28.7	49.9 ± 18.0
γ-Linolenic acid	65.4 ± 28.7	61.4 ± 28.7	69.2 ± 28.6	63.7 ± 29.4	67.6 ± 28.1
Arachidonic acid	438 ± 153	445 ± 167	432 ± 141	441 ± 160	436 ± 145
Eicosapentaenoic acid	37.1 ± 23.4	37.3 ± 23.1	36.8 ± 24.1	36.7 ± 21.3	37.5 ± 26.4
Docosahexaenoic acid	61.1 ± 23.6	62.3 ± 23.6	60.0 ± 28.8	62.1 ± 24.8	59.9 ± 28.4
Docosapentaenoic acid	36.2 ± 16.0	37.5 ± 17.8	35.0 ± 14.3	37.5 ± 17.5	34.5 ± 14.1
<b>Plasma Fatty Acid Group, mmol/L<sup>b</sup></b>					
Saturated	3.2 ± 0.7	3.2 ± 0.7	3.2 ± 0.7	3.2 ± 0.7	3.1 ± 0.7
Monounsaturated	2.4 ± 0.5	2.3 ± 0.5	2.4 ± 0.7	2.4 ± 0.7	2.3 ± 0.5
Polyunsaturated	3.2 ± 0.7	3.1 ± 0.6	3.2 ± 0.8	3.2 ± 0.8	3.1 ± 0.6
Total Fatty Acids	8.8 ± 1.8	8.7 ± 1.7	8.8 ± 2.0	8.8 ± 2.0	8.7 ± 1.7

CFA: coefficient of fat absorption; DXA: dual x-ray absorptiometry; FFM: fat free mass; FM: fat mass; Fat: fat mass as percent total body mass; FEV<sub>1</sub>%; Forced expiratory volume at 1 second percent predicted value.

Data are presented as mean ± SD and frequency (percentage) for categorical data.

Bolded values show statistical significance.

\*Significantly different between randomization groups by unpaired t test for continuous variables and  $\chi^2$ -squared test or Fisher's exact test for categorical variables,  $p < 0.05$ .

\*\*\* $p < 0.001$

<sup>a</sup> All, n = 63; High CFA, n = 32; Low CFA, n = 31; Placebo, n = 36; Encala™, n = 27

<sup>b</sup> All, n = 64; High CFA, n = 31; Low CFA, n = 33; Placebo, n = 36; Encala™, n = 28

**Table 2. Outcomes by coefficient of fat absorption subgroups: Encala™ vs. placebo.**

Characteristic	n	CFA < Median (<88%)				P	CFA ≥ Median (≥88%)			
		Baseline	3 Months	3-Month Change	P		Baseline	3 Months	3-Month Change	P
<b>CFA, %</b>										
Placebo	12	72.5 ± 11.8	71.1 ± 26.2	-1.4 ± 28.5	ns	18	92.8 ± 2.4	91.1 ± 5.9	-1.2 ± 4.8	ns
Encala™	14	78.9 ± 7.5	86.3 ± 6.7 †	7.5 ± 7.2	0.002	8	91.4 ± 2.9	87.1 ± 8.3	-4.4 ± 6.3	ns
<b>Stool Fat, g/day</b>										
Placebo	12	30.4 ± 16.6	30.1 ± 25.3	-0.3 ± 32.1	ns	18	7.6 ± 4.2	7.9 ± 5.2	0.3 ± 4.5	ns
LXS	14	19.9 ± 10.7	14.3 ± 90.4 †	-5.7 ± 7.2	0.012	8	9.6 ± 4.7	12.6 ± 11.1	2.9 ± 7.3	ns
<b>Dietary Total Fat Intake, g/day</b>										
Placebo	12	111.6 ± 28.1	109.2 ± 22.6	-2.4 ± 41.9	ns	18	108.4 ± 46.6	100.6 ± 33.6	-7.8 ± 35.5	ns
Encala™	14	92.5 ± 25.8	106.5 ± 33.8	14.0 ± 30.6	ns	8	109.3 ± 32.8	91.7 ± 38.3	-17.6 ± 36.1	ns
<b>Dietary Saturated FAs, g/day</b>										
Placebo	12	41.0 ± 10.5	41.3 ± 11.5	0.3 ± 15.9	ns	18	36.9 ± 9.7	34.2 ± 11.3	-2.7 ± 10.0	ns
Encala™	14	35.6 ± 12.6	37.6 ± 13.3	2.1 ± 10.7	ns	8	40.7 ± 12.6	30.8 ± 16.5	-9.8 ± 13.0	ns
<b>Dietary Monounsaturated FA, g/day</b>										
Placebo	12	40.2 ± 10.8	36.4 ± 8.0	-3.8 ± 16.0	ns	18	40.3 ± 22.7	34.3 ± 14.9	-6.0 ± 16.4	ns
Encala™	14	29.6 ± 6.9	34.1 ± 10.6	4.4 ± 8.9	ns	8	38.5 ± 12.0	32.1 ± 14.2	-6.4 ± 15.4	ns
<b>Dietary Polyunsaturated FAs, g/day</b>										
Placebo	12	20.8 ± 7.8	22.8 ± 5.8	2.0 ± 8.9	ns	18	23.0 ± 18.1	25.2 ± 11.8	2.2 ± 12.7	ns
Encala™	14	19.5 ± 7.3	26.9 ± 12.3	7.4 ± 12.0	0.039	8	21.7 ± 9.4	22.3 ± 8.2	0.5 ± 7.1	ns
<b>HAZ</b>										
Placebo	14	-0.51 ± 0.75	-0.50 ± 0.75	0.02 ± 0.08	ns	22	-0.60 ± 1.00	-0.50 ± 1.03	0.11 ± .20	0.026
Encala™	19	-0.48 ± 0.66	-0.41 ± 0.67	0.06 ± 0.08	0.002	11	-0.43 ± 1.40	-0.40 ± 0.41	0.03 ± .12	ns
<b>WAZ</b>										
Placebo	14	-0.43 ± 0.62	-0.32 ± 0.59	0.12 ± 0.17	0.023	22	-0.30 ± 0.86	-0.17 ± 0.93	0.13 ± .028	0.038
Encala™	19	-0.64 ± 0.42	-0.47 ± 0.43	0.17 ± 0.16	<0.001	11	-0.43 ± 0.96	-0.29 ± 1.02	0.14 ± 0.21	0.046
<b>BMIZ</b>										
Placebo	14	-0.17 ± 0.62	-0.04 ± 0.60	0.14 ± 0.24	ns	22	0.12 ± 0.71	0.19 ± 0.81	0.07 ± 0.38	ns
Encala™	19	-0.51 ± 0.56	-0.31 ± .51	0.20 ± 0.24	0.002	11	-0.18 ± 0.78	-0.00 ± 0.79	0.18 ± 0.38	ns
<b>Linoleic Acid, nmol/L</b>										
Placebo	14	2309 ± 778	2159 ± 704	-150 ± 686	ns	22	2306 ± 390	2480 ± 513	173 ± 382	0.046
Encala™	19	2187 ± 404	2625 ± 695	438 ± 511 †	0.002	9	2449 ± 522	2574 ± 653	126 ± 651	ns
<b>α-Linolenic Acid, nmol/L</b>										
Placebo	14	57.6 ± 36.4	57.9 ± 41.8	-0.2 ± 44.7	ns	22	49.3 ± 22.9	62.8 ± 27.8	13.5 ± 24.4	0.017
Encala™	19	45.9 ± 18.5	71.5 ± 40.3	25.6 ± 31.1	0.002	9	58.4 ± 14.3	79.7 ± 33.2	21.2 ± 36.2	ns
<b>γ-Linolenic Acid, nmol/L</b>										
Placebo	14	74.3 ± 29.8	77.4 ± 40.6	3.1 ± 32.8	ns	22	57.0 ± 27.7	67.1 ± 39.5	10.2 ± 38.2	ns
Encala™	19	65.4 ± 27.8	98.9 ± 69.2	33.5 ± 65.8	0.039	9	72.1 ± 29.7	92.8 ± 43.8	20.7 ± 39.4	ns
<b>Arachidonic Acid, nmol/L</b>										
Placebo	14	457 ± 172	412 ± 157	-45 ± 133	ns	22	430 ± 156	417 ± 125	-13 ± 90	ns
Encala™	19	413 ± 114	509 ± 179	96 ± 128 †	0.004	9	483 ± 196	470 ± 149	-13 ± 161	ns
<b>Eicosapentaenoic acid, nmol/L</b>										
Placebo	14	35.6 ± 11.4	46.5 ± 22.6	10.9 ± 18.2	0.043	22	37.5 ± 25.9	46.1 ± 33.4	8.6 ± 27.0	ns
Encala™	19	37.8 ± 30.6	42.5 ± 18.8	4.7 ± 27.6	ns	9	36.9 ± 15.3	47.1 ± 14.1	10.2 ± 18.8	ns
<b>Docosahexaenoic acid, nmol/L</b>										
Placebo	14	60.9 ± 25.2	50.5 ± 15.0	-10.4 ± 17.1	0.04	22	62.8 ± 25.1	64.8 ± 25.3	2.0 ± 15.9	ns
Encala™	19	59.3 ± 31.8	67.2 ± 46.9	7.9 ± 25.4 †	ns	9	61.1 ± 21.1	70.2 ± 30.4	9.1 ± 36.5	ns
<b>Docosapentaenoic acid, nmol/L</b>										

(Continued)

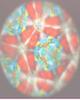


Table 2. (Continued)

Characteristic	n	CFA < Median (<88%)				P	CFA ≥ Median (≥88%)				P
		Baseline	3 Months	3-Month Change	P		Baseline	3 Months	3-Month Change	P	
Placebo	14	38.2 ± 16.0	38.5 ± 16.3	0.3 ± 16.4	ns	22	37.0 ± 18.7	42.4 ± 21.2	5.3 ± 13.9	ns	
Encala™	19	32.7 ± 12.9	47.4 ± 22.1	<b>14.6 ± 17.8 †</b>	0.002	9	38.4 ± 16.4	43.9 ± 15.4	5.4 ± 18.0	ns	
<b>Saturated FAs, mmol/L</b>											
Placebo	14	3.4 ± 0.7	3.3 ± 1.1	-0.2 ± 0.6	ns	22	3.1 ± 0.7	3.4 ± 1.0	0.3 ± 0.9	ns	
Encala™	19	3.1 ± 0.6	3.7 ± 1.1	<b>0.6 ± 0.9 †</b>	0.011	9	3.3 ± 0.7	3.8 ± 1.4	0.5 ± 1.1	ns	
<b>Monounsaturated FAs, mmol/L</b>											
Placebo	14	2.6 ± 0.6	2.3 ± 0.6	<b>-0.3 ± 0.4</b>	0.021	22	2.3 ± 0.7	2.4 ± 0.8	0.1 ± 0.9	ns	
Encala™	19	2.3 ± 0.5	2.8 ± 0.9	<b>0.5 ± 0.7 †</b>	0.012	9	2.4 ± 0.5	2.7 ± 0.9	0.3 ± 0.7	ns	
<b>Polyunsaturated FAs, mmol/L</b>											
Placebo	14	3.2 ± 1.1	3.1 ± 1.0	0.2 ± 1.0	ns	22	3.2 ± 0.7	3.4 ± 0.8	0.2 ± 0.6	ns	
Encala™	19	3.0 ± 0.6	3.7 ± 1.1	<b>0.7 ± 0.8 †</b>	0.001	9	3.4 ± 0.8	3.6 ± 0.9	0.2 ± 0.9	ns	
<b>Total FAs, mmol/L</b>											
Placebo	14	9.3 ± 8.1	8.6 ± 2.5	-0.6 ± 1.7	ns	22	8.6 ± 2.0	9.2 ± 2.4	0.6 ± 2.2	ns	
Encala™	19	8.4 ± 1.6	10.2 ± 2.9	<b>1.7 ± 2.4 †</b>	0.005	9	9.1 ± 1.8	10.2 ± 2.9	1.0 ± 2.5	ns	

CFA: Coefficient of fat absorption; HAZ: height for age Z score; WAZ: weight for age Z score; BMIZ: BMI for age score; FA: fatty acid.

Data are presented as mean ± SD for normally distributed data.

P value is testing for Time effect within treatment group using student's paired t test.

Bolded values show statistical significance.

† Placebo and Encala™ groups different by student's unpaired t test p<0.05,

‡ p<0.01.

## COMMENTO DEL CLINICO

Il problema nutrizionale in fibrosi cistica è ancora assolutamente attuale e rilevante. La malnutrizione così come lo *stunting* (altezza sotto il 5° percentile) influenzano negativamente la funzione respiratoria e sono fattori di rischio indipendenti di mortalità. Gli ultimi dati del registro nordamericano, pur dimostrando un miglioramento dei parametri medi nutrizionali nella popolazione dei pazienti con fibrosi cistica, segnalano una quota rilevante di pazienti che a tutt'oggi necessita di un intervento nutrizionale invasivo (circa il 10%). D'altra parte esistono sempre più evidenze che un deficit di acidi grassi essenziali è associato con alterazione della crescita, malnutrizione e malassorbimento in pazienti con fibrosi cistica. È esperienza clinica comune che nei casi di aumentato fabbisogno calorico o eccessivo dispendio energetico o ancora nel caso di complicanze gastrointestinali la terapia sostitutiva con enzimi digestivi pancreatici non è sufficiente a garantire un assorbimento di grassi soddisfacente. Per tali motivi un supporto nutrizionale in grado di fornire sia grassi a rapido assorbimento, sia di migliorare l'assorbimento di grassi potrebbe rappresentare un aiuto fondamentale nella gestione dei pazienti con problemi nutrizionali, soprattutto considerando il fatto che non è necessaria un'ulteriore supplementazione con enzimi digestivi e che la formulazione è priva di gusto e assumibile insieme ad altri alimenti.

In riferimento all'analisi oggetto dello studio c'è però da sottolineare che lo sbilanciamento dei gruppi al baseline (la randomizzazione era stata pensata per il trial originario e non per i gruppi della sub-analisi) rende la significatività dei risultati meno solida in quanto eventuali fattori confondenti non possono essere esclusi. Un'altra importante limitazione è rappresentata dalla arbitrarietà con cui sono stati suddivisi i pazienti in base al CFA. Il cut-off dell'88% infatti non ha una base clinica ma è stato selezionato per uniformare i gruppi. Da questo punto di vista l'applicabilità clinica di questi dati è limitata. Per la presenza di queste limitazioni crediamo che potrebbe essere utile un trial clinico con l'obiettivo di evitare un supporto nutrizionale invasivo in pazienti malnutriti.

**Stefano Costa, CRR Fibrosi Cistica, Messina**  
(stefan.costa@gmail.com)

## IL PARERE DEL METODOLOGO

Si presenta una "subgroup analysis" derivante dai dati di un precedente studio (ref. 11), randomizzato e controllato. Ecco la traduzione dell'abstract di questo studio:

**Effect of Oral Lipid Matrix Supplement on Fat Absorption in Cystic Fibrosis: A Randomized Placebo-Controlled Trial.** Stallings VA, Schall JJ, Maqbool A, Mascarenhas MR, AlshaiKH BN, Dougherty KA, Hommel K, Ryan J, Elci OU, Shaw WA. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2016; 63(6):676-80 (doi: 10.1097/MPG.0000000000001213)

La terapia con enzimi pancreatici non normalizza l'assorbimento dei grassi nei pazienti con fibrosi cistica e insufficienza pancreatica. L'efficacia di LYM-X-SORB (LXS), una matrice lipidica facilmente assorbibile che migliora l'assorbimento dei grassi, è stata valutata in uno studio randomizzato di 12 mesi, in doppio cieco, controllato con placebo, utilizzando come outcomes gli acidi grassi plasmatici (FA) e il coefficiente di assorbimento dei grassi (CFA). Sono stati randomizzati 110 soggetti (età 10,4 ± 3,0 anni). Il valore di FA

totale è aumentato con LXS a 3 e 12 mesi (+1,58 e +1,14 mmol/L) e non con il placebo ( $P = 0,046$ ). Con LXS, l'acido linoleico (LA) è aumentato a 3 e 12 mesi (+298, +175 nmol/mL,  $P \leq 0,046$ ), con un aumento del 6% di CFA ( $P < 0,01$ ). L'aumento di LA era significativo nel gruppo LXS rispetto al placebo (445 vs 42 nmol/mL,  $P = 0,038$ ). L'aumento di FA e LA era predittivo dell'incremento degli z-scores del BMI. In sintesi, il trattamento con LXS migliora l'assorbimento dei grassi nella dieta rispetto al placebo, come indicato da FA plasmatici e LA, e si associa a una migliore crescita.

In questa nuova analisi si raggruppano i pazienti secondo il criterio del valore di CFA (coefficiente di assorbimento dei grassi) BASSO vs ALTO.

È chiaro che così facendo i nuovi gruppi che si formano non sono più creati per randomizzazione, dunque questo nuovo studio diventa di tipo osservazionale. E in effetti come mostra la tabella 1 "i soggetti nel sottogruppo CFA basso al basale erano significativamente più anziani, avevano una maggiore frequenza di omozigoti per l'allele F508del e valori inferiori di z-score di BMI e % EER".

La Tabella 2 è veramente molto complicata, in quanto presenta 80 confronti (con relativi test statistici) del tipo "within group" (ENTRO), presentando infatti 4 gruppi di pazienti (1. CFA basso assegnati al placebo; 2. CFA basso assegnati al trattamento con ENCALA; 3. CFA alto assegnati al placebo; 4. CFA alto assegnati al trattamento con ENCALA) x 20 tipi di outcomes diversi. In ogni gruppo si testa il miglioramento in 3 mesi.

Inoltre sono stati presentati 40 confronti "between groups" TRA gruppi (Encala vs placebo nel sottogruppo CFA basso e idem nel gruppo CFA alto) x 20 differenti outcomes.

Si va così incontro al problema dei test ripetuti (o confronti multipli). L'attesa è che eseguendo 120 test a un livello di alfa = 0,05, almeno sei di questi test risultino significativi per caso (errore di 1° tipo).

Stupisce il fatto che gli autori non abbiano considerato l'idea di un'analisi multivariata, magari solo sui tre outcomes importanti (si legge nei materiali supplementari "there are three primary outcome measures (linoleic acid, triene/tetraene ratio, and the PC/PE ratio)". Questa permetterebbe di stimare gli effetti indipendenti del trattamento, del CFA e della loro eventuale interazione. In realtà, leggendo il materiale supplementare questo era stato prefigurato, poi però nell'articolo pubblicato non se ne trova traccia.

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

## IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

È ben nota la presenza di malassorbimento cronico nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC) con insufficienza pancreatica esocrina (IPE). Conseguenza della IPE è un significativo deficit dell'assorbimento di calorie, acidi grassi essenziali, con bassi livelli di acido linoleico e deficit di colina, un componente chiave della membrana fosfolipidica importante per il metabolismo lipidico, la neurotrasmissione colinergica, il "signaling" transmembrana ed il metabolismo e trasporto del colesterolo. Le ricerche scientifiche hanno dimostrato che il deficit di colina si associa a malattia epatica, apoptosi, steatosi, danno cerebrale e riduzione della capacità visiva. La conseguenza più grave è l'evidenza di una più veloce evoluzione della malattia polmonare.

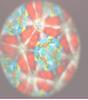
Già dagli anni 90, studi randomizzati, controllati hanno fornito importanti informazioni sugli effetti di una corretta terapia enzimatica sostitutiva pancreatica (PERT) sullo stato nutrizionale, crescita pondo-staturale, e risoluzione dei sintomi gastrointestinali. Importante è stato il ruolo degli enzimi pancreatici gastroprotetti nell'aumento ulteriore della sopravvivenza e della qualità di vita dei pazienti. L'aderenza alla terapia enzimatica, la consapevolezza e l'educazione dei genitori e del paziente stesso nella gestione quotidiana della terapia sostitutiva diventano fattori importanti per migliorare la crescita pondostaturale, lo sviluppo psicomotorio dei più piccoli e soprattutto incrementare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita a lungo termine.

Una recente review del gruppo di Amburgo su FC, PC e tumore pancreatico concludeva che dovrebbero essere compiuti "sforzi per aumentare la consapevolezza clinica sulla IPE, sia in termini di corrette procedure diagnostiche che di strategie di gestione ottimali" poiché "l'evidenza statistica (anche se indiretta)...evidenza che i pazienti con insufficienza pancreatica potrebbero avere... una migliore qualità della vita...se adeguatamente trattati con enzimi sostitutivi" (1).

Di fatto oggi esistono limiti terapeutici degli enzimi pancreatici sostitutivi (derivanti da idrolisi del pancreas di maiale) che vanno dalla criticità relative al transito gastrointestinale del cibo, che dovrebbe incontrare gli enzimi digestivi, alle posologie personalizzate ed alla capacità stessa di azione degli enzimi ingeriti (vedi basso pH del lume intestinale). Purtroppo a tutt'oggi tutti i tentativi di produrre enzimi più attivi (es. enzimi prodotti da virus o batteri, etc.) non hanno mostrato risultati adeguati.

Un importante contributo su fattori che possono contribuire ad un ulteriore miglioramento nutrizionale e, di conseguenza, della prognosi dei pazienti con IPE, viene dallo studio randomizzato controllato della Prof.ssa Stallings che riporta i risultati clinici utilizzando nuovi integratori alimentari contenenti lipidi strutturati e prontamente assorbibili (LYM-X-SORB - ENCALA) in soggetti già in terapia enzimatica sostitutiva.

La prima formulazione di "Encala", prodotto dietetico in formulazione liquida introdotto in nord America come supplemento nutrizionale, nasce nel 2002: si tratta di un supplemento calorico composto da prodotti di lipolisi dei grassi alimentari, inclusi lisofosfatidicolina (che non richiede la presenza di lipasi per la digestione ed assorbimento), monogliceridi e acidi grassi. Questa formulazione era stata prodotta per migliorare l'assorbimento degli acidi grassi a lunga catena presenti nella



dieta poiché nella FC è ridotto l'uptake della mucosa intestinale degli acidi grassi a catena lunga e soprattutto è dimostrata l'incompleta solubilizzazione entro il lume dell'intestino degli acidi grassi a catena lunga (anche a causa del deficit cronico di acidi biliari), problema non risolvibile aumentando la dose di enzimi pancreatici assunti durante i pasti. La lipofosfatidilcolina facilita l'assorbimento degli acidi grassi a catena lunga.

I primi studi del 2002 con l'utilizzo di ENCALA dimostravano la sua sicurezza ed efficacia in adulti ed adolescenti affetti da FC ed IPE (2).

In un precedente trial randomizzato controllato la supplementazione orale di acidi grassi e colina in FC (LYM-X-SORB) aveva evidenziato un incremento significativo di acidi grassi, retinolo, vitamina E e A in soli 12 mesi con associato miglioramento della crescita e della funzione polmonare dei pazienti FC (3). Già allora si dimostrava che questo prodotto dietetico era in grado di garantire un assorbimento dei trigliceridi sovrapponibile tra soggetti normali e FC con IPE anche senza la supplementazione di enzimi pancreatici. La formulazione liquida però presentava una scarsissima palatabilità.

In seguito l'industria ha migliorato la palatabilità del prodotto Encala utilizzando una formulazione in polvere con aggiunta di zucchero e frumento in grado di ottenere un gusto neutro. Il nuovo Encala è stato di nuovo oggetto di studio per valutarne la sicurezza ed il vantaggio clinico attraverso un trial a doppio-cieco, controllato con placebo. La professoressa Stallings ha organizzato questo studio con la partecipazione di diversi centri di cura FC nord americani (4). Sono stati arruolati 66 pazienti FC di età compresa tra 5-17,9 anni randomizzati 1:1 in trattamento con Encala o placebo. Tutti i pazienti arruolati presentavano una sufficienza respiratoria (FEV1 99±22% del predetto). Encala e placebo avevano lo stesso contenuto calorico (152 cal/32 gr di polvere), stesso gusto e stessa distribuzione di macronutrienti (proteine, carboidrati e lipidi). L'obiettivo dello studio era quello di valutare se l'effetto del trattamento con Encala variava in base alla severità del coefficiente di assorbimento dei grassi (CFA). I pazienti sono stati stratificati in basso CFA (<88%) e alto CFA (≥88%). In conclusione, lo studio confermava la sicurezza e l'efficacia dell'Encala soprattutto nei pazienti con basso CFA.

Trattandosi di uno studio con supplementazione calorica-alimentare (la polvere di Encala veniva somministrata aggiunta in bevande o cibo) meraviglia molto il significativo numero di interruzione dello studio per palatabilità o problemi familiari sia nel gruppo in trattamento con Encala (23 soggetti) che nel gruppo di supplementazione alimentare con placebo (17 soggetti).

Nonostante una dieta con uguale assunzione di grassi nei due gruppi di pazienti, quelli in trattamento con ENCALA hanno evidenziato un assorbimento significativamente maggiore dei grassi. La scienza ha già dimostrato quanto siano importanti gli acidi grassi per la crescita, ed i pazienti FC hanno un alto rischio di mancato assorbimento degli acidi grassi nonostante l'utilizzo di enzimi pancreatici in quantità appropriata. Sappiamo anche che la riduzione della acidità duodenale è poco incisiva sullo stato nutrizionale (5). A tutt'oggi "Encala" rappresenta l'unico prodotto non enzimatico utile per migliorare l'assorbimento dei grassi, la crescita e lo stato nutrizionale in toto, quando usato insieme agli enzimi pancreatici. ENCALA sembra dare maggiore risposta positiva nei soggetti con più grave CFA: le conoscenze attuali non permettono di conoscere se vi sia una differenza fisiopatologica tra i pazienti FC con IPE ad alto o basso CFA, parametro spesso solo clinico. Ancora oggi il test che misura il coefficiente di assorbimento dei grassi è un test ad alto rischio di errori nella fase di raccolta delle feci, della loro conservazione e nello stesso dosaggio che richiede una raccolta lunga e difficoltosa ed un diario alimentare rigoroso. Probabilmente ad oggi non abbiamo a disposizione test precisi di quantizzazione di differenze del grado di malassorbimento.

Encala rappresenta un'opzione terapeutica nei pazienti con difficile controllo della maldigestione e del malassorbimento intestinale. In un'epoca in cui alcuni modulatori del CFTR modificano significativamente lo stato nutrizionale dei pazienti con FC il ruolo terapeutico dell'Encala non è definito e potrebbe subire un ridimensionamento in futuro. A tutt'oggi esistono limitate evidenze cliniche sugli effetti dei modulatori sull'assorbimento dei grassi. Probabilmente nei casi con grave malassorbimento intestinale, laddove persista una significativa riduzione del CFA, l'ENCALA potrebbe rappresentare un importante supporto nutrizionale. Sicuramente saranno necessari ulteriori studi di assorbimento specifico dei grassi in corso di terapia con modulatori soprattutto nei pazienti con mutazioni molto severe.

**Vincenzina Lucidi e Federico Alghisi, UOC Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma**  
(vincenzina.lucidi@opbg.net)

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Layer P, Kashirskaya N et al. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2019; 25(20):2430-2441
2. Lepage G, Yesair DW. Effect of organized lipid matrix on lipid absorption and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatrics* 2002; 141(2):178-85
3. Stallings VA, Schall JJ et al. Effect of oral lipid matrix supplementation on fat absorption in cystic fibrosis: a randomized placebo-controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(6):676-80
4. Stallings V, Tindall AM et al. Improved residual fat malabsorption and growth in children with cystic fibrosis treated with a novel oral structured lipid supplement: a randomized controlled trial. *Plos One* 2020; 15(5):e0232685
5. Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8:CD003424



# MEDICINA DELLE EVIDENZE

a cura di: G. Vieni

## IL COVID INCONTRA LA FIBROSI CISTICA

L'infezione da SARS-CoV-2 (Covid-19) è capace di innescare una tempesta citochimica che comporta un quadro setticemico e una sindrome da distress respiratorio acuto che possono mettere a rischio la vita dei pazienti. Anche i pazienti con fibrosi cistica (FC), come caratteristica della patologia di base, manifestano una disfunzione citochimica e uno stato iper-infiammatorio su base genetica per certi aspetti simile a quello del Covid-19. Come conseguenza ci si dovrebbe aspettare che i pazienti FC infettati da SARS-CoV-2 abbiano un rischio elevato di andare incontro ad una malattia severa.

L'esperienza passata ci ha insegnato che quando i pazienti FC "incontrano" un virus non sempre è così. Infatti mentre alcuni virus respiratori, come i rinovirus e l'influenza, sono associati a un rischio molto aumentato di esacerbazioni polmonari, la morbilità e la mortalità del virus respiratorio sinciziale (VRS) è più bassa rispetto a quanto ci si aspetterebbe, comportando nei bambini FC una percentuale relativamente bassa di malattia polmonare severa. Una delle recenti spiegazioni che viene data è che il VRS necessita di vie di autofagocitosi cellulare perfettamente integre per la sua replicazione, nelle cellule dei pazienti FC tali vie sono disregolate.

Recentemente è stato speculato che l'autofagocitosi indotta, che è incrementata nei pazienti FC, potrebbe contrastare l'infezione da SARS-CoV-2. Al contrario sono state anche espresse alcune ragioni teoriche per le quali la FC potrebbe accentuare piuttosto che mitigare l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2.

Detto ciò vediamo quali dati sono stati finora pubblicati in letteratura relativamente all'impatto clinico del SARS-CoV-2 in FC.

A maggio 2020 la prof.ssa Carla Colombo del Centro FC di Milano e colleghi di altri centri europei hanno pubblicato dati preliminari relativi ai loro paesi o regioni. Dal centro milanese vengono segnalati, dall'inizio dell'epidemia (periodo febbraio - 31 marzo 2020) 10 casi di sindrome respiratoria acuta da SARS-CoV-2, su un totale di 42.161 persone infettate nella regione. Questi pazienti avevano acquisito l'infezione nel contesto familiare. I dati degli altri centri FC europei mostravano 5 pazienti che avevano avuto nello stesso periodo l'infezione da SARS-CoV-2 in Francia, 5 in Germania, 7 nel Regno Unito, 3 in Spagna. Questi dati mostravano una bassa incidenza di infezione da SARS-CoV-2 nella popolazione FC; si trattava per lo più di pazienti adulti, che non avevano avuto effetti rilevanti sul decorso della loro malattia.

Da questi dati non è stato possibile trarre indicazioni su eventuali fattori che possano avere avuto un ruolo protettivo, come ad esempio l'uso di antibiotici a lungo termine come l'azitromicina. I pochi casi riportati potrebbero riflettere l'efficacia degli sforzi delle famiglie europee con malati FC di limitare i contatti sociali e nell'utilizzo adeguato delle misure di prevenzione quali mascherine facciali e igiene delle mani. I pochi casi riflettono altresì l'efficacia degli sforzi dei centri FC europei per cercare di ridurre la diffusione intraospedaliera del virus, con pratiche quali la limitazione delle visite ospedaliere non necessarie e la limitazione di procedure a rischio quali spirometrie e broncoscopie, sostituendo queste con un più intenso monitoraggio domiciliare dei pazienti attraverso telefonate, mail e strumenti di autocontrollo dei pazienti stessi (es. trasmissione ai clinici di dati relativi a saturimetria e spirometria rilevati a domicilio, prelievo a domicilio di campioni per le colture respiratorie da inviare ai laboratori). Oltre ai costanti consigli medici e fisioterapici l'obiettivo è stato quello di non far sentire i pazienti isolati e supportarli anche psicologicamente. Aspetti sicuramente negativi della pandemia sono stati i rallentamenti nell'inserimento dei pazienti FC con malattia severa nelle liste di trapianto polmonare, il mancato inizio di nuovi studi clinici e il rallentamento degli studi in corso per l'impossibilità ad arruolare pazienti e a procedere con le visite di controllo.

Sempre a maggio i colleghi bresciani hanno pubblicato su *Journal of Cystic Fibrosis* un case report di un neonato FC diagnosticato per screening e con mutazione N1303K/I717+IG>A, con insufficienza digestiva e non colonizzato da batteri né da funghi nelle vie aeree. Dopo infezione da SARS-CoV-2 contratta dal nonno ha avuto un decorso asintomatico, questo a conferma del decorso più lieve dell'infezione da SARS-CoV-2 anche nei bambini malati di FC, al pari della popolazione pediatrica generale.

Uno studio epidemiologico multicentrico, basato su dati di registro del periodo 1 febbraio - 13 aprile 2020, è stato condotto in Australia, Nuova Zelanda, Canada, USA, Regno Unito, Irlanda, Olanda, Francia. Complessivamente sono stati riportati 40 casi di infezione da SARS-CoV-2 in pazienti FC. L'età mediana era 33 anni (range 15-59 anni), il 38% aveva una CFRD e il 70% un'infezione batterica polmonare cronica (71% dei casi da *Pseudomonas aeruginosa*), FEV<sub>1</sub> mediano 70% (range 18-114%), BMI mediano 22 (range 16-34). Undici pazienti erano stati trapiantati di polmone, in media 6 anni prima (range 1-15 anni prima). Di tutti i pazienti 31 (78%) erano sintomatici all'esordio, in particolare 24 (60%) avevano la febbre, 10 (25%) dispnea, 15 (37%) incremento della tosse. Per quanto riguarda gli interventi terapeutici 25 pazienti (63%) hanno avuto necessità di antibiotico-terapia (10 orale, 15 endovenosa, 2 entrambe), 13 pazienti (33%) hanno avuto necessità di ossigenoterapia, solo un paziente (trapiantato) ha necessitato di supporto ventilatorio. Complessivamente il 10% è stato ricoverato in terapia intensiva. Quattordici pazienti erano in terapia con modulatori del CFTR, di questi il 7% è stato ricoverato in terapia intensiva e il 21% ha necessitato di ossigeno. Non è stato registrato nessun caso di morte nonostante la presenza nella coorte di pazienti



analizzata di persone trapiantate e di pazienti con bassi valori di FEV<sub>1</sub> e altre importanti comorbidità. Gli autori concludono che questi dati, seppur numericamente limitati, sembrano suggerire che l'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti FC potrebbe non essere così severa come invece c'era da aspettarsi dopo aver valutato dati preliminari relativi a pazienti con altre patologie polmonari.

Dopo questi studi epidemiologici preliminari e col procedere della pandemia da SARS-CoV-2 la Società Europea di Fibrosi Cistica ha dato origine al "COVID-CF project in Europe". In tutto 38 paesi europei hanno iniziato a inserire sul registro europeo i dati relativi ai pazienti FC infettati dal SARS-CoV-2. Questi dati sono stati periodicamente aggregati a livello centrale in modo tale da avere degli aggiornamenti periodici, l'ultimo dei quali risale al 30 novembre 2020.

I dati rilevati in tale data sono:

- 298 pazienti FC hanno avuto il Covid-19 (distribuiti in 22 dei 38 paesi partecipanti alla raccolta dati), equamente distribuiti tra maschi e femmine; di questi 178 risultano guariti, 30 con malattia in corso, 5 deceduti (0,01% degli infettati, 2 casi critici in corso) (Figura 1)
- 79 pazienti (34%) sono stati ospedalizzati, 12 di questi hanno avuto necessità di ricovero in terapia intensiva (0,04%).

La Figura 2 mostra il grado di severità della loro malattia (FC), basato sui valori di FEV<sub>1</sub>.

La Figura 3 rappresenta la distribuzione per età dei casi di Covid-19 nei pazienti FC.

Per diversi pazienti i dati raccolti sono parziali, le informazioni mancanti pertanto non rientrano nei conteggi. I principali sintomi dei pazienti FC con Covid-19 sono riportati nelle Figure 4 e 5. Poco più della metà dei pazienti aveva febbre e altri sintomi sistemici, circa la metà sintomi respiratori (aumento della tosse, dispnea, dolore toracico, wheezing, broncorrea, emottisi); molto più bassa la percentuale di pazienti con sintomi gastrointestinali, molto pochi quelli con insufficienza respiratoria acuta. Complessivamente la metà dei pazienti aveva un'infezione lieve, solo 6 pazienti (2%) avevano un'infezione severa, 2 risultavano in condizioni critiche, mentre 31 (14%) erano asintomatici (Figura 6).

Il più comune trattamento intrapreso è stata la terapia antibiotica orale o endovenosa, ognuna delle quali in circa un terzo dei pazienti, e quella con azitromicina (Figura 7). Gli steroidi sistemici sono stati utilizzati in circa il 10% dei pazienti, mentre una percentuale più bassa ha ricevuto altre terapie quali l'idrossiclorochina, gli antivirali e gli immunomodulatori. La principale complicanza è stata rappresentata dalle esacerbazioni respiratorie, che comunemente hanno riguardato solo il 10% circa dei pazienti, poco frequenti le altre complicanze (Figura 8).

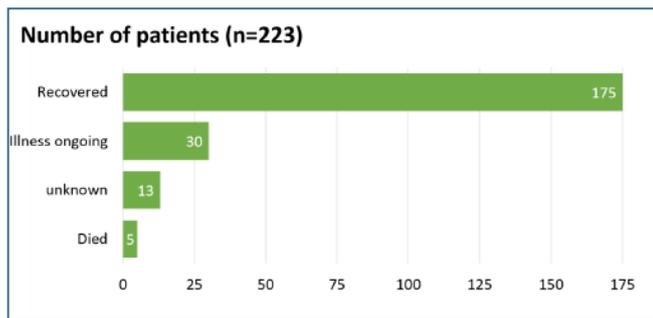


Figura 1: outcomes dei pazienti FC con Covid-19.

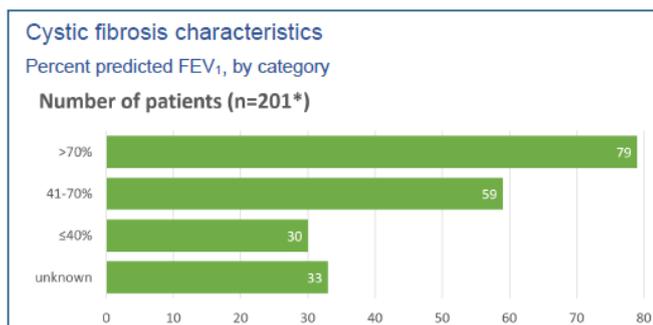


Figura 2: valori di FEV<sub>1</sub> nei pazienti FC con Covid-19.

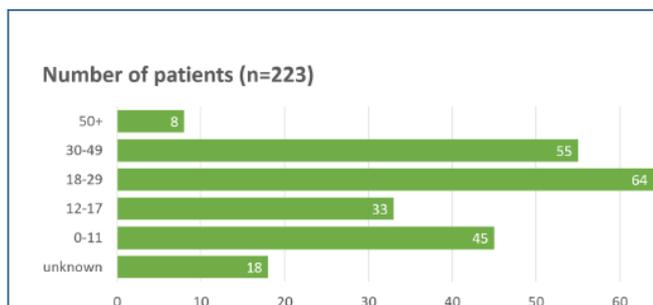


Figura 3: distribuzione per età dei casi di Covid-19 nei pazienti FC.

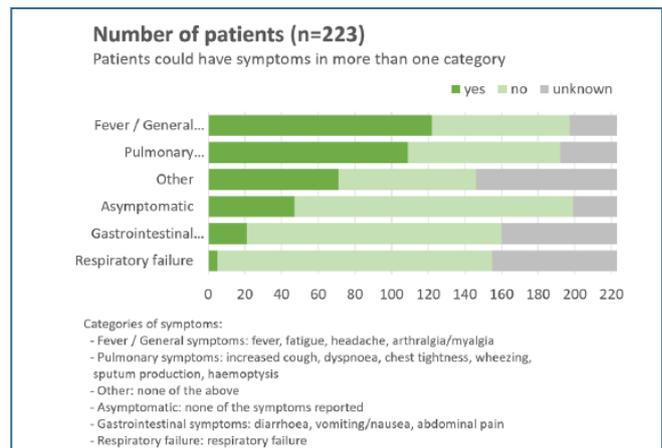


Figura 4: principali sintomi nei pazienti FC con Covid-19.

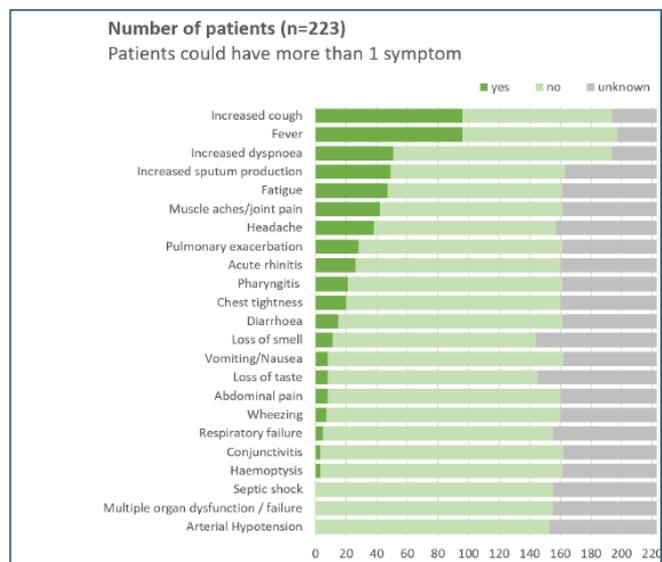


Figura 5: principali sintomi nei pazienti FC con Covid-19.

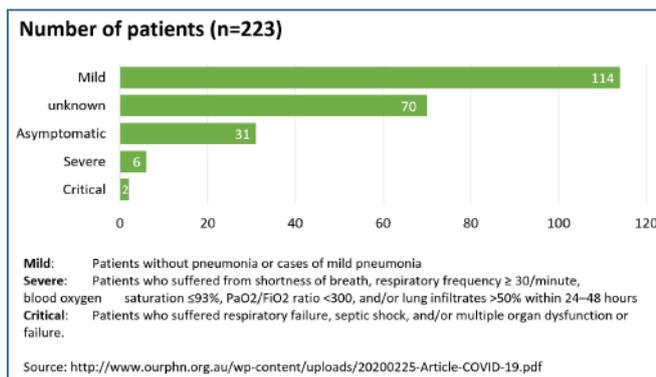


Figura 6: grado di severità dell'infezione da SARS-Cov2 nei pazienti FC.

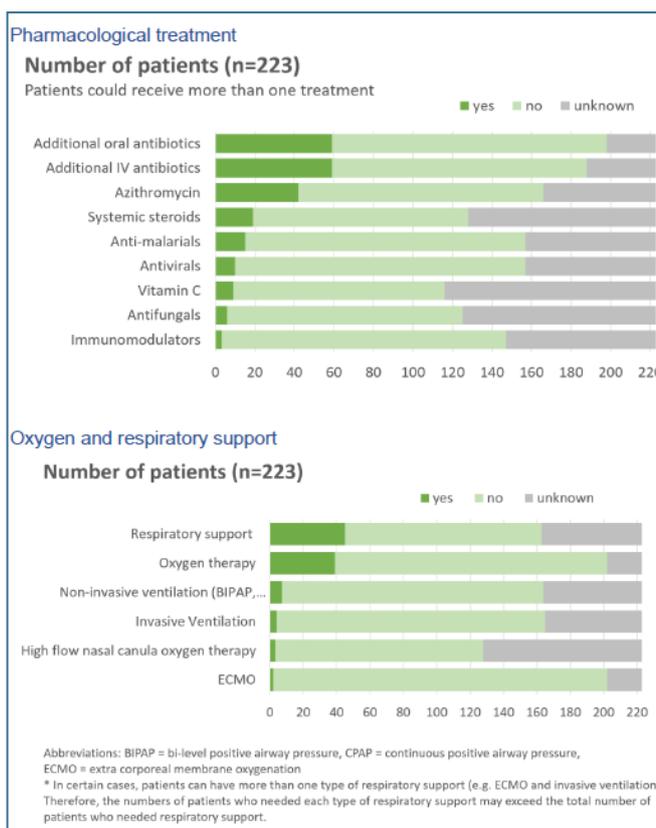


Figura 7: terapia farmacologica e ossigenoterapia nei pazienti FC con Covid-19.

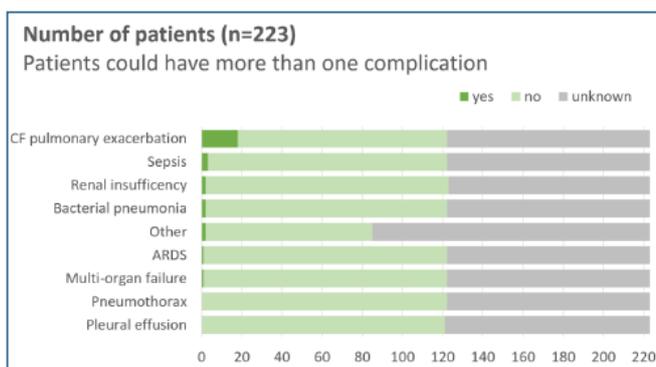


Figura 8: complicanze nei pazienti FC con Covid-19.

## CONCLUSIONI

I pochi studi epidemiologici finora pubblicati, e i dati del registro europeo disponibili, sembrano mostrare come l'infezione da SARS-Cov2 nei pazienti FC abbia avuto finora un impatto molto meno drammatico rispetto a quanto si poteva immaginare analizzando quanto successo in pazienti con altre patologie croniche, polmonari o sistemiche.

La prevalenza dell'infezione nei pazienti FC è stata più bassa rispetto a quella registrata nella popolazione generale, a determinare questo dato potrebbero aver contribuito sia le misure di isolamento sociale e preventive adottate dai pazienti FC e dalle loro famiglie, sia le strategie di prevenzione messe in atto dai centri di cura.

I pazienti coinvolti sono per lo più andati incontro ad un'infezione di grado lieve (circa nella metà dei casi) o asintomatica. Solo una piccola percentuale ha avuto complicanze, rappresentate soprattutto da esacerbazioni polmonari, una percentuale molto bassa è andata incontro ad un'infezione severa, la mortalità è stata sporadica.

Si tratta di dati comunque ancora incompleti, da verificare con studi su più larga scala. Sono altresì da studiare i meccanismi fisiopatologici dell'interazione tra SARS-Cov2 e FC, ancora non noti.

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

## Riferimenti bibliografici

- Colombo C, Burgel PR, Gartner S, et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2020; 8:e35–e36
- Poli P, Timpano S, Goffredo, et al. Asymptomatic case of Covid-19 in an infant with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.03.017>
- Cosgriff R, Ahern S, Bell SC, et al. A multinational report to characterize SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.04.012>.
- Ecfs.eu. 2020. COVID-CF Project In Europe. European Cystic Fibrosis Society (ECFS) <https://www.ecfs.eu/covid-cf-projecteurope>

# CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: M. Conese



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

In questo numero proponiamo un nuovo campo di ricerca biomedica che sta prendendo sempre più piede per indagare e spiegare la fisiopatologia di molte malattie, ovvero le vescicole extracellulari. Ritenute inizialmente materiale di scarto cellulare, oggi si conoscono molte funzioni attribuibili ad esse in un'ottica di comunicazione intercellulare e tra diversi compartimenti corporei. È però anche vero che una loro secrezione disfunzionale partecipa ad alcuni meccanismi di malattia ed inoltre sono considerate come biomarcatori utili ai fini diagnostici e prognostici. Lo studio delle malattie infiammatorie croniche, autoimmunitarie e del cancro vedrà una rivoluzione nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici e nella identificazione di diversi stadi clinici, attraverso lo studio delle vescicole extracellulari.

## INCREASED EXTRACELLULAR VESICLES MEDIATE INFLAMMATORY SIGNALLING IN CYSTIC FIBROSIS

Zivile Useckaite, Mark P Ward, Anne Trappe, Rebecca Reilly, Jenny Lennon, Holly Davage, David Matallanas, Hilary Cassidy, Eugene T Dillon, Kiva Brennan, Sarah L Doyle, Suzanne Carter, Seamas Donnelly, Barry Linnane, Edward F McKone, Paul McNally, Judith A Coppinger

Thorax 2020; 75:449–458

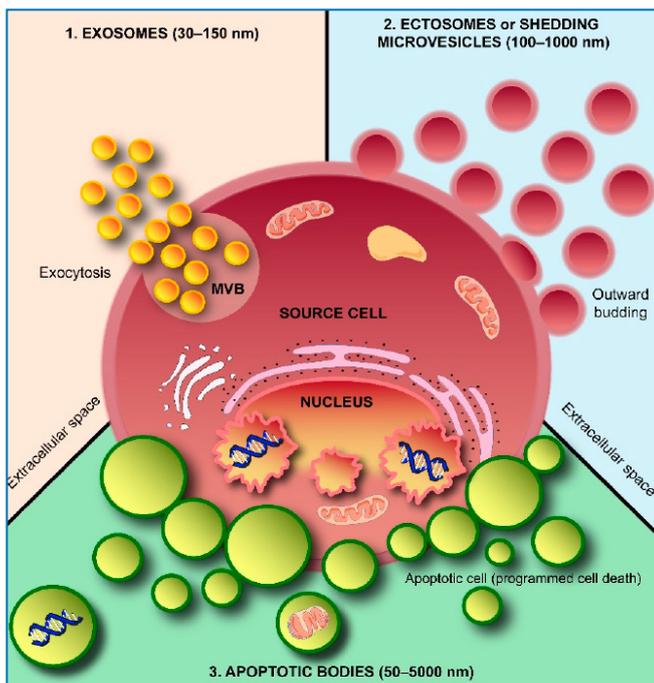


Figura 1. Rappresentazione schematica dei tipi di EVs. Dalla referenza [1]

Le vescicole extracellulari (EVs) veicolano messaggi biologici tra cellule e tessuti anche a grandi distanze. Esse trasportano materiale biologico rappresentato da DNA, RNA, proteine, lipidi e metaboliti che riflettono la loro cellula d'origine. Si sa oggi che esse vengono riversate nello spazio extracellulare da molti tipi cellulari in condizioni fisiologiche e patologiche. Esse sono state riscontrate in molti liquidi biologici, tra cui il sangue, il latte, la saliva, il fluido amniotico e le urine.

Le EVs possono essere divise in linea di massima in tre categorie, una suddivisione basata sulla loro biogenesi [1]: 1) esosomi; 2) ectosomi o microvesicole; 3) corpi apoptotici (vedi Figura 1). Una caratteristica comune ai tre tipi di EVs è la presenza di un doppio strato lipidico che contiene le biomolecole (per es., proteine, RNA) o detriti cellulari. Gli esosomi (30-150 nm) si formano da un processo di gemmazione dalla membrana degli endosomi, determinando un progressivo accumulo di vescicole intracellulari nei cosiddetti corpi multivesicolari (MVB), i quali rilasciano gli esosomi nell'ambiente extracellulare. Gli ectosomi sono vescicole più grandi degli esosomi (100-1000 nm) rilasciate direttamente dalla membrana plasmatica. I corpi apoptotici sono invece vescicole eterogenee (50-5000 nm) rilasciate da cellule andate incontro ad apoptosi, una morte cellulare "programmata", utilizzata durante l'organogenesi e il mantenimento omeostatico dei tessuti.

Sebbene la loro funzione fisiologica non sia completamente nota, oggi si crede che sia gli esosomi che gli ectosomi siano coinvolti nella comunicazione inter-cellulare a corto e a lungo raggio. Inoltre, le cellule modificano il contenuto delle EVs in risposta a stressori estrinseci quali l'ipertermia, l'ipotermia, l'ipossia, lo stress ossidativo e gli agenti infettivi, andandosi quindi ad identificarsi quali messaggeri extra-cellulari che possano elicitare delle risposte infiammatorie ed immunitarie protettive [1]. La perturbazione del loro ruolo nel mantenimento dell'omeostasi spiega quindi il loro coinvolgimento nei processi patologici. Di conseguenza, le EVs sono diventate d'interesse per la fisiopatologia di molti organi ed apparati, e, poiché si trovano in diversi fluidi corporei, possono essere utilizzate come marker diagnostici non invasivi [2]. Ad esempio, un numero di studi dimostrano che gli esosomi secreti dalle cellule tumorali giocano un ruolo nella crescita e disseminazione metastatica dei tumori. Inoltre poiché sono rilevabili nella circolazione sanguigna dei pazienti con tumore, le EVs potrebbero rappresentare dei biomarcatori che, se individuati al momento giusto, possono identificare precocemente un cancro altrimenti "invisibile". Infine, molti studi stanno cercando di svelare il loro significato e ruolo in molte malattie degenerative, come quelle del sistema nervoso centrale e quindi nel Parkinson e nell'Alzheimer [3]. Altri studi vengono portati avanti nell'artrite reumatoide [2].

Com'è noto, la mancanza di espressione o di funzionalità della proteina CFTR forma le basi per le manifestazioni cliniche della fibrosi cistica (FC), determinata da una disregolazione dell'efficacia immunitaria ed anti-infettiva delle cellule epiteliali delle vie aeree e da alterazione della clearance muco-ciliare. La disfunzione epiteliale è stata quindi coinvolta nelle infezioni opportunistiche dei polmoni con FC e nella risposta infiammatoria cronica, caratterizzata da un massivo afflusso di polimorfonucleati neutrofili (PMN) nelle vie aeree FC. Rimane però un gap fondamentale di conoscenza tra il difetto di base legato alle mutazioni della CFTR e la risposta infiammatoria devastante che porta all'insufficienza respiratoria. Nel lavoro qui proposto [4], il gruppo irlandese del Royal College of Surgeons di Dublin, ha voluto spiegare la patogenesi di questa cascata di eventi studiando il rilascio di EVs da parte di cellule epiteliali respiratorie con FC. In effetti il ruolo delle EVs nelle malattie respiratorie non è molto chiaro e presenta aspetti contrastanti. Gli esosomi, prodotti da macrofagi, hanno ridotto la risposta infiammatoria nel polmone inibendo il segnale pro-infiammatorio legato al fattore STAT nelle cellule epiteliali alveolari [5]. Un ruolo degli esosomi nel mediare l'infiammazione, invece, è stato riportato nell'asma e nella broncopneumopatia cronica ostruttiva [6,7]. Un recente studio ha identificato nelle vescicole respiratorie una "firma" pro-infiammatoria in un piccolo numero di pazienti FC [8], mettendo in risalto il potenziale delle EVs di modulare l'infiammazione respiratoria.

In questo studio è stata utilizzata una strategia di proteomica comparativa per caratterizzare l'attività globale e la composizione proteica delle EVs rilasciate da linee cellulari respiratorie FC e anche delle EVs isolate dal liquido bronco-alveolare (BALF) di pazienti FC. In seguito è stato esaminato il ruolo delle EVs nel modulare la chemiotassi e la degranolazione dei PMN ed è stato esplorato il ruolo del *pathway* S100A12/RAGE come potenziale modulatore della chemiotassi regolata da EVs. Infine, le EVs sono state analizzate in presenza di correttori per la CFTR.

Gli studi sul BALF sono stati effettuati sui pazienti FC partecipanti allo studio denominato "The Study of Host Immunity and Early Lung Disease in Cystic Fibrosis" (SHIELD-CF), un programma clinico di ricerca che include tutti i bambini FC nati in Irlanda, i quali vengono seguiti fino all'età adulta mediante una valutazione annuale che comprende test ematici, radiografie, test di funzionalità polmonari e broncoscopie nei soggetti incapaci di espettorare (si veda al sito <https://www.nationalchildrensresearchcentre.ie/research-innovation/research-areas/immunity-infection/cystic-fibrosis/shield-cf/>). L'analisi delle EVs nei BALF ha rivelato un loro aumento dipendente dall'età in quattro gruppi (1-2 anni; 5-6 anni; 8-11 anni; più di 18 anni), e dimostrando che esse sono nel range delle EVs più piccole (50-250 nm). Un numero significativamente più alto di EVs si riscontra nei soggetti con FC in tutti i gruppi rispetto ai controlli non FC (tranne che nel primo).

A livello di cellule con mutazioni del gene CFTR (omozigoti per F508del), si rilevava una produzione elevata di EVs rispetto a cellule controllo, confermando i dati in vivo. Poiché era stato precedentemente dimostrato dagli stessi autori che l'autofagia, un meccanismo cellulare di protezione, era deficitario nelle cellule con FC [9], gli autori hanno verificato in primo luogo che inibitori delle chinasi, che recuperando l'autofagia, determinassero una riduzione della produzione di EVs. Anche il trattamento con i correttori lumacaftor e tezacaftor e con il potenziatore ivacaftor, o loro combinazioni (luma+iva o teza+iva), recuperavano l'autofagia nelle cellule FC e riducevano i livelli di secrezione di EVs. È interessante notare che l'espressione e la stabilità della proteina CFTR venivano incrementate in seguito sia al trattamento con inibitori delle chinasi (con ripristino dell'autofagia) sia con i modulatori della CFTR, suggerendo una correlazione inversa tra presenza di CFTR sulla membrana plasmatica e produzione di EVs. Il trattamento di cellule FC eterozigoti per F508del e G551D con ivacaftor determinava anche in questo caso una riduzione della produzione di EVs. In modo da verificare l'importanza clinica di tale osservazione, i livelli di EVs sono stati quantificati nel BALF di bambini con la mutazione G551D prima e dopo il trattamento con ivacaftor, dimostrando una loro diminuzione in seguito al trattamento con questo potenziatore anche se non significativa probabilmente per il basso numero dei pazienti testati (n=4).

Un'analisi proteomica (mediante spettrometria di massa) ha poi rivelato che le EVs prodotte da cellule FC CFBE41o- (omozigoti per F508del) erano arricchite di proteine coinvolte in vie di segnalazione dell'immunità (risposta di fase acuta) e delle integrine, molecole coinvolte nell'adesione alla matrice extracellulare. D'altro canto la stessa analisi condotta sul BALF di 20 pazienti FC a diverse età ha dimostrato che le proteine presenti nelle EVs sono coinvolte nella risposta infiammatoria (degranolazione dei PMN) e nella regolazione del complemento. Anche una proteina coinvolta nella migrazione leucocitaria, S100A12, è stata trovata elevata in tutti i gruppi di pazienti FC analizzati.

Infine, esperimenti condotti sui PMN incubando questi ultimi con EVs ottenute dalle CFBE41o- mostravano che i PMN vengono attivati nella degranolazione e producono più alti livelli di mieloperossidasi, un enzima coinvolto nel killing batterico, nonché vengono aumentati nella loro capacità di migrare nella chemiotassi. Gli autori mostrano infine che quest'ultima attività dei PMN dipende dall'asse S100A12/RAGE, dove RAGE è il recettore che lega S100A12. Difatti, anche l'espressione di RAGE veniva aumentata nei PMN in seguito ad incubazione con le EVs ottenute dalle CFBE41o-.



Una prima considerazione riguarda gli elevati livelli di EVs nel BALF di pazienti FC rispetto ai controlli, suggerendo una relazione con lo stato polmonare ed anche con l'età. Una seconda suggestione si può trarre dagli studi cellulari che indicano che la produzione di EVs aumenta nelle cellule con mutazione della CFTR e che la stabilità di membrana della CFTR riduce la loro produzione, un nesso questo che va però ulteriormente approfondito nei suoi meccanismi biologici. Una terza considerazione si può trarre dagli studi di proteomica che supportano come cellule FC abbiano un profilo pro-infiammatorio indipendente dalla presenza di microorganismi infettivi, suggerendo che le cellule epiteliali respiratorie abbiano uno stato infiammatorio costitutivo (forse dipendente dalle mutazioni della CFTR). Una delle molecole più espresse nelle EVs derivate da cellule FC è una integrina, la VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) che, liberata nel sangue, potrebbe contribuire all'adesione leucocitaria all'endotelio dei vasi o allo stesso epitelio. Quindi, in questo contesto, le EVs potrebbero regolare la transmigrazione (diapedesi) delle cellule infiammatorie attraverso l'epitelio respiratorio.

In conclusione, il lavoro getta un po' più di luce sul ruolo di EVs nella patogenesi della malattia polmonare FC, da quando il nostro gruppo ha dimostrato la presenza di EVs nell'espettorato di pazienti FC [10]. I dati suggeriscono che l'aumentata produzione di EVs in vivo possa essere coinvolta nel determinare una esagerata migrazione di leucociti nelle vie respiratorie FC. È probabile che le EVs possano avere anche altri effetti a valle, per esempio sull'infezione, e quindi ulteriori studi sono necessari per sviluppare questa ipotesi. Inoltre, i dati presentati indicano anche come alcuni modulatori della CFTR, oltre ad interessare direttamente il difetto di base, possano agire in maniera parallela sull'infiammazione respiratoria mediante la riduzione della produzione delle EVs.

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

## Referenze

1. Kalra H, Drummen GP, Mathivanan S. Focus on extracellular vesicles: introducing the next small big thing. *Int J Mol Sci* 2016; 17(2):170.
2. Yuana Y, Sturk A, Nieuwland R. Extracellular vesicles in physiological and pathological conditions. *Blood Reviews* 2013; 27: 31–39
3. Koniusz S, Andrzejewska A, Muraca M, Srivastava AK, Janowski M, Lukomska B. Extracellular vesicles in physiology, pathology, and therapy of the immune and central nervous system, with focus on extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells as therapeutic tools. *Front Cell Neurosci* 2016; 10:109
4. Useckaite Z, Ward MP, Trappe A, Reilly R, Lennon J, Davage H, Matallanas D, Cassidy H, Dillon ET, Brennan K, Doyle SL, Carter S, Donnelly S, Linnane B, McKone EF, McNally P, Coppinger JA. Increased extracellular vesicles mediate inflammatory signalling in cystic fibrosis. *Thorax* 2020; 75:449–458
5. Bourdonnay E, Zastona Z, Penke LRK, Speth JM, Schneider DJ, Przybranowski S, Swanson JA, Mancuso P, Freeman CM, Curtis JL, Peters-Golden M. Transcellular delivery of vesicular SOCS proteins from macrophages to epithelial cells blunts inflammatory signaling. *J Exp Med* 2015; 212:729–42
6. Kulshreshtha A, Ahmad T, Agrawal A, Ghosh B. Proinflammatory role of epithelial cell-derived exosomes in allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:1194–203
7. Fujita Y, Araya J, Ito S, Kobayashi K, Kosaka N, Yoshioka Y, Kadota T, Hara H, Kuwano K, Ochiya T. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis. *J Extracell Vesicles* 2015; 4:28388
8. Rollet-Cohen V, Bourderioux M, Lipecka J, Chhuon C, Jung VA, Mesbahi M, Nguyen-Khoa T, Guérin-Pfiffer S, Schmitt A, Edelman A, Sermet-Gaudelus I, Guerrero IC. Comparative proteomics of respiratory exosomes in cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia and asthma. *J Proteomics* 2018; 185:1–7
9. Reilly R, Mroz MS, Dempsey E, Wynne K, Keely SJ, McKone EF, Hiebel C, Behl C, Coppinger JA. Targeting the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in cystic fibrosis. *Sci Rep* 2017; 7:7642
10. Porro C, Lepore S, Trotta T, Castellani S, Ratcliff L, Battaglini A, Di Gioia S, Martínez MC, Conese M, Maffione AB. Isolation and characterization of microparticles in sputum from cystic fibrosis patients. *Respir Res* 2010; 11:94



## NOVITÀ DALLA SIFC

### LA NASCITA DEL NUOVO GRUPPO PROFESSIONALE DEI COORDINATORI DI RICERCA

Con l'avvento dei farmaci di nuova generazione stiamo assistendo ad un vero e proprio cambiamento e con l'entrata in vigore del Regolamento UE 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche reputiamo che i Centri FC in Italia debbano essere pronti e attivi nella ricerca per poter esercitare un ruolo di leadership in Europa anche in questo settore.

Questo nuovo Regolamento sta focalizzando l'attenzione di tutti i professionisti coinvolti nel processo di ricerca clinica e apporta sostanziali ed importanti modifiche nelle modalità di svolgimento delle sperimentazioni stesse e nei rapporti tra Sponsor, Comitati Etici, Agenzie Regolatorie e Ricercatori.

I Centri dovranno necessariamente dotarsi di figure professionali formate e competenti, che aiutino il corretto svolgimento del lavoro e l'interazione di queste parti fra loro nelle attività di ricerca.

Il Coordinatore di Ricerca Clinica (CRC) o Study Coordinator (SC) è divenuto un elemento irrinunciabile per aumentare e migliorare la qualità della ricerca clinica, accelerando il processo di valutazione di nuovi farmaci. Ci si è resi conto di quanto sia importante la presenza di tali figure per poter lavorare tutti allo stesso modo, mantenendo anche costante il livello di aggiornamento che ci riguarda, per questo abbiamo ritenuto importante riconoscere questo ruolo in un nuovo gruppo professionale nell'ambito della SIFC.

Il Gruppo Professionale del Coordinatore di Ricerca Clinica si propone di rispondere alle necessità di apprendimento specialistico nelle aree della ricerca clinica in fibrosi cistica. L'intento del gruppo è fare emergere le competenze degli study coordinator, attingendo alle conoscenze ed esperienze di ogni membro, per creare e diffondere una cultura della ricerca clinica e offrire momenti di confronto e di crescita professionale. Alcune delle nostre proposte sono:

- Dare sostegno/aiuto ai centri più piccoli nella sottomissione dei documenti ai CE
- Condividere competenze tra ricercatori FC dedicati
- Sostenere lo svolgimento degli studi nei Centri che fanno parte del gruppo
- Standardizzare le procedure di ricerca ed i parametri dei risultati degli studi clinici
- Fornire formazione al personale dei Centri
- Partecipare a congressi internazionali

**Arianna Bisogno** ([arianna.bisogno@policlinico.mi.it](mailto:arianna.bisogno@policlinico.mi.it))

**Ilaria Meneghelli** ([ilaria.meneghelli@aovr.veneto.it](mailto:ilaria.meneghelli@aovr.veneto.it))

\*\*\*\*\*

### A UN METRO DA TE: PANDEMIA DA COVID-19 E MONDO FC

Riflettere sull'impatto psicologico di questa pandemia sulla popolazione di bambini, adolescenti e adulti seguiti presso i Centri Fibrosi Cistica e le loro famiglie, richiama scambi maturati nella pratica clinica. I tempi dell'emergenza, cadenzata dal susseguirsi di restrizioni e quarantene, non sono ancora passati e di giorno in giorno siamo in attesa di notizie e indicazioni. Come per tutte le figure professionali, a fronte delle condizioni imposte da marzo 2020 in poi, anche il lavoro degli psicologi ha richiesto un rapido adattamento. Il doverci interfacciare con una realtà piena di incognite ci ha spinto a contribuire a prevenire la diffusione del virus senza interrompere l'assistenza. Da una parte la necessità di aderire alle norme di contenimento del contagio, con limitazioni all'ordinaria attività clinica e all'accesso ai servizi sanitari; dall'altra il dover fornire risposta ai bisogni dei pazienti, comunque presenti e in alcuni casi acuti.

Di fronte alla prima emergenza abbiamo dunque inviato materiale online, come storie, articoli o un video creato con gli stessi pazienti, con suggerimenti per spiegare la pandemia anche ai più piccoli e fornire strumenti psicoeducativi per



affrontare la situazione con la migliore condizione psicologica. In tutti i Centri si è optato per forme di consulenza attraverso modalità telematiche di chiamate o videochiamate su varie piattaforme; un setting insolito, con mezzi tecnologici prima scarsamente utilizzati, a volte del tutto inesplorati. Nuove sfide con cui lo psicologo è stato chiamato a confrontarsi, che hanno garantito continuità dell'assistenza psicologica, in generale con buon riscontro. Abbiamo potuto così monitorare l'andamento dei vissuti dei nostri pazienti attraverso lo svolgersi di questa esperienza. In sintesi, abbiamo osservato nella prima ondata qualche richiesta per criticità, con reazioni di panico/paura fobica del contagio; sono emersi alcuni discontrolli nel leggere sintomi francamente FC-correlati come probabile Covid; in altre situazioni ci sono state domande di contenimento riferite ad anticipazione di evoluzioni infauste in caso di positività al Covid.

In linea con la popolazione generale, sono emerse difficoltà legate all'organizzazione della giornata e degli spazi condivisi all'interno della casa o nella regolazione del ritmo sonno-veglia. I pazienti adulti si sono dovuti confrontare con restrizioni e incertezze in ambito lavorativo. I bambini hanno certamente sofferto limitazioni di movimento e di socializzazione con manifestazioni spesso direttamente correlate al grado di malessere della coppia genitoriale.

Dalla prima alla seconda fase abbiamo avuto un progressivo allinearsi dei comportamenti con minore criticità emotiva e stabile e adeguata aderenza alle misure preventive. In generale quindi la popolazione FC, già confrontata con l'evento traumatico della patologia, con il sentimento di pericolo e di minaccia della morte, ha indubbiamente mostrato grandi capacità di resilienza. Ma più nello specifico della sensibilità FC, quali fatiche abbiamo riscontrato, e quali umori abbiamo percepito? Abbiamo ascoltato mamme che verso la fine dell'estate chiamavano spaventate chiedendo di dispensare i figli dalla frequenza scolastica producendo certificati medici, mamme che invece desideravano con forza che i propri figli non dovessero attuare nessuna condotta di protezione aggiuntiva, per rimanere uguali agli altri, o comunque non far trapelare l'FC. Una grande quota di sofferenza è senz'altro stata vissuta dai ragazzi delle scuole superiori e università costretti alle lezioni a distanza e all'isolamento sociale. Gli adolescenti hanno manifestato la sensazione di essere "spariti" da qualsiasi momento di aggregazione, "immersi" nei video; hanno percepito una forzata rinuncia alla libertà, ma paradossalmente hanno saputo manifestare prudenza e adeguamento alle regole proprio nella fase di vita in cui la ribellione e la contestazione rendono "vivi", incastrando le nuove limitazioni a quelle consuete della patologia. Non possiamo sapere ancora quali emozioni si siano agitate in loro, spesso in silenzio. Inoltre, sentir parlare di mascherine, di tosse, può aver rappresentato per i pazienti un richiamo ad avvicinare il resto del mondo alla propria esperienza, a volte con rabbia, per essere interpretati come possibili "untori" a causa della tosse. "Siamo tutti un po' FC": questa affermazione di una giovane paziente è significativa di una rivalse rispetto al senso di isolamento, costrizione, ghettizzazione; il vissuto sembra quello di chi dice "...finalmente tutti vi rendete conto di cosa significhi non poter stare vicini, dover avere un "distanziamento sociale" dagli altri ragazzi con FC ...".

"Ad un metro da te": il titolo, e il focus, del film che parla di FC è stato veramente profetico e significativo. Il vissuto che ora tutta la comunità ha sperimentato, è la paura che portiamo dentro di ammalarci e il sentire cosa significhi vivere nell'angoscia, nella paura di infettarsi e poi stare male, non respirare ...: parzialmente, perché il virus finirà, mentre chi è malato di FC continuerà ad avere questi sentimenti. I mesi di quarantena rappresentano per certi versi uno spaccato di realtà che racconta che meno si vive, privandosi di esperienze e di contatti umani, maggiori sono le probabilità di "tenere a bada le malattie e anche la FC". Se il mondo "rallenta", si è tutti un po' più uguali e al sicuro. Si sta un po' più nascosti, e forse anche più al riparo. Abbiamo incontrato partner adulti in preda all'apprensione di dover proteggere, e genitori che spesso definiamo un po' ansiosi, che vorrebbero far vivere i figli sotto una campana di vetro per difenderli da qualsiasi evento che possa concretizzare le loro paure legate alla FC, che ora potrebbero dire "avevamo ragione, restiamo al sicuro sotto questa campana". Riaffacciarsi fuori dalla campana è attraente ma anche spaventoso. La percezione dei rischi legati al Covid-19 si intrecciano e si sommano inesorabilmente alle credenze relative alla vita con la FC, e per ogni individuo, che sia un genitore o un figlio, e per ogni curante, è una continua sfida trovare la risposta giusta, il compromesso giusto, rispetto a come valga la pena vivere, nella consapevolezza di doversi proteggere sempre per tutelare la salute dai molteplici rischi, che non finiranno nemmeno quando un giorno il Coronavirus verrà debellato.

Questo virus sembra aver agito da cassa di risonanza di dinamiche psicologiche pregresse diverse e soggettive, in ogni famiglia e in ognuno di noi: un attivatore di vissuti e rappresentazioni di sé e del mondo circostante, che non possono essere sintetizzate in una definizione comune, se non per l'essere caratterizzate da un grande senso di fragilità. Se guardiamo ai risvolti psichici, è corretto affermare che il momento attuale, con il prolungarsi dello stress e l'andamento altalenante della pandemia, stia verosimilmente provocando effetti come l'aumento della paura del contatto con l'altro, la percezione che questa pandemia non abbia mai fine e, in particolare per i ragazzi, il ritiro o la demotivazione rispetto all'ambito scolastico. Ci viene da pensare che le ricadute psicologiche di questo lungo e complesso periodo non si esauriranno a breve termine e andranno approfondite nelle loro molteplici sfaccettature. Un atteggiamento psicologico funzionale aiuterà non solo chi lo attua ma anche gli altri, innescando un circuito virtuoso, e aumentando il "quoziente di resilienza" dei singoli, della famiglia, della comunità. Confidiamo che con perseveranza si potranno ricostituire anche quelle sicurezze importanti nella quotidianità di un portatore di patologia cronica, in cui l'esperienza dei singoli è risultata sostenuta da una maggiore vicinanza con la comunità tutta, chiamata per la prima volta a confrontarsi con le ordinarie limitazioni del quotidiano dei pazienti FC.

**A cura del Gruppo Professionale Psicologi SIFC**  
(Claudia Giust: [claudia.giust@ospedaliriuniti.marche.it](mailto:claudia.giust@ospedaliriuniti.marche.it))



# NOVITÀ DALLA LIFC

## NELL'ANNO DELLA PANDEMIA LIFC GUARDA AL FUTURO DEI PAZIENTI TRA NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE E NUOVI MODELLI ASSISTENZIALI

Innovazione terapeutica e nuovi modelli assistenziali, per la **Legga Italiana Fibrosi Cistica-LIFC** sono la chiave di volta della ripartenza e il futuro delle circa 6.000\* persone colpite dalla malattia genetica grave più diffusa. Così l'Associazione di Pazienti, guarda alla pandemia come opportunità di crescita e come occasione per colmare quelle carenze assistenziali che LIFC, ancor prima che il virus entrasse nella nostra quotidianità, portava all'attenzione di Stato e Regioni. L'emergenza dovuta all'impatto da Covid-19 però ha messo in evidenza tutte le fragilità del Sistema Sanitario Nazionale soprattutto nella cura delle cronicità evidenziando, nel caso specifico della fibrosi cistica che, se quanto previsto per legge fosse stato correttamente implementato da Stato e Regioni, oggi questi pazienti sarebbero meno fragili e meno soli.

Ripartire dunque dagli insegnamenti che si stanno traendo da questo evento senza precedenti, per mettere a punto quelle che nella cura della fibrosi cistica sono delle urgenti necessità, sfruttando al meglio le opportunità che i futuri investimenti in ambito sanitario potranno consentire, sono gli obiettivi della LIFC.

In primo luogo dunque la **telemedicina**, inserita in un processo di gestione integrata e interdisciplinare del paziente con fibrosi cistica, con personale formato e un sistema di tariffazione e remunerazione uniforme su scala nazionale. Conformemente a quanto previsto dal "Manuale per l'autovalutazione e la revisione esterna fra pari della qualità dei centri per la fibrosi cistica", LIFC ha attivato il servizio di telemedicina nel 2016 e, in epoca Covid, lo ha potenziato in collaborazione con le sue Associazioni Regionali a beneficio dei pazienti su gran parte del territorio nazionale.

Un ulteriore ambito che la pandemia ha fatto emergere tanto necessario quanto critico è quello dell'**assistenza domiciliare** che necessita della definizione di standard nazionali, di più risorse umane e con formazione adeguata.

All'interno del percorso di digitalizzazione LIFC sostiene la **cartella clinica fibrosi cistica** che attualmente coinvolge 10 Centri di Cura e, a partire dal 2021, sarà avviato come pilota in 3 Centri. Un documento digitale disegnato ad hoc per la fibrosi cistica, con accesso autorizzato al Centro di Cura, attraverso credenziali personalizzate per singolo medico, con una funzionalità di data-base e di cartella ambulatoriale, che consente di ricavare in tempo reale dati, grafici, analisi, che mostrano la situazione clinica per ogni singolo paziente per ogni variabile.

The screenshot displays a patient management interface. At the top, there's a patient profile section with a name field, a date (03/03/1974), and several status tags (FCPS, ISO, TRA, ALL). Below this is a 'Grafici Paziente' button. To the right, there are several colored circles representing different categories: DIAGNOSI (green), STATUS PAZIENTE (red), TERAPIE (red), GENETICA (red), COMPLICANZE (red), TRAPIANTI (yellow), and PATERNITÀ (red). Below these is a table of visits with columns for 'Visita', date, and icons for editing, printing, and sharing. The table shows two visits on 14/05/2020 and 11/05/2020. Below the table is a section titled 'Andamento stato nutrizionale e spirometria del paziente' which contains a line graph showing 'Volumen' on the y-axis (ranging from 49 to 97) and 'Età (anni)' on the x-axis (with a point at 67). To the right of the graph is a search panel with fields for 'Data da' (4/11/2000), 'Data a' (17/11/2020), 'Categoria' (FEV1%), and 'Intervallo' (1 anno), with a 'CERCA' button. On the far right, there is an 'Export dati' section with five options: 'Export Pazienti', 'Export Follow Up', 'Export Complicanze', 'Export Diagnosi', and 'Export Genetica', each with a green 'X' icon.

Uno strumento utile anche dal punto di vista epidemiologico in quanto consente in maniera completamente automatica di inviare i dati al Registro Italiano di Fibrosi Cistica-RIFC, il registro di patologia voluto e finanziato dall'Associazione di Pazienti.

Per raggiungere questi risultati è fondamentale per LIFC mantenere il dialogo costante con i diversi stakeholder, dalle Istituzioni, ai clinici, alle aziende soprattutto alla luce delle innovazioni terapeutiche che potrebbero realmente cambiare l'aspettativa di vita di questi pazienti.

**Gianna Puppo Fornaro, Presidente LIFC**  
([segreteria@fibrosicistica.it](mailto:segreteria@fibrosicistica.it))

*\*Fonte dati Registro Italiano di Fibrosi Cistica*



## NOVITÀ DALLA FFC

### XVIII CONVENTION FFC DEI RICERCATORI IN FIBROSI CISTICA

#### L'AGGREGAZIONE DELLA RICERCA AI TEMPI DELLA PANDEMIA COVID

Con modalità virtuale, ma aggregando oltre 200 ricercatori d'istituti e laboratori sparsi su tutto il territorio italiano, si è tenuta la XVIII Convention FFC (19-20 novembre). Nell'arco di due giornate sono stati presentati i risultati di 33 progetti arrivati a conclusione nell'anno in corso, organizzati in sessioni tematiche: ricerca dei meccanismi per il recupero di CFTR mutata, modelli predittivi *in vitro* o *ex vivo*; nuovi approcci antimicrobici e antinfiammatori, progetti di ricerca clinica. I restanti progetti di nuovo avvio o in fase intermedia sono riportati negli Atti dedicati alla Convention (I), per un totale di 70 progetti selezionati da FFC nel periodo 2018-2020.

FFC punta il suo maggiore impegno nell'area di ricerca sulla fisiopatologia della proteina CFTR. Può sembrare strano, ma nonostante gli incoraggianti risultati della ricerca di nuovi farmaci, non sono a oggi ufficialmente conosciuti né il sito di legame né il meccanismo d'azione dei nuovi correttori. Per questo molti progetti FFC esplorano con varie tecniche la struttura della proteina e le sue componenti, così da capire quali siano i siti di legame dei farmaci, con l'intento di facilitarne lo sviluppo di nuovi. Per quel che riguarda CFTR-F508del, un contributo interessante fornito da un progetto FFC è la conoscenza del target del composto VX-809 (Lumacaftor) che agisce a livello del dominio NBD1 ed è stato collocato in una categoria chiamata correttori di 1° generazione; mentre VX-445 (Elexacaftor) agirebbe a livello del dominio NBD2 ed è il capostipite dei correttori di 3° generazione. Non sono conoscenze di uso teorico: è stato dimostrato che per ottenere la massima efficacia su F508del è necessario ricorrere ad associazioni di correttori con meccanismi d'azione complementari: infatti il nuovo farmaco Trikafta è frutto di queste conoscenze (è composto di due correttori con meccanismo d'azione diverso fra loro, combinati con un potenziatore). Nella ricerca di nuovi composti si selezionano quindi quelli che hanno effetto fra loro additivo/sinergico. In questo modo un altro progetto FFC ha identificato una nuova famiglia di correttori di F508del di classe 3 (molecole eterocicliche azotate) che si sono dimostrate molto efficaci a livello preclinico e fortemente sinergiche con correttori di classe I (tra cui rientra ARN23765 il composto brevettato derivato dal progetto TFCF).

Un'altra linea di ricerca sempre per CFTR-F508del è quella di composti, che migliorano l'efficacia di quelli già in commercio: il peptide p13Kgamma agisce su modelli di epitelio bronchiale F508del e organoidi intestinali come potenziatore nei confronti di Orkambi e anche di Trikafta; il ganglioside GM1 esercita azione di stabilizzatore nei confronti di CFTR recuperata. Nuove interessanti premesse vengono anche da ricerche nel campo delle mutazioni splicing: partendo da difetti di splicing che caratterizzano alcune varianti di CFTR (i polimorfismi TGm-Tn) è stato dimostrato che un composto di origine vegetale (kinetina) può correggere il difetto di splicing, aumentando lo splicing corretto e amplificando così l'RNA normale per la sintesi di maggior quantità di proteina. Sarebbe molto interessante se queste premesse si potessero estendere a mutazioni con altri siti di splicing.

La ricerca FFC si occupa di nuove strategie anche per mutazioni stop e altre mutazioni meno frequenti o con meccanismi sconosciuti. Ha abbracciato lo slogan "Una cura per tutti" e per realizzare quest'obiettivo si occupa di uno strumento importante: i test *ex vivo* che studiano su cellule e tessuti prelevati direttamente dal singolo malato l'eventuale efficacia di farmaci disponibili ma ufficialmente non indicati, oppure di farmaci di nuova sintesi. La Convention ha offerto su questo fronte risultati molto positivi da parte di laboratori italiani con già avanzata esperienza nel campo: sono utilizzate cellule staminali da epitelio nasale e, organoidi intestinali; ci sono anche modelli di tessuti FC ingegnerizzati. Alle presentazioni di questi progetti ha fatto seguito un dibattito realistico. Occorre un confronto fra gruppi di ricerca su quale sia il modello cellulare e il test ideale o il pannello di test che possono dare al clinico informazioni diverse; occorre standardizzarli e validarli (in parte già lo sono). L'uso diagnostico dei test *ex-vivo* per caratterizzare se una variante del gene CFTR sia innocente o patogena sembra essere già possibile, non così l'uso per scopi di prescrizione terapeutica di un farmaco risultato attivo sempre attraverso saggi *ex-vivo*. Si tratta di ottenere l'autorizzazione da parte del SSN, cammino tutto in salita. FFC è quindi orientata ad organizzare in primavera 2021 un workshop dei ricercatori italiani in questo campo, perché mettano insieme risultati e proposte e la via si faccia meno difficile.

Riguardo ad altre linee di ricerca: in campo microbiologico di rilievo il tema delle infezioni da micobatteri non tubercolari (MNT); in particolare *Mycobacterium abscessus* (Mab) sta diventando un patogeno di crescente diffusione e preoccupante nei centri FC di tutto il mondo perché resistente a molti farmaci. Un progetto importante sostenuto da FFC punta sulla collaborazione fra l'Istituto S. Raffaele di Milano e l'Università di Mosca, cui si aggiunge l'Università di Saragozza. I ricercatori

hanno effettuato lo screening di oltre 700 molecole antiMab e hanno trovato due composti leader promettenti che saranno valutati in modelli murini. In un altro progetto particolari liposomi bioattivi si sono rivelati efficaci nell'aumentare la risposta antibatterica innata contro l'infezione da Mab. Anche a livello internazionale vi è interesse per i MNT. E' di questi giorni la notizia che la Cystic Fibrosis Foundation ha assegnato un ricco finanziamento ad un'azienda americana per supportare lo sviluppo preclinico di un antibiotico aminoglicosidico non certo nuovo in campo FC: l'amikacina, innovata però con il confezionamento di un vettore composto da nanocristalli lipidici per aumentarne la penetrazione e diffusione per via aerosolica a livello polmonare (2).

La crescente resistenza agli antibiotici da parte anche di altri batteri comuni in FC ha orientato l'interesse verso la terapia con fagi, i virus batteriofagi. Attraverso precedenti progetti FFC è stato dimostrato come si possano ottenere cocktail di fagi contro *Pseudomonas aeruginosa* molto attivi su modello animale. Nel progetto presentato alla Convention c'è stato un ulteriore avanzamento: si è visto che i fagi agiscono anche come agenti antiinfiammatori e immunomodulatori. Rimane il problema dei pochi trial clinici con fagi eseguiti anche a livello internazionale, per di più realizzati in soggetti cui sono stati somministrati con la modalità dell'uso compassionevole. Quindi è ancora irrisolto un problema normativo importante, anche se forse, a detta dei ricercatori in questo campo, qualcosa si sta muovendo nel senso di creare una rete collaborativa fra gruppi italiani, con primo obiettivo quello di creare una biobanca di fagi.

Nell'area della ricerca clinica alcuni progetti presentati hanno portato contributi mirati a migliorare le terapie tradizionali, che costituiscono il pesante bagaglio quotidiano FC. In dirittura d'arrivo un progetto che ha studiato una nuova forma di DNasi umana espressa specificatamente nel polmone (DNasi2b), modificata e veicolata in modo da ottenere azione più efficace e duratura. Lo scopo è quello di poter diminuire la frequenza delle somministrazioni aerosoliche, stesso scopo che stanno perseguendo altri ricercatori europei (3) e la competizione dovrebbe favorire un precoce arrivo sul mercato di un prodotto che riduca il monopolio del costoso Pulmozyme.

Sempre in area clinica un progetto collaborativo (centri FC di Firenze, Brescia, Napoli, Milano) si è occupato della diagnosi precoce della malattia attraverso screening neonatale e del crescente numero di bambini scrinati che rimangono per lungo periodo con diagnosi non conclusa (CFSPID). La parte retrospettiva del lavoro, che ha raccolto nel periodo 2011-2018 quasi 600 neonati (rapporto CF/CFSPID 1: 1.30), ha dimostrato un percorso diagnostico disomogeneo, con ampia variabilità dei tempi e della frequenza dell'esecuzione del test del sudore. Nella fase prospettica l'adozione di un protocollo univoco (test del sudore ogni 6 mesi e indagine genetica di 2° e 3° livello) ha aumentato nettamente il numero delle diagnosi definitive e ridotto il tempo per ottenerle. A supporto della crucialità del tema segnaliamo che sono state pubblicate in questi giorni nuove linee guida internazionali (4).

Una nota finale: molti dei progetti di ricerca portati a conclusione si sono svolti in condizioni di forte disagio (carenza di persone, strutture inagibili causa CoVid). Ma l'adesione al mandato del progetto è stata mantenuta dai ricercatori, spesso con generose iniziative personali. La Convention ha detto anche questo, che la ricerca non si è fermata e ha prodotto risultati grandi e piccoli, e prosegue il suo percorso.

**Graziella Borgo, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica**  
([graziella.borgo@fibrosicisticaricerca.it](mailto:graziella.borgo@fibrosicisticaricerca.it))

#### Riferimenti bibliografici

1. <https://www.fibrosicisticaricerca.it/wp-content/uploads/2020/11/Brochure-XVIII-Convention-dei-Ricercatori-in-fibrosi-cistica-FFC-2020.pdf>
2. <https://cysticfibrosisnewstoday.com/2020/11/24/cff-awards-up-to-3-75-million-supporting-oral-antibiotic-mat2501-ntm-infections/>
3. Guichard MJ, Wilms T, et al. PEGylation of recombinant human deoxyribonuclease I provides a long-acting version of the mucolytic for patients with cystic fibrosis. *Advanced Therapeutics* 2020, Oct 25; <https://doi.org/10.1002/adtp.202000146>
4. Barben J, Castellani C, Munck A, et al. Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *J Cyst Fibros* 2020, Nov 27; <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.11.006>



# CINEFORUM

a cura di: A. Bigalli

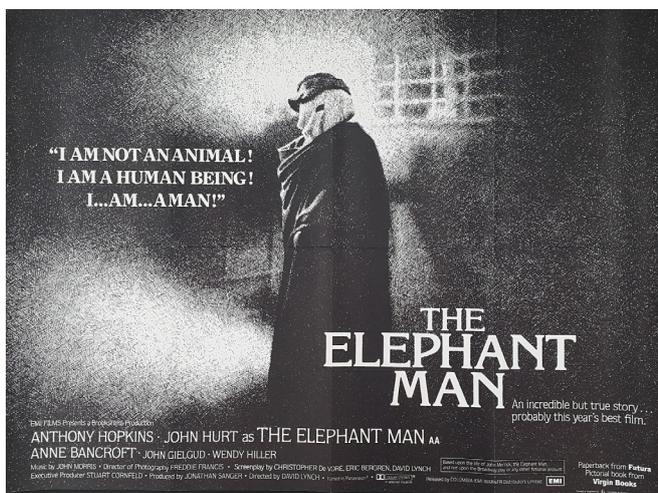
# CINEFORUM

## THE ELEPHANT MAN

Regia di David Lynch, USA 1980

Sceneggiatura di Christopher De Vore, Eric Bergren, David Lynch, tratta dai libri *The Elephant Man and Other Reminiscences* di sir Frederick Treves e *The Elephant Man: A Study in Human Dignity* di Ashley Montagu

Con Anthony Hopkins, John Hurt, Anne Bancroft, Hannah Gordon, John Gielgud, Wendy Hiller, Freddie Jones



Anche la cinematografia ha i suoi tsunami. Esordisce un regista, arriva con la sua opera a colpire pubblico e critica, e ci si rende conto che l'apporto di autrici ed autori capaci di portare sguardi altri, sconvolgono gli schemi, annunciano orizzonti nuovi di comunicazione.

David Lynch esordisce nel 1977 con *Hersehead - La mente che cancella*, film di impatto, in chiave onirico allucinata (cifra dominante praticamente la sua intera cinematografia), dimostrando di saper padroneggiare, già da maestro, un immaginario visivo che denota uno stile proprio e originale. Del resto Lynch proviene dalle arti figurative, dalla pittura. Nonostante che *Hersehead* non sia certo un film commerciale, agevole alla visione, diviene negli anni un cult movie, gli apre le porte delle grandi case di produzione. Con *The elephant man* il giovane regista arriva a farsi notare dal grande pubblico e dalla critica. Il film viene candidato a

numerous Oscar, anche se non vince nessuno di questi premi (ma poi ne arriveranno, e di prestigiosi). Ma i premi non contano poi tanto: è sorto un astro di prima grandezza nel firmamento della cinematografia statunitense.

Affetto dalla sindrome di Proteo, il giovane Joseph Merrick, vive nella Londra di fine 800 in una condizione di assoluta marginalità, ridotto praticamente in stato di schiavitù da un impresario che lo esibisce come fenomeno da baraccone. Reso deforme dalla malattia, che gli conferisce un aspetto indicato come mostruoso, non osa nemmeno farsi vedere in pubblico e nasconde la testa dietro un sacco di tela. Il dottor Frederick Trevis lo incontra mentre è esibito ad uno spettacolo e lo fa ricoverare nell'ospedale in cui lavora, per analisi e cure. Merrick diviene un caso notorio, che interroga la società vittoriana su cosa sia veramente deviante e dove si mostri davvero il volto orribile delle persone. Anche la regina Vittoria viene a conoscenza della vicenda e dispone i finanziamenti per la cura e l'assistenza del giovane. Di animo gentile e sensibile, Merrick avrà modo di vivere un diverso atteggiamento nei suoi confronti: le classi sociali più altolocate gli dimostreranno il rispetto dovuto, si esibirà (o sarà esibito) nell'alta società. Dopo varie vicissitudini (viene rapito dal suo aguzzino per una tournée in Europa), Joseph potrà far ritorno da Trevis. Ormai condannato a morte per una malattia collaterale alla sindrome di cui soffre, decide di porre fine alla sua esistenza: dopo aver ricevuto l'omaggio del pubblico che assiste ad una commedia in cui recita Madge Kendall, una grande attrice che gli è amica, decide di coricarsi come le persone sane, senza i numerosi cuscini che gli consentivano di respirare durante la notte. Prima di ciò ringrazia a lungo il dottor Trevis, chiamandolo amico. Muore sereno, e nella scena finale, la madre, da lui teneramente rimpiainta, lo accoglie in sogno in un luogo in cui le sue deformità non hanno nessuna importanza.

*The elephant man* è un'opera sul potere di guarigione sociale della medicina, che deve confrontarsi anche con gli effetti marginalizzanti della malattia. La figura di Trevis viene descritta nei suoi chiaroscuri; è sicuramente un medico generoso. Ma il passaggio di Merrick nell'alta società non è semplicemente un cambio di pubblico per l'esibizione di un uomo che resta una *diversità spettacolare*? E quel che ne deriva per Trevis non rappresenta la tentazione che subisce chi esercita una professionalità di acquisire notorietà sul (corpo, in primis) del paziente? La medicina è ancora lotta alle patologie per affrancare le persone verso la libertà non solo dai sintomi, dalle infermità e dalla morte, ma anche su di un piano sociale, nell'ambito di una cura che viene anche dalla collettività, attraverso una cultura altra? La salute degli individui raggiunge il livello psicologico ed identitario adeguato, per una condizione di relazione con la realtà che comprende l'assenza di pregiudizi? La domanda sullo status etico della professione medica mi trova ottimista. Non tocca certo ai medici guarire la collettività nei loro ambiti etici, per il resto. Certo alcune guarigioni dei singoli non sono possibili se non cambia il contesto culturale. Si pensi a Franco Basaglia e alla sua azione perché la *pazzia* fosse considerata *malattia psichiatrica*.

Joseph Merrick continua a ricordarci, in un tempo in cui molti, senza colpa, sono considerati mostri, che il passaggio urgente è confrontarsi con essi, la mente libera dal giudizio, per entrare semmai nella prospettiva della cura. I mostri veri sono coloro



che hanno smesso da tempo di interrogarsi su cosa significhi vivere con pietà. La compassione resta fondamentale per la salute complessiva di ogni società.

## THE HURT LOCKER

Regia di Kathryn Bigelow, USA 2008

Sceneggiatura di Mark Boal

Con Jeremy Renner, Guy Pearce, Anthony Mackie, Ralph Fiennes, Evangeline Lilly

Mi ero seriamente ripromesso di non scrivere alcunché su questa fase di pandemia da Covid 19. Troppe altre voci. Parli chi deve (ma solo chi di dovere e chi ha davvero competenza per farlo...). Non sono un medico, tantomeno un virologo. Ma è pur sempre vero che questo pezzo di storia lo abita ognuno di noi, con quel siamo, quanto sappiamo. Io forse so di cinema e di questo qui posso parlare, per proporre uno spazio di riflessione. Soprattutto, qui, inseguo una suggestione, del tutto personale: quella che mi provocano una serie di scene di *The hurt locker*, film statunitense del 2008, primo premio Oscar per la migliore regia ad una donna, Kathryn Bigelow. Che realizza un film di guerra (nello specifico quella dell'occupazione americana in Iraq), dedicato alle vicende – in particolare quelle del protagonista Will James – di un reparto di artificieri, riuscendo a dire molto di cosa sia un conflitto, una incursione in terre diverse, nel transito dalla tua a quella altrui, in cui sei straniero, invasore, offendendo e dovendo difenderti.

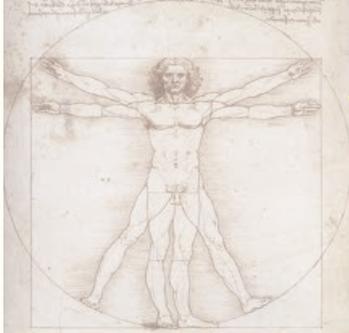
Chiusi in scafandri che limitano sguardi e movimenti e cancellano i lineamenti, ben attenti a quanto si sta toccando, questi soldati leggono il mondo da schemi offuscati, l'orizzonte di visione ristretto da caschi e visiere. Vivono la distinzione tra un ambito che si può vivere senza protezioni (in cui ricostruire, nello spazio minimo di una stanza, la realtà smarrita di una vita che è altrove, a casa) e il mondo esterno al campo militare, ostile e incomprensibile; una normalità lontana migliaia di chilometri e quella sospesa nel conflitto, sempre sul filo dell'attesa di una deflagrazione improvvisa. Tutto questo – con le debite differenze – mi ha fatto pensare alla percezione della realtà nello scenario antropologico di questa fase storica, per certi versi inedita, sicuramente imprevedibile e improvvida. Non voglio neanche suggerire analogie banali tra la pandemia e una guerra. Sono contesti diversi e sarebbe sciocco dire che un virus è un nemico come quello rappresentato da un esercito di un altro paese, invasore della tua patria o in aggressione dal nostro campo ad un altro. Le guerre sono degli esseri umani, che scelgono di farle. Questa che stiamo vivendo è un'altra cosa.

Però si muore, come altrove è purtroppo usuale, ed è una morte che ha cause diverse da quelle che sono nell'ambito di ciò che usualmente sperimentiamo. Lascio da parte le riflessioni sulla percezione della morte nell'occidente, opulento (almeno per qualcuno) e mediatizzato, fino al parossismo, dei primi decenni del XXI secolo. La grande rimozione del morire, in questi giorni, non la si poteva e non la si può mettere in atto. C'è, ti può raggiungere. Puoi negartene la presenza o definire la tesi dell'inesistenza, ma il fatto resta. In territori che sono nostri e ci sono familiari, abbiamo scoperto l'estraneità di un mondo da noi percorso come fosse inospitale, latore di morte, da cui proteggersi con una mascherina. Come ci stiamo dovendo proteggere perfino dalle persone amate, da cui ricevere o a cui poter portare un carico di veleno.

Suggestioni, ripeto, di piani sequenza in soggettiva dietro il filtro di uno schermo, nella paura di toccare, nel gesto lento e sospeso del trafficare difficile sulla spoletta e dell'innesco, ciò che è sconosciuto. Bigelow ci dice soprattutto che la guerra fa diversi gli altri, fino a considerarli come cose: crea dipendenza, e da ciò non si guarisce facilmente. Conflitto che sarebbe alieno a chi lo vive, ma ha un terribile potere seduttivo. Will James conclude il suo anno di permanenza in Iraq, incontrando (e sfuggendo) più volte la morte, ma torna a casa, da moglie e figlio. Non ci sa rimanere, tuttavia: preda di una inquietudine che non si placa se non nel tormento adrenalinico della sua lotta con gli ordigni, il fiato rappreso in aspettativa di scoppio. E torna alla guerra. La scena finale ce lo mostra chiuso nel suo scafandro, mentre la didascalia (come all'inizio) dichiara il numero dei giorni di missione. O quel che resta della vita?

Il mio maestro Ernesto Balducci, parafrasando e ribaltando il motto latino "Si vis pacem, para bellum", sosteneva "Se vuoi la pace, prepara la pace" (così sosteneva anche il segretario di Napoleone, Bourrienne; ma con retro pensieri di tutt'altro genere). Sembra evidente che lottare con il morbo è investire, a tempo debito, sui sistemi di protezione sanitaria, e non su quelli militari. Riprendere – collettivamente – in considerazione gli elementi di una cultura della cura e dell'attenzione, una scelta di prospettiva che non può essere solo di chi esercita professioni sanitarie. Per tenere ben in mente che non c'è lotta, non c'è guerra (l'unica che mi consento come etica e giusta) più degna e nobile di chi combatte la morte, il dolore, la malattia. Compresa la malattia suprema, che sottende le altre: l'ingiustizia. Quella di una vita che si interrompe prima di un tempo adeguato, di chi non ha cure accessibili, di chi esercita violenza nel sopruso, di chi possiede troppo poco di fronte a chi possiede troppo.





# MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo

## GIOVANNI SEGANTINI, UN PITTORE FRA I GHIACCI DELL'ENGADINA

Una foto all'albumina di ormai quasi due secoli fa mostra un uomo fra i ghiacci. In mezzo a una distesa imponente, che comprende più del 70% dell'immagine, si scorge una figura a lato, seduta ai margini di un paesaggio di ghiaccio. L'uomo si appoggia ad un bastone, col capo reclinato, si scorge però un particolare importante, un anello al dito mignolo. L'abbigliamento e il particolare non lasciano dubbi sull'identificazione di questa figura: si tratta di Giovanni Segantini ripreso in un'escursione nell'alta Engadina, in Svizzera, durante una delle sue escursioni nella zona della Capanna Diavolezza (Diavolezza-Hütte), mentre sullo sfondo si riconoscono le cime del Piz Cambrena e il ghiacciaio Morteratsch (Figura 1).

Sono i luoghi, mete delle sue escursioni che partivano da Maloja, dove viveva con la sua famiglia. Era arrivato a Maloja nell'estate del 1895, attraversando tutta l'Engadina per scegliere l'ultima località



**Figura 1**

Segantini presso la Diavolezza, nei dintorni di Pontresina, (1897) Rovereto, Biblioteca civica, Opere artistiche foto 15, n. 212. L'immagine verrà riprodotta in una prossima pubblicazione curata dalla Biblioteca Civica di Rovereto

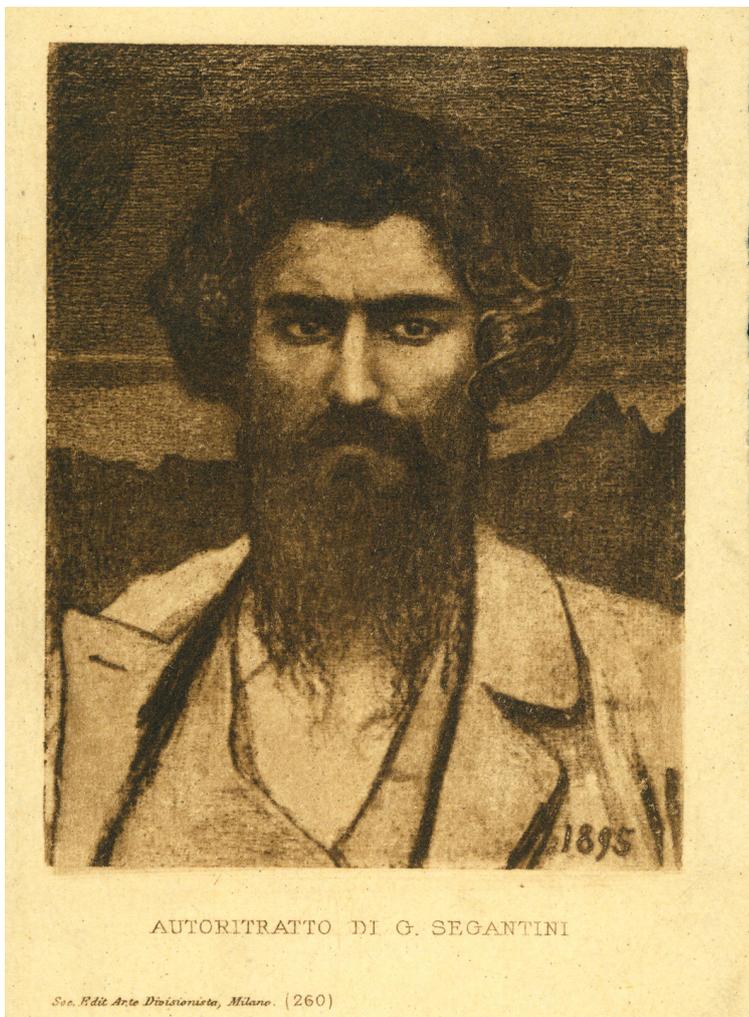
di quella magnifica valle, poco prima del Passo del Maloja, dove la valle scende verso la Bregaglia e l'Italia. L'ultimo paese di una lunga valle fatta di montagne e laghi, fra cui quello di Sils, dove dal 1888 passava le estati Nietzsche. Segantini era arrivato a Maloja dopo una serie di tappe di avvicinamento che partivano dalla Brianza, dove era approdato con la compagna Bice Bugatti, in seguito alla decisione di lasciare Milano.

A Milano Segantini (Figura 2) era arrivato da Arco, dove era nato nel 1858: all'età dei 6 anni, orfano di madre e abbandonato dal padre venne affidato alla sorella che viveva a Milano. Segantini trascorse la sua infanzia recluso nell'angusta casa della sorella, che lo lasciava solo mentre andava a lavorare.

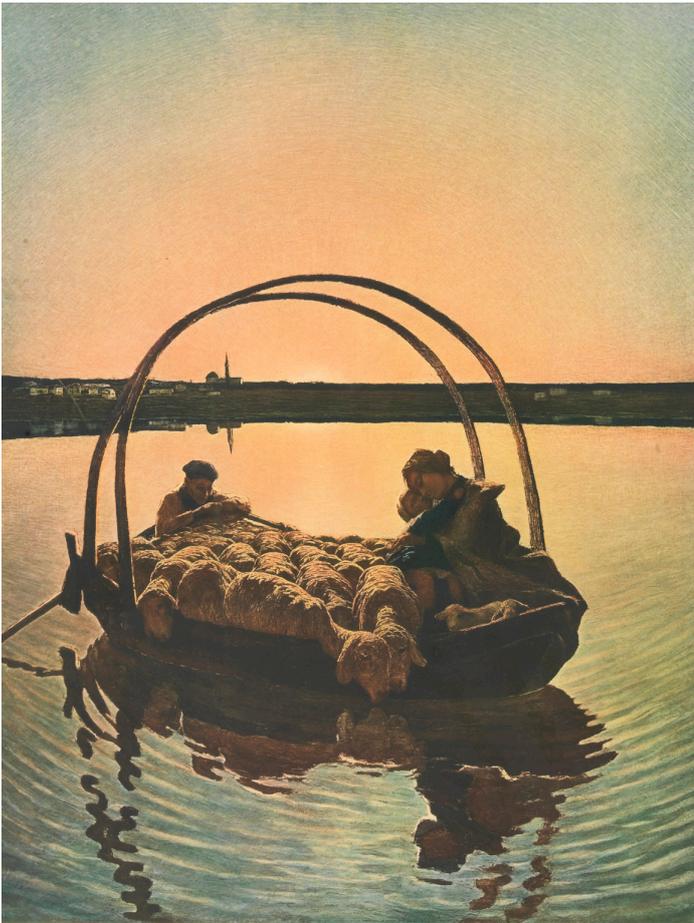
Lo salverà dalla cattiva sorte la pittura, qualche anno dopo. La frequentazione dell'Accademia di Brera, i primi riconoscimenti espositivi, gli amici milanesi protagonisti della Bohème meneghina che lo introducono alla famiglia Bugatti. I Bugatti gli richiedono il ritratto della giovane Bice, sorella di Rembrandt Bugatti. Galeotte saranno le sedute di posa per il ritratto de *La Falconiera* (oggi nelle collezioni del Museo di Pavia) che ritrae

**Figura 2**

Giovanni Segantini  
Autoritratto, (1895) riproduzione fotomeccanica  
Mart, Museo di arte moderna e contemporanea di Trento e Rovereto



AUTORITRATTO DI G. SEGANTINI

**Figura 3**

Giovanni Segantini

*Ave Maria (Ave Maria a trasbordo), (1886)*

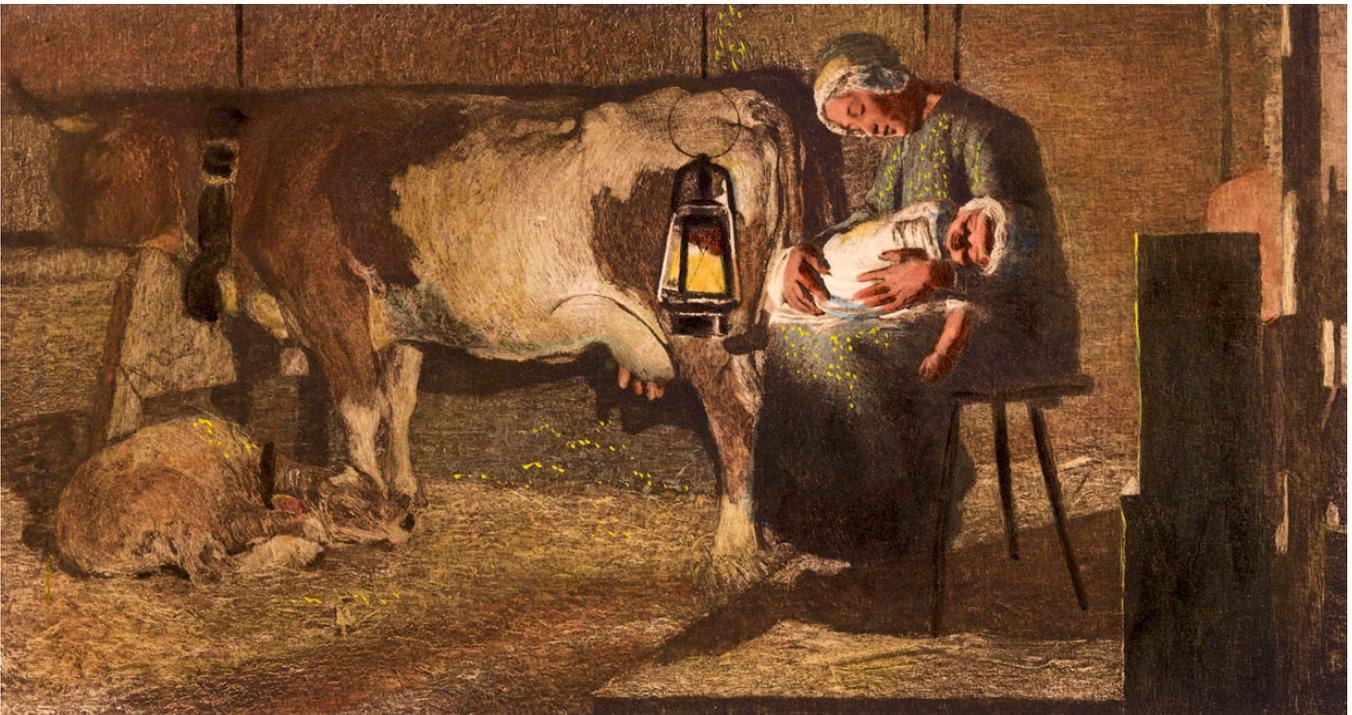
riproduzione fotomeccanica

Mart, Museo di arte moderna e contemporanea di Trento e Rovereto

la giovane Bice travestita da falconiera, rovesciando qui l'iconografia del *Falconiere* (oggi Milano, Galleria d'arte moderna), dipinto nel 1863 da Italo Cremona, uno dei protagonisti della Scapigliatura lombarda.

I due decidono di passare la vita insieme, lontano dalle convenzioni borghesi cittadine e come novelli sposi manzoniani, senza esserlo nelle realtà, si rifugiano a Pusiano, in Brianza. Qui nascono capolavori come *Ave Maria a trasbordo*, un presepe moderno che galleggia sulle tranquille acque del lago di Pusiano, dove Segantini esprime già compiutamente il suo misticismo panteista (Figura 3). Nessuna gerarchia fra mondo animale e mondo umano, le pecore si stringono alla Sacra Famiglia in un abbraccio al mondo. Una luce mistica e sacra sancisce questa unione nella pace di un paesaggio che è espressione della Natura come entità superiore.

Un suo quadro, destinato a diventare un'icona della sua pittura, *Le due madri*, aveva destato scalpore all'Esposizione di Brera nel 1891, dove il tema della Maternità era stato trattato con una soluzione iconografica inaudita: accanto alla mucca con il suo vitellino, nel caldo della stalla, una figura femminile col suo piccolo, entrambe rischiarate dal fioco lume di una lanterna (Figura 4).

**Figura 4**

Giovanni Segantini

*Le due madri, (1889)*

riproduzione fotomeccanica

Mart, Museo di arte moderna e contemporanea di Trento e Rovereto

Il quadro compete con l'interpretazione "alta", compiutamente simbolista di Previati che aveva trattato il tema della Maternità con una versione totalmente diversa, molto più vicina ai canoni del Simbolismo europeo. Qualche anno dopo ci fornirà un'altra interpretazione altissima di questo concetto nella *Dea cristiana (L'angelo della vita)*, realizzato nel 1894, nella rappresentazione di una madre che regge il suo bambino in grembo, seduta su un albero, in un tutt'uno con la Natura (Figura 5).

Segantini sceglie da subito, fin dai suoi esordi di dichiarare attraverso la pittura, un Credo che non abbandonerà mai, quello della Natura come ente supremo che accoglie in sé qualsiasi manifestazione del Creato, senza distinzioni, senza gerarchie.

Negli anni trascorsi in Brianza nascono i suoi quattro figli, Alberto, Mario, Gottardo e Bianca; la sua pittura si dedica alla rappresentazione della Natura attraverso il mondo rurale, pastori e pastorelle intenti nell'accudimento degli animali, scene di vita semplice, idilli pastorali rappresentati in tele sempre più sensibili alla luce.

*Alla stanga*, oggi alla Galleria nazionale d'arte moderna di Roma era stato esposto a Bologna nel 1888, una tela imponente che lo impone definitivamente all'attenzione della critica. L'esposizione bolognese del 1888 è visitata da molti, richiamati dall'impatto di questa imponente tela che celebra la luce e la magnificenza dell'armonia campestre. Fra i visitatori anche un giovanissimo Angelo Brighenti, che rimane folgorato da questo dipinto a tal punto da dedicare la sua vita a raccogliere notizie, documenti, pubblicazioni su questo artista. Fino ai primi anni '50 raccoglierà tutto quello che riesce a rintracciare su Segantini.

Di grande e fondamentale aiuto la corrispondenza con Emilio Boldori, l'istruttore dei figli di Segantini, che cede a Brighenti moltissimi volumi della biblioteca dell'artista, documenti, e i fogli de "il Maloja", il giornalino compilato da

lui e dai figli di Segantini. Le esercitazioni dei figli di Segantini erano confluite, sotto la guida di Boldori, in una rivista autoprodotta, "Maloja" (poi diventata "Il Maloja"), dove Bianca, Gottardo, Mario e Alberto (che era il direttore editoriale) si cimentavano in prose e poesie, e piccoli disegni, in un formato editoriale totalmente ripreso da "Il Marzocco", la rivista letteraria fondata a Firenze il 2 febbraio 1896 da Adolfo e Angiolo Orvieto, che riprendeva il nome e l'impresa araldica dell'antico leone rampante simbolo della Repubblica fiorentina. Nel foglio della famiglia Segantini il leone venne sostituito da un rapace della Val Engadina.

Insieme ai documenti e ai libri, Brighenti raccoglie un centinaio di albumine che riproducono i quadri principali di Segantini, forse con l'intento di comporre un catalogo della produzione dell'artista, il primo in lingua italiana. Il primo catalogo della produzione segantiniana risale infatti al 1902 e si deve alla penna di Franz Servaes, giornalista tedesco di stanza a Vienna, che redasse la prima catalogazione della pittura di Segantini, in un elegante volume commissionato dall'Impero Asburgico e con l'impaginazione e la copertina curata da Koloman Moser. L'Austria, che nel 1901, in seno alle mostre della Secessione aveva ospitato una rassegna dedicata al suddito delle provincie dell'Impero scomparso da poco (1899), lo reclamava così fra i suoi artisti più importanti, dedicandogli un'edizione di pregio per il primo catalogo delle sue opere. Oggi una copia di questo prezioso volume si trova nella Biblioteca di Arco e nel 2014 ne ho curato la prima traduzione in italiano.

In Italia il primo e unico catalogo generale verrà pubblicato da Annie Paule Quinsac nel 1982. Fino a quella data erano stati pubblicati vari studi e ricerche, ma non ancora un catalogo sistematico delle sue opere e forse Brighenti avrebbe voluto avviare questa impresa. Non ci riuscì.

Tuttavia fra le immagini d'epoca dei quadri di Segantini da lui raccolti, compare anche una foto inedita, e fino a quest'anno sconosciuta, una stupenda albumina raffigurante Segantini in mezzo ai ghiacci. Se il soggetto è stato identificato, purtroppo rimane ancora ignoto l'autore dello scatto e la provenienza dell'immagine. La foto ci riconsegna la grandezza di un esploratore della natura, forse intento a ricercare spunti per i suoi dipinti simbolisti, come *Nirvana*, o *Le cattive madri*, ambientati appunto in mezzo a lividi ghiacciai.

Oggi il fondo Brighenti è conservato a Rovereto, nella Biblioteca Civica di Rovereto, che lo aveva acquistato nel 1958, in occasione delle celebrazioni per il centenario della nascita di Segantini. Esso è stato restituito alla consultazione e all'analisi critica dall'ultimo numero di "Segantiniana", la rivista edita dal MAG - Musei dell'Alto Garda all'interno di Segantini e Arco, un progetto di ricerca da me diretto, condotto congiuntamente dal MAG e dal Mart, Museo di arte moderna e contemporanea di Trento e Rovereto.



**Figura 5**

Giovanni Segantini

*Dea cristiana (L'angelo della vita)*, (1894)

riproduzione fotomeccanica

Mart, Museo di arte moderna e contemporanea di Trento e Rovereto

**Alessandra Tiddia, capocuratore presso il Museo di Arte Moderna e Contemporanea (MART) di Trento e Rovereto**  
(a.tiddia@mart.tn.it)



**Alessandra Tiddia** è nata a Bolzano e si è laureata nel 1989 presso l'Università degli Studi di Padova in Storia dell'arte contemporanea con una tesi dedicata alla cultura figurativa della Mitteleuropa nelle ex provincie asburgiche, tema che ha avuto modo di approfondire in occasione del Dottorato in Storia dell'arte contemporanea presso l'Università di Venezia. Dal 1990 al 1993 è stata curatrice free lance a Trieste, presso il Museo Revoltella, quindi dal 1993, presso il Mart di Rovereto, dove segue progetti espositivi e di ricerca legati ai temi della Modernità. Dal 2013 è responsabile del progetto Segantini e Arco, promosso congiuntamente da Mart, Museo di arte moderna e contemporanea di Trento e Rovereto e dal MAG (Museo Alto Garda, Galleria Segantini).

## LA POESIA E L'OPPORTUNITÀ DI VEDERE LA VITA COME ALTRI LA VIVONO...

**Raffaella Fazio** ha vinto il Premio di Poesia "Caput Gauri 2020" con la raccolta di poesie "A grandezza naturale" (2008 - 2018) - Arcipelago Itaca Edizioni - Osimo (AN), 2020 - e con il suo consenso ripubblichiamo qui, da pag. 117, una delle poesie di questa raccolta ed una sua presentazione dell'opera.



### DI VOI, DI ME

(per i miei figli, marzo 2011)

*Forse un giorno scoprirete, miei bambini  
che non mi conoscete  
come si sa la storia di un paese  
i fiumi, la bandiera o i suoi confini.  
E infatti di me esiste  
ciò che cambia  
davanti al vostro passo forestiero.  
Non posso che esser questo  
per intero:  
tunnel di vento  
scavato e riscavato nel presente  
franso e puntellato, opera d' arte.  
Ma spero scoprirete, miei bambini  
la luce che ci unisce  
e senza forma  
dà forma  
a ogni stormire di stagione;  
non c'è altra conoscenza  
che l'amore.*

All'Autrice abbiamo chiesto una breve presentazione di questa raccolta di poesia:

"A grandezza naturale. 2008-2018" (Arcipelago Itaca, 2020) nasce dal desiderio di ripercorrere ciò che ho scritto in un arco di tempo abbastanza ampio, riproponendo alla lettura poesie che erano ormai introvabili, perché pubblicate da una casa editrice scomparsa già da diversi anni. Tra le tante, ho scelto quelle che a mio parere avevano mantenuto l'urgenza originaria. Alcuni testi sono stati rielaborati di recente, altri sono arrivati a questa raccolta immutati. Le sezioni nelle quali ho articolato il libro sono sei: "Il senso e l'andatura" s'interroga sul rapporto con il mondo, partendo sia da rapide intuizioni che da riflessioni più sedimentate; "Cento modi per chiamare o nessuno" si sofferma maggiormente sul linguaggio, sulla parola e sul silenzio, come ponte verso gli altri; "Voci abitate" si concentra sul ricordo di persone e di eventi, tornando alla "tangibilità" della memoria; "Prospettiva inversa" è interamente dedicata ai miei figli; "Tra visione e forzatura" è una rilettura del tema amoroso, in cui l'amore, fatto di desiderio e di attesa, diventa metafora del legame tra il visibile e l'invisibile; "Altro da Te" dà voce all'Alterità, a quel Nome senza nome che vuole distogliere da sé la nostra attenzione affinché lo sguardo sia rivolto al mondo degli uomini prima ancora che a quello delle idee."

**Raffaella Fazio** è nata ad Arezzo nel 1971, risiede a Roma dove lavora come traduttrice. Ha trascorso dieci anni in vari paesi europei, laureandosi in lingue e politiche europee all'Università di Grenoble e specializzandosi presso la Scuola di Interpreti Traduttori di Ginevra. Rientrata in Italia ha conseguito un diploma di scienze religiose e un master in beni culturali presso la Pontificia Università Gregoriana di Roma. Nel campo dell'iconografia, ha pubblicato *Face of Faith. A short Guide to Early Christian Images* (2011). È autrice di vari libri di poesia. Tra gli ultimi: *L'arte di cadere* (Biblioteca dei Leoni 2015); *Ti slegherai le trecce* (Coazinzola Press 2017); *L'ultimo quarto del giorno* (La vita felice 2018); *Midbar* (Raffaelli Editore 2019); *Tropaion* (Puntoacapo Editrice 2020). Si è inoltre occupata della traduzione di Rainer Maria Rilke, le cui poesie d'amore sono state raccolte in *Silenzio e Tempesta* (Marco Saya Edizioni 2019).

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

# CFDB ... PER TUTTI

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

CFDB - Cystic Fibrosis DataBase

SEARCH ARTICLES (7)

Search

at least one term  all terms

Search Advanced search

QUICK MENU

Database

Topics

About

Help

Contact

Welcome in **CFDB** (Cystic Fibrosis DataBase)!

This is a web-based, free access tool for health care professionals, researchers and students to evaluate in real time what are the current evidences about clinical efficacy of interventions in CF.

You'll find more than 2,000 studies divided in 8 sections, including Cochrane reviews, Cochrane protocols, DARE, HTA and Economic reviews, published RCT, published non-RCT, congress abstracts and ongoing trials.

**Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)**

CFDB is a database and was ideated to classify clinical studies to get answers to specific questions:

- which interventions are effective, in which groups of CF patients and for which outcomes?
- to what extent do the results of the literature allow to make decisions for specific clinical issues? What issues need to be studied further?

This tool may help clinicians, researchers, students to have a faster updated view of clinical research in CF by using queries on the main topics in CF care. It could also be helpful to anyone going to design new studies, as it provides a concise description of what is currently known and what issues, on the contrast, need additional research.

**Latest articles**

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

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

