

Orizzonti

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

FC



In questo numero

Saper fare

- *Analisi genetica in fibrosi cistica – 1° Parte: Strategie di ricerca mutazionale*

Novità dalla SIFC

- *I vaccini a RNA e la grande rivoluzione che ci attende*

Cineforum

- *Qualcuno volò sul nido del cuculo – Il medico di campagna*

sommario

EDITORIALE	Pag. 2
Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC): lo stato attuale e lo sviluppo futuro	
<i>Marco Salvatore</i>	
OPINIONI	Pag. 4
<i>A cura di F. Cresta, P. Iacotucci, A. Macchiaroli, M.C. Russo</i>	
Medicina per l'adulto con fibrosi cistica	
<i>- N. Minuto. Adulto e diabete.</i>	
CENTRI A CONFRONTO	Pag. 6
Malattia polmonare in età pediatrica	
<i>- R. Padoan - Confronto fra Centri: la pneumopatia nella popolazione pediatrica (dai 6 ai 18 anni) in sette diversi Centri FC Italiani</i>	
SAPER FARE	Pag. 13
<i>A cura di N. Cirilli</i>	
Analisi genetica in fibrosi cistica – 1° Parte: Strategie di ricerca mutazionale	
<i>L. Porcaro, Laboratorio di Genetica Medica, Milano</i>	
CASI CLINICI	Pag. 17
<i>A cura di M. Ros</i>	
Caso clinico n. 37: quale “ponte” per il ritrapianto?	
<i>L. De Nardi, F. Rispoli, M. Maschio, CRR Fibrosi Cistica, Trieste</i>	
ICONOGRAFIA	Pag. 19
<i>A cura di R. Casciaro</i>	
FESS anche in età prescolare?	
<i>M. Strati, F. Susca, M. Scalas, CRR Fibrosi Cistica, Genova</i>	
BIOETICA	Pag. 20
<i>A cura di P. Funghi</i>	
La grammatica della Bioetica: “capire/non capire”	
<i>Narrazioni di C. F. Bortoluzzi (medico), L. Graziano (fisioterapista), Daniela (paziente), le sue sorelle Laura e Chiara, l'amica Elena e Cristina (volontaria)</i>	
NARRAZIONE E MEDICINA	Pag. 29
<i>A cura di S. Dioni</i>	
La Fibrosi Cistica: un'acrobazia sul filo della vita	
<i>S. Dioni, CRR Fibrosi Cistica di Parma</i>	
CALEIDOSCOPIO	Pag. 31
Conoscere ed interpretare le differenze – Commenti ad articoli della letteratura	
The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) – Non-invasive ventilation versus oxygen therapy	
<i>P. Poli, SS Fibrosi Cistica, Brescia</i>	
<i>R. Buzzetti, metodologo, Bergamo</i>	
<i>A. Bevivino, Enea Casaccia Research Center, Roma</i>	
<i>A. Gramegna, CRR Fibrosi Cistica – Adulto, Milano</i>	



In copertina, Mietitura del grano nelle montagne di San Marcello (1861, Istituto Matteucci, Viareggio) di Odoardo Borrani (1833-1905)

MEDICINA DELLE EVIDENZEPag. 43

A cura di G. Vieni

Covid e fibrosi cistica in Italia. Un'analisi "in corso d'opera"

G. Vieni, Pediatria, Ravenna

R. Buzzetti, Bergamo

LA CAPSULA DEL TEMPOPag. 49

A cura di M. Conese

Platelet gene expression and function in patients with Covid-19

M. Romano, Università di Chieti-Pescara

NOVITÀ DALLA SIFCPag. 53

I vaccini a RNA e la grande rivoluzione che ci attende

C. Di Gennaro, Università di Catanzaro e IRCCS Regina Elena, Roma

NOVITÀ DALLA LIFCPag. 55

Tutelate le persone con fibrosi cistica nella campagna vaccinale anti Sars-Cov-2

Gianna Puppo Fornaro, Presidente, Lega Italiana Fibrosi Cistica

NOVITÀ DALLA FFCPag. 56

Informare e divulgare attraverso web: Osservazioni in base alla Rubrica Domande e Risposte del sito web di FFC

G. Borgo, Direzione Scientifica, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

CINEFORUMPag. 58

A cura di A. Bigalli

Qualcuno volò sul nido del cuculo - Regia di Milos Forman, USA 1975

Il medico di campagna - Regia di Thomas Lilti, Francia 2016

MEDICINA, CULTURA ED ARTEPag. 60

A cura di E. Baldo

- La farina dei partigiani. Una saga proletaria lunga un secolo. Piero Purich e Andrej Marini. Alegre, 2020

E. Baldo e T. Baldo, storico, Rovereto (TN)

- Ricordando Gianni Mastella...con il Bambino e il Drago

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; 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

Progetto grafico e impaginazione

Alessandro Tosi

at@alexandrotosi.name

Stampa:

Tipografia Pesatori s.n.c.,

Via Varalli, 1

20089 Vallembrosia di Rozzano MI,

Tel. 0258011931 Fax 0258011951

Abbonamento:

gratuito ai Soci in regola con il pagamento della quota annuale

© SIFC - Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

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



EDITORIALE

REGISTRO ITALIANO FIBROSI CISTICA (RIFC): LO STATO ATTUALE E LO SVILUPPO FUTURO

“*Registro Italiano Fibrosi Cistica: una gestione complessa*”: così titolava un editoriale scritto dai membri del Comitato Scientifico del RIFC nel 2014 su questa stessa rivista (*Orizzonti FC 2014: 11;3*). L'articolo motivava, in maniera oggettiva e priva di ipocrisie, le difficoltà incontrate da tutte le parti coinvolte nel rendere il registro uno strumento efficace di ricerca e innovazione.

Con un briciolo di ottimismo, verrebbe da dire che oggi quelle difficoltà sono alle spalle e che, finalmente, il RIFC, fondato nel lontano 1988 per venire incontro ai bisogni e alle necessità dei pazienti affetti da fibrosi cistica, abbia trovato (dopo un'interruzione di circa 6 anni durata dal 2004 al 2010) la sua strada in un clima di partecipazione attiva fra i membri dei suoi Comitati, i clinici dei Centri di riferimento e di Supporto per la fibrosi cistica, la Società Italiana, i Comitati internazionali e la Lega Italiana Fibrosi Cistica (cui va un ringraziamento sincero per il costante supporto e il sostegno a tutte le attività).

Questo rinnovamento parte certamente dall'adozione di una definizione chiara e condivisa di registro: *strumento epidemiologico in grado di garantire la registrazione continua ed esaustiva di dati relativi ad una determinata patologia, in una specifica area geografica, con l'obiettivo di migliorare le conoscenze sulla patologia stessa.*

L'attuazione di questo programma è passato attraverso l'adozione di un *nuovo software* interamente dedicato all'inserimento dei dati (che ha mandato in pensione dopo tanti anni il precedente gestionale, noto a tutti con il nome di Camilla), la *riduzione del numero di variabili* da compilare (dalle oltre 220 precedentemente impiegate alle circa 90 attualmente in uso), *l'implementazione di specifici controlli di qualità* per garantire consistenza e robustezza al dato incluso, *l'impiego di nomenclature standard internazionali* e, non ultima, *la riorganizzazione dei compiti e dei ruoli* all'interno del registro.

Il risultato è sotto gli occhi della comunità scientifica: 4 report annuali (periodo 2010 – 2018) pubblicati sulla rivista “Epidemiologia & Prevenzione” in altrettanti anni, 5 lavori scientifici su specifici focus di ricerca pubblicati su riviste *peer-review* attraverso l'impiego dei dati del registro, 2 lavori sottomessi e in revisione.

Gli ultimi dati estrapolati dal RIFC si riferiscono all'anno 2018 e raccontano di una popolazione, in costante aumento, di 5501 pazienti (1342 nuovi pazienti in più rispetto al 2010) con una prevalenza stimata di 9.20 malati ogni 100000 residenti. L'età mediana dei pazienti FC passa dai 17 anni del 2010 ai 21.2 anni del 2018. Parallelamente, la morte in età pediatrica sta diventando un evento sempre più raro così come gli eventi gravi manifesti in questa fascia di popolazione (meno dell'1.5% della popolazione di età inferiore ai 18 anni ha un FEV1p <40%) e diminuisce l'età mediana alla diagnosi (3.8 mesi nel 2018), merito certamente della diffusione ed attuazione dei programmi di screening nazionale svolti a livello dei singoli centri. La buona notizia che emerge da queste analisi è che la prevalenza dei pazienti adulti sta aumentando (56.4%), parimenti all'età mediana al decesso arrivata a 35.8 anni.

Il registro dunque è diventato uno strumento di ricerca *veramente* utile alla comunità scientifica coinvolta nello studio, nella cura e nella ricerca della fibrosi cistica; ne sono dimostrazione anche il costante aumento delle richieste di accesso ai dati del registro (ad oggi 23 in totale e riguardanti diversi ambiti di ricerca tra i quali lo screening neonatale, l'epatopatia e la genetica).

Il RIFC ora guarda avanti. Lo scorso 15 novembre 2020 è **stato rinnovato per altri 3 anni l'accordo scientifico fra tutte le parti coinvolte: Istituto Superiore di Sanità, Centri FC, SIFC e LIFC**. Abbiamo provveduto assieme al *Data Protection Officer (DPO)* dell'Istituto Superiore di Sanità all'aggiornamento della regolamentazione europea (General Data Protection Regulation – GDPR, 679 del 2016) sulla privacy per la condivisione dei dati sia a livello nazionale che internazionale (con il registro Europeo FC) e siamo soddisfatti di poterci definire “*GDPR compliant*” in quanto pienamente rispondenti alle rigide normative vigenti.

Abbiamo dato prova di saper adattare il RIFC alle necessità del momento: dal mese di febbraio 2020, con l'inizio della pandemia globale legata al virus SARS-CoV-2, abbiamo preso parte ai progetti di monitoraggio nazionale ed internazionale sui pazienti FC risultati positivi e sulla loro evoluzione. In questo ambito abbiamo aggiornato mese dopo mese, con il prezioso aiuto di tutti i Direttori dei Centri FC, il sito del registro (www.registroitalianofibrosicistica.it) con un report (7 in totale) sui pazienti FC positivi all'infezione. I dati raccolti hanno consentito anche la pubblicazione di una lettera all'editore della rivista *Journal of Cystic Fibrosis* dal titolo “*First and second wave of SARS-CoV2 in Italian Cystic Fibrosis patients: data from Italian cystic fibrosis registry*” in cui abbiamo descritto il coinvolgimento di *87 pazienti FC in 19 Centri* nel periodo compreso tra febbraio e dicembre 2020.

Da gennaio 2021 il RIFC ha adottato nella piattaforma una nuova pagina dedicata interamente al Covid-19: questa nuova scheda, da compilare ogni volta che si ha evidenza di un nuovo caso presso il centro FC, è molto più dettagliata di quella precedentemente impiegata ma, al tempo stesso, è totalmente sovrapponibile al modello concordato con tutti i paesi del mondo che gestiscono un registro dedicato alla fibrosi cistica e con i quali stiamo contribuendo alla gestione di questo



complicato periodo. La nuova pagina prevede anche l'inserimento di informazioni riguardanti la vaccinazione anti-Covid-19 a cui i pazienti vengono sottoposti, funzione al momento implementata solo nel Registro USA della Cystic Fibrosis Foundation.

Ultima novità che ci fa guardare in avanti con entusiasmo è l'imminente partecipazione del RIFC a un progetto quinquennale coordinato dai responsabili del registro FC Europeo e finalizzato al monitoraggio dell'impiego di *farmaci innovativi* attraverso i dati dei singoli registri nazionali (Progetto Farmacovigilanza approvato dall'EMA).

Pur essendo consapevoli del grosso lavoro svolto negli ultimi 5 anni e ancor più di quello che ancora è da fare, sappiamo che, così come avevamo concluso nel succitato editoriale del 2014, *“nei sistemi complessi in cui oggi siamo immersi, non esiste impresa che si possa realizzare senza trust e commitment autentici, presenti in ogni punto del percorso”* e che solo attraverso la collaborazione di tutti si possa proseguire a dare continuità e linfa vitale a questo progetto.

Marco Salvatore, Direttore – Struttura Interdipartimentale Malattie Rare Senza Diagnosi, Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma
(marco.salvatore@iss.it)

per il Comitato Scientifico (Rita Padoan, Serena Quattrucci, Vincenzo Carnovale, Donatello Salvatore, Giovanna Floridia, Domenica Taruscio) e Comitato Tecnico (Annalisa Amato, Gianluca Ferrari, Giuseppe Campagna, Fabio Majo) del Registro Italiano Fibrosi Cistica



OPINIONI

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

MEDICINA PER L'ADULTO CON FIBROSI CISTICA

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

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

ADULTO E DIABETE

Quali sono le caratteristiche principali del diabete FC-correlato?

Il diabete nei pazienti con Fibrosi Cistica è un diabete molto diverso da quelli tradizionali decisamente più noti. Il diabete di tipo 2, che normalmente colpisce soggetti adulti, fonda la sua causa nel sovrappeso e comunque in uno stile di vita non adeguato. Il diabete tipo 1, invece, colpisce soggetti solitamente in età pediatrica ed è determinato da un meccanismo autoimmune rivolto contro le cellule che nel Pancreas producono insulina (cellule beta): questa forma di diabete, quindi, non ha alcun legame con lo stile di vita. Il Diabete secondario a Fibrosi Cistica non appartiene a nessuna di queste categorie; la causa è soprattutto determinata da un progressivo e lento "esaurimento" della produzione di insulina da parte del pancreas, ma anche dall'aumentato fabbisogno di insulina che le infezioni ricorrenti possono determinare. Si può riassumere che, se da un lato l'esaurimento della cellula beta lo fa assomigliare al diabete di tipo 1, dall'altro la progressione lenta e l'età solitamente adulta di presentazione clinica lo fa assomigliare al diabete tipo 2.

Quali sono le principali sfide da affrontare nel follow-up di un paziente adulto con diabete FC-correlato?

Per un diabetologo, il diabete correlato alla Fibrosi Cistica è una sfida decisamente stimolante. Se di abitudine noi diabetologi seguiamo pazienti che hanno nel diabete l'unica "preoccupazione" da gestire, ci rendiamo conto di quanto

il paziente FC sia impegnato nel gestire numerosi versanti terapeutici quotidianamente. Questo paradossalmente sembra portare il paziente a gestire il diabete con maggiore "scioltezza", senza quella carica emotiva che colpisce invece le famiglie all'esordio del diabete tipo 1. Una delle principali sfide è convincere il paziente che il diabete va gestito quotidianamente e regolarmente. La sua modalità di esordio lenta, infatti, porta a volte il paziente a sottovalutarlo o comunque a rimandarne l'inizio della gestione. Altro nodo cruciale è puntare sul fatto che l'alimentazione non deve essere modificata per far fronte alle glicemie, ma anzi non devono mai essere seguite diete prive o con ridotto apporto di carboidrati, che rimangono un elemento essenziale nello schema alimentare. Se, ad esempio, un paziente tende a presentare iperglicemie post-pasto, bisognerà, insieme al diabetologo, concordare uno schema terapeutico adeguato e non ridurre l'apporto di carboidrati.

Quali nuovi device abbiamo a disposizione per ottimizzare la gestione glicometabolica in FC?

I nuovi device per la gestione del diabete FC correlato stanno sviluppando due fronti in parallelo: il controllo glicemico e la somministrazione dell'insulina.

Dal punto di vista del controllo glicemico, i nuovi sistemi (CGM) sono in grado di monitorare in continuo la glicemia. In sostanza viene inserito sottocute un sensore della lunghezza di pochi centimetri (applicazione molto semplice e autogestita) che per 7-14 giorni (a seconda del modello) monitorano la glicemia continuamente e sono in grado di comunicare il dato in tempo reale a un ricevitore (strumento dedicato) o al telefono cellulare del paziente. Questa comunicazione continua permette allo strumento che riceve il dato, di far suonare un allarme ogni volta che la glicemia sale al di sopra o scende al di sotto di una soglia prestabilita. In caso, ad esempio, di ipoglicemia notturna, il paziente viene



svegliato dall'allarme del proprio cellulare, che lo avverte della situazione critica. Esistono vari tipi e modelli di CGM e consiglio ai pazienti di parlarne in dettaglio con i loro curanti.

Dal punto di vista della somministrazione di insulina, esistono i microinfusori, che sono dei device tecnologici che somministrano insulina per via sottocutanea continuamente, attraverso un piccolo cateterino sottocute di pochi centimetri (anche in questo caso l'applicazione è molto semplice ed autogestita). Il cateterino può essere collegato al device attraverso un catetere di raccordo della lunghezza di qualche decina di centimetri (microinfusore classico) oppure il device può essere direttamente attaccato alla cute (patch pump) senza catetere di raccordo.

Il microinfusore classicamente somministra l'insulina in due modalità: basale con piccole quantità di insulina somministrate in via continuativa; bolo con grandi quantità di insulina

somministrate prima dei pasti. Se fino a pochi anni fa la regolazione delle quantità terapeutiche erano completamente appannaggio del paziente, i nuovi prototipi di microinfusori, dialogando direttamente con i dati dei sensori della glicemia, sono in grado di decidere parzialmente i quantitativi di insulina erogati. Questi sistemi (Advanced Hybrid Closed Loop) infatti riescono autonomamente a decidere quanta insulina basale somministrare in tempo reale, mentre al momento del pasto è il paziente a comunicare allo strumento il quantitativo di carboidrati assunti e a confermare la dose di insulina suggerita. Esistono vari tipi e modelli di microinfusori con tecnologia AHCL e consiglio ai pazienti di parlarne in dettaglio con i loro curanti.

Nicola Minuto, Centro Regionale Diabetologia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova
(nicolaminuto@gaslini.org)

CENTRI A CONFRONTO

CONFRONTO FRA CENTRI: LA PNEUMOPATIA NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA (DAI 6 AI 18 ANNI) IN SETTE DIVERSI CENTRI FC ITALIANI

Nell'ambito della Rubrica "Centri a confronto" mi è stato chiesto un commento ai dati riportati dai sette Centri che hanno contribuito alla rivista sul tema della pneumopatia in età pediatrica, per comprendere lo scostamento dei dati da quanto emerge nei registri dedicati alla Fibrosi Cistica e le eventuali disomogeneità emerse tra i Centri.

Nei numeri 2 e 3 del 2019 e 1 e 3 del 2020 di Orizzonti FC (Cesena, Messina, Napoli, Palermo, Roma HBG, Torino, Verona) hanno presentato l'analisi di alcune misure di esito e di processo relative alla malattia polmonare nella popolazione pediatrica (6-17 anni). La valutazione dei dati e, soprattutto, il confronto fra Centri non si sono rivelati un impegno semplice, per la numerosità delle informazioni fornite dai diversi centri.

La difficoltà nel confronto con i dati dei registri è insita nella stessa tipologia dei dati forniti:

- a) i registri riportano per la funzione respiratoria il dato della intera popolazione FC di 6-17 anni, mentre i dati pubblicati su Orizzonti riguardano le due fasce di età 6-11 e 12-17, e due sottogruppi selezionati in base al genotipo (gruppo A e B, vedi Box I).
- b) la suddivisione per fasce d'età: il Registro Italiano (RIFC) e il Registro Europeo (ECFSPs'R) suddividono la coorte pediatrica in tre fasce d'età: 6-9, 10-14 e 15-19 anni. La presenza di queste diversità deve essere tenuta presente nella valutazione delle differenze che possono emergere dal confronto fra i diversi dati.

Lo scopo del confronto tra Centri è quello di cercare di comprendere i limiti o l'adeguatezza della propria prassi assistenziale, e per questo motivo vanno innanzitutto ringraziati i medici e gli operatori dei sette Centri che hanno condiviso i propri risultati e la loro prassi assistenziale. La mia analisi dei dati forniti, e delle descrizioni delle attività, ha cercato di mettere in luce quali potrebbero essere alcuni dei motivi sottostanti alle differenze osservate. Questo mio testo, dopo una breve valutazione delle caratteristiche dei centri, un confronto dei dati con quanto riportato dai registri europeo e italiano, un confronto su due indicatori di esito fra i due gruppi A e B, approfondisce un confronto fra i centri rispetto ai dati del gruppo A, nelle sue due fasce d'età, che risulta essere il più numeroso e il più problematico nella sua gestione.

BOX I

Nel box quanto era stato richiesto ai diversi Centri:

"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) ed indicare:

- i) il numero e la percentuale di soggetti sul totale;*
- ii) il numero e la percentuale di pazienti con FEVI "best" dell'anno maggiore dell'80% predetto; iii) il numero e la percentuale di pazienti con FEVI "best" dell'anno compreso tra il 40 e 80% predetto;*
- iv) la mediana ed il range interquartile del FEVI "best" registrato nell'anno nelle diverse fasce di età e genotipi (vedi Tabelle);*
- v) il numero e la percentuale di soggetti che hanno eseguito nell'anno una TC del torace;*
- vi) il numero e la percentuale di soggetti che hanno avuto nell'anno l'infezione cronica da Pseudomonas aeruginosa;*
- vii) il numero e la percentuale di soggetti che ha assunto nell'anno (alimento 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 sulla base dei dati riportati nei Registri e le strategie applicate per evitare la progressione della malattia polmonare."



Le richieste ai Centri riguardavano, per gli anni 2016 e 2017, la numerosità della popolazione pediatrica di età superiore ai sei anni, in grado di eseguire spirometria in maniera corretta, suddivisa in due coorti, sopra e sotto i 12 anni, e ognuna in ulteriori due sottogruppi, il primo, gruppo A, con genotipo severo (omozigoti o eterozigoti composti per alterazioni delle I, II e III classe funzionale di CFTR) e il secondo, gruppo B, con genotipo caratterizzato dalla presenza di mutazioni di classe IV e V (almeno un allele) e sufficienza pancreaticata.

Veniva richiesta la valutazione di tre *indicatori di esito*: i) la distribuzione della casistica in classi di gravità funzionale [$>80\%FEV_1$ predicted (FEV_1p); fra 40 e $80\%FEV_1p$]; ii) il FEV_1p mediano con IQ 25°-75° per ognuno dei quattro gruppi; iii) la prevalenza di infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*. Veniva richiesto di riportare anche diversi *indicatori di processo*: i punti dal v al x, elencati nel Box 1.

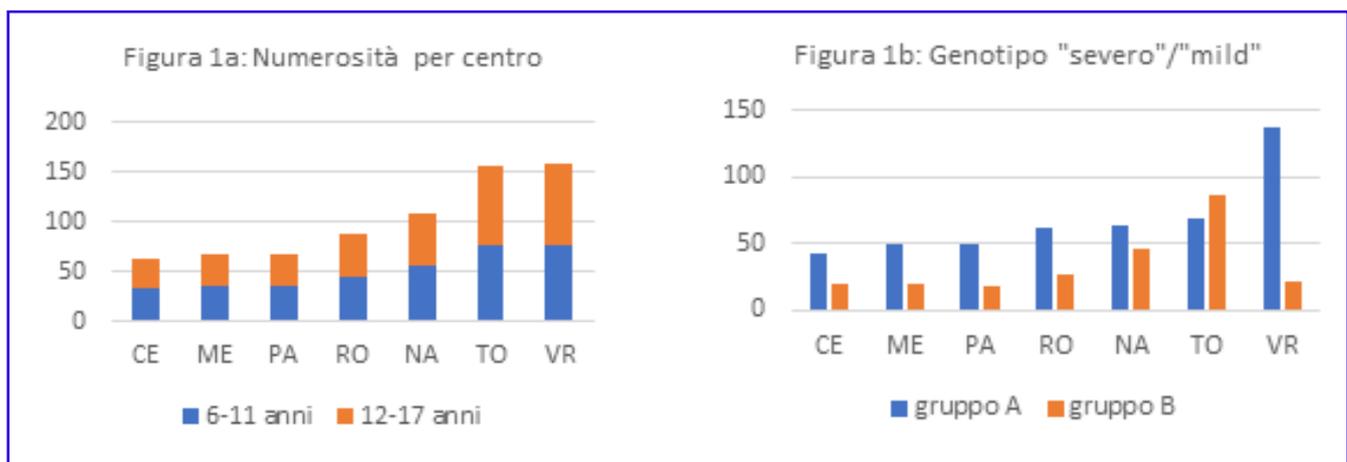
Numerosità pazienti e tipologia Centri

La popolazione presa in esame dai sette centri è pari a 709 soggetti, il 54.6% della popolazione italiana di pari età, riportata dal Registro Europeo. Il gruppo A (genotipo severo), pari a due terzi della popolazione in esame, comprende 472 soggetti (6-17 anni) e il gruppo B 237 soggetti (6-17 anni). Il gruppo A è il più numeroso in sei centri (media 66%, range: 44-86%) (Tabella I). La popolazione dei gruppi A e B è ugualmente suddivisa nelle due fasce d'età.

Tabella I: Distribuzione popolazione in esame per età e genotipo

	6-11 anni	12-17 anni	6-17 anni
Gruppo A	234	238	472 (66.57%)
Gruppo B	123	114	237 (33.43%)
Totale	357 (50,35%)	352 (49,65%)	709 (100.00%)

Nella Figura 1a, è riportata la numerosità dei pazienti, per fascia d'età, nei diversi centri, nella fig. 1b, la numerosità dei pazienti in ognuno dei due gruppi A e B (alleli di I, II e III classe CFTR; almeno un allele di IV e V, con sufficienza pancreaticata) per ogni centro. Dal punto di vista assistenziale, sono centri pediatrici Napoli e Torino, mentre per gli altri risultano in carico anche pazienti adulti. Il centro di Verona presenta due sezioni separate, pazienti di età <18 anni e per i pazienti adulti. Nel solo centro FC di Torino il gruppo B risulta più numeroso del gruppo A.



Confronto con i dati dell'ECFSPs' Registry e del RIFC

Nel report del Registro ECFSPs' R (2017) vengono presentati i dati di funzione respiratoria (FEV_1p min-max; IQ25°-75°; mediana) della popolazione 6-17 anni, per ogni paese europeo. Inoltre, per la totalità della popolazione europea vengono riportati gli stessi dati per le tre fasce d'età (6-9, 10-14, 15-19 anni) (vedi nel Box 2: Table 4.1 e Table 4.3) [1].

BOX 2

Table 4.1 FEV₁% of predicted: descriptive statistics, by country. Patients aged 6-17 years who have never had a lung transplant.

Country	N	N Miss	Mean (average FEV ₁ %)	Min	25 th pctl (25% of patients have FEV ₁ % below this value)	Median (50% of patients have FEV ₁ % below this value)	75 th pctl (75% of patients have FEV ₁ % below this value)	Max
Italy	1298	341	92.0	25.1	81.0	94.1	106.1	144.1

Table 4.3 FEV₁% of predicted: descriptive statistics by age group (patients aged 6 years or older) who have never had a lung transplant.

Age at FEV ₁ measurement	N	N Miss	Mean	Min	25 th pctl	Median	75 th pctl	Max
6-9	4687	758	96.0	11.5	86.6	97.3	106.9	191.0
10-14	5686	549	88.2	9.2	78.7	90.7	100.3	157.1
15-19	5252	395	80.0	5.3	66.6	83.0	95.1	186.4

Nel confronto con i dati del registro europeo per fasce d'età, dobbiamo tener presente che il dato rappresentato si riferisce alla totalità della popolazione europea.

Il FEV₁%p mediano è pari a 94.1% (IQ 25-75: 81-106.1); mentre il dato italiano fornito dal RIFC per il FEV₁%p mediano delle tre fasce d'età è rispettivamente: 100.1% (6-9 anni); 93.7% (10-14 anni) e 87.9% (15-19 anni).

Nella Tabella successiva 2a e 2b riporto i dati forniti dai diversi Centri, rispetto al dato globale Italiano, per le due fasce d'età del gruppo A, in ordine decrescente per quanto riguarda l'indicatore "valore mediano di FEV₁%p".

Tabella 2a: Indicatore FEV₁%p per il gruppo A, fascia d'età 6-11 anni

Centro	Età (anni)	num	25°	FEV ₁ %p mediano	75°
Verona	6-11	66	96	109	121
Roma	6-11	30	102	110	118
Napoli	6-11	23	97	109	118
ReEu (Italy)	6-17		81	94	106
Torino	6-11	40	71	91	96
Messina	6-11	25	86	90	105
Palermo	6-11	25	60	86	96
Cesena	6-11	25	58	84	119

Tabella 2b: Indicatore FEV₁%p per il gruppo A, fascia d'età 12-17 anni

Centro	Età (anni)	num	25°	FEV ₁ %p mediano	75°
Verona	12-17	72	105	110	119
Napoli	12-17	40	87	106	119
Palermo	12-17	25	78	96	108
ReEu (Italy)	6-17		81	94	106
Messina	12-17	24	80	91	105
Roma	12-17	31	80	91	114
Cesena	12-17	17	44	83	109
Torino	12-17	29	69	80	95

Se confrontiamo i valori mediani di FEV₁%p di ogni Centro con il dato italiano riportato dal Registro Europeo, notiamo che solo 2 Centri hanno, per entrambe le popolazioni 6-11 e 12-17, FEV₁%p mediano e IQ25° uguali o superiori al dato globale italiano. Due Centri hanno una sola popolazione con valori migliori, un Centro ha per la popolazione più giovane un IQ25°



migliore, ma con FEV₁%p mediano inferiore, mentre due Centri hanno sia FEV₁%p mediano che IQ25° inferiori rispetto al dato globale italiano.

Nel confronto, non dimentichiamo che i dati forniti dai centri riguardano la sola popolazione con genotipo severo, e questo può spiegare le differenze osservate con il dato globale italiano.

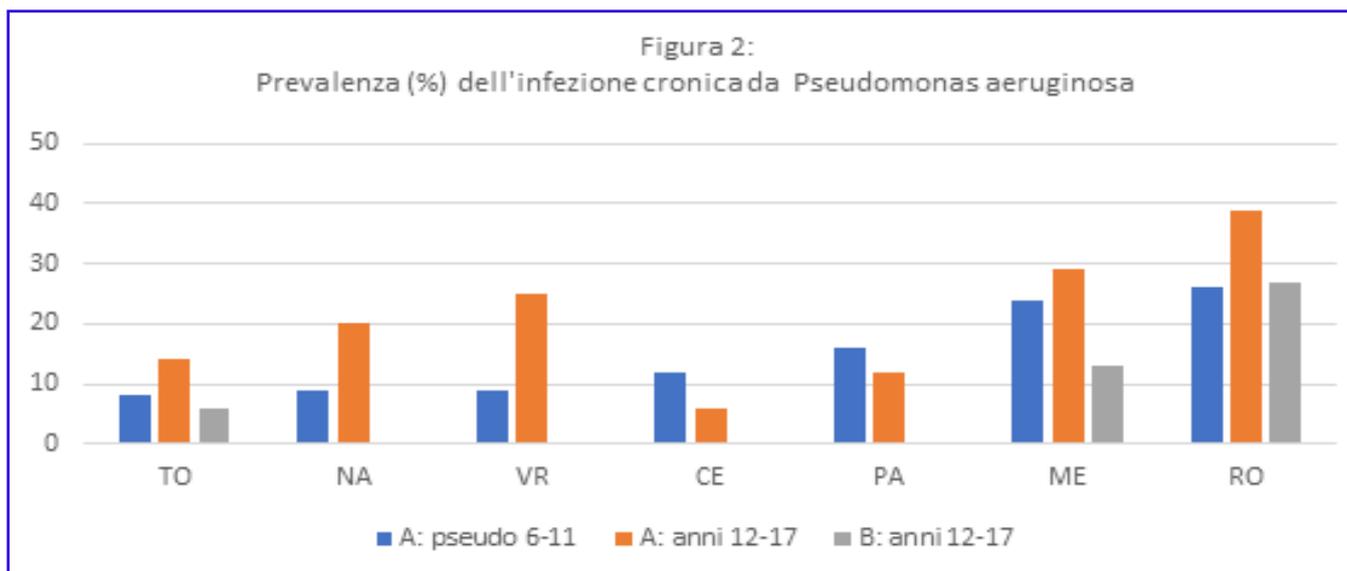
In un recente lavoro sui dati del 2017 del RIFC [2], il valore mediano del FEV₁%p di una popolazione pediatrica (6-17 anni) con genotipo severo (omozigoti F508del) era pari a 90.96% (range min-max: 33.37-136.73%). Per cinque dei centri presi in esame il valore mediano di FEV₁%p è superiore o equivalente a quello riportato dal RIFC per una popolazione con genotipo di gravità clinica paragonabile.

Altro confronto che si può condurre fra i dati dei sette centri e quello del registro è quello che riguarda la prevalenza dell'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* per l'anno 2017 (punto vi): il RIFC riporta una prevalenza del 16.3% nell'età pediatrica (0-17 anni). Nella popolazione in esame (6-17 anni, gruppo A+B) è pari a 12.93% (91/709), dato che possiamo considerare decisamente positivo per i sette centri valutati.

Confronto fra genotipi diversi: gruppo A vs gruppo B (popolazioni 6-17 anni)

Un rapido confronto fra questi due gruppi ha confermato che i pazienti del gruppo con genotipo "severo" (omozigoti o eterozigoti composti con mutazioni delle classi funzionali I, II o III di CFTR), hanno una distribuzione del FEV₁%p diversa, rispetto al secondo gruppo. La differenza è significativa sia per FEV₁%p fra 40 e 80% [86/472 = 18.22% vs 23/237 = 9.7% (χ^2 , $p=0.003$)] sia per FEV₁%p >80% [363/472 = 76.9% vs 204/237 = 86.7% (χ^2 , $p=0.004$)].

Anche per quanto riguarda la prevalenza di infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa* osserviamo una differenza significativa: nel gruppo A è pari al 17.8% (84/472) [14.8% (range 8-26%) nella fascia di età 6-11; 20.7% (range 6-39%) nella fascia di età 12-17]; nel gruppo B è pari al 3.0% (7/237) [0% età 6-11; 6.5% età 12-17] (χ^2 , $p=0.0000$) (Figura 2). Nella Figura è rappresentata anche la differente prevalenza dell'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* nei diversi centri: questa varia per la fascia d'età 6-11 fra l'8% di Torino e il 26% di Roma BG, e fra il 6% di Cesena e il 39% di Roma BG per la fascia d'età adolescenziale.

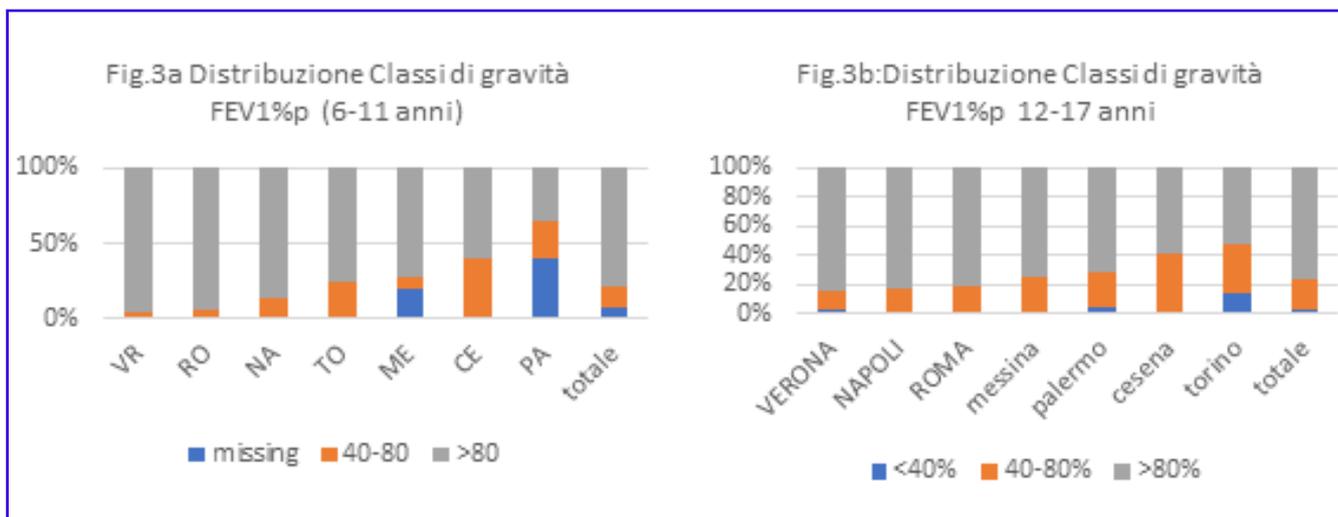


Confronto fra Centri (gruppo A, anno 2017)

In questa parte del testo, ho confrontato la distribuzione della casistica in classi di gravità funzionale [>80%FEV₁predicted; fra 40 e 80%FEV₁p] nei diversi centri (uno degli indicatori di esito) solo per il gruppo A (genotipo severo), nelle due diverse fasce d'età.

Circa l'80% della popolazione in esame ha una buona funzione respiratoria con FEV₁%p >80%, e il 15% si pone nell'intervallo fra 40 e 80% FEV₁%p. Questi dati sono sovrapponibili a quello che riporta il RIFC, anche se i criteri nei registri per definire le fasce di gravità sono <40%, 40-69%, ≥ 70% FEV₁%p [3,4].

Nella popolazione italiana, nella fascia d'età 6-17 solo il 1.2% dei soggetti ha un FEV₁%p <40%, (report anno 2017-18) [3]; in realtà non era stato richiesto questo dato, e quindi non è possibile conoscere la percentuale di soggetti con funzione respiratoria gravemente compromessa nella popolazione in esame. Per il 6.83% dei soggetti 6-11 anni e il 2.94% dei soggetti 12-17 anni manca l'informazione: dato mancante (il centro di Palermo dichiara che non sono stati inseriti i dati dei soggetti non in grado di eseguire in maniera corretta la spirometria) o dato inferiore al 40% del FEV₁%p? Nel grafico successivo trovate il dato come "missing". Nelle Figure 3a e 3b viene presentata la distribuzione delle classi funzionali per ogni Centro nelle due fasce d'età: come si può notare la percentuale di soggetti con buona funzione respiratoria è diversa nei centri, più marcata per la fascia di età più giovane.



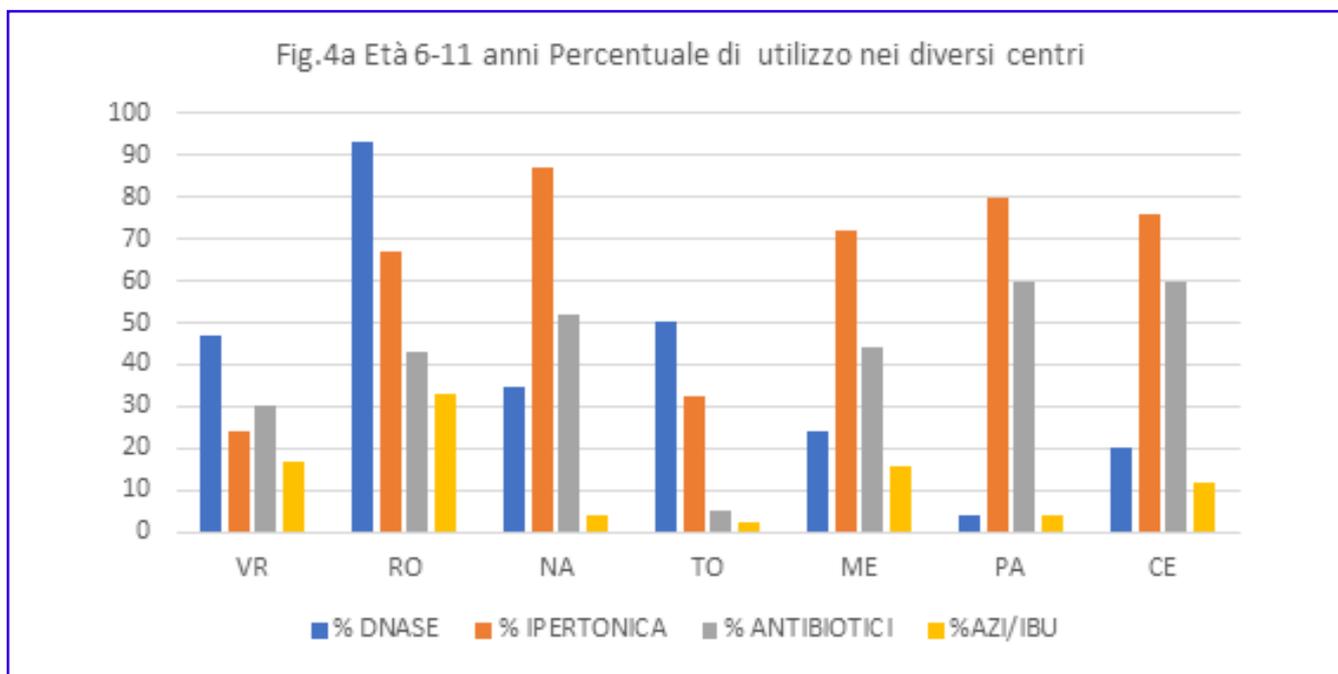
Veniamo adesso ad esplorare le diverse pratiche assistenziali, condotte nei sette centri, per mezzo di alcuni *Indicatori di processo*: il primo è la percentuale di soggetti del gruppo A che hanno eseguito nell'anno una TAC del torace, il secondo la percentuale di soggetti del gruppo A che nell'anno 2017 sono stati visitati al Centro meno di tre volte.

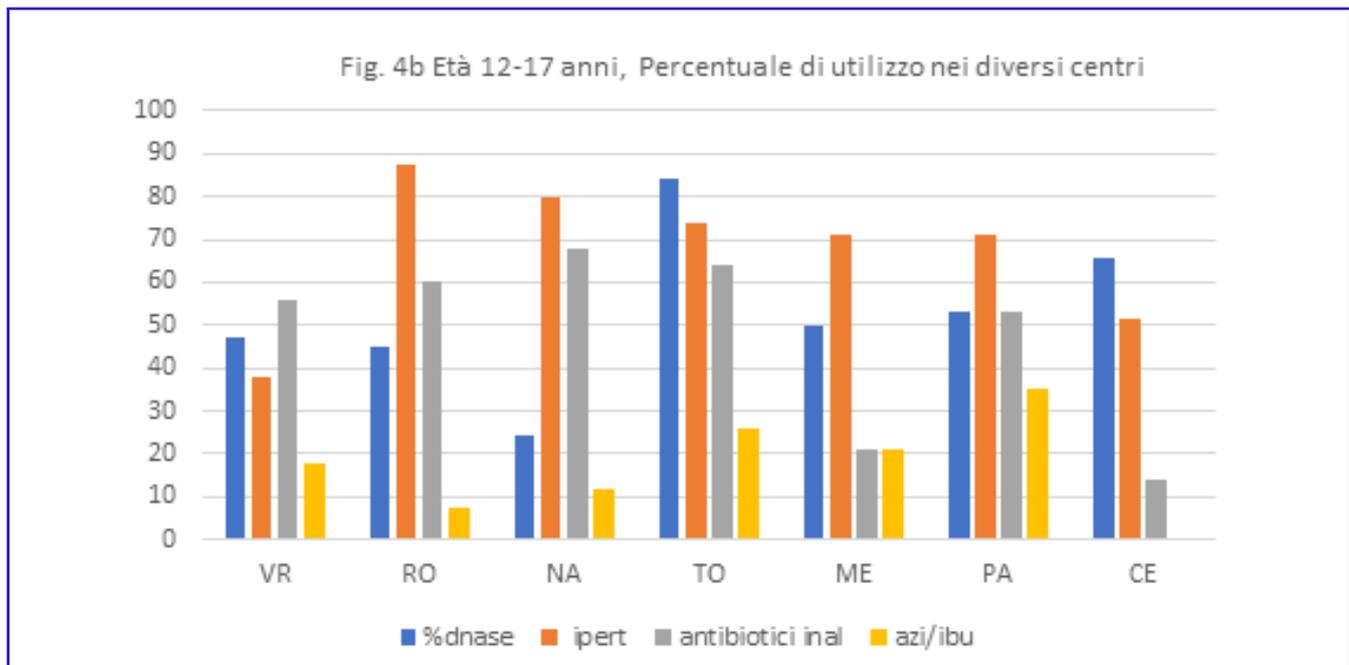
Per quanto riguarda l'esecuzione della TAC Torace, osserviamo un comportamento non omogeneo fra i Centri: in quattro casi (Palermo, Verona, Napoli, Messina) viene dichiarata la prassi di eseguire una TAC torace ogni 2 anni, ma in realtà le percentuali di pazienti sottoposti all'esame variano dal 24 al 62% in questi centri (nel 2017). Un quinto centro (RomaBG) non la descrive come propria prassi assistenziale, ma ha percentuale nel range precedente (52.4%). I rimanenti due Centri (Cesena e Torino) dichiarano di non eseguire routinariamente la TAC torace, con percentuali infatti decisamente inferiori (7-11.5%). Credo si debba riflettere sul fatto che nei tre centri con FEV₁%p mediano più alto per le due fasce d'età (Verona, RomaBG, Napoli) più del 50% dei loro pazienti nel corso del 2017 sia stato sottoposto a TAC, mentre nello stesso anno, meno di un sesto dei pazienti dei due centri con i valori mediani più bassi di FEV₁%p sono stati sottoposti a TAC.

La percentuale di soggetti con meno di tre visite/anno varia nei diversi centri dal 4 al 27% nella fascia di età 6-11, e da 0 al 38% nella successiva età (12-17). Non sembra essere un indicatore importante nello spiegare le differenze osservate fra i centri nel FEV₁%p mediano, anche perché il dato potrebbe essere inficiato in presenza di ricoveri frequenti o prolungati (e quindi minor accessi ambulatoriali), o da un atteggiamento poco aderente agli appuntamenti da parte della famiglia di pazienti in buone condizioni di salute.

Una ulteriore richiesta ai Centri è stata quella di identificare le percentuali di utilizzo di alcune terapie: 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. Nella figura successiva, Figura 4a e 4b, sono rappresentate le diverse percentuali di utilizzo dei farmaci indicati, nei diversi Centri, nelle due fasce d'età.

Come si può osservare, le differenze fra i centri sono evidenti, come lo sono tra i pazienti delle due fasce d'età, con maggior prescrizione di farmaci fra i pazienti adolescenti.





Rispetto alla prescrizione di alcuni presidi terapeutici, una riflessione da parte dei diversi centri sarà doverosa sulla percentuale di utilizzo dei farmaci per i quali vi sono raccomandazioni chiare per un uso cronico sopra i 6 anni, come ad esempio dornase alfa, utilizzato in media nel 35% sotto i 12 anni e nel 50% circa sopra.

Per quanto riguarda l'utilizzo di modulatori, nel 2017 sono stati prescritti solo nel 4% dei soggetti (28/709), senza differenza fra gruppo A e gruppo B [23/472 vs 5/237 (chi quadro p=0.07)], ma con frequenza maggiore nei soggetti adolescenti [6-11 vs 12-17: 9/357 vs 19/352, chi quadro, p=0.0493]

TABELLA 3a: 6 - 11 anni

Centro	FEV1pp mediano	Utilizzo DNase %	Utilizzo ipertonica %	Utilizzo antibiotici inalatori %	Utilizzo A Z/IBU %	Esecuzione TAC torace %	Visite < 3 %	Prevalenza P. aeruginosa %	Cicli antibiotici ev %
Verona	109	47	24	30	17	53	27	9	nn
Roma BG	110	93	67	43	33	46	7	28	53
Napoli	109	35	87	52	4	57	4	9	52
Torino	91	50	33	5	3	13	5	8	23
Messina	90	24	72	44	16	48	20	24	48
Palermo	86	4	80	60	4	28	24	16	32
Cesena	84	20	76	60	12	4	4	12	36
mediana		35	72	44	12	46	7	12	42

TABELLA 3a: 12 - 17 anni

Centro	FEV1pp mediano	Utilizzo DNase %	Utilizzo ipertonica %	Utilizzo antibiotici inalatori %	Utilizzo A Z/IBU %	Esecuzione TAC torace %	Visite < 3 %	Prevalenza P. aeruginosa %	Cicli antibiotici ev %
Verona	110	47	38	56	18	49	38	25	nn
Roma BG	106	45	88	60	8	65	5	20	68
Napoli	96	24	80	68	12	20	20	12	36
Torino	91	84	74	64	26	58	13	39	53
Messina	91	50	71	21	21	40	12	29	63
Palermo	83	53	71	53	35	12	6	6	29
Cesena	80	66	52	14	0	10	0	14	35
mediana		50	71	56	18	40	12	20	45

Facendo un confronto fra l'indicatore FEV₁pp mediano dei diversi Centri e la diversa percentuale di utilizzo di strumenti diagnostici (TAC torace), e dei farmaci, è risultato ovviamente chiaro che non è possibile identificare la prassi assistenziale che da sola possa garantire una buona funzione respiratoria.

Nelle Tabelle 3a e 3b, sono indicate, per ogni Centro e per le due fasce d'età, il FEV₁pp mediano e le diverse percentuali di prescrizione delle diverse terapie, della percentuale di esecuzione della TAC torace, della percentuale di soggetti con meno di tre visite/anno, prevalenza di infezione cronica da Pseudomonas e frequenza di cicli ev/anno. Sono indicati in rosso i valori migliori rispetto alla mediana per ogni indicatore valutato.

Se per la fascia d'età 12-17 anni è, a mio parere, difficile riconoscere modalità di assistenza “migliori”, credo che per la fascia d'età più giovane si possa identificare nell'utilizzo frequente e routinario della TAC per la valutazione della comparsa o estensione del danno polmonare, associato ad una frequente prescrizione di dornase alfa, la prassi assistenziale più favorente una buona funzione polmonare.

L'esecuzione routinaria della TAC torace sembra associarsi ad esiti migliori, d'altra parte è ben nota la maggiore sensibilità di questo strumento diagnostico, rispetto alla radiografia del torace e alla spirometria, nel fornire informazioni sul danno polmonare precoce nel paziente con FC.

Per quanto riguarda l'armamentario terapeutico, la prescrizione di dornase alfa (rhDANase) sembra associarsi ad esiti migliori, soprattutto nella fascia d'età 6-11 anni, come verificato da uno studio sui dati della popolazione europea, studio che ha dimostrato un minor declino della funzione respiratoria nei soggetti di età inferiore ai 12 anni in trattamento con dornase alfa [5].

Il messaggio che se ne può ricavare è quello di identificare strumenti che più della radiografia e della spirometria possano identificare il precoce danno polmonare: TAC, RMN, LCI dovrebbero entrare nella assistenza routinaria del paziente pediatrico con FC, associati a terapie come dornase alfa e l'utilizzo di antiinfiammatori orali, decisamente poco utilizzati in questa fascia d'età.

Sebbene complessivamente la popolazione oggetto di questa valutazione (con genotipo severo!) abbia una soddisfacente funzione respiratoria, sono innegabili le differenze osservate fra i centri sia in termini di esiti che in termini di prassi assistenziale. Bisogna comunque sottolineare come non siano solo gli indicatori di processo presi in considerazione in questo “confronto fra centri” che possono spiegare i diversi risultati ottenuti dai centri, infatti non sono stati tenuti in considerazione altri fattori, riconosciuti come influenti la funzione respiratoria nei soggetti con FC, come sesso, età di diagnosi, aderenza alle terapie, stato socio-economico, stato nutrizionale. Un altro elemento critico è rappresentato dalla numerosità piuttosto bassa nelle due fasce di età (Centri sotto le cinquanta unità): il valore mediano del FEV₁%p, potrebbe essere influenzato da pochi valori compresi nei percentili superiori o inferiori.

Un ulteriore aspetto che deve essere tenuto presente nella lettura di questo “confronto fra centri” è che i dati analizzati si riferiscono al 2017, e negli anni successivi questi potrebbero essersi modificati grazie al lavoro di verifica operato dai diversi Centri e dei cambiamenti avvenuti nelle proprie prassi assistenziali quando gli esiti fossero stati non ottimali.

In conclusione, questo confronto fra centri è un esempio anche della difficoltà che si incontrano quando si voglia identificare la miglior prassi assistenziale per il soggetto con FC o mettere in atto un programma di benchmarking. Ci si augura che questo confronto possa avere ricadute positive: i) a livello di ogni centro, per una verifica puntuale dei propri risultati e della prassi assistenziale messa in atto; ii) a livello della comunità dei diversi Centri FC italiani, per una riflessione sulla utilità del lavoro di autovalutazione e revisione della qualità dei centri; iii) a livello della SIFC, per una riflessione sulla utilità di un programma condiviso di benchmarking fra centri, che veda coinvolte le diverse realtà italiane e il RIFC, con lo scopo di migliorare l'assistenza ai pazienti FC.

Rita Padoan, Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica di Brescia
(ritaf54@gmail.com)

Riferimenti bibliografici

1. ECFSPR Annual Report 2017, Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, van Rens J et al, 2019.
1. Salvatore D, Carnovale V, Majo F, Padoan R, Salvatore M, Taruscio D, Amato A, Ferrari G, Campagna G. Cystic fibrosis with non-G551D gating mutations in Italy: Epidemiology and clinical characteristics. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Feb;56(2):442-449.
1. Registro Italiano Fibrosi Cistica, Report 2017-2018, *Epidem e Prevenz* 2021, accettato per la pubblicazione
1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2017 Annual Data Report, Bethesda, Maryland “2018 Cystic Fibrosis Foundation
1. McKone EF, Jackson AD, Fletcher G, Kirwan L. Dornase alfa and rate of lung function decline in European patients with cystic fibrosis: a retrospective registry cohort study. *J Cystic Fibrosis* 2020 Aug 22; S1569-1993(20)30819-5 (doi: 10.1017/j.jcf.2020.08.004)

SAPER FARE

SAPER FARE

a cura di: N. Cirilli



Cari lettori, nel corso dei 3 numeri di Orizzonti FC per l'anno 2021 la Rubrica "Saper Fare" si occuperà di Analisi Genetica in Fibrosi Cistica (FC). Questo argomento, per certi versi molto ricco di aspetti puramente tecnici e caratterizzato da un linguaggio specialistico, è però bene sia conosciuto anche da tutti i colleghi che operano in ambito soprattutto clinico, ma anche di ricerca in fibrosi cistica. Sappiamo che il genotipo di un paziente FC può almeno in parte spiegare il fenotipo della malattia, sappiamo, inoltre, che questa informazione diventa necessaria per completare gli accertamenti diagnostici ed infine il dato relativo alle mutazioni a carico del gene che sintetizza la proteina CFTR è uno dei criteri prescrittivi per le nuove terapie con i modulatori (correttori/potenziatori o varie combinazioni di essi) del CFTR.

Il Gruppo Professionale Genetisti SIFC ci presenterà alcuni contenuti salienti derivati dalla Consensus pubblicata nel 2019 (www.sifc.it); si tratta di un aggiornamento del precedente "Modelli di analisi genetica per la fibrosi cistica" pubblicato nel 2005. In questo primo articolo si tratterà delle strategie di ricerca delle mutazioni in FC. Nel secondo articolo si tratteranno alcuni casi clinici. Nell'ultimo articolo si tratteranno gli aspetti legati alla refertazione.

ANALISI GENETICA IN FIBROSI CISTICA

1° PARTE: STRATEGIE DI RICERCA MUTAZIONALE

Il documento rappresenta un excursus di quanto proposto nella "Consensus 2019" [1] dal gruppo dei Genetisti della SIFC, in merito alle metodologie attualmente a disposizione per la ricerca mutazionale nel gene CFTR; un utile strumento di lavoro per coloro che si occupano di genetica della Fibrosi Cistica in ambito diagnostico.

La Fibrosi Cistica (FC) è originata da varianti patogenetiche del gene "Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator" (CFTR), codificante per una proteina di membrana di 1480 residui aminoacidici, la cui funzione principale consiste nel trasporto transepiteliale del Cloro. Il gene CFTR è costituito da 27 esoni, ha una dimensione di circa 250 kb e genera un trascritto di 6132 basi. Ad oggi sono state identificate più di 2100 varianti nucleotidiche (<http://www.genet.sickkids.on.ca/>) tra puntiformi, piccole delezioni/inserzioni, nonché macrodelezioni / macroduplicazioni, la cui distribuzione e frequenza può variare, anche in modo rilevante, tra i differenti gruppi etnici e aree geografiche. Di queste inoltre solo per un ristretto numero è stato possibile darne una corretta caratterizzazione funzionale: 360 che causano malattia, 23 che non causano malattia, 48 che comportano conseguenze cliniche variabili (<https://cftr2.org/>). La mutazione più frequente è la F508del, i restanti alleli sono eterogenei con poche varianti patogenetiche frequenti e molte rare. Questi aspetti influenzano i test genetici per l'identificazione di mutazioni e varianti nel gene CFTR, che possono essere eseguiti attraverso cinque diversi livelli di analisi molecolare, ognuno dei quali presenta caratteristiche metodologiche e scopi differenti [2-3].

Il primo livello comporta la ricerca delle varianti patogenetiche più frequenti (> 1%). Le tecniche più comunemente utilizzate per questi test sono:

- RDB (Reverse Dot Blot) [4] - ibridazione inversa su striscia basata sull'utilizzo di oligonucleotidi allele specifici (ASO) (Fig.1),
- ARMS (Amplification Refractory Mutation System) che si avvale della tecnologia di amplificazione alleles-specifica a fluorescenza [5],
- Spettrometria di massa basata sulla tecnologia MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight), che permette di discriminare le varianti in base al peso molecolare [6],
- Pannelli di varianti patogenetiche in NGS (Next Generation Sequencing) basati sulla tecnologia del sequenziamento massivo parallelo [7].

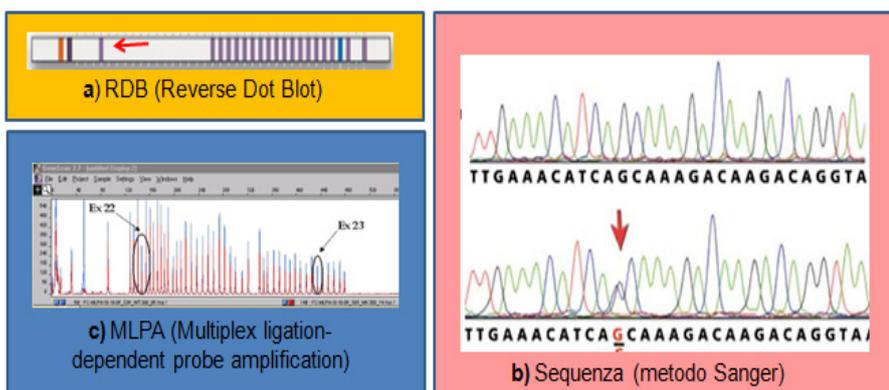


Figura 1:

Rappresentazione dei dati grezzi di alcune tipologie di test genetico. a) test di primo livello; b) test di secondo livello; c) test di terzo livello. Le frecce indicano la positività identificata

Il denominatore comune di queste tecniche è rappresentato dal fatto che tutti i pannelli utilizzati, indipendentemente dalla loro estensione e dalla metodica applicata, sono costituiti da mutazioni note e chiaramente interpretabili dal punto di vista funzionale. Questo è il motivo per il quale il primo livello di analisi viene adottato per la ricerca del portatore e nell'ambito dello screening neonatale, consentendo di effettuare una diagnosi di FC precoce.

Mentre l'RDB risulta di facile e rapida applicabilità, essendo completamente automatizzabile nella fase finale di ibridazione ed interpretazione del dato grezzo, le altre tecnologie richiedono una strumentazione più complessa (sequenziatore automatico, spettrometro di massa, spottatore automatico per chip, sequenziatore di nuova generazione) e soprattutto adeguate competenze tecniche e interpretative da parte dell'operatore. Occorre inoltre valutare la "Detection Rate" (DR: sensibilità diagnostica) del test utilizzato, in funzione dell'etnia del paziente analizzato. La metodica quindi deve prevedere l'utilizzo di un pannello di mutazioni tale da comprendere il maggior numero possibile di varianti patogenetiche identificate nella popolazione di origine del soggetto testato:

- per le popolazioni in cui sia nota la frequenza del portatore è auspicabile un valore maggiore del 85% o, in alternativa, un valore tale da garantire un rischio di coppia uguale o inferiore allo 0.13%,
- per altre particolari etnie in cui la frequenza non è nota, è indicato procedere con i livelli di analisi superiori (II e III livello).

I successivi livelli d'indagine sono essenzialmente finalizzati alla caratterizzazione genetica di soggetti in approfondimento diagnostico, se non già completamente genotipizzati con un test di primo livello, e per ridurre il rischio di coppia in alcuni casi specifici, che verranno approfonditi nel prossimo articolo.

Il *secondo livello* comporta infatti lo "scanning" dell'intero gene CFTR nelle regioni codificanti (esoni) ed in parte di quelle non codificanti (introni, promotore, 3' UTR) mediante tecnologie di sequenziamento classico (metodo Sanger) (**Fig.1**) o di nuova generazione (NGS). Queste tecnologie consentono di identificare qualunque tipo di variante nucleotidica presente nelle regioni analizzate, comprese quelle già identificabili con le metodologie analitiche di primo livello. L'indagine così eseguita, se da un lato permette di raggiungere una DR del 95%, dall'altro comporta la possibile identificazione di alterazioni di natura sia esonica che intronica per le quali (soprattutto quest'ultime) non è possibile definirne una corretta caratterizzazione se non attraverso studi funzionali. Tali varianti rappresentano una complessa sfida interpretativa, prevedendo il ricorso all'analisi *in silico*, ovvero l'utilizzo di specifici tools bioinformatici (es: Varsome - <https://varsome.com/>; Franklin - <https://franklin.genoox.com/>) che, attraverso particolari algoritmi, consentono di definirne l'eventuale patogenicità ma con una valenza puramente predittiva. L'esito delle predizioni tuttavia non è sempre concorde tra i vari siti, inducendo in questo caso a classificare la variante come incerta: VUS (Variant of Uncertain Significance) [8].

Il *terzo livello* comporta la ricerca dei macro-riarrangiamenti a carico del gene CFTR, ovvero estese delezioni e/o duplicazioni a carico delle regioni codificanti (CNV: Copy Number Variation).

I metodi più comunemente utilizzati per questo tipo di indagine sono:

- MLPA (Multiplex Ligation dependent Probe Amplification) attraverso l'utilizzo di sonde esone-specifiche (**Fig.1**) [9],
- RT-PCR (Real Time PCR) mediante PCR quantitativa [10],
- aCGH (Comparative Genomic Hybridization array) attraverso la comparazione quantitativa dei DNA genomici [11],
- Next Generation Sequencing.

Alcuni di questi riarrangiamenti, che nel loro insieme consentono di incrementare la DR di circa il 2%, permettendo di raggiungere un valore finale pari al 97%, sono identificabili anche attraverso le metodiche di primo livello (es: le 6 delezioni più frequenti nel gene CFTR che comportano la perdita degli esoni 2; 2 - 3; 22 - 23; 22 - 24, 14b - 17b; 17a - 18).

Le tecniche analitiche finora descritte prevedono l'utilizzo di DNA genomico estratto a partire da differenti substrati quali, ad esempio, leucociti da sangue periferico o sangue spottato su carta (DBS: Dried Blood Spot). Queste indagini tuttavia non permettono di indagare l'effetto di varianti introniche profonde e di varianti sinonime che, pur non causando di per sé un cambio amminoacidico, potrebbero alterare il corretto processamento dell'mRNA, creando siti criptici di splicing.

Il test molecolare di *quarto livello* consente quindi di analizzare l'mRNA, estratto da brushing nasale ("spazzolamento" della mucosa nasale), dopo retrotrascrizione mediante RT-PCR (Reverse Transcriptase PCR) e successivo sequenziamento classico del cDNA, per valutare la presenza di eventuali trascritti aberranti (**Fig.2**) [12].

L'analisi indiretta infine viene utilizzata nella ricostruzione del linkage familiare, per l'identificazione degli alleli "mutati" nel caso

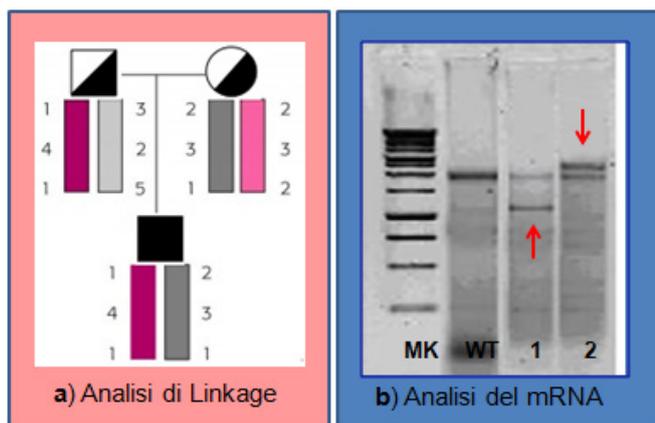


Figura 2: Rappresentazione schematica di un'analisi di linkage e del mRNA. a) Coppia di portatori sani con un figlio affetto. I numeri indicano i marcatori STR; b) Semina su gel del cDNA. Le frecce indicano i trascritti aberranti (MK: marcatore; WT: WildType).



in cui le precedenti analisi non abbiano permesso di identificare varianti patogenetiche. Si procede quindi con la valutazione di marcatori informativi, mediante l'utilizzo di micro satelliti STR (Short Tandem Repeats) e/o SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) intragenici (all'interno del gene CFTR) (Fig.2) [13].

Come si evince dalla **Tabella I** la tecnologia NGS presenta un sensibile vantaggio rispetto alle altre descritte nel testo: la possibilità di eseguire un test di I, II o III livello in un'unica seduta sperimentale. Questa metodica infatti, grazie all'utilizzo di index (corte sequenze oligonucleotidiche) per l'identificazione univoca dei prodotti di PCR dei singoli pazienti, permette di ottenere il contemporaneo sequenziamento completo del gene CFTR di un elevato numero di soggetti. I dati grezzi così ottenuti (file FastQ), opportunamente filtrati attraverso "tools" bioinformatici, permettono di scegliere successivamente quale livello di analisi molecolare applicare. Inoltre la possibilità di incrementare il numero di varianti patogenetiche ricercate con il pannello (Pipeline) di I livello, rende la metodica estremamente versatile.

Per tutti i livelli di analisi descritti è consigliabile l'utilizzo di metodiche e strumenti certificati IVD (In Vitro Diagnostic) opportunamente validati attraverso procedure interne di laboratorio. Inoltre nell'interpretazione dei dati grezzi è necessario considerare possibili errori dovuti sia ai limiti intrinseci delle varie tecniche, come ad esempio l'impossibilità in alcuni casi di discriminare tra sequenze mutanti simili (es: 2183AA>G, 2184delA) per fenomeni di reattività crociata, sia ad amplificazioni/ibridazioni preferenziali di un singolo allele (ADO: Allele Drop Out) per la presenza di polimorfismi nei siti di legame dei primers o delle sonde. È consigliabile quindi confermare la positività al test utilizzando metodiche differenti, in particolar modo in presenza di varianti patogenetiche in omozigosi (potrebbero nascondere una delezione su un allele) o di una delezione/duplicazione di un singolo esone (potrebbe essere dovuta ad una mancata o anomala ibridazione di una sonda per la presenza di polimorfismi).

Infine è importante sottolineare come il laboratorio di biologia molecolare si inserisca all'interno di un network in cui opera in stretta associazione con i Centri Regionali di Riferimento per la diagnosi e cura della FC, con i laboratori di Screening Neonatale, con servizi specialistici come la Pediatria, la Pneumologia, la Gastroenterologia, la Genetica Clinica. Il reciproco scambio di informazioni tra gli specialisti ed il laboratorio consente ai primi di prescrivere in modo appropriato il test genetico ed il corrispondente livello di analisi; ai secondi di interpretare in modo corretto il dato genetico ottenuto, soprattutto in presenza di varianti rare, non note o dal non chiaro significato patogenetico.

Nel prossimo articolo quindi verranno approfondite le specifiche applicazioni delle strategie di ricerca mutazionale in funzione delle differenti tipologie di pazienti.

Tabella I: Tabella riassuntiva dei livelli dei test genetici per la FC, le corrispondenti metodiche utilizzate e lo scopo finale dell'analisi.

Livello di Analisi molecolare	Metodica	Scopo
I livello	RDB	Indagare pannelli di varianti patogenetiche più frequenti del gene CFTR (comprese le macrodelezioni)
	ARMS	
	Spettrometria di massa	
	NGS	
II livello	Sequenziamento Sanger classico	Indagare la sequenza di tutti gli esoni e parte delle zone introniche adiacenti, il promotore, il 3' non tradotto, alcune regioni introniche profonde sedi di varianti patogenetiche di splicing conosciute del gene CFTR.
	NGS	
III livello	MLPA	Indagare grossi riarrangiamenti (macrodelezioni/macroduplicazioni) del gene CFTR
	RT-PCR	
	aCGH	
	NGS	
IV livello	Analisi qualitativa e quantitativa del mRNA estratto da brushing nasale	Identificare in modo indiretto varianti che alterano lo splicing, non identificabili con le precedenti metodiche
Indiretto	analisi di marcatori STR / SNP	analisi di linkage

Luigi Porcaro, Laboratorio di Genetica Medica, Milano
(luigi.porcaro@policlinico.mi.it)

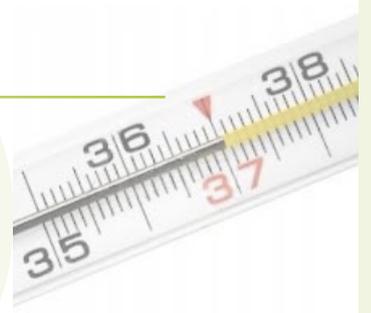
Riferimenti bibliografici

1. Analisi genetica in Fibrosi Cistica, Consensus 2019: <https://www.sifc.it/documenti-e-pubblicazioni/linee-guida/>
2. Dequeker E, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders - updated European recommendations. Eur J Hum Genet. 2009; 17:51-65
3. Bonizzato A, et al. La diagnostica molecolare della fibrosi cistica e delle malattie correlate a mutazioni del gene CFTR. Biochim Clin. 2008; 32:77-83
4. Gold B. Origin and utility of the reverse dot-blot. Expert Rev Mol Diagn. 2003 Mar;3(2):143-52.

5. Newton CR et al. Analysis of any point mutation in DNA. The Amplification Refractory Mutation System (ARMS). *Nucleic Acid Res* 17: 2503-2516 (1989)
6. Meyer K, et al. Use of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of flight mass spectrometry for multiplex genotyping. *Adv Clin Chem*. 2011;53:1-29
7. Lucarelli M, et al. A New Targeted CFTR Mutation Panel Based on Next-Generation Sequencing Technology. *M.J Mol Diagn*. 2017 Sep;19(5):788-800
8. Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24
9. Paracchini V, et al. Molecular and clinical features associated with CFTR gene rearrangements in Italian population: identification of a new duplication and recurrent deletions. *Clin Genet*. 2008 Apr;73(4):346-52
10. Gibson UE, et al. A novel method for real time quantitative RT-PCR. *Genome Res*. 1996 Oct;6(10):995-1001
11. Saillour Y, et al. Detection of exonic copy-number changes using a highly efficient oligonucleotide-based comparative genomic hybridization-array method. *Hum Mutat*. 2008 Sep;29(9):1083-90
12. Costantino L, et al. A novel donor splice site characterized by CFTR mRNA analysis induces a new pseudo-exon in CF patients. *J Cyst Fibros*. 2010 Dec;9(6):411-8
13. Beaudet AL, et al. Linkage disequilibrium, cystic fibrosis, and genetic counseling. *Am J Hum Genet*. 1989 Mar;44(3):319-26

CASO CLINICO

A cura di: M. Ros



Caso clinico n. 37: quale “ponte” per il ritrapianto?

G., affetta da fibrosi cistica (genotipo F508del/2183AA>G) è stata trapiantata di polmone a 31 anni per insufficienza respiratoria end-stage. Dopo 5 anni e mezzo di benessere (FVC 120% predetto, FEV1 115% pred. e FEF25-75% 102% pred.) in terapia immunosoppressiva con prednisone, ciclosporina e micofenolato ha mostrato una progressiva dispnea da sforzo con decadimento repentino dei suoi valori di funzionalità polmonare. La TC torace mostrava un quadro di air trapping con dilatazione dei bronchioli distali; non evidenze di infezioni, nè vi è traccia di anticorpi antidonatore. Si decide inizialmente di massimizzare la terapia immunosoppressiva con boli di steroide endovena e passaggio ad everolimus e tacrolimus, nell'ipotesi di una disfunzione cronica da allotrapianto polmonare (CLAD - chronic lung allograft dysfunction) di tipo ostruttivo. La CLAD sarà poi confermata dalla biopsia transbronchiale che evidenzierà un quadro di fibrosi interstiziale senza segni di flogosi acuta o rigetto. Data la mancata risposta allo schema terapeutico soprariportato, viene avviata la fotoafesi extracorporea, che non contribuisce ad arrestare un ulteriore declino funzionale con insorgenza di dispnea anche a riposo. Alla luce del quadro clinico-radiologico e biotico, si avvia terapia compassionevole con Nintedanib (150 mg per 2/die), un farmaco antifibrotico utilizzato per la fibrosi polmonare idiopatica, con stabilizzazione clinica e funzionale nei successivi 8 mesi (FEV1 35% pred. e FVC 100% pred.). G. andrà poi incontro ad un'infezione polmonare severa con esito in pneumatocele e verrà posta in lista per il ritrapianto di polmone che eseguirà 4 mesi dopo. Il Nintedanib verrà sospeso 2 mesi prima del ritrapianto per la presenza di importanti disturbi gastrointestinali.

Quesito clinico: Quale strategia ritenete più appropriata come terapia ponte al ri-trapianto in pazienti con CLAD?

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. Di fronte al primo sospetto di una CLAD, la scelta più indicata è l'avvio immediato della fotoafesi terapeutica che si è dimostrata molto più efficace nel bloccare il rigetto rispetto ad altre terapie farmacologiche. Essa rappresenta attualmente la prima terapia in pazienti non responsivi alla terapia immunosoppressiva.
2. Siamo in un contesto di terapia che procede ancora per “tentativi” ragionevoli, ben lontana da scelte “appropriate” per le “evidenze” raccolte. Ciò che è stato fatto nel caso descritto è molto ragionevole. Conveniva anticipare la biopsia polmonare per avere più elementi da considerare per le scelte terapeutiche.
3. In caso di fallimento della fotoafesi terapeutica è necessario prendere in considerazione solo il ritrapianto di polmone, con i limiti derivanti dai criteri di lista (per scarsità di organi) e dalla sopravvivenza a medio termine (2.6 anni su casistiche mondiali contro i 5.6 dopo il primo trapianto).
4. L'impiego dei farmaci antifibrosi ha un razionale, sulla base della patogenesi della CLAD, e qualche recente dimostrazione di efficacia. Potevano essere testati anche prima della fotoafesi terapeutica. Se il Nintedanib è stato poco tollerato, poteva essere provato il farmaco alternativo, il Perfenidone e rimandato il ritrapianto.
5. Il ritrapianto è ancora una scelta connotata di diverse incertezze, sulla quale manca una messa a punto complessiva, che aiuti nelle decisioni.

Laura De Nardi, Francesco Rispoli, Massimo Maschio, CRR Fibrosi Cistica, Trieste
(laura.denardi1993@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

- Benden C, Haughton M, Leonard S, Huber LC. Therapy options for chronic lung allograft dysfunction-bronchiolitis obliterans syndrome following first-line immunosuppressive strategies: a systematic review. *J Heart Lung Transplant.* 2017 Sep;36(9):921-933. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.030
- Hachem R, Corris P. Extracorporeal photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation.* 2018 Jul;102(7):1059-1065. doi: 10.1097/TP.0000000000002168
- Thomas M, Belli EV, Rawal B, Agnew RC, Landolfo KP. Survival after lung retransplantation in the United States in the current era (2004 to 2013): better or worse? *Ann Thorac Surg.* 2015 Aug;100(2):452-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.036

- Royer P-J, Olivera-Botello G, Koutsokera A, et al. Chronic lung allograft dysfunction: a systematic review of mechanisms. *Transplantation*. 2016;100(9):1803-1814. doi:10.1097/TP.0000000000001215
- Sathiyamoorthy G, Sehgal S, Ashton RW. Pirfenidone and Nintedanib for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *South Med J*. 2017 Jun;110(6):393-398. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000655
- Bennett D., Lanzarone N, Fossi A, Perillo F, De Vita E, Luzzi L, et al. Pirfenidone in chronic lung allograft dysfunction: a single cohort study. *Panminerva Medica*. 2020 Sept;62(3):143-9. doi: 10.23736/S0031-0808.19.03840-0
- Boxhammer E, Lehle K, Schmid C, von Suesskind-Schwendi M. Anti-oxidative effect of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib: a potential therapy for chronic lung allograft dysfunction? *Exp Lung Res*. 2020 May-Jun;46(5):128-145. doi: 10.1080/01902148.2020.1738594
- Suhling H, Bollmann B, Gottlieb J. Nintedanib in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.1220
- Xu Z, Ramachandran S, Gunasekaran M, et al. MicroRNA-144 dysregulates the transforming growth factor- β signaling cascade and contributes to the development of bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(9):1154-1162. doi:10.1016/j.healun.2015.03.021

ICONOGRAFIA

ICONOGRAFIA

a cura di: R. Casciaro



FESS anche in età prescolare?



Bambino di 4 anni (G542X/R1158X) con atelettasia basale sx risolta a 3 mesi di vita e frequente sintomatologia delle alte vie aeree, che richiede frequenti trattamenti antibiotici e terapia topica nasale, specie dopo i 2 anni, quando l'endoscopia nasale rivela ipertrofia adenoidea di 3 grado e poliposi nasale. Nonostante terapia topica con Pulmozyme ed ipertonica salina al 3% la sintomatologia cronica peggiora: TC dei seni paranasali (Figura) e clinica suggeriscono intervento chirurgico di FESS.

La prevalenza di poliposi nasale, del 50%, è correlata con l'età ed ha un picco in età adolescenziale ed è caratterizzata da elevata frequenza di recidiva. La severità della patologia rinosinusale, correlata al quadro infettivo-infiammatorio secondario al difetto della proteina CFTR, può contribuire ad aumentare la frequenza di esacerbazioni polmonari e facilitare il quadro di infezione polmonare cronica. Da un bilancio tra situazione locale ed il quadro polmonare deriva l'indicazione alla FESS. Il trattamento topico, anche antibiotico, ha lo scopo di posticipare l'intervento chirurgico.

Marina Strati, Francesco Susca, Marta Scalas, CRR Fibrosi Cistica, Genova
 (marinastrati29@gmail.com)(f.susca@libero.it)
 (martascalas@yahoo.it)

Riferimenti bibliografici:

- Kang SH, et al. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol* 2015; 41:65-76
- Mainz JG, et al. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12:163-174





BIOETICA

a cura di: P. Funghi

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

Introduzione

Questa è la seconda tappa del nostro nuovo percorso denominato “grammatica della Bioetica”: dopo l’analisi del verbo CHIEDERE, ci inoltriamo ora in quella del verbo CAPIRE, indagato nelle accezioni positiva e negativa. Ricordiamo che rispetto al passato abbiamo scelto di dare maggior voce al mondo di chi la FC la vive sulla propria pelle, estendendo la partecipazione narrativa anche ai suoi familiari ed amici. Quindi, solo questi contributi provengono da soggetti tra loro in relazione, mentre gli altri, pur ruotando intorno al medesimo verbo eticamente sensibile, appartengono a contesti professionali e geografici diversi.

Ecco che il nostro piccolo vocabolario etico-FC si estende grazie all’ascolto di coloro che generosamente si sono lasciati interpellare da una parola che racchiude in sé la sfida forse più difficile della vita stessa: CAPIRE.

Può essere utile presentare brevemente la cornice etimologica del verbo in analisi. CAPIRE, dal latino *capĕre*, letteralmente vuol dire “far stare dentro”; quindi, chi capisce in un certo qual modo fa stare dentro di sé l’oggetto (qualcosa/qualcuno). L’esperienza ci dimostra che spesso il nostro spazio è limitato oppure occupato, ingombro da molte cose che possono limitarne la capienza e così finiamo per NON CAPIRE. Questa situazione apparentemente negativa, apre in realtà la strada alla domanda più bella ed arricchente che una persona può pronunciare: “perché”? Qui si apre il difficile spazio dell’ascolto finalizzato a COMPRENDERE (dal latino *cum*, con, e *prehendere*, prendere), ossia “prendere insieme, contenere in sé, circondare”, o meglio ancora a INTENDERE, “tendere verso qualcosa, per entrarci dentro”.

È proprio ciò che ci accingiamo a fare con le seguenti narrazioni: proveremo a “tendere verso” di esse, estendendo noi stessi, dilatando il nostro mondo per far entrare ed accogliere quello degli altri.
Buona lettura!

I. CAPIRE/NON CAPIRE: LE STORIE DEL MONDO FC

I.1 Le storie del personale sanitario FC

MEDICO FC (Bortoluzzi Carla Federica, Centro FC di Treviso)

Ancora alle prime armi nel **cercare di accogliere** il vero dolore (dell’anima) nella malattia, un giorno mi sono apprestata a visitare nel giro di reparto, per l’ennesima volta, dopo l’ennesimo ricovero, Lei, Margherita. Alle sue spalle 19 anni in compagnia della fibrosi cistica, nel recente passato un **trapianto**; nel futuro già l’attesa per un altro, troppo presto. Una ragazza, una donna.

Entro: un sorriso mi accoglie, **parliamo** del più e del meno, e l’ossigeno, e la fatica a respirare, e la tachicardia, un po’ meglio, forse sì, non lo so, quando vado a casa?

- Dottoressa!!! Ma POSSO andare a casa domani?
- Mah è un po’ presto, non stai ancora bene.
- Ma per favore per favore dai, vado e poi prometto che TORNIO!
- Ma non si può fare, stai facendo un sacco di medicine, come puoi riuscire a gestire tutto a distanza, col rischio di rendere meno efficaci le cure?
- Ma DOTTORESSAAA, daiiii!

E io **NON CAPIVO**. Mi stavo **ancorando alle (in)certezze** terapeutiche che, nel mio piccolo mondo di specialista fresca di studi, si incenerivano al divampare del sacro fuoco della **Vita**, si scontravano con un dolore sommerso di cui **non riuscivo a intendere** entità e confini.

Un Collega con qualche decade in più invece **AVEVA CAPITO** e così la domenica Margherita è andata a casa. È tornata dopo qualche giorno, più affaticata e con la febbre, ma con gli occhi sfavillanti, una serata fuori senza pensieri e un nuovo piccolo tatuaggio sulla mano – una minuscola ancora.

La sera stessa, nella stanza semibuia in cui ero entrata per un saluto, mi ha guardata negli occhi dicendo:

- Dottoressa, ho **paura**. Senti, magari è per questo che il mio cuore batte così forte.

INIZIAVO ora **A CAPIRE** quale era il nocciolo della questione: Margherita stava già iniziando a percepire la **vita** sfuggirle dalle mani e cercava con tutta sé stessa di tenersi aggrappata ai suoi fili multicolori.



Cercavo velocemente di **formulare nella mia mente qualcosa** - un discorso, no, meglio una frase, forse anche solo una parola - che potesse esserle di conforto. Ma da qualche parte nella mia testa sapevo di essere già io spaventata per lei e per l'andamento della sua malattia. Quindi, mentre **cercavo qualcosa** da "emettere" vocalmente, mi rendevo anche conto che era impresa ardua, perché la sua sensibilità e maturità emotiva le avrebbe permesso sicuramente di percepire qualcuno dei miei pensieri anche solo guardandomi. Forse **AVEVA** già **CAPITO** prima che io entrassi.

- Non preoccuparti, hai **coraggio** da vendere e supererai anche questa infezione, Margherita. Pensa alle cose belle lì fuori.

Ha annuito. Dopotutto magari avevo ragione io, sarebbe andato tutto bene, sarebbe presto arrivato il **trapianto** e dopo aver superato anche quella difficoltà avrebbe finalmente iniziato la **vita** che immaginava.

Speranza sempre e comunque, **onestà emotiva**, conforto nella **solitudine**, spalla di sostegno, rispetto del proprio dolore, silenzio, braccia, ascolto, riserbo,... Queste sono solo alcune delle moltitudini di prospettive possibili, ogni malato sente necessario qualcosa di diverso, magari diverso ogni volta che siede in una stanza con le pareti bianche per una visita. O di tutto insieme.

Quel **CAPIRE** di chi "cura" può arrivare dopo, tardi, nel momento sbagliato, con parole sbagliate sebbene nel cuore quelle giuste ci siano, con le pause sbagliate (i vuoti contano così tanto!), con troppe parole, con altre vie di comunicazione in cui le parole proprio non contano. Il messaggio di chi soffre può essere troppo **difficile**, troppo duro, inatteso. O fin troppo timido.

CAPIRSI perfettamente e **NON CAPIRSI** sono gli estremi di un'infinita declinazione di messaggi e scambi tra due anime che si toccano. E quella volta purtroppo ha avuto ragione lei. Le cose non sono andate bene, è rientrata poche settimane dopo con un'altra infezione che non siamo stati in grado di combattere, velocemente ha avuto bisogno di cure intensive fino al massimo delle possibilità mediche.

Dopo il nostro ultimo incontro, ho potuto andare a trovarla quando già era oltre, nell'asettica dimensione in cui le macchine e i **farmaci** fanno tutto ciò che il nostro corpo non riesce più a fare - aria, cuore, cervello. E l'ho trovata lì così, in una piccola stanza tutta per lei. Ma una volta lì dentro, ho avuto la sensazione che contenesse una lotta impari, durissima, pur essendo Margherita immobile avevo la sensazione che ci fosse un cavallo in corsa, da qualche parte, dietro i monitor, dietro la sua pelle. Ce la stava veramente mettendo tutta, aveva **paura** ma era lei che comandava. Aspettavamo tutti un donatore. Io più di tutti.

Una mattina di sole, nella corsia del solito reparto ho visto la sua mamma. Era venuta a portarci una piccola foto della sua donna bambina, un ricordo per tutti di Margherita con un meraviglioso sorriso e gli occhi sfavillanti. Mi sono avvicinata alla signora per un saluto e ho ricevuto in cambio uno sguardo e un piccolo sorriso che dicevano: "**HO CAPITO** e ti abbraccio", come se l'accoglimento del dolore avesse improvvisamente e inaspettatamente cambiato lato, i ruoli fossero stati invertiti, dire altro non era necessario. Ho imparato allora che a volte, forse, sono necessarie meno parole di quello che immaginiamo, bastano il pensiero e il cuore in mano.

Ancora oggi **custodisco** gelosamente quella piccola immagine, quando la guardo sento ancora cavalli che corrono.

FISIOTERAPISTA FC (Graziano Luigi, Centro FC di Roma)

"Espira un po' più a lungo, se no è inutile."

"Cosa?"

"La fisioterapia. Così è inutile."

"Ma mi fa male."

"Cosa?"

"La schiena."

"Non ti sei neanche allenato, oggi."

"Per il dolore."

"Alla schiena?"

"Eh, già..."

"**HO CAPITO**. Però, almeno, la fisioterapia dobbiamo farla. Anche l'aerosol... respiravi appena."

"Certo! Ho un dolore in mezzo alle spalle che mi blocca il respiro... Mai provato? Sai di cosa parlo?!"

"No. Io faccio Tai chi."

"... (silenzio eloquente)"

Forse il dibattito di qualche giorno fa, durante il congresso europeo, non era poi così ozioso: delle ripercussioni muscolo-scheletriche della fibrosi cistica - le alterazioni posturali, l'osteoporosi, l'incontinenza urinaria e, soprattutto, il dolore - devono **occuparsi** i fisioterapisti dei Centri di cura? Oppure, essendo conseguenze tutto sommato infrequenti della malattia, è giusto che siano **prese in carico** da colleghi con formazione specifica?

CURANTI FC

Non capire
Non riuscire ad intendere
Capirsi/non capirsi tra curante e curato
Leggere le emozioni negli occhi dei pazienti
Iniziare a capire
Cercare di accogliere il vero dolore
Cercare parole in grado di confortare/Tacere
Parlare del più e del meno con i pazienti
Ancorarsi alle (in)certezze terapeutiche
Sperare con i pazienti
Ascoltare la paura dei pazienti/ascoltare la propria paura
Essere emotivamente onesti
Sostenere
Rispettare
Ricevere comprensione da pazienti e familiari
Custodire i ricordi
Occuparsi di...
Prendere in carico
Verificare
Pensare
Provare
Cercare

Già una ventina di anni fa Filippo Festini riportava una prevalenza alta del dolore tra gli adulti con FC, con un impatto importante sulla qualità delle cure... come sto **verificando** proprio in questo momento: ogni mio tentativo, per quanto delicato, di mobilitare la parete toracica verso l'espiazione provoca l'effetto contrario. Il torace si blocca ancora di più. Di tossire neanche a parlarne. Un bel problema.

È come un muro. Anzi, peggio, c'è una risposta vitale, convinta, che si oppone direttamente alle mie pressioni. Più spingo, più si oppone. E fa male. Se premo piano la reazione è meno violenta, ma comunque c'è. Non arretra di un millimetro.

Che fare? "Come" fare?

Penso... Senza togliere le mani.

Mentre Luca respira, le mani vanno. Non dove vorrei io, ma vanno.

E se fosse quella la direzione giusta?

Coi bambini funziona. Li asseconi per un po' e poi, al momento giusto, li porti dove dici tu.

Anche nel Judo, funziona. Se sei abbastanza veloce. Invece di fare muro, asseconi il compagno di allenamento. Cedi. E "uke" vola.

Proviamo: ora che il tocco è leggero, il corpo di Luca sembra fidarsi. Si rilassa, "respira". Ecco, adesso la mano va. Il muro è liquido. Non è più un muro. Il respiro procede lentamente verso l'espiazione. Poco a poco, sempre di più. È quello che vogliamo.

Per questo, una mano basta. Una mano calda, leggera, sullo sterno. Allora potrei usare l'altra per provare a rilassare quel muscolo così teso, così dolente. Quello scaleno di sinistra... Avvolgo la nuca poggiando delicatamente il polpastrello del pollice proprio lì. Delicatamente. E propongo lo stesso contatto leggero, delicato, ma stavolta convinto – a torto o ragione – sul da farsi. La mano **cerca** la posizione "gradita" al collo: un po' di estensione, un pizzico di inclinazione a sinistra, rotazione destra quanto basta. Mentre il pollice "sprofonda" nel muscolo scaleno che, via via, si rilassa.

Sembra funzionare. Ma soprattutto, il torace sembra un vulcano sul punto di eruttare...

"Piano, Luca, tossisci piano!! Il dolore!"

"Che dolore?"

1.2 Le storie dei pazienti FC e del loro mondo affettivo

PAZIENTE FC (Daniela Pisan, Belluno)

Ero seduta davanti al computer di casa, avevo 12 anni. Per la prima volta interrogavo internet sulla Fibrosi cistica, volevo **CAPIRE** di più. Avevo la sensazione che qualche tassello mi mancasse. Forse volevo solo assicurarmi di avere tutto sotto controllo. Per le prime righe fu così, nulla di nuovo per la mia storia. Poi arrivai a quel fatidico 30: l'età media di **vita** di una persona con fibrosi cistica (quella che le ricerche riconoscevano come età media vent'anni fa). Una doccia fredda. Ero sola in quel momento: me n'ero ben guardata, come se avessi sentore che ci sarebbe stato qualcosa di scomodo da condividere, e come se fosse vergognoso essere scoperta a interessarmi sul mio **futuro** con la fibrosi cistica. Tema tabù, il **futuro**. In quel momento, davanti a quel numero, mi fu **chiaro** il motivo. Angoscia e sconforto? Da morire. Pronta a leggerlo da sola? Assolutamente no. Come avrei fatto a realizzare tutti i sogni di ragazza che avevo in mente? E di che **morte** sarei morta così giovane? Ma soprattutto, quella fatidica rovinosa domanda: perché proprio a me? **NON CAPIVO** e trovavo tutto ciò **ingiusto**. A dir la verità **NON CAPIVO** nemmeno perché nessuno me ne avesse mai parlato e dovessi scoprirlo da sola in quella maniera. Chiusi quel sito, cancellai la cronologia, spensi il computer e non ne feci parola con nessuno, per anni.

Ma cominciai a vivere col timer nel taschino. Di recente, appassionandomi alla psicosomatica e a teorie più olistiche di medicina, ho letto che le difficoltà polmonari sono connesse alla **paura** di morire: siano esse vere o meno, devo riconoscere comunque che i miei polmoni non ci hanno messo molto a peggiorare rispetto a prima. Vivere col timer ha significato per me pre-stabilire un **tempo** per tutto: finire la scuola in tempo, lasciare un bel ricordo alle persone, fare una famiglia in tempo. Ma anche farmi una promessa: per non subire la malattia (e non sentire l'angoscia), sarei stata più forte e coraggiosa della malattia. Anzi, proprio la malattia mi avrebbe resa più forte! Così ogni prova di salute diventava il terreno in cui costruire la mia identità di eroina: affrontare le sfide del corpo con coraggio e allegria, faceva di me una ragazza invincibile. Nella solidarietà e ammirazione degli occhi altrui trovavo nutrimento. La malattia dalla doppia faccia: più mi mette alla prova, più mi faccio forte; più dovrei fermarmi a chiedermi cosa mi sta dicendo il mio corpo coi suoi continui acciacchi per aiutarlo a liberarsi della malattia, più questi acciacchi rinforzano la mia identità di persona eroica. Più mi sento autonoma e coraggiosa nel combatterla, più ho bisogno che lei ci

PAZIENTE

Interrogare internet
 Voler avere tutto sotto controllo
 Imbarazzarsi nel voler conoscere il proprio futuro
 Provare angoscia e sconforto
 Non sentirsi pronti a conoscere le verità più dure
 Porsi domande senza trovare le risposte
 Non capire
 Rinunciare a fare più domande scomode
 Vivere con il timer in tasca
 Prestabilire un tempo per tutto
 Scommettere con sé stessi di non subire la malattia
 Costruirsi un'identità di eroina
 Trovare nutrimento nell'ammirazione altrui
 Cambiare prospettiva
 Rieducare gli altri per non essere visti come malattia
 Voler capire i margini del proprio futuro
 Sentirsi rispettati nella dignità
 Capire che si può parlare di morte
 Accettare la vita
 Provare gratitudine per una comunicazione onesta
 Affrontare le cose insieme ai curanti e ai familiari
 Occuparsi della vita e non della morte
 Allearsi con il proprio corpo
 Dialogare con la malattia
 Dare voce alle paure
 Attaccarsi alla vita per il gusto di vivere
 Capire



sia per esserlo. Un paradosso! Quanti “trofei” ho così collezionato prima di fermarmi e cambiare prospettiva. E quanto è ancora faticoso rieducare chi mi incontra a chiedermi prima di me che del mio stato di salute! Pago lo scotto dell'identità che ho fatto mia.

A 25 anni mi sentivo ormai vicina alla linea di fine che avevo immaginato, eppure la mia salute non era affatto male. Così presi **coraggio** e chiesi appuntamento al mio medico di fiducia. Volevo **CAPIRE** se dovevo davvero morire giovane o mi era permesso vivere. Ricordo l'imbarazzo a presentarmi con una domanda simile.

La “visita” più **bella** che ho impressa nella memoria.

Che **bello** sarebbe se tutti i medici sapessero dedicare il tempo al corpo e poi all'ascolto delle **paure**, emozioni e preoccupazioni che si nascondono dietro ai sintomi delle persone. Anche quelle che sembrano forti, piene di **vita** e coraggiose. Il mio medico, dedicandomi questo tempo, ha saputo accogliermi con umiltà, **capirmi** nel profondo. Ha tollerato questo tema delicato senza mostrarsi angosciato, né sminuirlo o dribblarlo, ma nemmeno dandomi rassicurazioni o conforti di circostanza. Ha “semplicemente” tenuto fede alla verità. E io ho sentito profonda dignità: questo tema c'è e se ne può parlare, con onestà. Così parlando apertamente di **morte**, ho ripreso ad accettare la **vita**. Paradossale, no? Ho chiuso la porta alle mie spalle, con grande gratitudine, dicendomi: “Magari l'avessi fatto prima!”.

CAPISCO quanto fosse **difficile** farlo apertamente per i miei genitori: non è forse contro natura parlare a un figlio del suo **futuro** interrotto prima del proprio? Ma se il tema spaventa gli adulti, non può lasciare indifferenti o rendere coraggiosi i figli. Nella mia esperienza è stato più vitale affrontare le cose insieme, chiamandole col loro nome, che contenere l'angoscia ciascuno in **solitudine**.

Allora quel “Perché a me?”, è diventato “Ok, a me. Ora posso occuparmi della mia **vita**, non della mia **morte**”. Perché, in fondo, più avevo tentato di escluderla dalla mia mente e da quella degli altri, più la mia vita ne era stata monopolizzata.

Ho acquisito questi pensieri dopo anni di terapia e **HO CAPITO** una cosa alla fine: nascendo con una malattia, è più facile ritornare sempre a fare i conti con la malattia e riconoscersi lì, che accettare di poter vivere e star bene. **HO CAPITO** che non fa per me l'identità di malattia, collezionare trofei di “imprevisti” di salute di fronte ai quali vivere silenziosamente da vittima (“piove sul bagnato”, o “anche questa adesso”) e poi da valorosa combattente (“che forte sei stata”, “con tutte quelle che hai tu, come fai a essere sempre così positiva?”). Non sono più sfortunata, non sono più coraggiosa. Come dice la canzone di Fiorella Mannoia, nel dolore “qui nessuno è diverso, nessuno è migliore”.

Fa per me invece usare la meditazione per contattare il mio respiro, allearmi col mio corpo, trovare dentro di me altre forme di **coraggio** e di senso, per nulla o non per forza legate alla fibrosi cistica. Trovare un attaccamento alla **vita** non per scongiurare la **morte** o la malattia, ma per il gusto di vivere, dialogando, quando occorre, con la malattia. E quel medico, quel giorno, mi ha aiutata senza saperlo ad aprire questo più sano dialogo. Dar voce alle mie **paure** mi ha aiutata a dare un senso a quel mio modo di vivere (o meglio sopravvivere) intento a nasconderle e combatterle, ma inconsapevolmente ritornandovi di continuo.

Liberate quelle, **CAPISCO** meglio lo slogan promosso da tanti anni per la fibrosi cistica “Io amo la vita”. È un'azione che nasce da dentro, nel **presente**, non più una reazione al **futuro**.

E, citando di nuovo la canzone... “Niente finisce quando vivi davvero”.

Forse per i miei compagni di malattia non c'è stato questo tipo di viaggio.

Ogni storia è diversa, questa è la mia.

SORELLE DELLA PAZIENTE (Laura e Chiara Pisan, Belluno)

Ci presentiamo. Siamo Laura e Chiara, sorelle di Daniela. Io, Laura, avevo tre anni quando Daniela è nata; io, Chiara, sono nata quando Daniela aveva sette anni.

Le nostre storie e i nostri ricordi sono simili se ripensiamo a cosa i nostri occhi vedevano, alle domande che nascevano in noi e alle emozioni che abbiamo provato di fronte a determinate situazioni.

Entrambe ricordiamo le serate in cucina: noi sul divano e Daniela sopra il tavolo, stesa su un grande cuscino a cuneo e in sottofondo ai nostri discorsi il “toc toc toc” delle battiture. Ricordiamo le nostre domande curiose: “Perché?”, “A cosa serve?”. Spesso i momenti di riabilitazione o i macchinari (un tempo grandi e rumorosi) per l'aerosol diventavano dei veri e propri giochi. Il supporto per il nebulizzatore, per esempio, era un ottimo microfono per il karaoke. E così diventava motivo di risate e piacere anche ciò che, sotto sotto, un po' spaventava e pesava.

Entrambe ricordiamo l'angoscia della nonna che voleva a tutti i costi che Daniela mangiasse tanto formaggio grana, perché ricco di sale e calcio. Noi, che **NON CAPIVAMO** perché lo facesse, volevamo quasi proteggerla e a volte dicevamo alla nonna che se Daniela diceva di no, era no.

Entrambe ricordiamo quanto fosse importante che Daniela non prendesse freddo, che uscisse sempre ben vestita, che non sudasse, che non prendesse aria, che non si bagnasse, perché “altrimenti poi stava male”. Da sorella maggiore, ricordo perfettamente quando, dopo un giro in bicicletta con me, Daniela ha avuto febbre e tosse. Forse lì, per la prima volta **HO CAPITO** che Daniela aveva qualcosa. Io, sorella più piccola, ricordo quando un giorno mi

FAMILIARI – AMICI

Ricordare domande, emozioni, fatti relativi alla sorella
Fare domande per cercare di capire
Provare paura e sentire il peso
Non capire
Essere solidali e protettive con la sorella
Consapevolezza del bisogno di attenzione e di cure
Sentirsi responsabili verso la sorella
Capire dal non verbale e dall'osservazione
Capire non è stato facile né bello
Conoscere ed essere consapevoli dei bisogni
Imparare a convivere con la malattia
Imparare a credere nell'autonomia della sorella
Considerare la sorella a prescindere dalla malattia
Sperare
Condividere esperienze
Voler capire
Chiedere informazioni
Capire cosa fare per affrontare le emergenze
Provare spavento
Dare un nome alle cose per affrontarle meglio
Aver capito la situazione dell'amica
Darsi coraggio per affrontare insieme le difficoltà
Voglia di combattere per la vita

sono arrabbiata con gli amici di Daniela, perché giocando le avevano rovesciato una bacinella d'acqua addosso.

Quando eravamo piccole, entrambe **CAPIVAMO** che Daniela aveva più bisogno di attenzioni e di cure; **CAPIVAMO** che anche noi avevamo una certa responsabilità nei suoi confronti; sapevamo che la salute di nostra sorella era fonte di preoccupazione per i nostri genitori. **CAPIVAMO** tutto dal non verbale, dall'osservazione, dall'essere in questa situazione che forse solo per noi, cresciuteci dentro, era normale. Eppure entrambe, da bambine, ci siamo chieste perché Daniela avesse bisogno di quelle attenzioni in più, anche se forse non esplicitamente, o forse eravamo ancora troppo piccole per fare domande, o troppo piccole per sapere. **CAPIRE** cosa avesse Daniela non è stato **facile** e nemmeno **bello**.

Ora che conosciamo la malattia di Daniela, siamo più consapevoli di quali siano i suoi bisogni e sappiamo guardarli con occhi diversi. Abbiamo imparato a convivere con i tempi, gli oggetti, le medicine, le visite e le preoccupazioni che la malattia richiede e comporta. Abbiamo anche imparato, però, a credere in Daniela, nella sua **autonomia**, nel suo modo di affrontare la vita e di assaporarla. La nostra spontaneità di bambine e il nostro cuore di sorelle sono stati imprescindibili per considerare Daniela per quella che è e non per la malattia che ha. La nostra **speranza**, ora, è che il farmaco arrivi presto.

AMICA DELLA PAZIENTE (Elena, Soave - VR)

Conosco Daniela da tutta una vita. Da piccole abbiamo frequentato insieme attività parrocchiali e crescendo abbiamo vissuto così tante esperienze che la nostra amicizia si è fortificata e consolidata. Ricordo che quando ai campi-scuola pranzavamo insieme, Daniela aveva sempre la sua scatoletta di pastiglie, ma non mi ero mai interrogata sul perché, tanta era la naturalezza con cui le assumeva. Crescendo ho iniziato a **VOLER CAPIRE** ed ho chiesto informazioni. Così ho imparato che Daniela aveva la fibrosi cistica. Ricordo che mi ero molto preoccupata e angosciata inizialmente: com'era possibile che una ragazza così energica, così piena di **vita**, si portasse addosso uno zaino così pesante senza smettere di sorridere?

E così siamo diventate grandi, abbiamo iniziato ad uscire la sera e ad andare in vacanza tra ragazze. Ogni mattina e ogni sera Daniela doveva prendersi del **tempo** per eseguire la fisioterapia quotidiana, l'aerosol e degli esercizi per espellere il muco in eccesso, altrimenti le sue condizioni sarebbero peggiorate e al ritorno avrebbe dovuto aumentare la dose di **farmaci**. Quindi, mentre "fumava" dal suo aerosol portatile noi scherzavamo con lei sul fatto che fosse l'unica "fumatrice" del gruppo. Immaginate le battute e le risate, ma anche un po' l'agitazione, quando ci ha insegnato ad aiutarla con la fisioterapia schiacciandole il torace.

Daniela inoltre avendo sviluppato il diabete, fatica ad assimilare le sostanze nutritive dai cibi, perciò dopo ogni pasto deve iniettarsi una dose di insulina, calibrata a seconda di quanto e cosa ha mangiato. Ricorrenti sono frasi del tipo "Quante tacche devo fare se mangio la torta?", "Forse ho sbagliato la dose". Noi amiche scherziamo sempre con lei sul fatto che dopo quasi 30 anni ancora non abbia imparato a regolarsi. Ricordo una volta in spiaggia, stavamo camminando quando Daniela, anche a causa del caldo, ha avvertito un calo di zuccheri e noi amiche siamo corse a comprarle quel Calippo alla coca cola che risolve ogni male. Ora ci ridiamo su ed **ABBIAMO CAPITO** cosa fare quando succedono situazioni del genere, ma allora, anche se ci siamo dimostrate forti, ci siamo **spaventate** nel vederla ricoperta di sudore e pallida come uno straccio.

Negli anni tra amiche abbiamo iniziato a chiamare Monas quel batterio da controllare, perché anche dare un nome alle cose aiuta ad affrontarle. **ABBIAMO CAPITO** quanto la **vita** con la fibrosi cistica sia una lotta continua, un percorso ad ostacoli, una strada con dei tratti di salita molto ripidi. Daniela però, ci ha aiutate a **CAPIRE** anche che non ci si deve vergognare della malattia, è lecito sdrammatizzare e a volte riderci su, è importante dividerla con le persone care, perché **insieme**, ogni difficoltà si affronta con meno fatica, ci si dà **coraggio**: la **malattia** c'è, ma la voglia di combatterla e la **vita** valgono di più.

1.3 Le storie dei volontari FC

VOLONTARIO (Cristina, Firenze)

Irrompevo a testa bassa nell'androne dell'ospedale pediatrico rivestito di piccoli mosaici di Pinocchio, ormai un po' logori e poco consolatori. Non ricordo di avere avuto con me mia figlia di tre anni.

All'improvviso sono stata colpita da voci che pronunciavano le parole "fibrosi cistica" e **HO CAPITO** che mi riguardavano. Mi sono voltata nella loro direzione e ho messo a fuoco due signori di mezza età, una donna ed un uomo, con marsupi ai fianchi ed ai piedi piante di ciclamini.

Sorridevano. Chiedevano di acquistare quei fiori per raccogliere fondi per la Fibrosi Cistica.

Ero colpita dal loro modo di declamare quelle parole, anzi, ero quasi scioccata.

Con cordialità si sono messi a parlare con me che raccontavo di avere una bimba malata di Fibrosi Cistica. Poco dopo **HO CAPITO** che anche loro condividevano la mia stessa esperienza. Sono stata accattivata dal fatto che abitassero nel paese dei miei nonni, tanto caro e familiare. Questa coincidenza ha generato in me senso di appartenenza e mi ha subito rassicurata.

Li ho osservati per **CERCARE** di **CAPIRE** come facessero a stare lì con quell'atteggiamento: erano persone normali, erano disinvolti, erano tranquilli nel raccontare della loro figlia, molto più grande della mia. Describevano senza mezzi termini i suoi gravi problemi di salute ed io **NON CAPIVO**, ero sbalordita nel constatare che avevano il coraggio di affrontare la loro situazione senza groppi di pianto o accezione di tragedia.

Erano persone che si mettevano in gioco, raccontavano con la voce e con il corpo la loro storia e, così facendo, mi permettevano di vedere me stessa riflessa nella loro immagine.

Grazie alla condivisione, in me è iniziato il disgelo ed **HO INIZIATO A CAPIRE**: ho scoperto di essere pervasa dal terrore, **HO CAPITO** che il mio terrore si nascondeva nell'esercizio quotidiano delle terapie per la mia bambina, apprese con disciplina e praticate con perversità. La paura mi negava la possibilità di esserne consapevole.



In seguito sono stata introdotta nel Comitato costituito dalle famiglie e dalle persone affette da Fibrosi Cistica della mia città. E in questo contesto, di nuovo ho potuto ascoltare i racconti di altri genitori, magari sulla strada, dopo le riunioni; anche da loro ho sentito usare con disinvoltura parole per me indicibili: trapianto, tracheotomia, morte. Pensavo di rimanere fulminata mentre le sentivo pronunciare, ma vedevo che chi aveva vissuto quelle esperienze o le stava vivendo, sapeva farsele uscire dalla bocca, poteva descriverle, poteva sopportarle, dimostrandomi così di essere sopravvissuto, facendomi **CAPIRE** che era possibile sopravvivere anche a tutto quello. Inoltre, **HO CAPITO** che quei genitori avevano voglia di raccontare le loro storie e in questo modo offrivano e cercavano aiuto. Insieme agli altri.

E così sono uscita da una solitudine sorda. È stato un progressivo sollievo. Ho accettato con gioia mia figlia. L'ho finalmente vista.

Sono trascorsi trent'anni e lei ora ha una piccolissima bimba stupenda.

Abbiamo vissuto molti anni con la malattia. Ma nella vita, bellissima vita.

Dopo tanto tempo, ormai conosco molte persone appartenenti al mondo della fibrosi cistica, conosco i loro nomi e soprattutto la loro vita, il loro convivere con la malattia.

Finalmente **HO CAPITO** che tutto quello che potrà ancora succedere, sarà affrontabile e dicibile.

Inoltre, non ho più paura di avere paura e quando necessario, se possibile, cerco qualcuno che possa aiutarmi a sbrogliarla; **HO CAPITO** infatti, che non devo permettere alla paura di obnubilarmi e di prevalere sulla vita vera.

VOLONTARIO FC

Essere colpita dall'atteggiamento dei volontari
 Capire di condividere la stessa esperienza
 Osservare gli altri per capirli
 Non capire il controllo emotivo degli altri genitori
 Rispecchiarsi nell'esperienza degli altri
 Iniziare a capire il proprio terrore
 Scoprire dove si nasconde il terrore
 Accettare un coinvolgimento attivo in associazione
 Ascoltare i racconti degli altri genitori
 Capire che è possibile sopravvivere al dolore
 Raccontare la propria storia per dare e chiedere aiuto
 Uscire dalla solitudine
 Vedere la figlia e non la malattia
 Accettare con gioia la figlia
 Vivere con la malattia ma nella vita
 Capire che il futuro sarà affrontabile e dicibile
 Non aver paura di avere paura
 Cercare aiuto
 Non permettere alla paura di prevalere sulla vita vera

2. ANALISI BIOETICA DELLE STORIE

2.1 Riflessioni scaturite dalle narrazioni

MEDICO FC

Sullo sfondo di questa narrazione troneggia una domanda, quella di Margherita: "Posso andare a casa domani?". È un quesito diverso da quello che un curante, concentrato sulla malattia, potrebbe aspettarsi; è un quesito importante, soggettivamente significativo per lei, concentrata sulla Vita, la sua.

Occorre subito un intervento per sintonizzarsi, perché **CAPIRE** non è immediato. Le parole usate dalla dottoressa quasi ci stupiscono, non ci aspetteremmo infatti una mancanza di intesa ("intendersi"); il clima descritto appare positivo, di dialogo, di apertura, eppure a quanto pare questo non basta per comprendere. I fatti che seguono risultano più eloquenti delle parole: il curante deve quindi imparare a decodificare i molteplici linguaggi con cui il mondo del suo paziente di volta in volta gli si presenta, ma deve altresì provare a farlo entrare in sé, diventandone il contenitore (v. il latino *capere*), ancor prima di essere riuscito a "tradurlo".

Richiamiamo l'attenzione sulla lettura che Bortoluzzi fa del proprio non capire: "mi ancoravo alle (in)certezze terapeutiche". Il verbo "ancorarsi" ci rimanda ad un'idea di fissità (non sempre positiva) e si contrappone all'impeto del verbo incenerire. Sono le certezze non funzionali che si disintegrano, grazie all'ascolto delle energie vitali che provengono, sorprendentemente, dal contesto di malattia, in cui, a quanto pare, la FC non ha monopolizzato la vita.

In questa narrazione vi sono significative contrapposizioni di immagini: Margherita rientra in ospedale, dopo una breve dimissione, con occhi sfavillanti (e non grigio cenere) e con una piccola ancora tatuata sulla mano. Quest'ancora per lei probabilmente è l'immagine del suo voler restare attaccata alla vita, sentendo proprio sulla pelle il peso della precarietà e il dolore della fugacità del tempo che le scappa come sabbia tra le dita.

La "sensibilità e maturità emotiva" di Margherita è, secondo il suo curante, il mezzo con cui lei riesce a **CAPIRE** i pensieri e le emozioni dei medici. Visto che "ogni malato sente necessario qualcosa di diverso" (e perfino lo stesso malato di momento in momento), il **CAPIRE** sembra poter scaturire dall'onestà emotiva del curante: essa contiene le sue paure e al tempo stesso la speranza, l'energia per guardare oltre il limite della malattia, insieme a colui che quel limite lo guarda e lo sente dall'interno.

Come ben sintetizza la dottoressa, "CAPIRSI perfettamente e NON CAPIRSI sono gli estremi di un'infinita declinazione di messaggi e scambi tra due anime che si toccano". Proprio dal toccare passano le mille strade che portano a **CAPIRE**, come ben sa la pedagogia da lungo tempo; oggi, in tempi di Covid, questa verità è ampiamente condivisa, vista la diffusa deprivazione sensoriale che caratterizza molti contesti di vita e di cura.

Il curante che nel tempo ha cercato di acquisire la competenza del "toccare" i suoi pazienti e i loro familiari, può riuscire a **CAPIRE** l'altro anche quando inserito in contesti che non facilitano la relazione; prova ne è che l'"asettica

dimensione delle macchine e dei farmaci” non impedisce al nostro curante di percepire un cavallo in corsa oltre il corpo immobile di Margherita.

Quando il curante fa spazio dentro di sé per contenere l'altro, ecco che inaspettatamente il contenuto diventa a sua volta contenitore: è vero, non ci sono ruoli fissi, il curante per primo ha bisogno di fare questa esperienza, di sentirsi a sua volta “contenuto” e CAPITO. È come una catena di trasmissione: il viaggio prosegue, per poter di nuovo esercitare con altri l'arte della comprensione.

Il messaggio finale che ci viene dalla narrazione è quello del custodire questo patrimonio: non si tratta semplicemente di ricordare i propri pazienti e la loro storia, ma di custodire la loro memoria in un contenitore speciale che progressivamente si allarga e, di conseguenza, aumenta la “capacità” di contenimento dell'altro. Questo è CAPIRE.

Fisioterapista

Leggendo la narrazione dell'intervento fisioterapico, ho avuto come l'impressione di essere realmente lì, “in mezzo” al curante e al curato, di avere avuto il privilegio di osservare, momento per momento, ciò che stava avvenendo. In realtà, se fossi stata lì, io NON AVREI CAPITO assolutamente niente! Ad una prima lettura di questo contributo, sono riuscita a cogliere solo una particolareggiata narrazione del “curare”, ma solo successivamente sono riuscita a percepire che le parole in realtà mi accompagnavano oltre, verso la dimensione più profonda e complessa del “prendersi cura”. Questa narrazione mette efficacemente in risalto il difficile dialogo tra le mani e la mente del fisioterapista, finalizzato appunto al CAPIRE come risolvere il problema del momento: mani e mente appaiono entrambe in affanno nel cercare una strada, un'apertura per “entrare nel” dolore dell'altro. Così esse si alleano in un'avventura che comporta l'uscita da usuali e consolidati percorsi, al fine di compiere un viaggio verso il CAPIRE, sotto la guida sapiente, per quanto non del tutto consapevole, del paziente: l'equipaggiamento fondamentale è l'ascolto del suo dolore. Mi sono così venuti in mente i versi della poetessa Chandra Livia Candiani (in Candiani C.L., *Fatti vivo*, Einaudi 2017):

*Il dolore degli altri
non mi sta in mano
e nemmeno in gola
più che altro sta nel petto
nella sua memoria
luogo schivo
che fa stazione
che scartavetra le fughe.*

Nel nostro caso, invece, il curante è riuscito proprio a “tenere in mano” il dolore dell'altro, per liberarlo, per farlo volare, come lui stesso scrive usando metaforicamente il linguaggio del Judo. E la vittoria non è certamente da attribuire solo ai suoi arti, così come è possibile CAPIRE che i *Prigioni* di Michelangelo non trovano la loro libertà solo grazie alle mani dell'artista.

Paziente

La narrazione di Daniela rappresenta un po' il fulcro di questa rubrica, è il punto di vista imprescindibile che ogni lettore dovrebbe assumere: intorno alla persona con FC si intrecciano relazioni di senso e di cura, a vari livelli. Il bisogno di CAPIRE affiora con forza senza aspettare la maturità, precede di gran lunga la data che fa di una persona un soggetto “in grado di intendere e di volere” (18 anni), al punto da poter firmare in autonomia perfino un modulo di “consenso informato” alle cure! Come ben sanno i pediatri e ormai anche i giuristi, non è possibile prendersi realmente cura di un minore senza valorizzare (tener conto) il suo diritto all'assenso/dissenso, soprattutto tutelando il suo diritto ad un'informazione adeguata.

Intorno al CAPIRE ruotano e convergono l'Arte medica, il Diritto, l'Etica e la relazione di cura che vede coinvolte molteplici figure intorno al paziente. Se chi è deputato ad informare viene meno al suo complesso dovere, il paziente non solo non vedrà soddisfatto un suo diritto, ma riceverà un danno: in un contesto di solitudine, attingerà da fonti informative senza metodo e senza mediazioni, recupererà dati, nomi senza filtri interpretativi ed entrerà in una “selva oscura” da cui non è scontato uscire sotto la guida amica di un provvidenziale Virgilio.

La nostra Daniela ha dovuto attendere molti anni prima di “tornare a riveder le stelle”, in un contesto di verità e non certo di illusioni. Conoscere non equivale ad avere buone notizie e neppure ad avere in mano semplicemente dei dati o statistiche, dove l'individuo, con tutto il suo mondo particolare, sparisce o viene accantonato in un limbo di non vita. Questo tipo di informazione non si limita a non aiutare, a non illuminare, ma può essere addirittura dannosa, terrorizzando, bloccando un percorso su cui occorre, invece, essere accompagnati.

Da questa narrazione emerge con forza che il CAPIRE è un processo e non una folgorazione, è un percorso individuale ma non di solitudine. Il fuoco brucia, si sa, eppure esso è fondamentale per la vita degli uomini, al punto che, come narra il mito, Prometeo lo rubò agli dei, dando inizio così all'era della Tecnologia. Non ha senso rinunciare al fuoco o spegnerlo per proteggersi dai rischi, basta non toccarlo “a mani nude”.

Oggi non è poi così difficile trovare informazioni, internet è ormai alla portata di molti fin dall'infanzia; proprio per questo alla scuola (e alle famiglie) è richiesto di accompagnare i bambini e gli adolescenti in un percorso finalizzato all'acquisizione della competenza di “Cittadinanza digitale”. Non è negando che si protegge, ma responsabilizzando, ricordandoci che abbiamo a che fare con soggetti di tutela e non semplicemente con oggetti da tutelare.

Daniela, come tutti coloro che fanno esperienza di malattia, ha avuto bisogno non semplicemente di informazioni, ma di persone (familiari, amici, professionisti della cura) in grado di aiutarla a DIALOGARE con la Vita (di cui anche la malattia fa



parte); da questo dialogo, da alimentare ogni giorno, scaturisce il CAPIRE e di conseguenza anche la scoperta/costruzione della propria identità, ben al di là di quella di persona malata.

Familiari ed amica

Anche intorno alla storia di Daniela si intesse un mondo di relazioni significative, delle quali le narrazioni delle due sorelle e dell'amica Elena ci offrono alcuni interessanti e coinvolgenti spaccati. Anche il lettore può fare esperienza del fatto che per CAPIRE esiste una via maestra: il coinvolgimento. Esso permette senza dubbio di dilatare sé stessi e rende quindi più "capienti" le persone che accettano di lasciarsi coinvolgere. Aprire la porta alla vita di un'altra persona, vuol dire non poter più scegliere tra cosa accogliere e cosa respingere. È forse naturale per delle sorelle CAPIRE e accettare di far parte di quella rivoluzione copernicana che trasforma la sorella malata in un sole intorno a cui ogni altro soggetto della famiglia deve girare? Non tutte le relazioni fraterne sono rese intense e gratificanti dal DNA e comunque non è la genetica che aiuta a capire ciò che oggettivamente è di difficile comprensione e accettazione. Da queste narrazioni emotivamente intense e al contempo piacevoli, a mio parere emerge un dato significativo: Daniela è la vera artefice del CAPIRE degli altri, può fare da guida solo perché lei stessa si è messa in viaggio. Chi è coinvolto emotivamente non può accontentarsi di una comprensione razionale e nello stesso tempo ha bisogno di informazioni che aiutino a compiere i passi successivi: essere parte attiva della vita della sorella e dell'amica, sentirsi responsabili, sperimentare la paura scegliendo di stare dalla parte della vita, e infine, cosa fondamentale, credere nell'autonomia del "soggetto fragile". Quest'ultimo credo sia il culmine del processo del CAPIRE, la vetta che non rappresenta l'arrivo ma la partenza: da qui si può iniziare insieme la vera scalata e il viaggio più difficile, quello dalla mente al cuore. Ognuno ha il proprio percorso da fare, ma è possibile congiungere le mani, gli sguardi e il respiro, per offrirlo agli altri quando a loro viene meno. Chi può essere maestro in tutto questo, se non chi ha sperimentato sulla propria pelle che respirare è vita? I polmoni si dilatano per diventare capienti, per accogliere l'aria e consentire così un processo vitale fatto di molteplici atti e non solo di aria che entra. Chi è in relazione con Daniela ha imparato ad entrare e ad uscire sia da sé stesso che da lei. Capire è come respirare e per questo è Vita.

Volontaria FC

"Irronpevo a testa bassa nell'androne dell'ospedale... E così sono uscita da una solitudine sorda. È stato un progressivo sollievo. Ho accettato con gioia mia figlia. L'ho finalmente vista": ecco l'immagine di una trasformazione, di due tappe fondamentali di un faticoso viaggio. Il NON CAPIRE può essere raffigurato da quel camminare "a testa bassa" con cui inizia la narrazione e il CAPIRE può essere associato alle parole finali "l'ho finalmente vista". Cosa differenzia le due scene? Sicuramente la direzione dello sguardo: non più un ripiegamento su sé stessi e il proprio dolore, sotto il peso di un macigno che impedisce la conoscenza, la relazione e il respiro/vita, ma un alzare la testa, condizione necessaria per consentire allo sguardo di incontrare il volto dell'altro, degli altri. Nella narrazione, in realtà, viene descritta anche una terza tappa: guardare nuovamente dentro sé stessi (non più solo il proprio "ombelico"), dopo aver guardato fuori di sé e in alto, oltre sé.

Tra la prima tappa e la terza c'è un processo di comprensione importantissimo: "**HO CAPITO** infatti, che non devo permettere alla paura di obnubilarmi e di prevalere sulla vita vera. **HO CAPITO** che tutto quello che potrà ancora succedere, sarà affrontabile e dicibile". Cosa ha permesso questo cambiamento, cosa ha illuminato il percorso? Sicuramente l'uscire da sé stessi, l'ascolto dell'altro, il confronto e la condivisione con chi è in grado di sintonizzarsi sul tuo stesso dolore, ma è anche capace di traghettarti nella speranza. L'altro non ha da rivelarti formule magiche, ha solo la forza della testimonianza, che a quanto pare è convincente più di mille parole. Come un bambino impara a parlare ascoltando e osservando chi si mette in relazione con lui, così in questa realtà di condivisione descritta nella narrazione, un genitore ha imparato a pronunciare parole che pensava indicibili.

L'esperienza del volontariato innesca quasi sempre un meccanismo virtuoso dove il "dare" e il "ricevere" non hanno un'unica direzione, ma nel caso in cui, come in ambito FC, il volontario sia coinvolto in prima persona nella causa per cui ha deciso di dedicare tempo ed energie, può accadere qualcosa di veramente grande: ci si ritrova a CAPIRE anche l'incomprensibile, e non importa se non saremo sempre in grado di spiegarlo a parole, basterà la propria testimonianza.

2.2 Conclusione

Al termine di questo percorso narrativo e di analisi del verbo CAPIRE, dopo aver specificato nell'*Introduzione* la sua etimologia ("far star dentro"), ci auguriamo che anche il lettore sia riuscito ad essere "capiente", al fine di poter a sua volta prescrivere o assumere questo potente "farmaco", di cui gli autori delle narrazioni ci hanno rivelato i principi attivi, rinunciando eticamente al brevetto:

- *Osservare gli altri*
- *Ascoltare la paura dei pazienti*
- *Ascoltare la propria paura*
- *Essere emotivamente onesti*
- *Accogliere il vero dolore*
- *Imparare a credere nell'autonomia delle persone di cui ci si prende cura*
- *Non aver paura di avere paura*
- *Cercare aiuto*
- *Parlare apertamente di morte (effetto: rispetto della propria dignità e accettazione della vita);*

- *Affrontare le cose insieme, chiamandole col loro nome;*
- *Cambiare prospettiva: dal “Perché a me?” all’“Ok, a me”;*
- *Smettere di escludere la morte dalla propria mente e da quella degli altri*
- *Occuparsi della vita e non della morte (non per esorcizzare quest’ultima, ma per gustare la prima).*

Volete CAPIRE di persona i benefici e i rischi di questo farmaco? Non vi resta che sperimentarlo, entrando in un protocollo sperimentale che ormai è in fase avanzata, avendo iniziato la fase I molti secoli fa. L’uomo da sempre cerca di CAPIRE, soprattutto sé stesso, per poter riuscire a vivere nella finitezza e nel limite. Forse queste parole del protagonista del monologo teatrale *Novecento* di Baricco, possono essere un’efficace sintesi di ciò che molti di noi, a contatto con l’esperienza di malattia, hanno in qualche istante capito: *“Ora tu pensa: un pianoforte. I tasti iniziano. I tasti finiscono. Tu sai che sono 88, su questo nessuno può fregarti. Non sono infiniti, loro. Tu sei infinito, e dentro quei tasti, infinita è la musica che puoi suonare. Loro sono 88, tu sei infinito. Questo a me piace. Questo lo si può vivere”.*

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

PICNIC NARRATIVO

ASCOLTARE:

Franz Schubert, *Trio No.2, op. 100, D. 929 Andante con moto*
Che sia benedetta di Fiorella Mannoia, 2017

LEGGERE:

Zavoli S., *Il dolore inutile. La pena in più del malato*, Garzanti, 2005
Candiani C.L., *Fatti vivo*, Einaudi 2017

Pirandello L., *Uno Nessuno e centomila*, 1926

[https://www.liberliber.it/mediateca/libri/p/pirandello/uno_nessuno_e_centomila/pdf/pirandello_uno_nessuno_e_centomila/pdf/pirandello_uno_nessuno_e_centomila.pdf](https://www.liberliber.it/mediateca/libri/p/pirandello/uno_nessuno_e_centomila/pdf/pirandello_uno_nessuno_e_centomila/pdf/pirandello_uno_nessuno_e_centomila/pdf/pirandello_uno_nessuno_e_centomila.pdf)

Baricco A., *Novecento*, Feltrinelli, 1994

GUARDARE:

Verso Ovest, un soffio nuovo (film testimonianza sulla FC), 2010

L’attimo fuggente, 1989

Patch Adams, 1998

NARRAZIONE E MEDICINA

a cura di: S. Dioni



LA FIBROSI CISTICA: UN'ACROBAZIA SUL FILO DELLA VITA

Narrate, uomini, la vostra storia
Alberto Savinio

In fibrosi cistica le compromissioni a carico dell'apparato respiratorio costituiscono di solito il focus principale del trattamento, nonché la maggiore causa di morbilità e mortalità. Tuttavia occorre ricordare la natura multisistemica di questa patologia, che necessita di un complesso processo di presa in carico multidisciplinare e di trattamento. Anche il buon funzionamento dell'apparato gastrointestinale può risultare compromesso e una percentuale di pazienti presenta un'insufficienza pancreatica che richiede l'assunzione quotidiana di enzimi supplementari e talvolta il rispetto di un regime alimentare personalizzato.

I sintomi gastrointestinali si presentano nella maggioranza dei casi come gonfiori, flatulenza, dolore addominale e gorgoglii e con l'aumento dell'aspettativa media di vita tali sintomi, che in passato potevano ricevere minore attenzione, esercitano in realtà un impatto considerevole sulla qualità di vita dei pazienti che ne lamentano la presenza. Per questo motivo sarebbe auspicabile che la comunità scientifica FC possa favorire un'indagine sulla prevalenza di tali problematiche insieme ad una valutazione dei migliori approcci clinici per garantire sollievo ai pazienti coinvolti.

Alice è una paziente di 38 anni seguita dalla nascita dal Centro di Fibrosi Cistica e affetta da patologia polmonare severa (genotipo F508del/F508del) e compromissioni croniche di tipo gastrointestinale. È stata trattata con farmaco modulatore (Lumacaftor/Ivacaftor) con un'iniziale buona risposta, trattamento sospeso dopo due anni per comparsa di effetti collaterali e riduzione della risposta clinica. La paziente è anche affetta da diabete insulino-dipendente e da severe complicazioni gastrointestinali (insufficienza pancreatica, ernia iatale, esofagopatia iperemica e frequente addominalgia).

Quali sono state le maggiori difficoltà incontrate nel suo percorso di malattia?

Non so se sono mai riuscita ad accettare pienamente la mia malattia e lo capisco dal fatto che non riesco a parlarne davvero con tranquillità alle persone. Ho sempre questa idea che per quanto io mi sforzi a spiegare agli altri di cosa si tratta difficilmente chi non vive la mia stessa situazione può capire cosa significhi convivere con la fibrosi cistica e con tutto ciò che di secondario affligge noi malati, nel mio caso il diabete e i problemi intestinali.

Nel tempo in realtà ho avuto anche esperienze positive, di comprensione e supporto, ma talvolta appunto qualche difficoltà, in particolare a scuola e poi sul lavoro.

Quando mi capitava di dovermi assentare per un ricovero, un controllo o semplicemente perché non stavo bene vedevo a volte espressioni contrariate, è anche capitato che mi venisse proprio chiesto se fosse davvero indispensabile che mi assentassi. Sul lavoro ci sono state anche occasioni in cui mi sono vista esclusa da alcune attività, sempre con motivazioni (che io sentivo come giudicanti) legate alla precarietà del mio stato di salute e all'eccesso di assenze.

In passato, in occasione di alcune mie esperienze sentimentali, sentivo che le famiglie non riuscivano a capire i miei problemi, ad esempio se non riuscivo a camminare al passo degli altri senza restare letteralmente senza fiato o quando rimanevo immobilizzata dal mal di stomaco.

Da una parte forse c'era la mia fatica a spiegarmi, dall'altra non sempre sentivo una reale empatia, come quella volta che sono stata lasciata da un fidanzato perché non avrebbe voluto ritrovarsi costretto a farmi da infermiere a vita.

Quale evento o quale situazione le hanno provocato o le provocano tutt'ora maggiormente stress e paura?

Ad oggi direi quando vedo per la strada qualcuno con lo stroller per l'ossigeno. È un'immagine che non riesco a mandar giù, mi angoscia l'idea di correre un rischio concreto di arrivare anch'io ad averne bisogno.

Di solito descrivo la mia esperienza di malattia paragonandola a quella di un acrobata che cammina su un filo e deve fare un grosso sforzo e molta attenzione per non cadere da una parte o dall'altra. La fibrosi cistica può buttarti giù da un momento all'altro, i valori improvvisamente e inspiegabilmente si abbassano, perdi velocemente peso, è una vita passata con l'attenzione sempre altissima per non cadere, anche se poi nel tempo si impara a tollerare meglio l'oscillazione tra alti e bassi. Personalmente cerco sempre di far tesoro dell'esperienza che faccio nei periodi più difficili per apprezzare davvero i periodi in cui le cose vanno meglio.

Chi l'ha supportata e aiutata durante i ricoveri in ospedale e in che modo?

Da ragazzina e poi adolescente mi ha spesso aiutato la presenza delle maestre nel reparto di pediatria, una risorsa che ritengo molto preziosa per i più piccoli e i ragazzi, in particolare ho un ricordo molto bello della maestra Marzia che tutt'oggi è una persona molto presente nella mia vita e che continua ad aiutarmi.

Per me è stata utile anche la presenza dello psicologo, mi è sempre servito poter esprimere e confidare ad un professionista le diverse difficoltà, emotive o relazionali, che ho incontrato nelle varie fasi della mia vita.

Qual'è il ricordo più bello legato all'esperienza di malattia? E il più brutto?

Se penso ad un momento specifico forse il ricordo più brutto è legato a quando ho avuto il primo, grave blocco intestinale a 17 anni e sono stata ricoverata per un po' di tempo.

La situazione non si risolveva in alcun modo e i medici stavano valutando se operarmi di nuovo; in quel caso sarebbe stato il secondo intervento dopo quello che avevo subito appena nata per l'asportazione del meconio.

Mi sono rimasti molto impressi il volto preoccupato e disorientato dei medici e la mia fatica nel dover sopportare il sondino nasogastrico per un così lungo periodo.

In generale, l'esperienza più dolorosa è stata la scomparsa, negli ultimi anni, di tanti cari amici. Non poterli più sentire, passare il tempo insieme, sapere come stanno, essere un appoggio per loro e poter contare sul loro appoggio, mi addolora sempre moltissimo.

Anche i ricordi più belli hanno a che fare con gli amici conosciuti per il fatto di avere in comune questa malattia; momenti durante i ricoveri di grande tenerezza, intimità e divertimento, ci si raccontavano le proprie paure ma anche le esperienze di ragazzi come tutti gli altri.

Sono consapevole di aver affrontato con più coraggio momenti difficili proprio perché potevo contare sulla vicinanza di persone per me molto significative.

Certe amicizie possono davvero essere considerate il risvolto positivo, per quanto possa sembrare paradossale, dell'avere questa malattia.

Più nello specifico, ho un ricordo felice di quando otto anni fa avevo raggiunto i miei migliori valori di sempre ed ero arrivata ad avere 4.11 di fvc. Quando il social Facebook mi ripropone questo ricordo rivivo quanto fossi stata su di giri per questo risultato, era un periodo in cui riuscivo a dedicarmi con passione e costanza allo sport e i risultati erano arrivati, eccome.

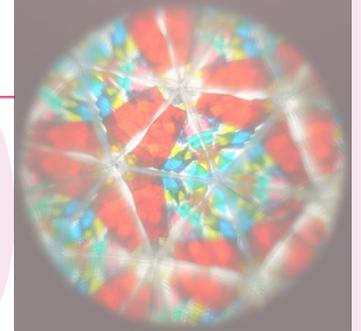
Come immagina il suo futuro? Cosa le dà speranza?

Ammetto di contare molto sull'opportunità di poter iniziare la cura con il nuovo farmaco Trikafta e magari chissà, poter tornare ai miei valori spirometrici di una volta. Ho ancora nel cassetto alcuni sogni che vorrei realizzare, ad esempio poter partecipare ad una importante gara ciclistica, passione che condivido con il compagno. Non rinuncio all'idea di poter raggiungere quell'importante traguardo insieme.

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

Riferimenti bibliografici:

- Hayee B.H., Watson K-L., Campbell S. et al. A high prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in adults with cystic fibrosis is detected using tools already validated in others Gi disorders. *United European Gastroenterology J.* 2019; 7:881-8
- Smith S., Rowbotham N., Davies G., et al. How can we relieve gastrointestinal symptoms in people with cystic fibrosis? An international qualitative survey. *BMJ Open Res* 2020; 7:e000614



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

THE CF-SPUTUM INDUCTION TRIAL (CF-SPIT) TO ASSESS LOWER AIRWAY BACTERIAL SAMPLING IN YOUNG CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS: A PROSPECTIVE INTERNALLY CONTROLLED INTERVENTIONAL TRIAL

Ronchetti K, Tame J-D, Paisey C, Thia LP, Doull I, Howe R, Mahenthalingam E, Forton JT

Lancet Respir Med 2018; 6:461-471 (doi: 10.1016/S2213-2600(18)30171-1)

RIASSUNTO

Gli standard di cura per la FC raccomandano di eseguire regolarmente il Cough Swab (CS) per la sorveglianza batterica nei bambini che non sono in grado di espettorare. Tuttavia è noto che l'esame colturale del CS non ha gli stessi standard di qualità dei campioni prelevati dalle vie aeree inferiori durante il lavaggio broncoalveolare (BAL), che è considerato il gold standard per il campionamento microbiologico delle vie aeree inferiori. Il BAL è generalmente riservato ai bambini con FC che non hanno risposto a un trattamento antibiotico appropriato o empirico e nei quali le colture orofaringee non sono sufficienti a spiegare la persistenza dei sintomi. Il compartimento delle vie aeree intratoraciche non viene campionato di routine perché bypassato anche dal BAL stesso. L'induzione di espettorato (EI) è un approccio sicuro per ottenere dei campioni delle vie aeree inferiori in pazienti che non sono in grado di espettorare. Gli autori hanno quindi pensato di paragonare l'analisi microbiologica derivante dall'EI rispetto al CS e al BAL a singolo lobo, al BAL a due lobi (gold standard) e anche al BAL completo a sei lobi.

Lo studio era monocentrico interventistico prospettico controllato condotto presso il Children's Hospital for Wales (Cardiff, Regno Unito). La popolazione studiata, reclutata dal 23/1/2012 al 04/07/2017) era rappresentata da 124 bambini con FC di età compresa tra 6 mesi e 18 anni; le procedure sono state 200 di EI. I bambini in trattamento con antibiotici al momento del campionamento sono stati esclusi, per massimizzare le possibilità di successo della coltura batterica.

Lo studio è stato strutturato in due fasi, ciascuna progettata per testare diverse ipotesi. Nella fase 1, l'EI è stato confrontato con il CS quale metodo di diagnosi microbiologica. I bambini sono stati reclutati per questa fase dello studio durante la valutazione routinaria ambulatoriale, o durante un ricovero prima di iniziare terapia antibiotica. Nella fase 2, l'EI come intervento diagnostico è stato confrontato con il BAL.

Risultati fase 1 - Solo l'11% dei bambini era in grado di espettorare spontaneamente senza la procedura di induzione dell'espettorato. Il 44% ha espettorato durante la procedura di EI senza richiedere l'aspirazione successiva delle secrezioni orofaringee. Se analizzata per gruppo di età, l'induzione dell'espettorato ha avuto lo stesso successo nei bambini di età inferiore a 6 anni (62 [86%] su 72) che in quelli di età pari o superiore a 6 anni (105 [82%] su 128). L'età come variabile continua non ha influenzato il successo della procedura di induzione dell'espettorato ($p = 0,55$).

Dei 167 campioni appaiati (EI e CS), 63 (38%) colture da EI erano positive per patogeni rispetto alle 24 (14%) da CS ($p < 0,0001$). Nell'analisi dei sottogruppi per età, nei bambini di età inferiore ai 6 anni, il 29% dei 62 campioni da EI erano positivi rispetto a 8 (13%) dei 62 CS ($p = 0,021$). Nei bambini di età pari o superiore a 6 anni, 45 (43%) dei 105 campioni di EI erano positivi rispetto a 16 (15%) dei 105 CS ($p < 0,0001$). L'EI rispetto al CS è risultato positivo per patogeni in percentuale maggiore

sia nei bambini sintomatici (42% vs 15%; $p < 0.0001$) che nei bambini asintomatici (30% vs 14%; $p = 0,049$). Da tutti i campioni analizzati (167 coppie EI e CS) sono stati isolati 86 batteri. 79 (92%) sono stati isolati su campioni di EI e 27 (31%) sono stati isolati da CS ($p < 0.0001$; figura 1A).

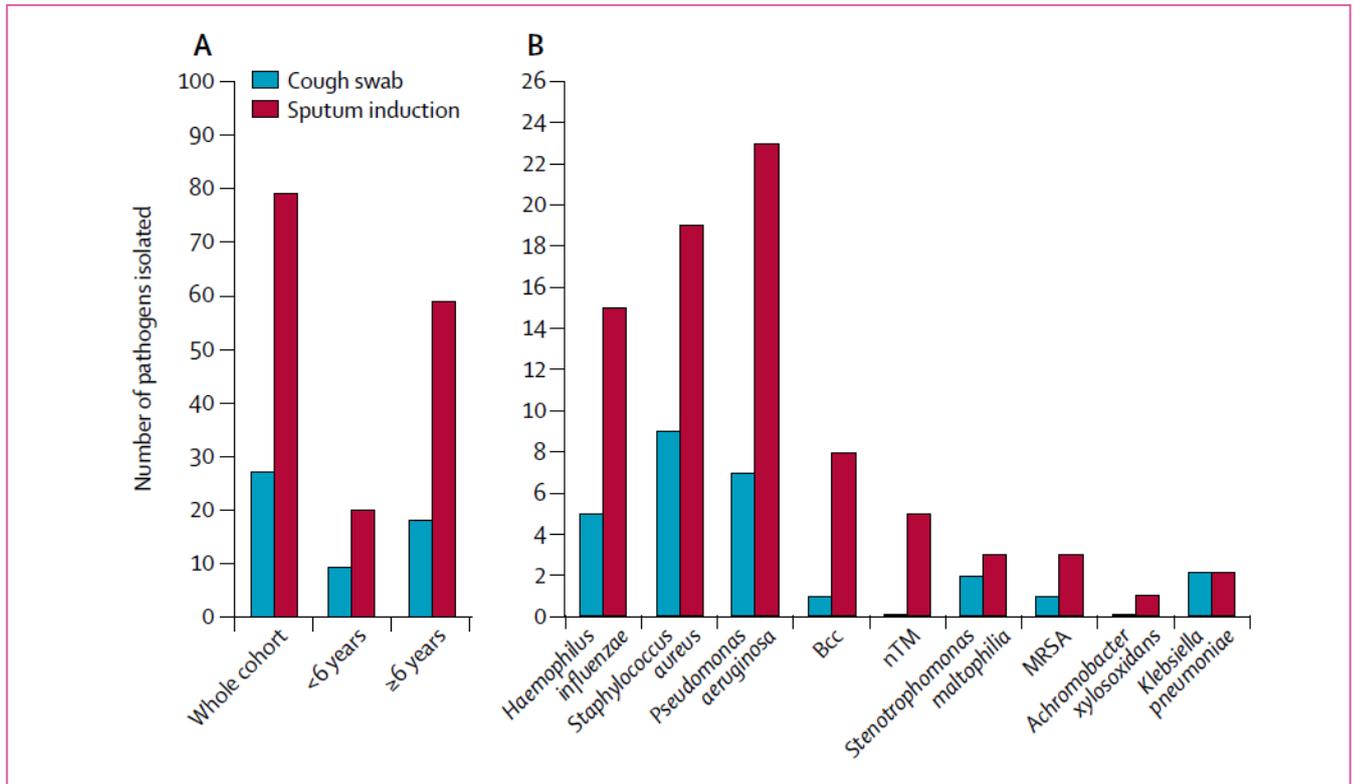


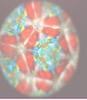
Figura 1: Numero di batteri identificati all'esame colturale del CS e dell'EI in 167 campioni appaiati. A: numero totale di patogeni nell'intera coorte ($n = 167$) e nei sottogruppi di bambini di età inferiore a 6 anni ($n = 62$) e quelli di età pari o superiore a 6 anni ($n = 105$). B: numero di patogeni isolati nell'intera coorte ($n = 167$). Bcc = *Burkholderia cepacia complex*. MRSA = *Staphylococcus aureus meticillino resistente*. nTM = micobatteri non tubercolari.

Risultati fase 2 - 41/167 coppie di EI/CS sono state successivamente confrontate con l'esame colturale del BAL. L'EI ha identificato 17 (77%) su 22 dei patogeni presenti al BAL eseguito in un singolo lobo polmonare, 20 (71%) su 28 al BAL eseguito in due lobi e 22 (66%) su 33 del BAL in sei lobi. La sensibilità dell'EI era 0.63, la sensibilità del BAL in due lobi polmonari era 0.59 e la sensibilità del BAL in sei lobi era 0.81. La sensibilità combinata dell'EI e del BAL in due lobi era 0.93.

In conclusione, la procedura di induzione dell'espettorato è stata ben tollerata dalla maggior parte dei pazienti ed è risultata altrettanto efficace in tutte le fasce d'età, in regime ospedaliero o ambulatoriale, in coloro che erano asintomatici o sintomatici e nei bambini con o senza tosse catarrale. L'EI ha permesso di identificare un numero di batteri patogeni quasi tre volte superiore rispetto al CS e questo risultato si è riproposto in misura sostanzialmente simile in tutti i gruppi di età.

Il problema principale che riduce notevolmente la sensibilità di alcune metodiche di campionamento dell'escreato è l'incapacità di raccolta di un campione "profondo", ossia proveniente dalle vie aeree inferiori. Questo è vero per esempio per il CS e per l'aspirato naso faringeo. E per l'EI? Gli autori hanno risposto anche a questa domanda dimostrando che un'ampia percentuale di patogeni identificati con l'EI è stata identificata anche con il BAL, confermando quindi che l'EI campiona efficacemente le vie aeree inferiori.

Quindi, Katherine Ronchetti e colleghi hanno dimostrato che l'EI è superiore al CS come esame di campionamento delle vie aeree inferiori e che può essere utilizzato, in determinate situazioni, quale surrogato del BAL per l'analisi microbiologica.



Cough Swab

Troverete citato più volte nel testo uno strumento per l'analisi microbiologica delle secrezioni respiratorie molto utilizzato nel mondo anglosassone, ossia il "Cough Swab", tradotto letteralmente: tampone della tosse. Differente dal tampone faringeo e dall'aspirato naso faringeo.

Come si esegue? Si chiede al paziente di tossire su un tampone con punta in cotone posizionato posteriormente all'ugola, ma senza toccare il faringe posteriore. Per semplicità, nel testo, verrà abbreviato in "CS".

Procedura di induzione dell'espettorato

L'induzione dell'espettorato è stata eseguita da un fisioterapista specializzato. Sono stati utilizzati 8 mL di soluzione ipertonica di cloruro di sodio al 7% somministrati attraverso un semplice set di nebulizzatori a getto di ossigeno monouso a 5 L/min per 15 min. Durante e dopo la nebulizzazione della soluzione salina sono state eseguite delle manovre di fisioterapia respiratoria per indurre l'espettorazione. Nei bambini che non riuscivano ad espettorare spontaneamente dopo la seduta, sono state aspirate le secrezioni orofaringee utilizzando un catetere di misura 6,8 o 10F.

Nota della Redazione: per questa procedura dell'induzione di espettorato si veda anche Orizzonti FC_2009_3 e per l'aspirato ipofaringeo nei soggetti non espettoranti Orizzonti FC_2009_2.

IL COMMENTO DEL CLINICO

A tutti i lettori è noto che l'aspettativa di vita in FC è migliorata notevolmente negli ultimi 4 decenni. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti muore ancora per insufficienza respiratoria e quindi rallentare la progressione della malattia polmonare è un obiettivo primario della terapia per la FC. L'infezione respiratoria cronica è intervallata da esacerbazioni acute, a seguito delle quali la funzione polmonare non sempre torna ai livelli basali. Si rende quindi necessario un tempestivo e aggressivo approccio terapeutico antibiotico in caso di esacerbazione o di riscontro agli esami colturali delle secrezioni respiratorie di batteri noti per essere causa di danno polmonare progressivo. A questo punto è importante avere a disposizione uno strumento diagnostico che dimostri una sensibilità tale da permettere al clinico eventuali e sempre più specifici provvedimenti terapeutici.

Il follow-up dei pazienti con FC prevede la raccolta delle secrezioni respiratorie per l'analisi microbiologica possibilmente ad ogni visita ambulatoriale. Il che risulta in circa 4/6 colture all'anno. Le colture vengono prodotte tramite la raccolta dell'espettorato per i bambini/ragazzi in grado di espettorare autonomamente e tramite l'aspirato naso faringeo/tampone faringeo per i bambini che non sono invece in grado di espettorare. Per questo ultimo gruppo di pazienti e dopo la lettura dell'articolo che abbiamo riassunto poco fa, è lecito domandarsi se sia questo un metodo di campionamento corretto. Utilizzare l'El può aumentare la sensibilità dell'analisi microbiologica e quindi la *detection rate* dell'esame con cui ogni giorno ci confrontiamo e sulla base del quale prescriviamo terapie antibiotiche estemporanee e croniche, per aerosol, per os o per endovena. È corretto quindi inserire nel protocollo di gestione della riacutizzazione polmonare l'impiego della procedura di espettorazione indotta con soluzione salina ipertonica al fine di indirizzare al meglio la terapia antibiotica. Forse, vista la capacità di tale esame di "raccolgere" un campione di secrezioni provenienti dalle vie aeree profonde e quindi di minimizzare i falsi negativi, sarebbe auspicabile inserirlo nel follow-up anche al di fuori del momento acuto (Tabella 2).

	Cough swab	Sputum induction	Bronchoalveolar lavage sample 1 (RML)	Bronchoalveolar lavage sample 2 (LLi)	Bronchoalveolar lavage sample 3 (RLL, RUL, LLL, LUL)
5	..	<i>H influenzae</i>	<i>H influenzae</i>	<i>H influenzae</i>	..
22*	<i>S aureus</i>	<i>H influenzae</i> ; <i>S aureus</i> ; <i>P aeruginosa</i>	<i>H influenzae</i> ; <i>S aureus</i>	<i>H influenzae</i> ; <i>S aureus</i>	<i>H influenzae</i> ; <i>S aureus</i>
45*	..	<i>B cenocepacia</i>
57	<i>H influenzae</i>	<i>H influenzae</i>	<i>H influenzae</i>
60	..	<i>P aeruginosa</i>
70†	..	<i>A xylosoxidans</i>	..	<i>H influenzae</i>	<i>H influenzae</i> ; <i>A xylosoxidans</i>
73†	..	<i>S aureus</i>	<i>S aureus</i>	<i>S aureus</i>	<i>S aureus</i> ; <i>B multivorans</i>
78	..	<i>P aeruginosa</i> ; <i>B multivorans</i>	<i>P aeruginosa</i>	<i>P aeruginosa</i> ; <i>B multivorans</i>	<i>P aeruginosa</i> ; <i>B multivorans</i>
79	<i>P aeruginosa</i>
80†	..	<i>S aureus</i>	<i>S aureus</i>	<i>S aureus</i>	<i>S aureus</i>
86‡	<i>M abscessus</i>	..
91	<i>S aureus</i> ; <i>S maltophilia</i>	<i>S aureus</i> ; <i>S maltophilia</i>	<i>S aureus</i>	<i>S aureus</i>	<i>S aureus</i> ; <i>S maltophilia</i>
101†	<i>H influenzae</i> ; <i>S aureus</i>	<i>H influenzae</i> ; <i>S aureus</i>	<i>H influenzae</i> ; <i>S aureus</i>
104†	<i>H influenzae</i> ; <i>S aureus</i>	<i>H influenzae</i> ; <i>S aureus</i> ; <i>B multivorans</i>	<i>H influenzae</i> ; <i>S aureus</i> ; <i>B multivorans</i>	<i>H influenzae</i> ; <i>S aureus</i> ; <i>B multivorans</i>	<i>H influenzae</i> ; <i>S aureus</i> ; <i>B multivorans</i>
107	..	<i>B cepacia</i>
108*	..	<i>S aureus</i> ; <i>B multivorans</i>	<i>S aureus</i>	<i>B multivorans</i>	<i>S aureus</i> ; <i>B multivorans</i>
115	MRSA	MRSA	MRSA
121‡	..	<i>S maltophilia</i>	<i>S maltophilia</i>	<i>S maltophilia</i>	<i>S aureus</i> ; <i>S maltophilia</i>
127†	<i>S maltophilia</i>	<i>S maltophilia</i>
134	..	MRSA
174*	<i>P aeruginosa</i>	<i>P aeruginosa</i>	<i>P aeruginosa</i>	<i>P aeruginosa</i>	<i>P aeruginosa</i>
178	<i>P aeruginosa</i>
179	<i>S aureus</i>	<i>S aureus</i>	<i>S aureus</i>	<i>S aureus</i>	<i>S aureus</i>
184	..	<i>H influenzae</i>	..	<i>H influenzae</i>	<i>H influenzae</i>
196	<i>S aureus</i>	<i>S aureus</i>	<i>S aureus</i>
208†	..	<i>M abscessus</i>	<i>M abscessus</i>
209	..	<i>P aeruginosa</i>	<i>P aeruginosa</i>	<i>P aeruginosa</i>	<i>P aeruginosa</i>
212	..	<i>H influenzae</i>	<i>H influenzae</i>	<i>H influenzae</i>	<i>H influenzae</i>

Of the 13 contributions that were negative with all sampling techniques (not shown), two were from patients who were asymptomatic. Of the six patients who contributed twice, one had no pathogens detected in either contributions. RML=right middle lobe. LLI=left lingular. RLL=right lower lobe. RUL=right upper lobe. LLL=left lower lobe. LUL=left upper lobe. MRSA=meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Patients who contributed twice; other contribution was negative. †Patients who were asymptomatic. ‡One patient contributed twice and had different pathogens detected on the repeat procedure.

Table 2: Pathogen isolates from the paired cough swab, sputum induction, and bronchoalveolar samples

Piercarlo Poli, Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica di Brescia
(piercarlo.poli@gmail.com)

IL COMMENTO DEL METODOLOGO

Obiettivo dello studio: Abbastanza ben espresso. Valutare l'utilità dell'induzione dell'espettorato come strumento diagnostico per la rilevazione di patogeni; in concreto si vuole stimare il rendimento, in termini di diagnosi dei patogeni, dell'induzione dell'espettorato rispetto a quella del tampone per la tosse e del lavaggio bronco-alveolare a lobo singolo, e a più lobi (2 e 6).

Disegno dello studio: studio monocentrico interventistico prospettico, non randomizzato, con controllo interno (entro-paziente). Lo studio è stato strutturato in due fasi, ciascuna progettata per testare diverse ipotesi.

Partecipanti: bambini con fibrosi cistica di età compresa tra 6 mesi e 18 anni. Criteri di inclusione: OK

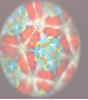
Interventi: si trattava di un confronto entro paziente tra metodi diagnostici: campioni da tampone per la tosse, induzione dell'espettorato e lavaggio bronco-alveolare (BAL) a lobo singolo, a 2 e a 6 lobi.

Nella fase 1, l'induzione dell'espettorato come intervento diagnostico è stata testata contro il tampone per la tosse. Nella fase 2, l'induzione dell'espettorato come intervento diagnostico è stata testata contro il lavaggio bronco-alveolare, in un sottogruppo di pazienti che erano stati reclutati nella fase 1 e che stavano anche partecipando a una broncoscopia e ad un lavaggio bronco-alveolare clinicamente indicati. In particolare, l'induzione dell'espettorato è stata confrontata con il BAL a lobo singolo, il BAL a due lobi e quello a sei lobi. Le procedure sono state bene descritte.

Outcomes: l'outcome primario era la capacità di ognuno dei test di rilevare i patogeni (proporzione di pazienti con uno o più campioni positivi). Dunque il rendimento comparativo del patogeno

- tra l'induzione dell'espettorato e il tampone per la tosse per la fase 1 e
- tra l'induzione dell'espettorato e il lavaggio bronco-alveolare a lobo singolo, bilobare e a sei lobi per la fase 2.

Il set di germi ricercati sembrerebbe adeguato.



Analisi statistica: il calcolo di “n” è stato ben eseguito, con ipotesi sulle coppie di risultati discordanti e tenendo conto dell’analisi per due sottogruppi di età. Metodi statistici robusti, anche se si può ipotizzare qualche problema per la multivariata date le molte variabili considerate (età, presenza di sintomi respiratori, capacità di espettorare spontaneamente prima della procedura e necessità di aspirazione orofaringea durante la procedura).

Risultati: sono stati ben descritti.

Fase 1

124 pazienti, 200 procedure di induzione dell’espettorato. In 167 casi (84%) le procedure hanno avuto successo e la procedura è stata ben tollerata. Dei 167 campioni accoppiati, erano positivi x patogeni: 63 (38%) campioni di induzione dell’espettorato rispetto a 24 (14%) tamponi per la tosse ($p < 0.0001$; odds ratio [OR] 7,5; 95% CI 3 · 19– 17 · 98).

Fase 2

35 pazienti, 41 procedure accoppiate di induzione dell’espettorato e lavaggio bronco-alveolare.

Dei 41 campioni accoppiati, 28 (68%) sono risultati positivi per almeno uno dei campioni simultanei. Sono stati isolati 39 agenti patogeni. 27 (69%) dei 39 patogeni sono stati identificati da induzione dell’espettorato, 22 (56%; $p = 0.092$; OR 3.3, IC 95% 0.91-12.11) da BAL su un lobo singolo, 28 (72%; $p = 1.0$; OR 1.1, 95% CI 0.41–3.15) da BAL su due lobi e 33 (85%; $p = 0.21$; OR 2.2, 95% CI 0.76–6.33) su sei lobi.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

La microbiologia delle infezioni delle vie aeree dei pazienti con Fibrosi Cistica (FC) è stata determinata per molti decenni dall’esame colturale di campioni provenienti dalle vie respiratorie, finalizzato alla ricerca dei microorganismi patogeni che più frequentemente colonizzano il polmone FC (batteri aerobi e anaerobi, micobatteri atipici, lieviti e funghi filamentosi) (Burns et al. 2014). In questi ultimi anni, le indagini microbiologiche di campioni respiratori dei pazienti con FC si sono evolute grazie alle applicazioni di tecnologie di sequenziamento di ultima generazione¹ che ci hanno permesso di comprendere la natura polimicrobica delle infezioni delle vie aeree e di rilevare numerosi agenti patogeni e germi opportunisti non considerati in precedenza (Bevino et al. 2019). La sorveglianza microbiologica nei bambini con fibrosi cistica è fondamentale al fine di individuare precocemente la presenza di microorganismi patogeni in grado di danneggiare il parenchima polmonare. Al fine di indagare la presenza di germi nelle basse vie respiratorie e conoscere la composizione del microbiota polmonare² che abbia un reale significato clinico è essenziale ottenere un campione biologico adeguato. Nei pazienti pediatrici questo non è sempre possibile. La maggior parte dei bambini con FC non è in grado di produrre un campione di espettorato anche se ha una tosse produttiva. Il lavaggio broncoalveolare (BAL) rappresenta la tecnica gold standard per l’ottenimento di un campione biologico rappresentativo delle vie aeree inferiori e viene eseguito nei bambini con FC con sintomi cronici e non rispondenti al trattamento antibiotico (Mc Nally et al. 2018). La broncoscopia con BAL è una procedura invasiva e di solito prevede un’anestesia generale. Al contrario, l’espettorato indotto è un metodo non invasivo che permette di ottenere secrezioni delle vie aeree inferiori da bambini non espettoranti, fornendo una panoramica più accurata della microbiologia delle vie aeree inferiori rispetto al BAL, che campiona solo una parte localizzata del polmone (Blau et al. 2014; Forton et al. 2015).

Nello studio di Ronchetti e colleghi è stato adottato, per la prima volta a nostra conoscenza, un approccio sistematico per indagare e confrontare differenti metodi di prelievo dei campioni respiratori nei bambini con fibrosi cistica (6 mesi-18 anni) e definire la sensibilità dei diversi approcci di campionamento e delle tecniche microbiologiche di indagine nel quantificare e identificare tutti i patogeni presenti nelle basse vie aeree in un dato paziente. Gli autori hanno messo a confronto le metodiche di prelievo mediante tampone faringeo dopo un colpo di tosse (*cough swab*), espettorato indotto (*sputum induction*) e il lavaggio bronco alveolare (BAL) derivante dal lobo medio destro (RML), dal lobo medio sinistro (LLi) e dai restanti quattro lobi: lobo inferiore destro (RLL), lobo superiore destro (RUL), lobo inferiore sinistro (LLL), e lobo superiore sinistro (LUL).

I campioni sono stati esaminati in parallelo mediante tecniche tradizionali, seguendo le *Cystic Fibrosis Trust Guidelines* (2010), e mediante tecniche indipendenti dalla coltura quali la *ribosomal intergenic spacer analysis* (RISA), un metodo di “*fingerprinting*” molecolare delle comunità microbiche (ovvero di individuazione dell’impronta digitale microbica) basato sull’amplificazione PCR di una regione spaziatrice compresa tra i geni codificanti l’rRNA 16S e l’rRNA 23S, denominata regione ITS (*intergenic transcribed spacer*) (Flight et al. 2015). Questa tecnica permette di stimare sia il numero di specie microbiche diverse in un campione che la variabilità esistente all’interno delle specie stesse, data l’elevata eterogeneità della regione ITS sia in lunghezza di coppie di basi che nella sequenza nucleotidica rispetto alle regioni fiancheggianti. Le tecniche microbiologiche basate sull’esame colturale hanno permesso di identificare nei campioni biologici le seguenti specie patogene: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, Micobatteri non tubercolari (*Mycobacterium abscessus*), *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Klebsiella pneumoniae*.

1. Le tecniche di nuova generazione per il sequenziamento del DNA (Next Generation Sequencing – NGS), definite anche con il termine anche *high-throughput sequencing* (sequenziamento ad alta resa), consentono di analizzare simultaneamente sequenze multiple di DNA. La recente diffusione di queste tecnologie ha apportato notevoli sviluppi nello studio del genoma microbico.
2. L’insieme delle comunità microbiche che colonizzano l’habitat polmonare

Nella fase 1 dello studio, gli autori hanno messo a confronto la performance dell'espettorato indotto e del tampone faringeo con tosse. La raccolta delle secrezioni bronchiali mediante la tecnica dell'espettorato indotto ha permesso di rilevare i patogeni FC nel 38% dei campioni biologici esaminati rispetto alla percentuale del 14% ottenuta a seguito del prelievo con tampone faringeo con tosse e di identificare un numero maggiore di specie patogene (92% vs 31% - $p < 0.0001$). Analizzando il sottogruppo di bambini con età inferiore ai 6 anni, l'83% dei patogeni sono stati isolati a seguito di induzione dell'espettorato rispetto al 38% rivelato sui tamponi faringei con tosse ($p = 0.019$). Nei bambini di età pari o superiore a 6 anni, il 95% degli agenti patogeni sono stati isolati dall'espettorato indotto mentre soltanto il 29% su tampone dopo colpo di tosse ($p < 0.0001$).

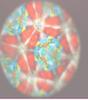
Nella fase 2 dello studio, nel solo gruppo di bambini sintomatici, è stato comparato il profilo microbiologico ottenuto dalla coltura dell'espettorato indotto con quello osservato nei campioni di BAL a singolo lobo, a due lobi e a sei lobi. I risultati ottenuti hanno rivelato che l'espettorato indotto è in grado di rilevare una percentuale di patogeni FC paragonabile a quella ottenuta a seguito dei campioni di BAL a due lobi (69 vs 72%, rispettivamente). Come previsto, il numero di patogeni aumentava progressivamente passando da BAL a lobo singolo (56%), al BAL a due lobi (72%) e a sei lobi (85%). In quest'ultimo campione, sono stati identificati 5 importanti patogeni FC (2 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *Burkholderia cepacia*, 1 *Burkholderia cenocepacia*, 1 MRSA) non rilevati nei campioni di tampone faringeo con tosse.

L'analisi molecolare effettuata sul DNA estratto dagli stessi campioni mediante la metodologia RISA ha permesso di individuare le firme polimicrobiche presenti nei campioni e di rilevare cambiamenti della comunità batterica a seguito delle diverse tipologie di campionamento. Le firme polimicrobiche sono state ottenute in numero maggiore nei campioni di espettorato indotto rispetto ai campioni di tampone faringeo con tosse. Inoltre, i profili RISA ottenuti dall'espettorato indotto sono direttamente correlati con quelli ottenuti dal lavaggio broncoalveolare e si discostano nettamente dalle firme presenti nel tampone faringeo con tosse. I risultati ottenuti suggeriscono che l'espettorato indotto si è rivelato di gran lunga più efficace nel rilevare la microflora delle vie aeree inferiori rispetto al tampone faringeo dopo colpo di tosse. L'analisi di sensibilità del metodo di campionamento rispetto ad un gold standard costituito da tutti i patogeni identificati dall'espettorato indotto e dal lavaggio broncoalveolare a sei lobi ha mostrato che l'espettorato indotto è marginalmente più sensibile rispetto all'attuale gold standard rappresentato dal lavaggio broncoalveolare a due lobi (0,63 vs 0,59), tuttavia meno sensibile rispetto al lavaggio broncoalveolare a sei lobi (0,81). L'approccio combinato di induzione dello sputo e lavaggio bronco-alveolare a sei lobi permette di raggiungere una sensibilità pari a 0,93.

La tecnica RISA fornisce un profilo specifico della comunità microbica, con ciascuna banda corrispondente almeno a un organismo della comunità originale. Nello studio, la tecnica RISA non è stata associata al sequenziamento del 16S rRNA; pertanto non è stato possibile rilevare a quali filotipi dominanti appartenessero le firme molecolari identificate e analizzare in tal modo la struttura della comunità microbica. Una limitazione di questa tecnica può dipendere al fatto che queste sequenze spaziatriche possono essere ripetute più volte in un singolo genoma e le mutazioni che ne modificano la lunghezza non insorgono su tutte allo stesso modo, quindi un singolo organismo può produrre più di un segnale. Dopo RISA PCR, è necessario prestare attenzione all'interpretazione dei profili di ampliconi RISA ITS, poiché questi sono una misura della diversità batterica piuttosto che un mezzo assoluto per identificare patogeni specifici, o mediante PCR specie-specifiche o sequenziamento del gene 16S rRNA. Tuttavia, l'approccio combinato basato sulla coltivazione e sull'indagine molecolare, utilizzato dagli autori nel presente studio, porta a suggerire la tecnica di induzione dell'espettorato come metodica di campionamento più accurata per rilevare i patogeni che colonizzano le basse vie aeree dei bambini sintomatici con FC, efficace in pazienti di tutte le età non in grado di espellere spontaneamente, con una ridotta esposizione ai rischi dell'anestesia generale e un costo significativamente ridotto. Dai dati ottenuti gli autori suggeriscono che l'induzione dell'espettorato e il lavaggio a sei lobi dovrebbero essere eseguiti insieme come nuovo standard di cura per la valutazione completa della microflora patogena delle vie aeree inferiori nei bambini con fibrosi cistica. Gli autori affermano che l'esecuzione dell'espettorato indotto e il conseguente trattamento dei patogeni consentirebbe la riduzione di un numero considerevole di broncoscopie per l'esecuzione dei lavaggi broncoalveolari. L'espettorato indotto è un metodo non invasivo per ottenere secrezioni delle vie aeree inferiori da bambini che non sono spontaneamente produttivi e si è rivelato più efficace del tampone dopo colpo di tosse nell'identificazione dei patogeni FC. Nei pazienti sintomatici, l'induzione dell'espettorato effettuata prima del lavaggio broncoalveolare permette di definire correttamente l'ecosistema delle vie aeree inferiori in quasi due terzi dei pazienti e, se usato di routine, potrebbe ridurre sostanzialmente il numero di broncoscopie richieste.

Per ciò che concerne le analisi di indagine dei patogeni FC, l'applicazione di approcci molecolari indipendenti dalla coltivazione basati sul DNA è ormai parte integrante del progresso della nostra attuale comprensione del microbioma³ FC e clinicamente efficace nella sorveglianza e nel controllo di patogeni altamente trasmissibili (*Françoise and Héry-Arnaud, 2020*). Lo studio, sebbene non sia rivolto alla caratterizzazione del microbioma nei diversi campioni presi in esame, suggerisce una domanda chiara e molto dibattuta nel mondo della ricerca microbica in campo FC, ovvero: ha senso continuare a "pescare" con una lenza grossolana i pesciolini che abboccano per conoscere le specie che abitano il fondo del fiume e soprattutto quelle più dannose? Oppure è più opportuno dirigere la diagnostica microbiologica clinica verso gli approcci ormai sempre più diffusi del "profiling" di comunità batteriche attraverso sequenziamento massivo che ci permette di superare le barriere imposte dalle

3. Con il termine microbioma si intende una caratteristica comunità microbica che occupa un ben definito habitat con distinte proprietà fisico-chimiche. Il microbioma non si riferisce ai soli microorganismi ma abbraccia anche il loro teatro di attività (elementi strutturali microbici, metaboliti microbici, acidi nucleici ed elementi genetici mobili, relic-DNA", ovvero frammenti di DNA extracellulare rilasciati nell'ambiente o in cellule non integre) con la formazione di nicchie ecologiche specifiche. <https://www.microbiomesupport.eu/the-microbiome-re-defined/>. Berg et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 8, 103 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>



correnti tecniche di coltivazione dei microorganismi? Quali sono i *pro* e i *contra* di entrambi gli approcci?

Se abbiamo compreso le impronte molecolari e la tassonomia delle specie microbiche che colonizzano le vie aeree dei pazienti con FC ma non riusciamo a trasferire queste conoscenze ad un piano sperimentale/clinico, ha senso continuare su questo filone? A mio avviso, l'applicazione della sorveglianza basata sul microbioma anche se limitata da molteplici fattori, tra cui la complessa esperienza specialistica di sequenziamento e/o bioinformatica richiesta per l'analisi del gene 16S rRNA, potrà essere attuata a step successivi con un dialogo sempre più stretto tra i virologi e i microbiologi clinici FC che potrebbero utilizzare gli stessi campioni di DNA applicando le analisi molecolari basati sulla PCR prima dell'applicazione di tecniche di sequenziamento massivo per l'analisi del microbioma. Uno schema diagnostico molecolare basato sulla PCR dovrebbe essere ampiamente applicabile negli attuali laboratori di microbiologia FC e può rilevare con precisione e nell'arco di poche ore le specie batteriche dominanti e la riduzione di diversità microbica nei pazienti con grave malattia polmonare, selezionando in tal modo possibili terapie mirate. Complessivamente, utilizzando una metodologia di *profiling* molecolare del microbioma FC i laboratori clinici dovrebbero essere in grado di differenziare rapidamente i campioni di espettorato; identificare i patogeni FC che sono stati persi dalla coltura e/o sono difficili da identificare; segnalare uno stato di "diverso" o "dominato da agenti patogeni" per i campioni di espettorato, per aiutare la comprensione di come selezionare gli antibiotici e gestire le infezioni da CF polimicrobiche. Molti microrganismi non precedentemente identificati nelle vie aeree FC sono stati segnalati da campioni di pazienti mediante PCR e sequenziamento NGS, basti pensare allo *Streptococcus viridans*, *Prevotella* spp., *Veillonella* spp. e altri organismi anaerobici, nessuno dei quali sarebbe stato rilevato utilizzando metodi di coltura diagnostica attualmente raccomandati per campioni respiratori CF. Tali strategie potrebbero anche rivelarsi altamente rilevanti per altre malattie respiratorie, come le bronchiectasie non FC o la broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Annamaria Bevivino, Enea Casaccia Research Center, Roma
(annamaria.bevivino@enea.it)

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Bevivino A, Bacci G, Drevinek P, Nelson MT, Hoffman L, Mengoni A. Deciphering the ecology of cystic fibrosis bacterial communities: towards systems-level integration. *Trends Mol Med.* 2019; 25 (12): 1110-1122. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.07.008>
- Blau H, Linnane B, Carzino R, Tannenbaum EL, Skoric B, Robinson PJ, Robertson C, Ranganathan SC. Induced sputum compared to bronchoalveolar lavage in young, non-expectorating cystic fibrosis children. *J Cyst Fibros.* 2014 Jan;13(1):106-10. doi: 10.1016/j.jcf.2013.05.013.
- Burns JL, Rolain JM. Culture-based diagnostic microbiology in cystic fibrosis: can we simplify the complexity? *J Cyst Fibros.* 2014;13(1):1-9. doi: 10.1016/j.jcf.2013.09.004.
- Flight WG, Smith A, Paisey C, Marchesi JR, Bull MJ, Norville PJ, Mutton KJ, Webb AK, Bright-Thomas RJ, Jones AM, Mahenthiralingam E. Rapid detection of emerging pathogens and loss of microbial diversity associated with severe lung disease in cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2015; 53(7):2022-9. doi: 10.1128/JCM.00432-15.
- Forton J. Induced sputum in young healthy children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2015; 16 (suppl 1): 6–8. doi: 10.1016/j.prrv.2015.07.007.
- Françoise A, Héry-Arnaud G. The microbiome in cystic fibrosis pulmonary disease. *Genes (Basel).* 2020; 11(5):536. Published 2020 May 11. doi:10.3390/genes11050536
- McNally P, O'Rourke J, Fantino E, Chacko A, Pabary R, Turnbull A, Grant T, O'Sullivan N, Wainwright C, Linnane B, Davies JC, Sly PD. Pooling of bronchoalveolar lavage in children with cystic fibrosis does not adversely affect the microbiological yield or sensitivity in detecting pulmonary inflammation. 2018, *J Cyst Fibros* 17(3):391-399. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.10.016>
- The UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group. Laboratory standards for processing microbiological samples from people with cystic fibrosis. 1st edn. London: Cystic Fibrosis Trust, September, 2010. <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/Laboratory%20standards.pdf>

NON-INVASIVE VENTILATION VERSUS OXYGEN THERAPY IN CYSTIC FIBROSIS: A 12-MONTH RANDOMIZED TRIAL

Milross MA, Piper AJ, Dwyer TJ, Wong K, Bell SC, Bye PTP and for the Non-invasive Ventilation in Cystic Fibrosis (NIVCF) Study Group

Respirology 2019; 24:1191-1197 (doi: 10.1111/resp.13604)

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Background: Il primo articolo pubblicato dall'European Respiratory Journal sull'utilizzo della ventilazione non invasiva (NIV) in Fibrosi Cistica (FC) risale al 1991 (Hodson ME, et al. Eur Respir J. 1991 May;4(5):524-7. PMID: 1936222). La NIV fu allora descritta con successo come bridge al trapianto polmonare. Come è giusto che sia, la cura delle malattie croniche amplia gli orizzonti delle terapie intensive dove certe soluzioni terapeutiche nascono (come la NIV) e le cala nella pratica della gestione quotidiana della cronicità. Da qui la necessità di studiare l'efficacia di alcune terapie sul lungo periodo. Così oggi conosciamo la NIV come strumento di fisioterapia respiratoria, di ventilazione notturna a lungo termine o durante l'esercizio fisico. Nell'articolo che a breve analizzeremo sarà affrontato il tema dell'utilizzo della NIV nella ventilazione notturna a lungo termine.

Razionale dello studio: La malattia polmonare severa in FC è nota essere causa di ipercapnia soprattutto durante le fasi del sonno, caratterizzate da una fisiologica riduzione del drive respiratorio. L'aumento che ne consegue della pressione parziale dell'anidride carbonica nel sangue, associata ad ipossia, è indice di insufficienza respiratoria cronica per inadeguata ventilazione alveolare. L'utilizzo della NIV può migliorare la meccanica polmonare aumentando il flusso d'aria e lo scambio di gas e riducendo il lavoro respiratorio.

Metodi: lo studio prospettico, randomizzato, a gruppi paralleli su 29 pazienti adulti con FC (età: 18-50 anni) e documentata, tramite polisomnografia, desaturazione ossiemoglobinica notturna aveva lo scopo principale di determinare se i pazienti trattati con NIV +/- ossigeno (14 pazienti di cui 3 supportati anche con ossigeno) avevano meno probabilità di sviluppare ipercapnia e quindi di avere un beneficio in termini di sopravvivenza (morte o trapianto polmonare), rispetto ai pazienti trattati solo con ossigenoterapia a basso flusso (15 pazienti). Il reclutamento è avvenuto nell'arco di 12 anni (giugno 1998-Aprile 2010). Sono state utilizzate le curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier), costruite misurando il numero di pazienti senza eventi nei 12 mesi di osservazione. Per evento gli autori intendono: i) morte; ii) trapianto polmonare; iii) fallimento della terapia ossia aumento della pressione parziale arteriosa di anidride carbonica (PaCO₂) a valori maggiori di 60 mmHg; iv) aumento della PaCO₂ > 10 mmHg dalla randomizzazione o al passaggio veglia-sonno; v) aumento della TcCO₂ (CO₂ transcutanea) > 10 mmHg al passaggio veglia-sonno o aumento della TcCO₂ > 10 mmHg durante la notte.

Risultati: Dei 29 partecipanti allo studio, 18 hanno completato il periodo di osservazione di 12 mesi senza eventi. La sopravvivenza libera da eventi è stata rispettivamente del 33% (95% IC: 5-58%) e del 46% (95%IC: 10-68%) più alta nel gruppo sperimentale a 3 e 12 mesi rispetto al gruppo di controllo (Tabella 3).

Table 3 Number of participants (%) in each group and risk difference (95% CI) between experimental group (n = 14) and control group (n = 15)

Outcome	Groups						Risk difference between groups		
	3 months		6 months		12 months		3 months	6 months	12 months
	Exp	Con	Exp	Con	Exp	Con	Exp relative to Con	Exp relative to Con	Exp relative to Con
Event-free survival	14 (100)	10 (67)	12 (86)	9 (60)	12 (86)	6 (40)	0.33 (0.05 to 0.58)	0.26 (-0.07 to 0.52)	0.46 (0.10 to 0.68)
Failure (transplant/died) ¹	0 (0)	4 (27)	2 (14)	4 (27)	2 (14)	5 (33)	-0.27 (-0.52 to 0.00)	-0.12 (-0.40 to -0.18)	-0.19 (-0.46 to 0.12)
Failure of therapy ²	0 (0)	1 (7)	0 (0)	2 (13)	0 (0)	4 (27)	-0.07 (-0.30 to 0.16)	-0.13 (-0.38 to 0.10)	-0.27 (-0.52 to 0.00)

¹No participants died whilst enrolled in this study, as participants with worsening respiratory failure were removed from the trial.

²Numbers for 'failure (transplant/died)' and 'failure of therapy' are cumulative.

Con, control (LFO₂); Exp, experimental group (NIV ± O₂); LFO₂, low-flow oxygen therapy; NIV, non-invasive ventilation.

Conclusioni: gli autori concludono che la NIV con o senza supplementazione di O₂ durante il sonno aumenta significativamente la sopravvivenza libera da eventi nei 12 mesi di osservazione (Figura 2). Non vi erano differenze statisticamente significative dell'emogasanalisi (PaCO₂-PaO₂), nella funzionalità polmonare, nel numero di ricoveri o nei dati estrapolati dai questionari somministrati (SF36-health survey, Pittsburgh Sleep Quality Inventory) tra i due gruppi.

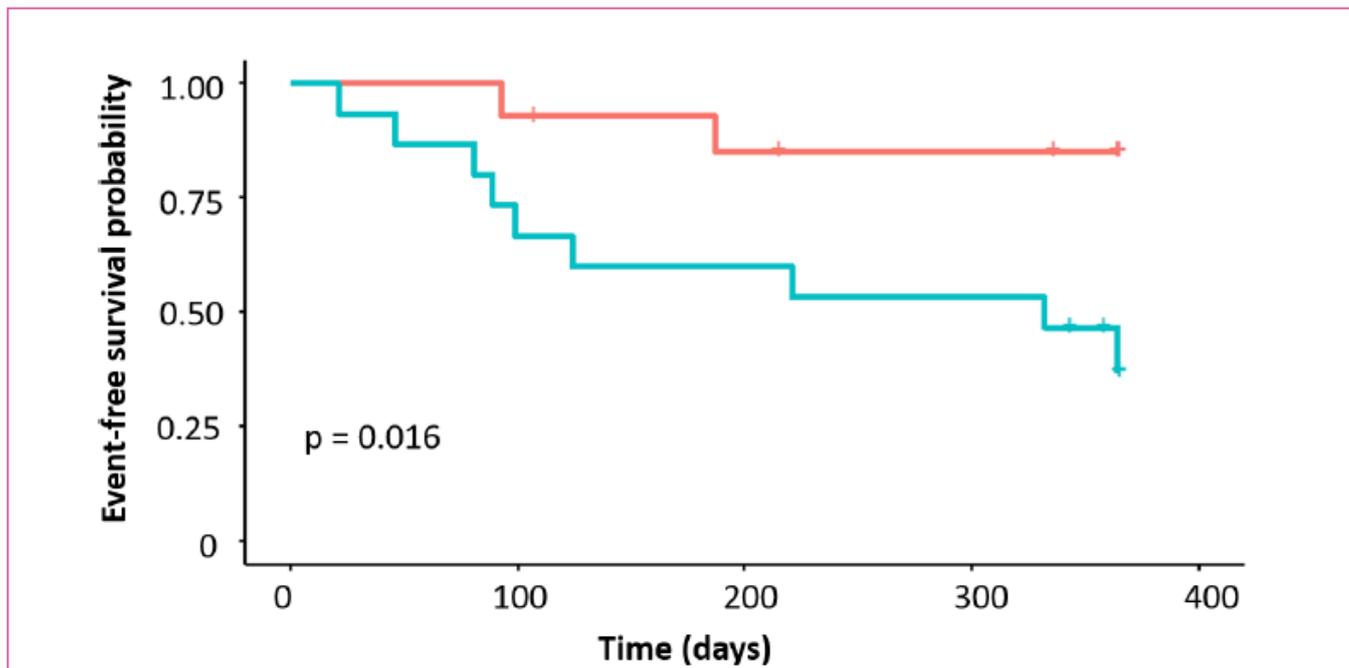
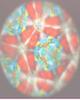


Figura 2: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da eventi per i due gruppi ($p = 0,02$)., NIV +/- O2 curva rossa;, LFO2 curva azzurra. LFO2, ossigenoterapia a basso flusso; NIV, ventilazione non invasiva.

COMMENTO DEL CLINICO

La NIV è un intervento ormai consolidato nella cura della FC per l'insufficienza respiratoria e la clearance delle vie aeree, ma il suo beneficio terapeutico sulla funzione polmonare e sulla sopravvivenza rimane ad oggi poco studiato. I dati tratti dal registro FC inglese e pubblicati sul *Journal of Cystic Fibrosis* nel 2019 mostrano che l'utilizzo della NIV migliora i valori spirometrici, ma non giova alla sopravvivenza. In somma analisi si evince che l'inizio della NIV si associa a un aumento del rischio di morte / trapianto sia nei bambini (HR = 2,47; IC 95%: 1,20-5,08) che negli adulti (HR = 1,96; IC 95%: 1,63-2,36).

L'articolo che abbiamo riassunto ci dice invece che la sopravvivenza libera da eventi a 12 mesi è maggiore nei pazienti in NIV rispetto ai pazienti che ricevono un solo supplemento di ossigeno a basso flusso.

Certo da queste letture nascono parecchi spunti di discussione. Il primo studio riflette la necessità di trarre dati di sopravvivenza dall'analisi dei registri di patologia. Lo studio di Milross ha reclutato in 12 anni solo 29 pazienti. Difficile quindi trarre delle conclusioni definitive. Per ovviare alla difficoltà di reclutamento è quindi necessario avere accesso ai dati dei registri per aumentare i numeri allo studio.

Un secondo spunto di discussione riguarda l'utilizzo della NIV, che è ancora oggi visto come un intervento terapeutico di emergenza, appannaggio delle terapie intensive. Forse così possiamo spiegare i dati di sopravvivenza piuttosto demoralizzanti segnalati dall'analisi dei dati del registro inglese.

Un ulteriore spunto di discussione è rappresentato dall'aderenza alla terapia (NIV). Lo studio analizzato descrive dati di aderenza alla NIV a 3 mesi dalla randomizzazione di "approssimativamente" 4.3 ore/notte, contro 7.0 ore/notte per la terapia supplementare con solo ossigeno. Ciò lascerebbe supporre un maggiore vantaggio in sopravvivenza libera da eventi se la NIV potesse essere applicata altrettanto dell'ossigeno-terapia.

È possibile pensare ad una introduzione precoce della NIV? Prima che l'ipoventilazione alveolare e il danno d'organo diano effetti apprezzabili all'emogasanalisi? Lo studio del sonno potrebbe perciò essere valutato almeno annualmente già dall'età preadolescenziale? Sicuramente l'avvento dei modulatori della proteina CFTR renderanno, si spera, ancora più improbabile uno studio approfondito e a lungo termine sugli effetti della NIV in FC.

Piercarlo Poli, Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica di Brescia
(piercarlo.poli@gmail.com)

IL PARERE DEL METODOLOGO

Si tratta di un lavoro ben condotto e anche con un buon livello di report.

Obiettivo dello studio: espresso in modo non chiarissimo all'inizio dell'articolo (capire se i pazienti con FC e desaturazione dell'ossiemoglobina nel sonno, trattati con NIV rispetto a LFO2, abbiano meno probabilità di sviluppare ipercapnia e quindi

un beneficio in termini di sopravvivenza, cioè nessun decesso o trapianto, e siano a minor rischio di fallimento della terapia). Questo obiettivo primario viene poi meglio precisato nel corso dell'articolo.

Disegno dello studio: studio randomizzato e controllato, a gruppi paralleli (due centri). Randomizzazione a blocchi di 4. Occultamento (*concealment*) della sequenza di randomizzazione: buste opache sigillate e numerate in sequenza. Cecità: no, studio in aperto. Non erano in cieco neppure i valutatori degli outcomes.

Partecipanti: criteri di inclusione ed esclusione ben descritti.

Interventi: sono descritti chiaramente. Al clinico il giudizio sulla loro validità e applicabilità.

Outcomes: qui viene meglio chiarito che verrà studiata come outcome primario la "sopravvivenza libera da eventi", che gli autori traducono in "il numero di persone senza eventi cumulativamente nei 12 mesi". Io preferirei leggere come il "time to event", cioè il tempo che intercorre tra la randomizzazione e l'evento (outcome). Come evento si intende: (i) fallimento della terapia ($\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg oppure un aumento della $\text{PaCO}_2 > 10$ mmHg dalla randomizzazione o dalla veglia al sonno o un aumento della $\text{TcCO}_2 > 10$ mm Hg dalla veglia al sonno o un aumento della $\text{TcCO}_2 > 10$ mmHg durante il sonno); (ii) trapianto di polmone; (iii) morte.

Analisi statistica: la dimensione del campione è stata calcolata per la variazione di PaCO_2 (differenza clinicamente rilevante nella PaCO_2 a 12 mesi); dunque si annuncia un'analisi della risk difference tra i due gruppi. In più, studio della sopravvivenza (time to event) secondo Kaplan-Meier.

Risultati: espressi in modo chiaro, anche se forse con un eccesso di tabelle. Fortunatamente la figura dell'analisi con Kaplan Mayer chiarisce bene il risultato. L'effetto sembra piuttosto consistente. Sulla rilevanza e l'applicabilità dei risultati serve il parere del clinico.

Roberto Buzzetti, Bergamo
(robuzze@gmail.com)

IL COMMENTO DEL RICERCATORE-SPECIALISTA

Con il termine di ventilazione non-invasiva (NIV) ci si riferisce ad una tecnica di ventilazione meccanica che impiega maschere facciali o nasali in sostituzione della strumentazione invasiva, come il tubo endotracheale e il tubo tracheostomico (REVIEW NIV). La NIV funziona mediante un sistema a doppia pressione con una pressione positiva di fine inspirazione che promuove il flusso di aria all'interno della gabbia toracica, riducendo lo sforzo inspiratorio e il lavoro respiratorio; ed una pressione positiva di fine espirazione che accresce la capacità funzionale residua (CFR), ovvero la quantità di aria che rimane nel torace a disposizione per gli scambi gassosi a fine di un'espirazione a volume corrente.

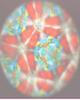
In forza delle prove di sicurezza e di efficacia prodotte negli ultimi due decenni, la NIV è attualmente il trattamento di prima linea per l'insufficienza respiratoria acuta (IRA) secondaria ad alcune eziologie, tra cui la riacutizzazione ipercapnica di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e l'ipossiemia grave nel paziente immunodepresso a scopo di evitare le complicanze legate al tubo endotracheale (Rochweg, 2017).

I grandi vantaggi che hanno incoraggiato l'applicazione della NIV nel setting acuto hanno anche motivato la progressiva diffusione di questa metodica nella gestione di molte malattie respiratorie croniche in fase di stabilità. Infatti, non solo la NIV raggiunge i medesimi effetti fisiologici della ventilazione invasiva in assenza dei rischi connessi al tubo endotracheale, ma consente un'applicazione intermittente permettendo quindi la comunicazione, l'idratazione per via orale e l'alimentazione o l'utilizzo concentrato nelle ore notturne. Da qui, lo sviluppo di ventilatori a turbina di contenute dimensioni ma capaci di erogare prestazioni di elevata qualità ha finalmente aperto la strada all'impiego della NIV domiciliare nella gestione clinica dei malati con insufficienza respiratoria cronica globale (Randerath, 2019).

Il principale razionale di utilizzo della NIV in questo contesto risulta l'ottimizzazione della ventilazione alveolare al fine di correggere l'ipossiemia e prevenire o stabilizzare l'ipercapnia. Non tratteremo in questa sede dell'indicazione alla NIV per i pazienti affetti da patologia neuromuscolare e sintomi da ipoventilazione diurna, in cui questa metodica ha prodotto i migliori risultati in termini di prognosi (Morelot-Panzini, 2019).

Diversamente, ipoventilazione diurna e ipercapnia non indicano con altrettanta forza l'impiego della NIV in pazienti con BPCO e fase di stabilità. Le evidenze a tal proposito appaiono contraddittorie e derivano da studi clinici spesso sotto-rappresentati o di ridotta qualità metodologica. Per trarre una sintesi di maggiore chiarezza, una recente metanalisi ha incluso 21 trials clinici e 12 studi osservazionali pubblicati dal 1995 al 2019, che prevedessero l'impiego di NIV comparato all'impiego di nessun device in coorti di pazienti con BPCO ed ipercapnia in fase di stabilità clinica (Wilson, 2020). Dalla metanalisi emerge un'associazione tra il ricorso alla NIV ed una riduzione della mortalità (13 studi, OR 0.66; CI 0.51-0.87) e del tasso di ospedalizzazione (1 studio, OR 0.22; CI 0.11-0.43), nonché una ridotta necessità di intubazione orotracheale (3 studi, OR 0.34; CI 0.14-0.83). Per la prima volta è stata inclusa anche un'analisi della qualità di vita e di altri *patient-reported outcomes*, senza tuttavia dimostrare alcuna differenza significativa tra il gruppo in trattamento e i controlli.

In parte recependo questi risultati, nel maggio 2020 l'*American Thoracic Society* (ATS) ha edito un documento dal titolo '*Official ATS Clinical Practice Guideline*' allo scopo di disciplinare l'impiego della NIV a lungo termine nei pazienti con BPCO ed insufficienza respiratoria cronica ipercapnica (Macrea, 2020). Il panel di esperti esprime una *conditional recommendation* all'uso della NIV in aggiunta alla *usual care* in questa popolazione. Il rischio-beneficio di questa terapia risulterebbe a favore della NIV con impatto contenuto in termini di danni collaterali, normalmente di entità minore e correlati all'interfaccia.



Meno chiaro è invece l'apporto della metodica nella gestione clinica dei pazienti con fibrosi cistica. Anche se spesso la gestione pneumologica del paziente adulto, più spesso in ambito europeo, cerca di traslare nel mondo FC l'utilizzo nella NIV a lungo termine, ad oggi non esistono criteri condivisi sulle modalità e la tempistica di inizio della ventilazione.

Ad oggi, la NIV è prevista nella gestione della fase acuta e dei pazienti con patologia polmonare avanzata in funzione di *bridge* al trapianto bipolmonare (Castellani, 2018). Tuttavia, il razionale fisiopatologico per il suo utilizzo è forte e non riguarda soltanto la correzione dell'ipossiemia/ipercapnia, ma anche la riduzione del lavoro della muscolatura respiratoria e, quindi, della dispnea da sforzo con beneficio sulla tolleranza dell'esercizio fisico; e l'ottimizzazione della disostruzione bronchiale mediante incremento dei flussi.

A dimostrazione di questo interessamento crescente, una recente analisi da registro britannico ha dimostrato un netto incremento dell'utilizzo della NIV tra il 2007 e il 2015; la prevalenza della metodica nella popolazione FC è infatti cresciuta costantemente negli anni e ha raddoppiato per quanto riguarda la popolazione dei pazienti adulti (Archangelidi, 2019). Pochi anni prima, una survey svolta presso i centri pediatrici UK e australiani aveva dimostrato che l'età di inizio della NIV notturna sembrerebbe essere più precoce rispetto a quanto avremmo immaginato, fissandosi intorno ai 14 anni di età (Collins, 2011). Il dato meritevole di riflessione è che a fronte di questo crescente impiego della metodica, al momento non disponiamo ancora di dati pubblicati sull'effetto della NIV a lungo termine su rilevanti *outcome* clinici, come la mortalità e rischio di ospedalizzazione.

Relativamente agli effetti della NIV su *outcome* secondari come la disostruzione bronchiale e l'ipoventilazione notturna, disponiamo invece di una revisione sistematica della letteratura aggiornata all'anno 2017 (Moran, 2017). Sei studi clinici per un totale di 151 pazienti valutano la NIV come strumento di *clearance* delle vie aeree dimostrando che la maggior parte dei pazienti preferiscono questa metodica a paragone di altre tecniche (inclusa la PEP mask) ma senza differenze in termini di incremento dell'espettorato o della funzione ventilatoria.

Diversamente, l'uso notturno della NIV offre un vantaggio sulla prevenzione dell'ipoventilazione notturna se paragonata alla supplementazione di ossigeno. Tre studi per un totale di 27 partecipanti hanno paragonato NIV e ossigenoterapia tradizionale per durate diverse (due studi per una sola notte; uno studio per sei settimane), dimostrando un miglioramento degli scambi gassosi (SpO₂ e livelli di CO₂ mediante monitoraggio transcutaneo) e della frequenza ventilatoria durante il sonno nei pazienti con patologia polmonare moderata e grave. Lo studio di Milross preso in esame rientra in questo filone di ricerca e per la prima volta sperimenta NIV *versus* ossigenoterapia per una durata media di 12 mesi (Milross, 2019).

In conclusione, negli ultimi anni l'utilizzo della NIV a lungo termine per la gestione cronica del paziente con fibrosi cistica sta diventando più frequente. Ad oggi sembra possibile affermare che la NIV possa costituire un valido strumento per la fisioterapia respiratoria, soprattutto nei soggetti con espettorazione difficile o con difficoltà all'esecuzione di altre tecniche. L'utilizzo di NIV notturna può, inoltre, migliorare gli scambi gassosi più efficacemente dell'ossigenoterapia tradizionale nei pazienti con patologia polmonare da moderata a grave.

Le specifiche ragioni per cui il singolo paziente con FC viene adattato alla NIV possono variare a secondo dell'età, del profilo di collaborazione e della gravità di malattia e, pertanto, emerge sempre più forte la necessità di un approccio maggiormente standardizzato mediante l'elaborazione di raccomandazioni e linee guida.

Andrea Gramegna, UOS Fibrosi Cistica dell'Adulto, Milano
(andrea.gramegna@unimi.it)

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi P, Members Of The Steering Committee, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raoof S, Members Of The Task Force. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017 Aug 31;50(2):1602426. doi: 10.1183/13993003.02426-2016. PMID: 28860265.
- Randerath WJ, Bloch KE. Noninvasive ventilation for chronic hypercapnic respiratory failure. *Respiration*. 2019;97(1):1-2. doi: 10.1159/000492373. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30269145.
- Morelot-Panzini C, Bruneteau G, Gonzalez-Bermejo J. NIV in amyotrophic lateral sclerosis: the 'when' and 'how' of the matter. *Respirology*. 2019 Jun;24(6):521-530. doi: 10.1111/resp.13525. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30912216.
- Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS, Beuschel B, Alsawas M, Benkhadra R, Seisa M, Mittal A, Sanchez M, Daraz L, Holets S, Murad MH, Wang Z. Association of home noninvasive positive pressure ventilation with clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020 Feb 4;323(5):455-465. doi: 10.1001/jama.2019.22343. PMID: 32016309; PMCID: PMC7042860.
- Macrea M, Oczkowski S, Rochweg B, Branson RD, Celli B, Coleman JM 3rd, Hess DR, Knight SL, Ohar JA, Orr JE, Piper AJ, Punjabi NM, Rahangdale S, Wijkstra PJ, Yim-Yeh S, Drummond MB, Owens RL. Long-Term noninvasive ventilation in chronic stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 15;202(4):e74-e87. doi: 10.1164/rccm.202006-2382ST. PMID: 32795139; PMCID: PMC7427384.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29506920.



- Archangelidi O, Carr SB, Simmonds NJ, Bilton D, Banya W, Cullinan P; CF-EpiNet. Non-invasive ventilation and clinical outcomes in cystic fibrosis: Findings from the UK CF registry. *J Cyst Fibros.* 2019 Sep;18(5):665-670. doi: 10.1016/j.jcf.2018.11.006. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30503032.
- Collins N, Gupta A, Wright S, Gauld L, Urquhart D, Bush A. Survey of the use of non-invasive positive pressure ventilation in U.K. and Australasian children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2011 Jun;66(6):538-9. doi: 10.1136/thx.2010.139063. Epub 2010 Sep 3. PMID: 20817716.
- Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 20;2(2):CD002769. doi: 10.1002/14651858.CD002769.pub5. PMID: 28218802; PMCID: PMC6464053.
- Milross MA, Piper AJ, Dwyer TJ, Wong K, Bell SC, Bye PTP; Non-Invasive Ventilation in Cystic Fibrosis (NIVCF) Study Group. Non-invasive ventilation versus oxygen therapy in cystic fibrosis: A 12-month randomized trial. *Respirology.* 2019 Dec;24(12):1191-1197. doi: 10.1111/resp.13604. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31206975.



COVID E FIBROSI CISTICA IN ITALIA UN'ANALISI "IN CORSO D'OPERA"

Un quesito di grande importanza si è presentato nel mondo della fibrosi cistica (FC) in questi lunghi mesi di pandemia: i pazienti FC sono a **maggior rischio** di COVID-19, e in particolare della sua forma più grave, viste le condizioni polmonari non brillanti che accompagnano questa malattia? O piuttosto, come i primi studi sembravano suggerire, potrebbero essere **meno vulnerabili** rispetto ai soggetti senza FC? Questo potrebbe essere verosimile, perché abituati a indossare le mascherine, a lavarsi frequentemente le mani e a osservare una riduzione dei loro contatti anche prima della pandemia. Inoltre, i pazienti FC ricevono un trattamento con molti farmaci con proprietà antinfiammatorie e immunomodulanti, che potrebbero avere un ruolo protettivo nell'infezione da SARS-CoV-2.

In questo articolo abbiamo preso in considerazione i dati del registro italiano sulla Fibrosi Cistica aggiornati al 31 dicembre 2020, valutati sia in "chiave clinica", che in chiave "epidemiologica/statistica". Purtroppo da quella data la pandemia è andata avanti e c'è stata una terza ondata, legata alla diffusione di nuove varianti (in particolare quella "inglese"), pertanto i dati del presente articolo (scritti a fine marzo 2020) andranno riaggiornati e rivalutati ulteriormente, in Italia e magari anche in Europa. Riportiamo brevemente alcuni studi in proposito.

I pazienti con FC sono stati inizialmente considerati meno inclini all'infezione da SARS-CoV-2. Uno studio condotto in Spagna e basato su dati di Registro del periodo 8 marzo – 16 maggio 2020 (1) ha mostrato un'incidenza cumulativa di COVID-19 nei pazienti FC più bassa rispetto alla popolazione generale (32/10000 vs 49/10000 rispettivamente) e nessun caso di morte (vs un tasso di mortalità di 5,85/10000 della popolazione generale). I numeri dello studio erano comunque molto limitati (solo 8 pazienti FC con COVID-19 registrati).

Uno studio belga basato su 149 pazienti FC con sintomi compatibili con COVID-19 tra aprile e maggio 2020 (2), ha trovato solo 4 pazienti (2.7%) con sierologie positive per SARS-CoV-2. Lo studio concludeva per un basso rischio di COVID-19 nei pazienti FC, i cui sintomi da riacutizzazione della malattia di base si possono confondere con quelli dell'infezione da SARS-CoV-2. Lo studio però era basato solo sull'indagine sierologica (IgM e IgG) e gli stessi autori hanno ribadito la necessità, per porre una più corretta diagnosi differenziale, dell'uso di test diagnostici molecolari su tamponi delle vie respiratorie.

Uno studio multicentrico a cui ha partecipato il Centro FC di Milano ("global project") ha analizzato 181 pazienti FC con diagnosi di COVID-19 prima di giugno 2020, di cui 32 trapiantati. Di questi 11 (7 trapiantati) sono stati ricoverati in terapia intensiva (6% del totale) e 7 (3.8% del totale) sono deceduti (3 trapiantati) (3). Fattori di rischio per una malattia più severa risultavano essere l'età avanzata e gli indicatori di malattia FC più severa quali la più bassa funzionalità respiratoria nell'anno precedente, il diabete FC-correlato e l'aver ricevuto un trapianto d'organo. La conclusione era che i pazienti FC, complessivamente, quando infettati da SARS-CoV-2, mostrano un simile spettro di outcomes rispetto alla popolazione generale. Essi vengono poco colpiti in giovane età; man mano che l'età avanza e quando la loro malattia assume caratteri di maggiore severità o li conduce alla necessità di trapianto, il rischio di decorso più severo o di decesso a causa di infezione da SARS-CoV-2 aumentano in maniera significativa, a conferma che in questi sottogruppi di pazienti FC, al pari di quanto si verifica in altre patologie croniche, la malattia da SARS-CoV-2 non è una patologia benigna (3, 4).

Questa conclusione viene confermata anche da un altro studio multicentrico effettuato su popolazione FC pediatrica (< 18 anni) (5). Sono stati raccolti dati del periodo febbraio-agosto 2020, hanno partecipato anche i centri FC di Milano e Brescia. Sono stati analizzati 105 bambini FC infettati da SARS-CoV-2, di età media di 10 anni (range 6-15), con FEV₁ mediano 94% pred. (range 79-104% pred.). Il 71% ha avuto nessun sintomo o malattia lieve ed è stato gestito a domicilio, 24 pazienti (23% del totale) sono stati ricoverati, 6 di questi (5% del totale) hanno necessitato di O₂-terapia e 2 (2% del totale) di ventilazione meccanica non invasiva. Gli autori hanno trovato una correlazione significativa tra severità di malattia da SARS-CoV-2 e maggiore severità della patologia di base, espressa da più bassi valori di funzionalità respiratoria di base e più scarso stato nutrizionale.

Più recentemente è diventato ancor più chiaro che COVID-19 può essere una malattia grave per i pazienti FC a causa della malattia polmonare clinicamente rilevante. Un progetto ECFS ha raccolto dati da 38 registri di pazienti FC e, al 30 gennaio 2021, ha riportato 851 casi. Solo 414 di questi, però, sono stati confermati da indagine molecolare (RT-PCR), inoltre i dati risultano piuttosto incompleti (6). La maggior parte dei pazienti presentava una malattia lieve, 114 (13%) sono stati ricoverati in ospedale, 17 (2%) hanno avuto bisogno di cure intensive e 7 (0.8%) sono deceduti. I pazienti con diabete FC-correlato, ridotta funzionalità polmonare e trapiantati d'organo hanno avuto un decorso clinico più grave (3).

Una recente lettera all'editore di JCF di Rita Padoan et al. segnala la raccolta sul Registro Italiano della FC di dati relativi alle infezioni da SARS-CoV-2 (7). Complessivamente 29 Centri FC dovrebbero inserire a cadenza mensile dati quali: numeri di pazienti FC infettati, genere, età media, metodo di diagnosi dell'infezione da SARS-CoV-2, numero di ricoveri, necessità di ricovero in terapia intensiva. Nel

periodo febbraio-novembre 2020 un totale di 87 pazienti FC positivi per SARS-CoV-2 sono stati registrati da 19 Centri (Figura 1). Nella prima ondata (febbraio-agosto) sono stati infettati solo 22 di questi, pari ad una percentuale media dello 0.40% rispetto alla popolazione FC totale. Di questi solo un caso a luglio e nessuno ad agosto. Tra settembre e novembre, in coincidenza della seconda ondata, il numero dei pazienti infettati è cresciuto in maniera rilevante in Italia e in tutto il mondo. Di pari passo è cresciuto il numero di pazienti FC italiani infettati e registrati, che sono stati 65 (di cui 39 solo a novembre), pari ad una percentuale media dell'1.18% rispetto alla popolazione FC totale. In tutto il periodo febbraio-novembre 2020 la percentuale cumulativa di positività per SARS-CoV-2 della popolazione FC (1.58%) è stata più bassa, di circa la metà, rispetto allo stesso dato riferito alla popolazione generale italiana (2.91%) (8).

La bassa incidenza nella prima ondata potrebbe riflettere la maggiore aderenza dei pazienti FC e delle loro famiglie, rispetto alla popolazione generale, nell'adottare le misure preventive indicate per il SARS-CoV-2 quali il distanziamento sociale, l'uso delle mascherine facciali e l'igiene delle mani. Si tratta di misure alle quali pazienti e famiglie erano già abituati e a cui già ponevano molta attenzione prima della pandemia, a causa della patologia di base (per la prevenzione delle infezioni batteriche crociate tra pazienti FC).

Da un punto di vista clinico la maggior parte dei pazienti FC registrati sono stati asintomatici o paucisintomatici, con minima sintomatologia respiratoria. Solo 15 su 87 (17%) sono stati ospedalizzati, solo 2 su 87 (2.3%) hanno necessitato di ricovero in terapia intensiva, un solo paziente (1.1%) è deceduto. Queste percentuali sono in linea con analoghe percentuali tratte dal registro FC europeo (6) nel medesimo periodo, da cui si evidenziano una percentuale di pazienti FC con COVID-19 ricoverati del 14% rispetto al totale, una percentuale di ricoverati in terapia intensiva del 2.2% del totale, una percentuale di deceduti dello 0.8% del totale; la maggior parte dei pazienti risultano asintomatici (24%) o paucisintomatici (70%).

I dati da Registro FC Italiano (8) e le percentuali che ne derivano non sono certamente completi, poiché non forniti da tutti i centri, ma solo da 19 su 29. Questo potrebbe rappresentare un bias sia nelle valutazioni finora riportate, sia per quelle che faremo a seguire nell'articolo.

Dati preliminari ancora non pubblicati avrebbero confermato che i Centri FC europei non partecipano in modo uniforme nel fornire al registro i dati sul COVID-19. Questo potrebbe avvalorare l'ipotesi che i casi COVID-19 in FC conosciuti siano sottostimati, con conseguente rischio di bias nelle analisi effettuate e di dati contrastanti. Infatti, ad esempio, uno studio basato su registro europeo di prossima pubblicazione su Journal of Cystic Fibrosis, che ha analizzato 130 pazienti FC affetti da COVID-19 nel periodo febbraio-giugno 2020, mostra per i pazienti FC, rispetto alla popolazione generale età-correlata, una maggiore incidenza di COVID_q9 e un maggiore tasso di ospedalizzazione e di ricoveri in terapia intensiva (11), dati che sono in contrasto con quanto finora pubblicato. Lo studio mostra che i pazienti FC possono andare incontro a forme severe di COVID-19 e conferma che i pazienti FC trapiantati hanno una malattia più severa con maggiori necessità di cure, dati, questi, che giustificano la necessità e la priorità della vaccinazione.

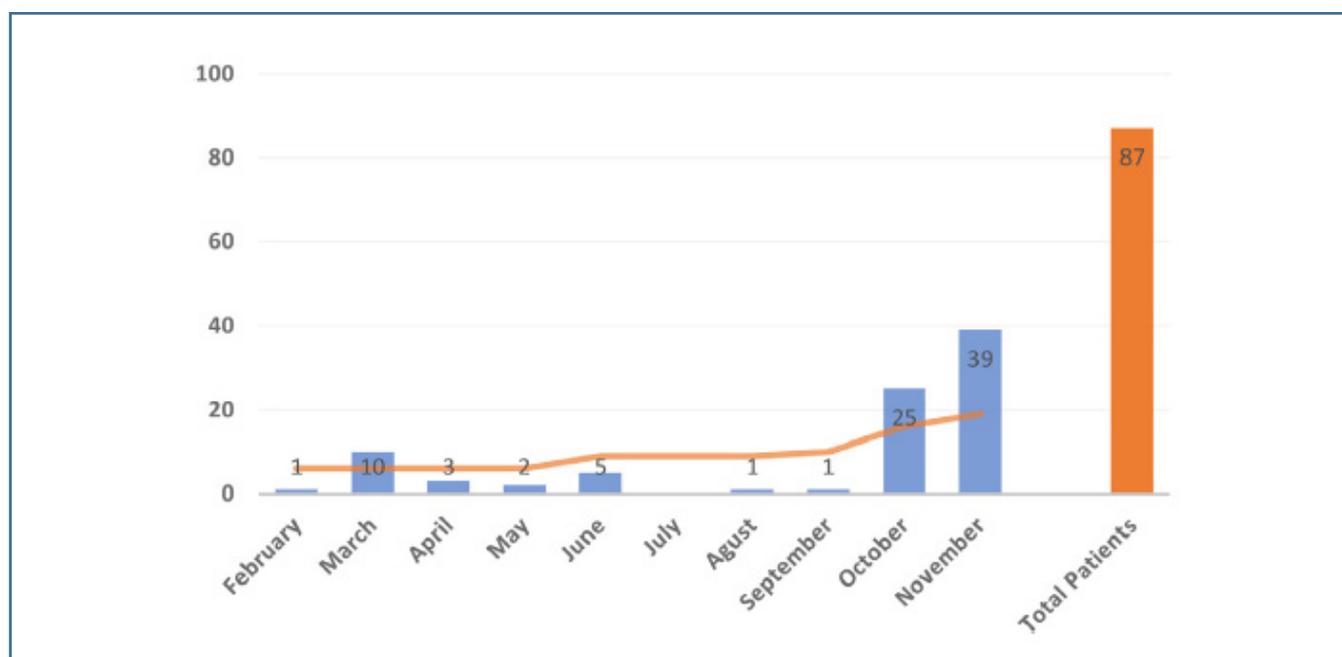
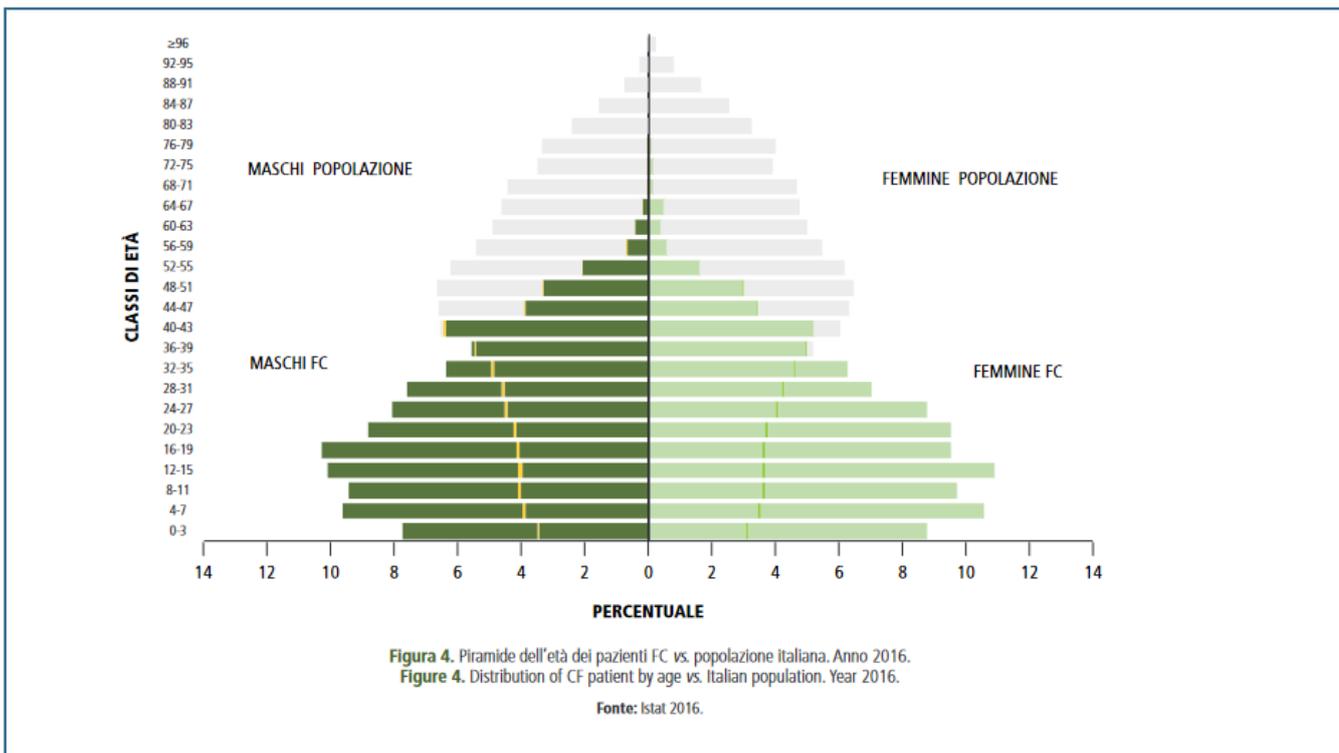


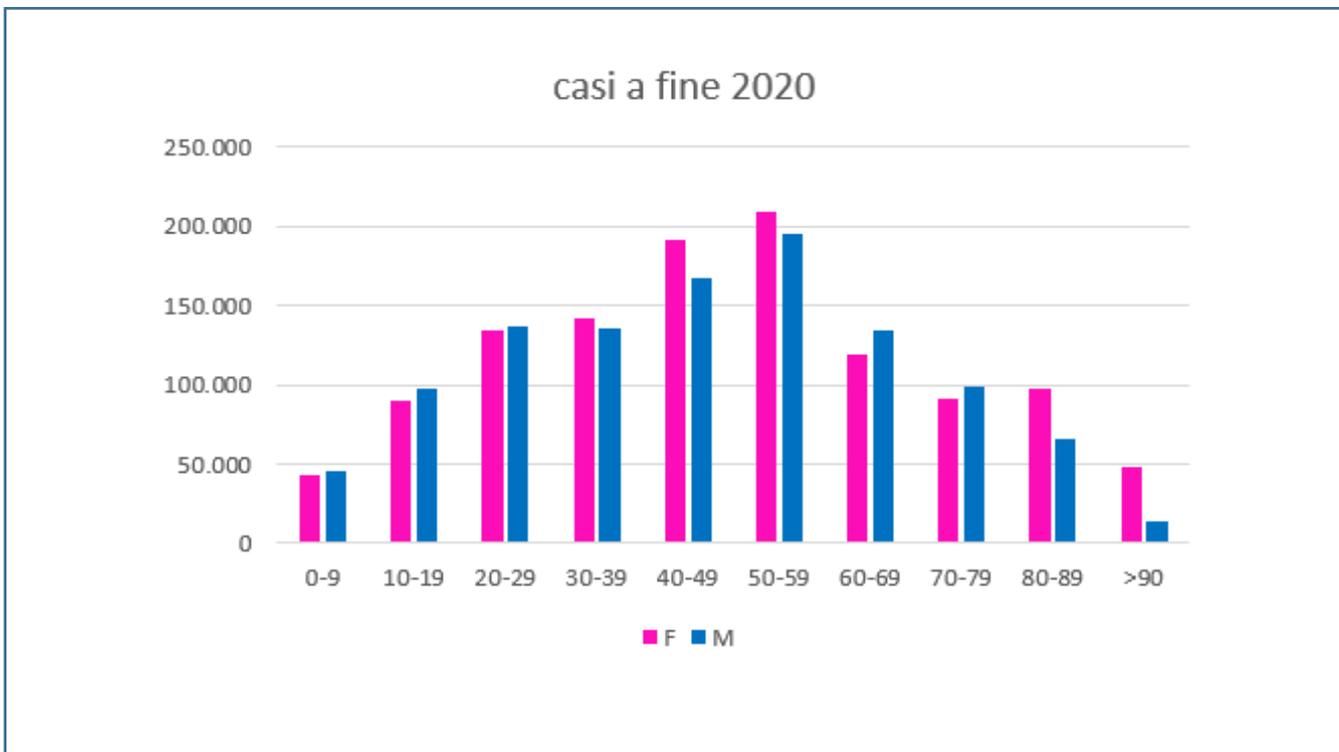
Figura 1. Distribuzione mensile dei pazienti FC italiani con infezione da SARS-CoV-2. La linea arancione indica il numero di Centri FC coinvolti durante il periodo (7)

Un'analisi epidemiologica, basata sulla standardizzazione per l'età

La popolazione dei pazienti italiani con FC è molto diversa, per quanto riguarda la struttura per età, rispetto alla popolazione generale. La figura seguente mostra chiaramente questa grossa disparità (10).



Dato che nella popolazione generale la distribuzione sia dei casi che dei decessi per COVID-19 è fortemente asimmetrica rispetto all'età (nell'età over 60 si osserva il 30% circa dei casi e oltre il 95% dei decessi – vedi figure 2 e 3), per poter operare un confronto tra pazienti FC e popolazione generale si rende assolutamente necessario un aggiustamento che renda paragonabili le due popolazioni.



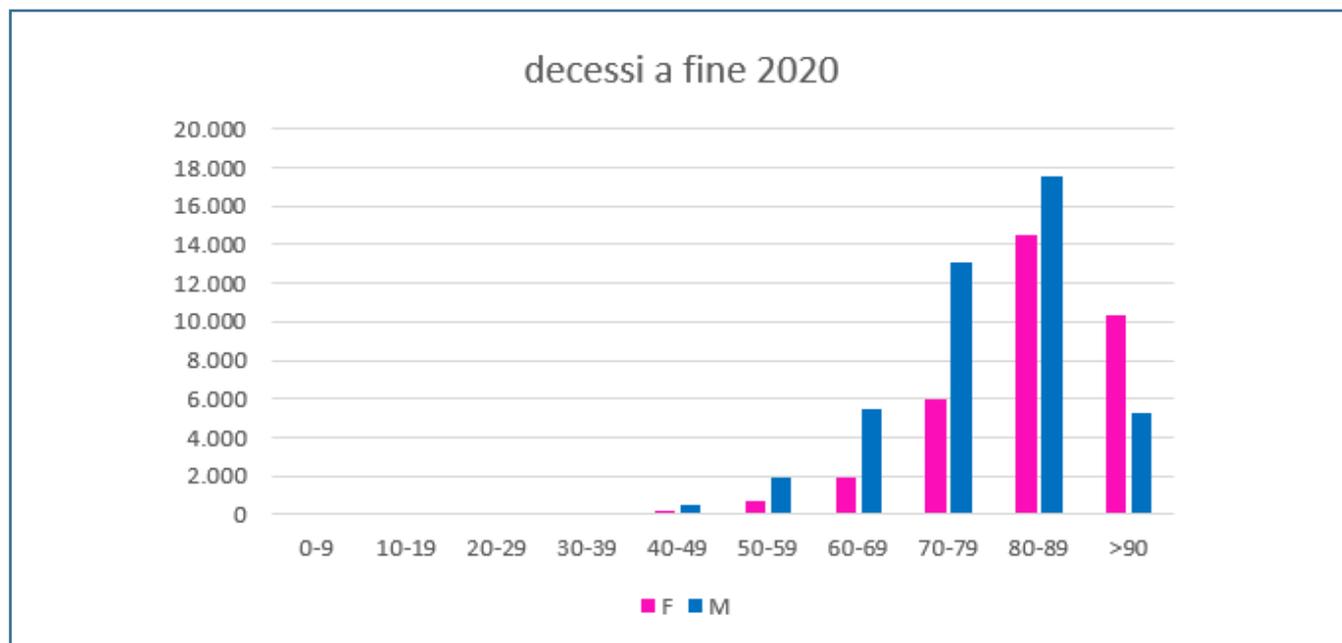


Figure 2 ,3: Numero di casi e di decessi COVID-19 per classi di età e genere

Abbiamo effettuato perciò una standardizzazione indiretta, calcolando il numero di morti attesi in ogni classe di età nei soggetti FC, nel caso in cui, per ogni classe, si osservassero i tassi età-specifici della popolazione generale. I risultati sono presentati nella tabella I.

	CASI ATTESI TRA GLI FC APPLICANDO I TASSI NAZIONALI ETA' SPECIFICI			DECESSI ATTESI TRA GLI FC APPLICANDO I TASSI NAZIONALI ETA' SPECIFICI	
	M	F	M + F	M	F
	n casi attesi			n decessi attesi	
da 0 a 9	9,5	9,6	19,0	0,001	0,001
da 10 a 19	20,6	19,0	39,6	0,001	0,001
da 20 a 29	22,1	22,9	44,9	0,003	0,003
da 30 a 39	15,0	13,9	28,9	0,011	0,006
da 40 a 49	10,9	9,7	20,6	0,030	0,010
da 50 a 59	4,7	3,6	8,3	0,046	0,012
da 60 a 69	0,6	0,5	1,1	0,023	0,009
da 70 a 79	0,0	0,1	0,1	0,000	0,005
da 80 a 89	0,0	0,0	0,0	0,000	0,000
da 90 in su	0,0	0,0	0,0	0,000	0,000
TOT	83,3	79,3	162,5	0,117	0,046

Tabella I: numero di morti attesi in ogni classe di età nei soggetti FC considerando per ogni classe i tassi di mortalità età-specifici della popolazione generale.



Se i soggetti FC sperimentassero gli stessi tassi età-specifici di incidenza e mortalità della popolazione generale, si sarebbero dovuti verificare a fine 2020 163 casi (IC 95% 138-188) e 0.16 decessi (IC 95% 0-2). Si sono invece osservati 121 casi (figura 4) e 2 decessi.

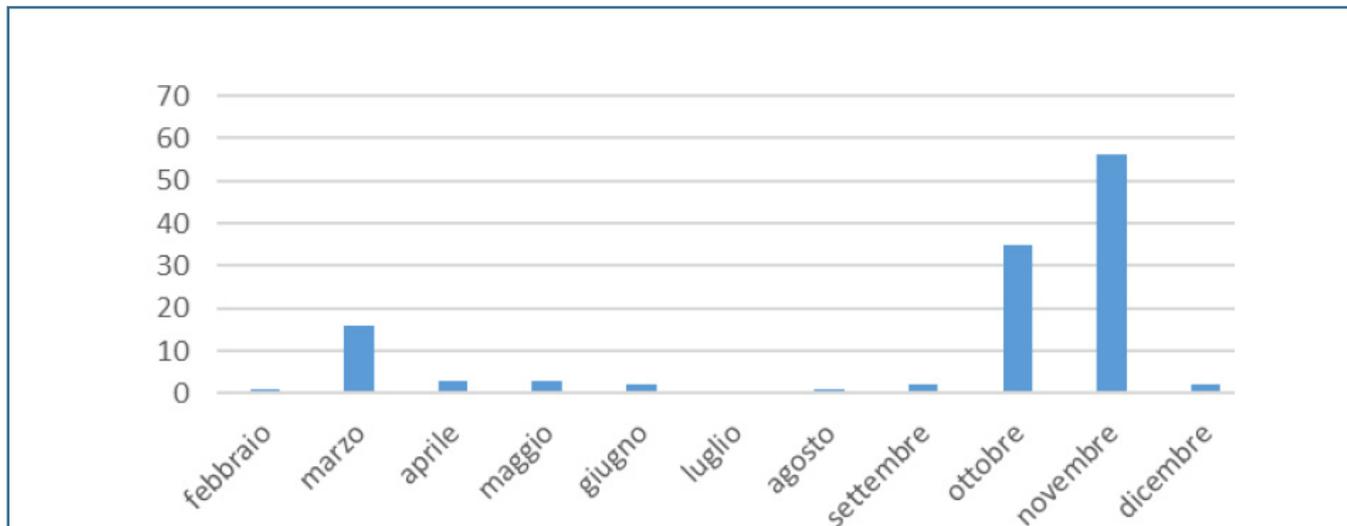


Figura 4: distribuzione mensile dei 121 pazienti FC infettati da Covid-19 in Italia (periodo febbraio-novembre 2020)

Discussione e conclusioni

Dai dati attuali sembra dedursi che i pazienti FC abbiano un rischio di COVID-19 simile a quello della popolazione generale (avendo cura di operare una standardizzazione per età): i pazienti FC si infettano un pò meno, dopo aggiustamento per l'età e il genere (-26% a fine dicembre 2020). Questi dati si basano su segnalazioni volontarie da parte dei centri FC italiani, che possono aver segnalato selettivamente solo casi più gravi, mentre resta da chiarire il decorso clinico di quelli con sintomi meno gravi. E comunque non siamo certi che tutti i casi di COVID-19 in FC siano stati riportati. Prima di fare qualsiasi ipotesi, va assolutamente chiarita l'eventuale sotto-registrazione. Per l'Europa la situazione è ancora più mal definita.

Il fatto che i pazienti FC si infettino di più o di meno rispetto ai pari di età sani dipenderebbe forse solo dai rischi di esposizione che si assumono (pazienti e famiglie). Quindi se stanno molto più tempo chiusi in casa (isolamento/distanziamento sociale) e se mettono meglio in pratica le altre misure preventive (es. mascherine facciali, igiene delle mani), com'è possibile che sia, visto che sono già abituati per la loro patologia di base, possono avere più bassa incidenza di infezione da SARS-CoV-2 rispetto alla popolazione generale. È verosimile che i pazienti FC più a rischio si siano "isolati" in casa in maniera molto rigida, e questo ha contribuito a far registrare la bassa incidenza di COVID-19 descritta in alcuni report. I pazienti FC più giovani e senza particolari fattori di rischio si sono esposti di più e quindi si sono ammalati di più, ma con forme asintomatiche/ paucisintomatiche.

Sono queste affermazioni tutte condivisibili e ragionevoli, basate sul buon senso, dunque "opinion based". Bisognerebbe fare degli studi appositi per confermarle o smentirle.

Dai calcoli effettuati per i pazienti FC italiani la mortalità non è bassa. L'attesa era di zero, ci sono stati 2 morti. Andrebbe chiarito se possono essere considerati morti COVID sì o no.

Il fatto che i casi di COVID-19 osservati nei pazienti FC siano praticamente uguali agli attesi solo al calcolo del 30 settembre (ma più bassi per gli altri periodi) potrebbe suggerire che i pazienti FC nei mesi estivi abbiano rifrequentato la comunità e si siano ammalati quanto la popolazione generale.

I pazienti FC, se giovani (la maggior parte), con buona funzionalità polmonare (malattia lieve), con buono/normale stato nutrizionale, in assenza di altre complicanze cliniche o co-morbilità, hanno prognosi sovrapponibile alla popolazione generale; in presenza di fattori di rischio quali età più avanzata, bassa funzionalità polmonare (malattia moderata-severa), deficit dello stato nutrizionale, diabete, epatopatia, ipertensione, trapianto, etc. hanno maggior rischio di forme severe, di necessità di ricovero in ambiente intensivo e di mortalità. Anche in questo caso si tratta di affermazioni condivisibili basate sul buon senso, ma sempre "opinion based", quindi da confermare o smentire con appositi e adeguati studi.

Un punto cruciale da chiarire è il numero di tamponi che sono stati eseguiti: i pazienti FC ne hanno fatti più o meno rispetto alla popolazione generale? Averne fatti meno (ad esempio per ridotto numero di visite nel periodo pandemico) potrebbe significare non aver identificato un certo numero di casi asintomatici o paucisintomatici, magari con sintomi erroneamente attribuiti alla malattia di base; mentre averne fatti tanti darebbe più forza al dato che si sono ammalati meno. Purtroppo questo non riusciamo a saperlo. Di certo un buon numero di pazienti sono andati comunque in ospedale nel periodo COVID, quindi dovrebbero essere stati sottoposti a tampone con una certa frequenza.

Da considerare anche la variabile scuola: i pazienti FC in età scolare hanno frequentato la scuola o sono stati considerati soggetti "fragili" per i quali è stata attivata una didattica a distanza? Questo dato sarebbe molto interessante da valutare.

In conclusione, i dati relativi ai vari aspetti dell'infezione da SARS-CoV-2 in FC sono ancora molto incompleti, preliminari e incerti. Tutte le affermazioni che si possono fare e che sono state fatte nel presente articolo sono ragionevoli, verosimili, ma ancora "opinion based" e "in itinere". Sarebbe auspicabile partire dall'elaborazione e realizzazione di studi epidemiologici ben disegnati, che rispettino rigorosi criteri metodologici. Questi possono anche essere basati su dati di registro, a patto che questo venga aggiornato in maniera completa e precisa da parte dei singoli Centri. Questi studi dovrebbero cercare di dare risposte più certe ai quesiti affrontati nell'articolo.

Giuseppe Vieni, Ravenna (giuseppevien@libero.it)
Roberto Buzzetti, Bergamo (robuzze@gmail.com)

Riferimenti bibliografici:

1. Mondejar-Lopez P, Quintana-Gallego E, Giron-Moreno RM et al. *Respir Med* 2020;170:106062
2. Berardis S, Verroken A, Vetillart A, et al. *J Cystic Fibr* 2020;19:872-874
3. McClenaghan E, Cosgriff R, Brownlee K, et al. *The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis Journal of Cystic Fibrosis* 2020;19:868-871
4. Farfour E, Picard C, Beaumont L, et al. *COVID-19 in lung-transplanted and cystic fibrosis patients: Be careful. J Cyst Fibrosis* 2020;19:e16-e17
5. Bain R., Cosgriff R, Zampoli M, et al. *Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: An international observational study. Journal of Cystic Fibrosis* 2021; 20:25-30
6. *Ecfs.eu. 2020. COVID-CF Project In Europe. European Cystic Fibrosis Society (ECFS). <https://www.ecfs.eu/covid-cf-projecteurope>*
7. Padoan R, Carnovale V, Donatello S, et al. *First and second wave of SARS-CoV2 in Italian Cystic Fibrosis patients: Data from Italian Cystic Fibrosis Registry. Cyst Fibrosis* 2021;20:372-373
8. *Istituto Superiore di Sanità. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia. Dati al 16 dicembre 2020*
9. *Fonte RIFC: http://www.registroitalianofibrosicistica.it/pagine-12-pazienti_positivi_a_infezione_da_sars_cov_2*
10. *Fonte RIFC: https://www.registroitalianofibrosicistica.it/servizi-36-rapporti_e_pubblicazioni*
11. Naerlich L, Orenti A, Dunlevy F, et al. *Incidence of SARS-CoV-2 in people with cystic fibrosis in Europe between February and June 2020. J Cyst Fibros* 2021; doi: 10.1016/j.jcf.2021.03.17

CAPSULA DEL TEMPO

a cura di: M. Conese



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

In questo numero accogliamo l'intervento di Mario Romano, professore ordinario in Scienze Tecniche di Medicina di Laboratorio presso l'Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara. Il prof. Romano è un antesignano degli studi relativi alle piastrine e le sue ricerche si sono focalizzate, relativamente alla fibrosi cistica, sui meccanismi dell'infiammazione e della sua risoluzione nonché su biomarcatori piastrinici utilizzabili ai fini medicina personalizzata nell'era dei modulatori della CFTR. Il suo commento riguarda un articolo sul ruolo potenziale delle piastrine nell'ambito della patologia emostatica da COVID-19, ed in particolare nella trombosi con le sue conseguenze fatali, ovvero infarto del miocardio ed ictus. Poiché l'infezione da SARS-CoV-2, come ogni altra infezione virale, potrebbe determinare una modulazione della patologia respiratoria in fibrosi cistica, i risultati di questo studio sono interessanti per poter comprendere l'eventuale ruolo delle piastrine nella severità della malattia polmonare FC.

PLATELET GENE EXPRESSION AND FUNCTION IN PATIENTS WITH COVID-19

Bhanu Kanth Manne, Frederik Denorme, Elizabeth A. Middleton, Irina Portier, Jesse W. Rowley, Chris Stubben, Aaron C. Petrey, Neal D. Tolley, Li Guo, Mark Cody, Andrew S. Weyrich, Christian C. Yost, Matthew T. Rondina, and Robert A. Campbell
Blood 2020; 136:1317-1329

Le piastrine sono corpi cellulari anucleati, generati dalla frammentazione dei megacariociti, che svolgono un ruolo centrale nel mantenimento dell'equilibrio emostatico e dell'omeostasi vascolare. Con l'espandersi delle nostre conoscenze della fisiopatologia piastrinica è divenuto sempre più evidente come questi frammenti cellulari siano coinvolti nella risposta immuno-infiammatoria a seguito di infezioni batteriche e virali, rappresentando elementi di connessione tra fenomeni trombotici e risposta immune, la così detta *immunotrombosi*. È adesso noto che in risposta a eventi infettivo infiammatori, i megacariociti vengono riprogrammati per generare e immettere nel torrente circolatorio piastrine con particolari caratteristiche fenotipiche che consentono loro di svolgere un ruolo difensivo nei confronti di agenti deleteri. In realtà, variazioni nel trascrittoma e proteoma piastrinico sono state osservate in condizioni patologiche come infezioni da dengue e virus influenzali [1], infarto del miocardio [2], lupus eritematoso sistemico [3], trombocitemia essenziale [4], drepanocitosi [5], oltre che, come riportato dal nostro gruppo, nella fibrosi cistica (FC) [6].

Che i megacariociti possano essere riprogrammati nel corso di eventi infettivi è anche suggerito dall'osservazione che le piastrine di pazienti affetti dal virus della dengue o da virus influenzali contengono elevati livelli del trascritto del gene codificante una proteina transmembrana indotta dall'interferone (IFITM3) che blocca la replicazione virale [1]. Bassi livelli di IFITM3 si associano a un incremento della virulenza dell'infezione e della mortalità. Inoltre, il coinvolgimento delle piastrine in infezioni virali è supportato dall'evidenza della presenza al loro interno di particelle virali di HIV, dengue, influenza [7,8]. Le piastrine infatti sono in grado di endocitare particelle virali con un meccanismo dipendente dal recettore Toll-like 7 [9].

Si ritiene che i megacariociti siano in grado di presentare antigeni, in associazione con molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I, a linfociti T CD8⁺, attivando così la risposta immune. Questi complessi antigenici vengono trasmessi anche alle piastrine che in questo modo possono attivare i linfociti T CD8⁺ al fine di eliminare rapidamente gli agenti patogeni [10]. Inoltre, le piastrine interagiscono anche con le cellule dendritiche, stimolando la loro capacità di presentare antigeni [11]. Queste osservazioni indicano che megacariociti e piastrine svolgono un ruolo fisiopatologico rilevante nella regolazione dell'immunità adattativa. Le piastrine svolgono anche un ruolo centrale nell'immunità innata, poiché interagiscono, sia attraverso la formazione di complessi che attraverso il rilascio di vescicole extracellulari, con i polimorfonucleati neutrofilici (PMN) e con i monociti promuovendone la transmigrazione endoteliale nel corso della risposta infiammatoria. Un incremento dei complessi circolanti piastrine/PMN e piastrine monociti si osserva in condizioni patologiche infiammatorie, inclusa, come

da noi riportato, la FC [12], nella quale il ruolo patogenetico delle piastrine nella evoluzione del danno polmonare è stato documentato [13].

Alcune osservazioni cliniche hanno fatto ipotizzare che le piastrine siano coinvolte nella patogenesi del COVID-19. In particolare, la piastrinopenia è stata associata a una prognosi peggiore [14]; manifestazioni trombotiche sono state rilevate in pazienti affetti da COVID-19 [15]; megacariociti sono stati rilevati nei tessuti polmonare e cardiaco di pazienti deceduti per COVID-19 [16].

Lo studio pubblicato da Manne e collaboratori sulla rivista *Blood* nel settembre del 2020 evidenzia alcuni importanti aspetti della fisiopatologia piastrinica in corso di COVID-19. Questi autori, utilizzando la tecnica di sequenziamento dell'RNA, hanno analizzato il profilo di espressione genica di piastrine isolate da pazienti COVID-19, suddivisi tra gli ospedalizzati in terapia intensiva (ICU) o in reparto non intensivo (non-ICU), paragonandolo a quello di soggetti normali. Gli autori hanno osservato che le piastrine di 4 pazienti ICU e 6 non-ICU mostravano un profilo diverso da quello di 5 individui sani, sovrapponibile ai profili osservati in corso di sepsi o influenza. Non hanno osservato differenze sostanziali tra i profili ICU da quelli non-ICU. L'analisi dei dati ha evidenziato variazioni di espressione di geni legati alla funzione mitocondriale e questo ha spinto i ricercatori a valutare la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) da parte delle piastrine dei pazienti, che in effetti hanno mostrato più elevati livelli basali di ROS rispetto alle piastrine dei volontari sani, senza però che questo determinasse un incremento dell'apoptosi piastrinica. Tuttavia, il dato più eclatante emerso dall'analisi di trascrittomico riguarda l'elevata espressione di IFITM3 nelle piastrine COVID-19. Come detto sopra, una simile sovra-regolazione di questa proteina è stata osservata nelle piastrine e nei megacariociti in corso di altre infezioni virali [1]. Nel caso del COVID-19 una mutazione di IFITM3 si associa con un aumento della replicazione virale, quindi la sovra-regolazione piastrinica osservata in questo studio, che molto probabilmente riflette un aumento di espressione a livello dei megacariociti, suggerisce l'innescò di un meccanismo di difesa dell'ospite contro SARS-CoV-2 al quale partecipano anche megacariociti e piastrine.

La coorte dei pazienti COVID-19 osservati in questo studio non ha mostrato anomalie di numero o ultrastruttura piastrinica. Ha tuttavia mostrato un aumento dei livelli di trombopoietina (TPO), correlabile con il numero delle piastrine, associato però alla riduzione dei livelli di trascritto di c-MPL, il recettore della TPO, nelle piastrine COVID-19. Questo è un dato interessante che suggerisce la perturbazione dei meccanismi di trombopoiesi in corso di COVID-19.

Nelle piastrine COVID-19 è stato invece osservato un incremento dell'espressione della P-selectina sulla membrana delle piastrine e dei livelli plasmatici di fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), indici di attivazione piastrinica in vivo. Da notare come l'espressione della P-selectina veniva ulteriormente incrementata da stimolazione piastrinica ex vivo con 2-Metil-Adenosina-5'-difosfato (2MeSADP), un agonista del recettore purinergico P2Y, raggiungendo livelli che correlavano con la severità della malattia. Poiché la P-selectina è coinvolta nelle interazioni delle piastrine con i leucociti, questi risultati sono in accordo con l'osservazione di un aumento significativo dei complessi circolanti delle piastrine con PMN, monociti e linfociti T (CD4⁺ e CD8⁺),

nei pazienti COVID-19, senza distinzione tra ICU e non-ICU. È quindi verosimile ipotizzare che l'incremento di questi complessi possa almeno in parte contribuire a un aumento dell'espressione di fattore tissutale della coagulazione da parte dei monociti, così come all'aumento del rilascio di DNA sotto forma delle così dette trappole extracellulari neutrofiliche (NETs) da parte dei PMN, che si osservano in corso di COVID-19 e che contribuiscono alla patogenesi della tromboinfiammazione e del danno polmonare [17].

Dal punto di vista funzionale, le piastrine COVID-19 hanno evidenziato uno stato di iperaggregabilità, nel complesso più pronunciata nei pazienti ICU, determinata da iperattivazione della via della chinasi proteica attivata da mitogeni (MAPK) che porta a una maggiore attivazione della fosfolipasi A2 e produzione di trombossano, inibibile da parte di elevate concentrazioni di aspirina, in piastrine stimolate ex vivo con 2MeSADP. Questi risultati suggerirebbero quindi l'utilizzo dell'aspirina ad alte dosi per contenere lo stato di iperaggregabilità delle piastrine COVID-19 al fine di contenere le complicanze trombotiche.

Gli autori hanno anche affrontato due punti rilevanti e cioè la presenza o meno di recettori piastrinici per SARS-CoV-2, e la capacità delle piastrine di captare SARS-CoV-2. Le loro conclusioni sono che: a. Le piastrine non esprimono l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), sito riconosciuto di legame cellulare di SARS-CoV-2; b. Le piastrine di 2 pazienti hanno evidenziato la presenza del trascritto del gene NI del SARS-CoV-2. Rimane quindi da stabilire come SARS-CoV-2 interagisca con le piastrine e attraverso quale via possa eventualmente entrare.

Nel complesso questo articolo pone l'accento sul ruolo patogenetico che le piastrine possono svolgere nel corso dell'infezione da SARS-CoV-2. Se da un lato, una loro iperreattività funzionale può favorire l'insorgenza di fenomeni tromboembolici in pazienti COVID-19, dall'altro la loro capacità di modulare le funzioni di cellule immunocompetenti sia attraverso la formazione di complessi, che attraverso il rilascio di vescicole extracellulari, pone l'interrogativo di quale possa essere il ruolo delle piastrine nella modulazione della risposta immune in corso di COVID-19. In questo senso, gli autori di questo articolo riportano di non aver osservato correlazioni tra numero di piastrine, indici di attivazione piastrinica, complessi piastrine/leucociti, o livelli plasmatici di PDGF con indici infiammatori come IL-6, IL-8 e TNF- α . Concludono ipotizzando che oltre alle piastrine altri elementi cellulari e fattori solubili della coagulazione possano contribuire all'insorgenza di immunotrombosi e che terapie piastriniche mirate possano migliorare l'esito clinico dei pazienti affetti da COVID-19.

Un contributo interessante alla definizione del ruolo delle piastrine nell'immunotrombosi in corso di COVID-19 deriva da recenti osservazioni. È stato infatti riportato che piastrine da pazienti affetti da COVID-19 rilasciano citochine (IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-27, IFN- α , and IFN- γ), chemochine (MCP-1/CCL2), e fattori di crescita (VEGF-A/D) in quantità significativamente maggiore rispetto a piastrine normali [18]. D'altro canto, l'esposizione di piastrine normali a plasma da pazienti COVID-19 scatena attivazione piastrinica che viene bloccata da tocilizumab, un anticorpo anti IL-6 [19]. Queste osservazioni evidenziano un circuito di potenziamento della tempesta citochinica che vede al centro le piastrine.



In conclusione, la pubblicazione di Manne e collaboratori apre una interessante osservatorio sulle piastrine nel COVID-19, confermando ancora una volta come queste particelle cellulari siano al centro dei complessi fenomeni che regolano la risposta dell'ospite anche in corso di infezioni virali, incluse quelle da SARS-CoV-2 [20] (Figura 1).

Da quando una decina di anni fa il nostro gruppo di ricerca ha descritto per la prima volta espressione e funzione di CFTR nelle piastrine, dimostrando come le piastrine FC manifestino un fenotipo pro-infiammatorio [12], evidenze dirette sono emerse del loro ruolo nella patogenesi della malattia polmonare FC attraverso la modulazione dell'infiammazione neutrofila [13]. In questo senso, il lavoro di Manne e collaboratori apre interessanti prospettive di studio della fisiopatologia piastrinica nella FC in presenza o meno di infezione da SARS-Cov-2 o da altri virus respiratori che spesso complicano il decorso dei pazienti con FC.

Mario Romano, Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara
(mario-romano@unich.it)

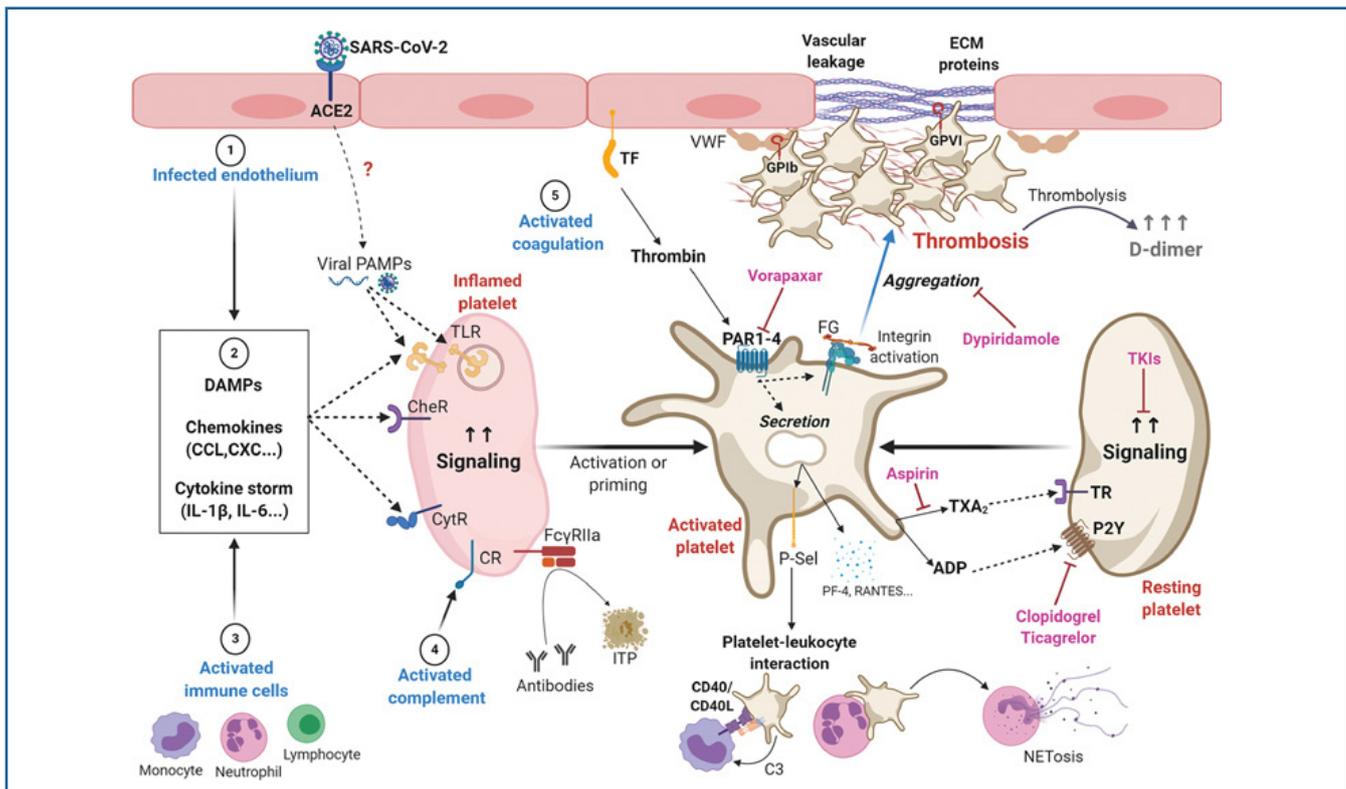


Figura 1. Rappresentazione schematica del ruolo delle piastrine nell'infezione da SARS-CoV-2. Dalla referenza [20].

Referenze

1. Campbell RA, Schwertz H, Hottz ED, Rowley JW, Manne BK, Washington AV, Hunter-Mellado R, Tolley ND, Christensen M, Eustes AS, Montenont E, Bhatlekar S, Ventrone CH, Kirkpatrick BD, Pierce KK, Whitehead SS, Diehl SA, Bray PF, Zimmerman GA, Kosaka Y, Bozza PT, Bozza FA, Weyrich AS, Rondina MT. Human megakaryocytes possess intrinsic antiviral immunity through regulated induction of IFITM3. *Blood*. 2019; 133: 2013-2026.
2. Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD, Wang Y, Chen Z, Croce K, Sakuma M, Shi C, Zago AC, Garasic J, Damokosh AI, Dowie TL, Poisson L, Lillie J, Libby P, Ridker PM, Simon DI. Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events. *Circulation*. 2006; 113: 2278-84.
3. Lood C, Amisten S, Gullstrand B, Jönsen A, Allhorn M, Truedsson L, Sturfelt G, Erlinge D, Bengtsson AA. Platelet transcriptional profile and protein expression in patients with systemic lupus erythematosus: up-regulation of the type I interferon system is strongly associated with vascular disease. *Blood*. 2010; 116: 1951-7.
4. Gnatenko DV, Cupit LD, Huang EC, Dhundale A, Perrotta PL, Bahou WF. Platelets express steroidogenic 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases. Distinct profiles predict the essential thrombocythemic phenotype. *Thromb Haemost*. 2005; 94: 412-21.
5. Raghavachari N, Xu X, Harris A, Villagra J, Logun C, Barb J, Solomon MA, Suffredini AF, Danner RL, Kato G, Munson PJ, Morris SM Jr, Gladwin MT. Amplified expression profiling of platelet transcriptome reveals changes in arginine metabolic pathways in patients with sickle cell disease. *Circulation*. 2007; 115: 1551-62.
6. Pieroni L, Finamore F, Ronci M, Mattoscio D, Marzano V, Mortera SL, Quattrucci S, Federici G, Romano M, Urbani A. Proteomics investigation of human platelets in healthy donors and cystic fibrosis patients by shotgun nUPLC-MSE and 2DE: a comparative study. *Mol Biosyst*. 2011; 7: 630-9.

7. Noisakran S, Gibbons RV, Songprakhon P, Jairungsri A, Ajariyakhajorn C, Nisalak A, Jarman RG, Malasit P, Chokephaibulkit K, Perng GC. Detection of dengue virus in platelets isolated from dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009; 40: 253-62.
8. Koupenova M, Corkrey HA, Vitseva O, Manni G, Pang CJ, Clancy L, Yao C, Rade J, Levy D, Wang JP, et al. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. *Nat Commun*. 2019; 10: 1780.
9. Banerjee M, Huang Y, Joshi S, Popa GJ, Mendenhall MD, Wang QJ, Garvy BA, Myint T, Whiteheart S. Platelets endocytose viral particles and are activated via TLR (toll-like receptor) signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40: 1635-1650.
10. Zufferey A, Speck ER, Machlus KR, Aslam R, Guo L, McVey MJ, Kim M, Kapur R, Boilard E, Italiano JE Jr, Semple JW. Mature murine megakaryocytes present antigen-MHC class I molecules to T cells and transfer them to platelets. *Blood Adv*. 2017; 1: 1773-1785.
11. Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11: 264-274.
12. Mattoscio D, Evangelista V, De Cristofaro R, Recchiuti A, Pandolfi A, Di Silvestre S, Manarini S, Martelli N, Rocca B, Petrucci G, Angelini DF, Battistini L, Robuffo I, Pensabene T, Pieroni L, Furnari ML, Pardo F, Quattrucci S, Lancellotti S, Davi G, Romano M. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) expression in human platelets: impact on mediators and mechanisms of the inflammatory response. *FASEB J*. 2010; 24: 3970-80.
13. Ortiz-Muñoz G, Yu MA, Lefrançois E, Mallavia B, Valet C, Tian JJ, Ranucci S, Wang KM, Liu Z, Kwaan N, Dawson D, Kleinhenz ME, Khasawneh FT, Haggie PM, Verkman AS, Looney MR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction in platelets drives lung hyperinflammation. *J Clin Invest*. 2020; 130: 2041-2053.
14. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, Shang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1469-1472.
15. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, Goodarzi K, Bendapudi PK, Bornikova L, Gupta S, Leaf DE, Kuter DJ, Rosovsky RP. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020; 136: 489-500.
16. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, Pittaluga S, Kleiner DE, Berger JS, Thomas S, Adler NM, Charytan DM, Gasmi B, Hochman JS, Reynolds HR. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine*. 2020; 24: 100434.
17. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, Blair C, Weber A, Barnes BJ, Egeblad M, Woods RJ, Kanthi Y, Knight JS. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5: e138999.
18. Taus F, Salvagno G, Canè S, Fava C, Mazzaferri F, Carrara E, Petrova V, Barouni RM, Dima F, Dalbeni A, Romano S, Poli G, Benati M, De Nitto S, Mansueto G, Iezzi M, Tacconelli E, Lippi G, Bronte V, Minuz P. Platelets Promote Thromboinflammation in SARS-CoV-2 Pneumonia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40: 2975-2989.
19. Canzano P, Brambilla M, Porro B, Cosentino N, Tortorici E, Vicini S, Poggio P, Cascella A, Pengo MF, Veglia F, Fiorelli S, Bonomi A, Cavalca V, Trabattoni D, Andreini D, Omodeo Salè E, Parati G, Tremoli E, Camera M. Platelet and Endothelial Activation as Potential Mechanisms Behind the Thrombotic Complications of COVID-19 Patients. *JACC Basic Transl Sci*. 2021; 6: 202-218.
20. Parra-Izquierdo I, Aslan JE. Perspectives on Platelet Heterogeneity and Host Immune Response in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46: 826-830.



IVACCINI A RNA E LA GRANDE RIVOLUZIONE CHE CI ATTENDE

I grandi vincitori della sfida sui vaccini contro il coronavirus SARS-CoV-2 sono senza ombra di dubbio i vaccini a RNA. E questo per una serie di motivi che sono evidenti agli occhi di tutti: dalla rapidità con la quale sono stati approvati per uso di emergenza, ai risultati di protezione dalla malattia sintomatica che hanno fatto registrare un'efficacia superiore al 90% e maggiore di tutti gli altri vaccini competitori, al profilo di sicurezza e tollerabilità che non è mai stato sfiorato dall'ombra di eventi avversi. Altri aspetti li apprezzeremo nel futuro tra cui soprattutto l'estrema duttilità di questi vaccini e la possibilità di adattarli rapidamente a varianti virali che stanno già emergendo e che potrebbero emergere ulteriormente nei prossimi mesi se non anni.

Eppure i vaccini a RNA, così come l'intero mondo dei farmaci basati sugli RNA ha avuto un percorso difficile e tortuoso per decenni e in qualche modo l'intero campo del *RNA delivery*, benché promettente sulla carta, non aveva mai espresso le sue potenzialità e quindi visto dai più con un certo scetticismo. Ma andiamo per gradi. L'RNA è una molecola centrale nei processi biologici. Nel dogma della Biologia Molecolare (da DNA a RNA a proteina) l'RNA ha un ruolo centrale tra il DNA, l'informazione genetica che risiede nei nuclei delle nostre cellule, e le proteine, gli elementi strutturali e funzionali di cellule e organismi viventi. Ma l'RNA è versatile ed è presente in tante forme che vanno dall'RNA messaggero, l'elemento che porta l'informazione per le proteine, a piccoli RNA che svolgono la funzione di interruttori o modulatori di fenomeni biologici. Ci sono fondate ragioni per ipotizzare che miliardi di anni fa, quando la vita iniziava sul nostro pianeta e cellule e microorganismi ancora non esistevano, le prime molecole capaci di fare un po' di tutto e cioè sia di auto-riprodursi ma anche di svolgere funzioni strutturali, come anche funzioni catalitiche come fanno ora gli enzimi, fossero gli RNA: si parla del "mondo ad RNA". Quindi all'RNA dobbiamo tutto il rispetto che merita come molecola "tuttofare" per la quale si fa spesso l'analogia interessante del coltellino svizzero, un'analogia non del tutto inappropriata. La dimostrazione dell'importanza dell'RNA è, ahinoi, sotto gli occhi di tutti da più di un anno nella biologia del Coronavirus, uno dei tanti virus il cui materiale genetico è composto da RNA che, di fatto, ha da un lato la capacità di autoreplicarsi, dall'altro quella di fornire l'informazione per tutte le proteine strutturali e funzionali del virus. Per non parlare dell'enorme complessità di molecole di RNA più piccole o più grandi che il coronavirus genera nelle cellule infettate e che interferiscono con numerose vie metaboliche e processi immunologici. Stesso discorso vale anche per altri virus come quello dell'influenza, anch'esso a RNA, fatti i dovuti distinguo.

L'idea di usare l'RNA messaggero per sviluppare terapie viene fatta risalire alla ricercatrice ungherese Katalin Karikó. Dopo la Laurea nel 1978, e la specializzazione in biochimica all'Università di Seghedino, la Karikó iniziò a condurre le prime ricerche sull'mRNA in Ungheria. Tuttavia dopo qualche anno, per mancanza di fondi per la ricerca, decise con la famiglia di partire per gli Stati Uniti, ottenne un primo incarico presso la Temple University di Filadelfia e partecipò ad una prima sperimentazione clinica con l'RNA. Stiamo parlando di più di trenta anni fa! Nel 1989 lasciò la Temple ed entrò a far parte della Scuola di Medicina dell'Università della Pennsylvania dove l'anno seguente presentò la sua prima domanda di finanziamento per condurre uno studio sulla terapia genica basata sull'mRNA. L'idea era quella di verificare la possibilità che l'mRNA potesse essere utilizzato nel trattamento degli ictus, del cancro e di malattie come la fibrosi cistica. La Karikó fece diversi tentativi, ma la via era costellata di difficoltà e rifiuti perché la comunità scientifica dell'epoca considerava il progetto poco interessante e troppo rischioso. La svolta avvenne nel 1998, quando dopo varie critiche e demansionamenti, la Karikó iniziò la collaborazione con Drew Weissman un immunologo che, dal National Institutes of Health, si era trasferito all'Università della Pennsylvania. I due entrarono subito in sintonia e iniziarono a lavorare insieme alla messa a punto di una terapia genica basata sull'mRNA, facendo un'importante scoperta. L'RNA negli animali causa una forte risposta infiammatoria e la sua somministrazione ai topi a scopi terapeutici faceva morire in poco tempo la maggior parte degli animali in sperimentazione. I due scoprirono però che modificando una delle caratteristiche chimiche del RNA questo, pur mantenendo la sua funzione, perdeva la risposta infiammatoria. La scoperta venne brevettata, pubblicata ma sul momento poco valorizzata, fin quando la Karikó decise di lasciare l'America e di accettare un lavoro in Germania nel 2013 presso una piccola azienda Tedesca che ha fatto del RNA delivery la sua mission: la BioNTech. Un nome che ora è diventato famoso, così come la Karikó, che ne è diventata la Presidente. Una storia emblematica di come spesso le grandi idee scientifiche hanno bisogno per maturare di tanto lavoro. Devono essere sgrezzate e portate alla loro piena maturità. Per questo ci vuole tenacia, dedizione e molto spesso, diciamo così, anche un po' di fortuna.

Stesso discorso per altre forme di terapeutici a RNA come gli RNA interferenti che assunsero agli onori della cronaca all'inizio degli anni 2000 a seguito della scoperta sui nematodi di Craig e Mello a cui venne anche conferito il premio Nobel nel 2006. Si pensò subito che queste scoperte si sarebbero potute immediatamente convertire in tante medicine nei confronti di malattie geniche altrimenti incurabili con farmaci convenzionali. Furono fatti grandi investimenti ma a questi seguirono ondate di insuccessi, disinvestimenti, e poi di nuovo investimenti. Finché anche qui la prima svolta. Nel 2018 è stata approvata la prima terapia basata su un RNA interferente, sviluppata dalla azienda americana Alnylam, chiamata Onpattro (costosissima, circa



450.000 dollari a paziente ogni anno) per una malattia rara chiamata “amiloidosi mediata dalla transtiretina”.

Perché ci è voluto tutto questo tempo per vedere il successo delle terapie a RNA? Da un lato quanto detto prima, la necessità di modificare la chimica per attenuare processi infiammatori e aumentare la tollerabilità. Dall'altra il veicolo con il quale viene somministrato l'RNA. L'RNA è una molecola abbastanza instabile perché soggetta all'azione di enzimi che la degradano e che sono presenti un po' dappertutto nei liquidi biologici. Una molecola di RNA anche se modificata per renderla non infiammatoria, se viene iniettata come tale in un organismo, viene demolita prima di raggiungere le cellule dove vogliamo che agisca. Quindi occorre proteggerla e lo strumento che si è rivelato utile è il rivestimento (i ricercatori parlano in gergo tecnico di “formulazione”) in nanoparticelle lipidiche. Queste devono essere in grado però, mentre proteggono l'RNA di veicolarlo efficientemente all'interno delle cellule. Ed è nella tecnologia delle nanoparticelle che sono stati fatti grandi progressi negli ultimi anni. È lì che varie aziende come BioNTech, Moderna, Curevac hanno fatto notevoli passi avanti. Ed è quello che sta permettendo il successo dei vaccini contro il coronavirus.

Ma purtroppo non c'è una soluzione valida per tutto. Le nanoparticelle che funzionano in un caso non è detto che funzioneranno per tutto. Da anni BioNTech e Moderna, lavorano a vaccini a base di RNA, prevalentemente vaccini terapeutici anti-tumorali. E con le stesse tecnologie che sono state usate per il vaccino contro SARS-CoV-2. L'idea è quella di portare il nostro organismo a riconoscere come estraneo il tumore, facendo sviluppare una risposta immunitaria capace di bloccarne la crescita. Ebbene i risultati pur non totalmente negativi se andiamo a vedere la risposta immunitaria contro il tumore, non lo sono per quanto riguarda l'impatto sulla sopravvivenza dei pazienti. C'è da chiedersi il perché. È un discorso troppo lungo per questo breve articolo, ma alla base c'è l'enorme complessità ed eterogeneità della malattia tumorale e la forte capacità del tumore di “difendersi” dalla risposta immunitaria. Per i tumori ci vuole qualcosa in più di un vaccino standard. Diverso discorso vale per numerose malattie genetiche come ad esempio la fibrosi cistica. Siamo in grado di concepire nanoparticelle contenenti RNA che possono “curare” cellule malate, ma la difficoltà è quella di far arrivare queste nanoparticelle ad un numero sufficiente di cellule malate all'interno di un organismo vivente complesso come il nostro. Per raggiungere questi obiettivi ambiziosi occorrono ancora tanta ricerca e tanti investimenti. Tuttavia il successo dei vaccini a RNA è da considerarsi un momento storico, uno spartiacque rispetto al pre-pandemia. Da oggi le cose sicuramente cambieranno. Sia sul fronte dei vaccini dove quelli a RNA saranno il punto di riferimento per tenere a bada le eventuali altre pandemie che ci potranno colpire, sia per il cancro e le tante malattie genetiche. L'effetto domino avviato dai vaccini ci faranno credere di più negli RNA terapeutici e nelle potenzialità del coltellino svizzero tuttofare che abbiamo in mano.

**Di Gennaro Ciliberto, Università di Catanzaro Magna Graecia e IRCCS Regina Elena, Roma
(gennaro.ciliberto@ifo.gov.it)**



TUTELATE LE PERSONE CON FIBROSI CISTICA NELLA CAMPAGNA VACCINALE ANTI SARS-COV-2

Era il 27 dicembre quando la tv trasmetteva le immagini dei furgoni partiti dal Belgio con le prime dosi di vaccino anti Sars-CoV-2 che, scortate, facevano il loro ingresso in Italia. Erano immagini cariche di speranza per il nuovo anno ormai alle porte che lasciava dietro di sé il dolore per le troppe vittime, per il lockdown e le misure di distanziamento sociale. Partiva così in forma simbolica, con il 'vaccine day', la più grande campagna vaccinale di massa per prevenire le morti da COVID-19 e raggiungere al più presto l'immunità di gregge.

Nell'immaginario collettivo il percorso che si stava delineando appariva fin troppo virtuoso. A breve infatti, la riduzione e il ritardo nella consegna delle dosi, l'incidenza del virus sempre più elevata, il forte sovraccarico dei servizi ospedalieri, la diffusione di varianti virali a maggiore trasmissibilità, avrebbero complicato un quadro epidemiologico già complesso e ridotto ad un cumulo di dubbi e paure quelle speranze che avevano riscaldato le festività natalizie degli italiani.

Nonostante ciò, al momento della redazione di questo articolo, il 6 aprile 2021, mentre in Italia ancora si va avanti con le vaccinazioni di sanitari, di ospiti e lavoratori delle Rsa e degli over 80, le persone con fibrosi cistica su tutto il territorio nazionale hanno ricevuto o stanno ricevendo la prima dose del vaccino Pfizer o Moderna e, stando a quanto comunicato dai Centri di Cura, in alcune Regioni hanno già ricevuto la seconda dose.

“Un traguardo impossibile da raggiungere ripensando alle prime settimane di marzo” - il primo ostacolo era certamente dovuto alla carenza di dosi, il secondo a quelle criticità sistemiche proprie della sanità italiana che da sempre LIFC pone all'attenzione delle Istituzioni in quanto gravano sulla qualità della vita e delle cure dei pazienti, nonostante quello alla salute sia un principio inalienabile, sancito dalla nostra Costituzione. Se da un lato il federalismo sanitario si è imposto anche in quella che doveva essere la campagna della ripartenza, a discapito soprattutto delle categorie più fragili, dall'altro LIFC ha tutelato il diritto alla salute delle persone con fibrosi cistica di ogni età.

Le tappe di questo percorso vanno ricordate in pochi ma significativi momenti che hanno segnato i cambiamenti del **piano vaccinale nazionale** e sono il frutto di un costante lavoro di dialogo e condivisione con la cabina di regia del Ministero della Salute, composta da Istituto Superiore di Sanità, Agenas, Commissario Straordinario per l'Emergenza Sanitaria.

La campagna vaccinale per le persone con fibrosi cistica in tappe:

- **2 gennaio:** approvato il Piano Strategico Nazionale per la Vaccinazione anti Sars-CoV-2.
- **14 gennaio 2021:** LIFC trasmette alla cabina di regia un documento di sensibilizzazione sull'elevato rischio per le persone con fibrosi cistica di sviluppare forme gravi o letali di Covid-19 data la pre-esistente compromissione dell'apparato respiratorio.
- **9 febbraio 2021:** prima revisione del piano nazionale vaccini con il riconoscimento delle persone con fibrosi cistica **come estremamente vulnerabili** e pertanto **prioritarie** nell'ordine delle categorie di cittadini da vaccinare dopo quelle della Fase I.
- **26 febbraio 2021:** LIFC trasmette alla Cabina di Regia e agli Assessorati alla Sanità una nota nella quale sottolinea l'urgente necessità di applicare a livello regionale le disposizioni ministeriali in modo coerente ed uniforme su tutto il territorio nazionale **entro e non oltre il mese di marzo 2021**. Nella stessa nota, LIFC ribadisce la necessità di estendere **la priorità nella vaccinazione in fase 2 ai genitori di pazienti affetti da fibrosi cistica di età inferiore ai 16 anni**, in virtù dell'elevata pericolosità per il paziente stesso qualora un familiare contraesse l'infezione.
- **9 marzo 2021:** con un'interrogazione alla Camera, viene chiesto al Presidente del Consiglio dei Ministri e al Ministro della Salute di adottare tempestivamente iniziative finalizzate ad inserire nelle categorie prioritarie per l'accesso ai vaccini anti-Covid anche i genitori e/o i **caregiver familiari** dei pazienti fibrocistici di **età inferiore ai 18 anni**.
- **11 marzo 2021:** la seconda revisione del piano nazionale vaccini stabilisce di procedere alla vaccinazione dei soggetti **estremamente vulnerabili e con grave disabilità parallelamente agli over 80, dei caregiver/genitori dei minori 'estremamente vulnerabili', dei conviventi dei soggetti immunodepressi e in attesa di trapianto di organo**.

Le indicazioni ad interim sono state recepite con modalità e tempistiche differenti da Regione a Regione e con l'ausilio delle Associazioni Regionali LIFC e dei Direttori dei Centri di Cura.

Gianna Puppo Fornaro, Presidente LIFC
(segreteria@fibrosicistica.it)



NOVITÀ DALLA FFC

INFORMARE E DIVULGARE ATTRAVERSO WEB:

OSSERVAZIONI IN BASE ALLA RUBRICA DOMANDE E RISPOSTE DEL SITO WEB DI FFC

Il sito web fibrosicistica.cerca.it è nato nel 2003 e nel tempo ha avuto un apprezzamento sempre maggiore (nel 2019 ha ricevuto 3.715.502 visualizzazioni, e gli utenti sono stati oltre 2 milioni). Contiene una parte scientifica accanto ad un'altra dedicata alla descrizione delle attività sociali e alla raccolta fondi. Nella parte scientifica è la sezione Domande e Risposte il canale più diretto tra il mondo della scienza e della ricerca e gli utenti del sito; e da sola convoglia la maggior parte degli accessi al sito. Le domande sono inviate attraverso una form che non pone limiti di lunghezza al testo, richiede un indirizzo mail che viene naturalmente reso anonimo, si raccomanda solo di porre il quesito in maniera chiara e completa e soprattutto di non considerare la risposta un'alternativa al colloquio con il medico, a cui spesso nella risposta si rimanda.

Nel 2003 arrivarono al sito 10 domande, 45 nel 2004, 225 nel 2005. Nel periodo 2003-2008 l'incremento è stato ogni anno di circa 200 domande in più del precedente, nel periodo 2009-2019 l'aumento ancora maggiore, annualmente circa 300 domande in più. Arriviamo così al marzo 2021 quando le domande, con relative risposte, sono in totale, partendo dal lontano 2003, 4.120. Nel tempo si è costituito un grande archivio scientifico-divulgativo, fruibile direttamente attraverso il motore di ricerca del sito. Se arrivano domande su temi già trattati, si rimanda alle risposte già date, integrandole se non aggiornate.

Vorrei qui porre due osservazioni. La prima riguarda le particolari modalità con cui Gianni Mastella, ideatore di questa sezione, ha improntato il modo di rispondere alle domande. La seconda descrive quali aree, delle sette in cui la rubrica è suddivisa, hanno collezionato nel corso del tempo il maggior numero di domande, per sottolineare alcuni bisogni che fanno emergere.

Diceva Gianni Mastella (ed è anche scritto nelle premesse della form con cui l'utente invia la domanda) che la risposta non deve fornire una consulenza sul caso individuale, sullo specifico problema. La risposta al singolo va inserita in un contesto più ampio, cogliendo l'occasione per passare dal particolare al generale delle conoscenze, per divulgarle e renderle quanto più possibile d'interesse per tutti. In questo modo si fornisce un servizio all'intera comunità dei malati, dei loro famigliari e perché no, forse anche dei sanitari che a vario titolo ruotano intorno a loro e cui spesso si rimanda nella risposta. Un esempio pratico: se la domanda è "perché in un particolare bambino *Pseudomonas aeruginosa* è ricomparso pur avendo fatto il ciclo di terapia eradicante", si trae lo spunto per ricordare come la parola "eradicazione" di *Pseudomonas* sia un termine ottimistico, sarebbe meglio parlare di ritardo nell'attecchimento; si spiega il perché e si aggiunge che comunque questo periodo libero dal batterio fa guadagnare tempo prezioso, e si supportano queste affermazioni con i più recenti articoli di letteratura scientifica, le ultime linee-guida in materia. La risposta non è valida solo perché basata sull'autorevolezza dello scrivente: così come c'è una *evidence based medicine* così deve esserci una *evidence based communication*. Quindi le informazioni vanno sempre accompagnate dal riferimento della fonte su cui sono basate, in particolare se si tratta di documenti ufficiali (Registri malattia, database genetici, disposizioni di autorità regolatorie in fatto di farmaci).

Inoltre, perché s'instauri un rapporto di fiducia fra chi scrive e chi risponde, è necessario rispondere sempre, anche alle domande provocatorie, oppure drammatiche sui quesiti più difficili, ad esempio l'attesa di vita, i tempi lunghi della ricerca. Qui le parole vanno attentamente pesate, ricordando di nuovo che non è una risposta al singolo, ma spesso a una comunità e che deve esserci un modo per ferire il meno possibile, ma senza omettere il dato di realtà. Meglio se si riesce anche ad aggiungere un pizzico di empatia, trasmessa con le parole scritte così come si esprimerebbe a voce con modalità non verbali. L'empatia si traduce anche nel mettersi dalla parte di chi pone la domanda e usare il linguaggio comune, lasciando da parte il *medichese* o la sintesi dotta di concetti incomprensibili ai più, spiegando gli acronimi a costo di passare per pignoli esasperati. In sostanza, empatia vuol dire anche tener presente che, se il sapere è potere, è necessario condividere il sapere, mettendolo veramente alla portata dell'altro che ha chiesto informazioni. Le uniche domande cui non è mai stata data risposta, anche se drammatiche, sono quelle riguardanti le interpretazioni di test genetici eseguiti su gravidanze in corso. In questi casi abbiamo sempre spiegato che solo il colloquio diretto con l'esperto è lo strumento per capire e decidere, e che è troppo grande il rischio di fornire informazioni di cui non si può verificare la comprensione.

Vengo alla mia seconda osservazione: delle 4120 domande arrivate al sito, la suddivisione è la seguente, a seconda dei temi: Diagnosi FC - Screening neonatale e forme atipiche (1.119 domande), Genetica - Mutazioni CFTR (1.047), Ricerca (706) e a seguire, con numeri circa simili: Terapie Correnti - Strategie terapeutiche, Riproduzione, Infezione - Infiammazione - Batteri, Vivere con FC. Sulla prima area, sappiamo tutti che la comunicazione di diagnosi di fibrosi cistica attraverso screening neonatale piomba come un macigno nella vita dei genitori; così nei giorni dell'attesa, dopo il primo campanello d'allarme del risultato dell'IRT, esplorano tutti i mezzi d'informazione. Ci rendiamo conto dei limiti di ragionare partendo da un campione del tutto opinabile, però questi genitori sembrano più consapevoli di una volta sulle procedure e, rispetto ad anni lontani,

lamentano molto meno la lunghezza dei tempi d'attesa, segno che lo standard organizzativo più che in passato comprende sia la necessità di fornire un'informazione minimamente accettabile sia lo sveltimento delle tappe. Anche qualche minima conoscenza sulla malattia è più diffusa e meno di una volta i genitori scrivono che la malattia nel loro bambino "è impossibile perché non c'è nessun caso in famiglia". Curioso è che non sono pochi i casi di coloro che hanno scritto disperati quando la diagnosi era incerta e poi, arrivata la diagnosi definitiva di falso positivo o di portatore sano (comunque non di fibrosi cistica), per un tributo scaramantico alla sorte, diventano volontari di FFC e a loro volta divulgatori sulla malattia, per esempio nelle scuole.

Ma c'è una grande e frequentissima domanda che domina le aree dello Screening neonatale e della Genetica: il significato e la trattabilità delle mutazioni CFTR diagnosticate. Parlare delle mutazioni ai genitori del bambino neodiagnosticato o all'adulto ci sembra importante: a giudicare dal nostro campione sembra che i genitori o i malati non abbiano capito che debbono parlarne con i medici del centro di riferimento. Allora ecco il ricorso a un sito che sembra affidabile e per di più si occupa di ricerca, una parola che di per sé evoca speranza. La possibilità di trovare una cura è sempre in cima ai pensieri di tutti, genitori, malati, nonni che scrivono. Chi scrive al sito ha un livello di conoscenze molto vario, ma non sono rari coloro che si documentano, studiano, avanzano ipotesi legittime ("ma se i vaccini sono a base di RNA messaggero, non si potrebbe usare l'mRNA per fare la proteina CFTR della fibrosi cistica?" domanda da cui abbiamo tratto l'idea di una sessione del prossimo Seminario FFC).

Anche nell'area della Riproduzione le domande che arrivano indicano un bisogno insoddisfatto di informazioni. Molte sono le coppie della popolazione generale che cercano un figlio e in cui lui risulta affetto da CBAVD e allora pongono domande al sito. Sono soggetti che fanno fatica a trovare un punto di riferimento: i vari professionisti (l'andrologo, il genetista, il medico esperto di medicina riproduttiva) sembrano talvolta viaggiare su binari che non si incrociano per comporre in un'unica identità la persona che presenta il problema. L'infertilità di coppia e il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita generano molte domande anche intorno al test del portatore, che viene prescritto di routine, in genere con pochissime o nessuna informazione d'accompagnamento. D'altro canto il test è ancora spesso sconosciuto nella popolazione generale, per cui ecco le conseguenze: "Ho fatto durante la gravidanza tutti i test che mi hanno consigliato e mi avevano detto che i miei geni erano tutti a posto, ma adesso mi hanno detto che il mio bambino ha la fibrosi cistica".

Allora ci si rende conto che in fatto di informazione generale sulla malattia (e sulla possibilità di prevenirla) c'è ancora molto da fare. E Domande e Risposte, con tutti i limiti della web-informazione, può rappresentare un servizio utile, per chi ha il problema in famiglia, ma anche più diffusamente. Deve esserci infatti un legame fra la buona divulgazione e la fiducia nella ricerca per la malattia FC e più in generale nella ricerca scientifica. Se questo legame tra ricerca e divulgazione non funziona nascono "mostri", come stiamo vedendo oggi con il rifiuto di tante persone (anche medici o personale sanitario!) dei vaccini. Per questo uno degli obiettivi di Fondazione è anche quello di non tenere la scienza in un cassetto a uso di pochi, ma di portarla all'esterno, anche con l'aiuto di un linguaggio prendibile. Perché questo crea speranza, aiuta a reagire, ad avere una visione del futuro fondata su piccoli passi concreti.

Graziella Borgo, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica
(graziella.borgo@fibrosicisticaricerca.it)



CINEFORUM

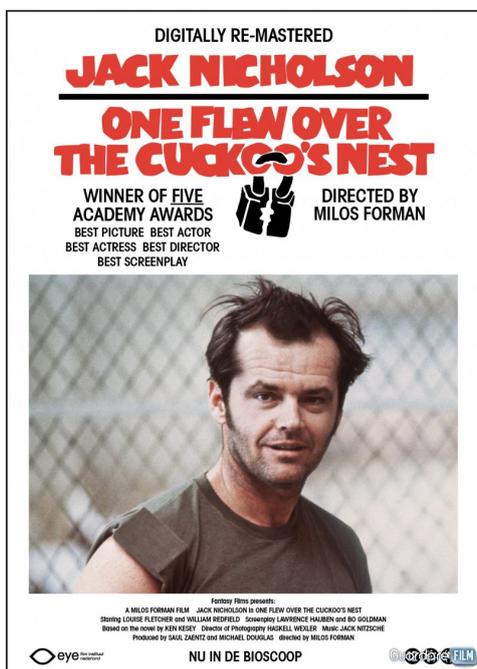
a cura di: A. Bigalli

QUALCUNO VOLO' SUL NIDO DEL CUCULO

Regia di Milos Forman, USA 1975

Soggetto dal romanzo omonimo di Ken Kesey, sceneggiatura di Bo Goldman e Lawrence Hauben

Con Jack Nicholson, Louise Fletcher, Will Sampson, Brad Dourif, Christopher Lloyd, Danny DeVito, Scatman Crothers



Come assolutamente ovvio, anche il cinema ha i suoi classici: film che esprimono una magistrale capacità di armonizzare sceneggiatura, regia, direzione delle interpretazioni, attori e attrici efficaci ed adeguati. L'aggettivo magistrale non è quindi causale: sono film che hanno fatto scuola e definiscono spesso l'elenco dei grandi autori ed artisti. Inoltre talora sono autentici trattati di sociologia applicata: raccontano stagioni storiche con l'autorevolezza delle fonti migliori. Anche per questo meritano di essere classificati e studiati.

Ci si volta indietro e ci si rende conto che quelli che ritieni i tuoi classici appartengono anche al cinema che ti è contemporaneo, visto in sala a tempo debito, non solo studiato in biblioteca... questo è un problema squisitamente anagrafico. Il 1975 è stato l'anno culmine di una serie di esperienze artistiche di livello assoluto. Credo che i meno giovani, quelli che c'erano, mi daranno ragione, con un loro elenco di grandi passaggi di un decennio straordinario: da parte mia mi limito a ricordare che è l'anno di *Born to run* di Bruce Springsteen e del *Concerto di Colonia* di Keith Jarrett. Ed è l'anno di uscita di un film straordinario dell'esule cecoslovacco Milos Forman, fuggito dal suo paese dopo la Primavera di Praga: *Qualcuno volò sul nido del cuculo*, tratto da un romanzo già molto importante di per sé, dal titolo omonimo, di Ken Kesey. Al di là dei meriti artistici (sanciti dai 5 premi Oscar più importanti: film, regia, sceneggiatura, attore e attrice protagonisti) siamo di fronte a un film e a un libro che riescono a sintetizzare in una vicenda emblematica il sentire di un'epoca. Un vento di cambiamento sociale che tocca anche le istituzioni medico sanitarie, in particolare l'ospedale psichiatrico. Nella

figura della capo infermiera Ratched e del ribelle McMurphy (un irregolare che si è fatto ricoverare in manicomio per sfuggire al carcere), si simboleggiano i fronti contrapposti della battaglia culturale che si sta combattendo in quel decennio: gerarchia versus libertarismo, militarismo vs pacifismo, gestione vs cura. Qui entro nello specifico di questa recensione. Perché Kesey (che aveva lavorato come infermiere in un reparto riservato ai reduci di guerra, dove si faceva un uso massivo di psicofarmaci) e Forman danno elementi ad una querelle che stava coinvolgendo anche il sistema psichiatrico italiano, non solo per la prassi e gli studi di Franco Basaglia. Ma dall'ambito di quella che fu (impropriamente, a mio modesto parere) definita l'antipsichiatria, la riflessione sul ruolo del medico e dell'operatore socio sanitario si evolve in direzione della considerazione - che sembra scontata, ma non lo era e non lo è - che il malato è una persona. Non c'è sospensione dei suoi diritti quando è ricoverato o la sua salute lo mette in condizione di dipendenza da quello che si continua a definire il sistema sociosanitario.

Il film racconta di una ribellione, di una sovversione dello spirito, che porterà McMurphy a empatizzare con un gruppo di *picchiattelli* e a promuovere con logiche diverse il loro approccio a una realtà che li marginalizza e da cui vogliono fuggire, taluni di loro rifugiandosi nella dimensione protetta ma totalmente alienante della istituzione psichiatrica. È interessante che sia un autore come Forman a narrare per immagini questa storia di contestazione ad una autorità che dovrebbe garantire il rispetto umano (e teoricamente lo fa, con i toni apparentemente soavi dell'altresì terribile infermiera Ratched) e invece reprime e opprime a suon di elettroshock: una realtà che il regista conosce per aver assistito alla soppressione del *socialismo dal volto umano* di Alexander Dubcek al suono dei cingoli dei carrarmati, una delle ennesime utopie stroncate nei secoli scorsi, una delle troppe di cui abbiamo visto la morte.

Il romanzo racconta la vicenda dalla prospettiva del capo Bromden, per metà nativo americano, che porta l'elemento di uno dei grandi rimossi della cultura statunitense: quello della condizione di emarginazione dei nativi. Kesey si ritirò dal progetto del film quando seppe che si sarebbe messa al centro la figura di McMurphy, ridimensionando la figura del diverso - tra diversi - per condizione etnica Bromden, che nel libro espone i fatti, nella lucida comprensione che siamo non di fronte a una vicenda singolare, ma all'azione sistematica di un apparato di potere - da lui denominato *La Cricca* - che è in fondo ciò che governa l'esistenza di ogni essere umano. Dopo quasi cinquant'anni ci rendiamo conto che la Cricca esiste davvero ed è un sistema economico finanziario che riduce le persone (e il loro lavoro: anche quello sanitario) a merce e per questo vorrebbe ottimizzare, e, falsando il senso di questo



termine, condizionare e limitare per la logica del profitto quanto si può investire per la salute delle persone. Senza prendere in considerazione l'incalcolabile valore delle esistenze umane.

Il finale della storia è bellissimo, uno dei più belli che abbia letto e visto. Dopo la lobotomia che ha ridotto l'elemento sovversivo a un vegetale, il Capo – che si fingeva sordomuto per resistere all'oppressione, segno di una condizione di silenzio a cui le minoranze sono condannate – decide di evadere, con il mezzo che McMurphy stesso gli aveva suggerito: sradicare l'elemento idraulico dell'idroterapia per sfondare finestra e sbarre. Lui non c'era riuscito, ma Bromden, che è un gigante, lo farà. Non dopo aver soppresso l'amico, per portare con sé la sua anima, imprigionata in un corpo dalla consapevolezza castrata.

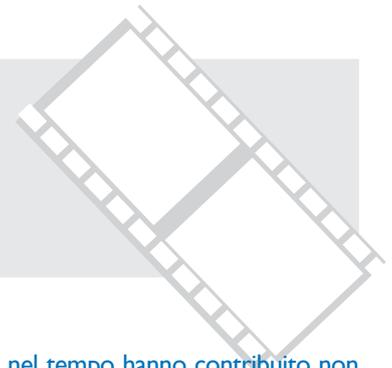
Non so, forse è nostalgia e basta, e mi sbaglio: ma fare film del genere non è semplice, adesso. Impossibile? La desideriamo davvero, la nostra libertà, di cura, di pensiero, di dissenso? Ne va della nostra dignità. Continuo a sperare di sì.

IL MEDICO DI CAMPAGNA

Regia di Thomas Lilti, Francia 2016

Soggetto di Thomas Lilti, sceneggiatura di Thomas Lilti e Baya Kasmî

Con Francois Cluzet, Marianne Denicourt, Christophe Odent, Patrick Deschamps



Poche figure incidono sull'immaginario collettivo come quelle dei medici. I film da citare, che nel tempo hanno contribuito non poco a costituire tale immaginario, sono tanti. Da quando poi la televisione si è impossessata del tema, la mole di storie proposte al pubblico si è dilatata all'inverosimile.

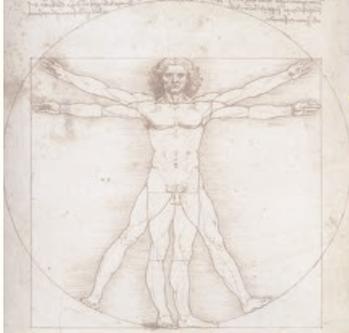
Un esempio emblematico. Chi si ricorda del successo planetario del dottor Kildare? Alla base delle sceneggiature ci sono sei romanzi di Max Brand, già di enorme successo, da cui si ricavò materiale per ben 16 film, dal 1937 al 1947. Ma quando le storie del dottor Kildare arrivarono in televisione fu davvero un successo planetario. Dal 1960 al 1966 la NBC girò 190 telefilm. Generazioni intere desiderarono diventare medico in seguito a questa divulgazione popolare della professione. Da allora, molta televisione, meno cinema. Le serie televisive continuano a moltiplicarsi e ormai di sviluppi narrativi inediti è difficile trattare. Un successo assolutamente rilevante è quello rappresentato da *E.R. – Medici in prima linea*, non a caso ideato da Michael Crichton, che veniva da una formazione medica, e prodotto da Steven Spielberg. Lo stile registico introdusse novità significative, nel passaggio a una televisione che sembra non avere più tratti distintivi rispetto al cinema.

Un prodotto televisivo dal riscontro di pubblico eclatante è stato *Dr. House – Medical division*, con implicanze rilevanti sul piano della scrittura del personaggio principale. Avreste mai pensato che un medico antipatico e un po' psicopatico fosse quel che il pubblico voleva? Kildare inorridirebbe... Meno difficile capire come il lato affascinante di una serie del genere è l'idea che un caso clinico ha la stessa complessità di un caso criminale, da risolvere da parte del medico con strumenti deduttivi paragonabili a quelli di un detective.

Ci sarebbero altri elementi su cui riflettere: su quanto queste figure siano realistiche e che tipo di modelli introiettino nella mentalità dello spettatore comune, che idea esso si possa fare con un quadro in cui tutti i malati guariscono e i professionisti rappresentati sono praticamente dei premi Nobel, quando qui da noi la situazione è quel che è, e ottimi medici sono costretti a lavorare in condizioni non certo ottimali... lascio a voi lettori un giudizio in tal senso (che sarei davvero curioso di conoscere).

Piuttosto qui vi segnalo un film francese che mostra una figura realistica, umana senza risplendere di perfezione, segnata ad un certo punto della vicenda narrata da una condizione personale di malattia, che fa un lavoro di base con persone vere, che possono anche incontrare la morte. E il regista, Thomas Lilti, a suo modo è una garanzia in tal senso, perché esercita egli stesso la professione medica. Il cinema francese ha le sue leggerezze, intese sia in senso positivo che negativo: a volte non riesce a entrare in profondità, altre ha una levità di tocco artistico decisamente piacevole. Questo, *Il medico di campagna*, è un onesto prodotto medio, ma ha il grande pregio di darci un sorso di realismo. Devo dire che il cinema italiano, in tal senso – grandi autori a parte, ancora ne abbiamo –, ha perso quel senso di rappresentazione efficace della realtà e quella amara indulgenza verso i propri personaggi che hanno fatto grande una stagione della cinematografia mondiale, quella del neorealismo e della commedia all'italiana. Alberto Sordi, diretto da Luigi Zampa, ne *Il medico della mutua* (1968) mostrava un passaggio storico fondamentale, quello dell'istituzione della sanità pubblica, senza dimenticare le inevitabili conseguenze legate a coloro che non avrebbero certo rinunciato all'arte di arrangiarsi, che è una sorta di esemplificazione antropologica della cultura etica del nostro paese. Uno dei film italiani sulla tematica più gradevoli resta *Il medico e lo stregone* di Mario Monicelli (1957), su una Italia ancora sospesa tra scienza e superstizione. Viste le cronache di questi giorni non è azzardato pensare che non siamo evoluti più di tanto, in tal senso... il cinema, se vuole, può ancora narrarci le urgenze della realtà, le implicanze dei sogni, il profilo degli ideali, gli agguati dell'onestà: intellettuale e non.





MEDICINA, CULTURA ED ARTE

a cura di: E. Baldo

Il libro di Piero Purich e Andrej Marini - La farina dei partigiani. Una saga proletaria lunga un secolo, è stato pubblicato nel dicembre 2020 - edito dalla casa editrice Alegre all'interno della collana «Incontri del quinto tipo», diretta da Wu Ming I. Come gli altri testi della collana si tratta di un «oggetto narrativo non identificato», ovvero un'opera ibrida che nasce al confine tra ricostruzione storica, memoria familiare e romanzo. Marini è un discendente delle persone le cui vicende sono narrate nel libro, mentre Purich è uno storico e musicista triestino di lingua italiana. Ha conseguito il dottorato all'università di Klagenfurt in Austria e in quell'ambito è nato il suo lavoro più importante: «Metamorfosi etniche. I cambiamenti di popolazione a Trieste, Gorizia, Fiume e in Istria. 1914-1975 (KappaVu, 2014)». Sulla prima guerra mondiale ha realizzato lo spettacolo teatrale «Rifiuto la guerra. Pacifisti, renitenti, disertori, ammutinati. La grande guerra dalla parte di chi cercò di evitarla». Nel 2017 ha ripreso il cognome di famiglia, che era stato italianizzato in Purini durante il fascismo. Nel 2018 ha pubblicato sul sito di Internazionale l'articolo «L'Italia e la grande guerra senza la retorica patriottica».

LA FARINA DEI PARTIGIANI

Una saga proletaria lunga un secolo
Piero Purich e Andrej Marini
Alegre, 2020



Il racconto di Purich e Marini vuole farci riscoprire un mondo poco conosciuto, attraverso la saga familiare dei Fontanot-Romano-Marini, dalla grande guerra sino alla fine del Novecento. Il contesto è quello della Bisiacaria, otto comuni tra l'Isone e il Timavo, in cui si parla italiano, bisiaco, sloveno e friulano. Una terra di secolari ibridazioni che è stata aspramente contesa nel corso delle due guerre mondiali e all'inizio della guerra fredda. Ho avuto bisogno di consultare uno storico che mi guidasse in questo lavoro anche per approfondire con l'Autore il punto di vista sulla storia di quei luoghi, che ritorna nelle diverse opere di Purich, ispirato ad una metodologia di analisi storica, sociale e politica che affonda le proprie radici nella socialdemocrazia austroungarica e ha un antenato illustre in Angelo Vivante, socialista e pacifista triestino, autore nel 1912 del saggio *Irredentismo adriatico* (1). Questa chiave interpretativa si basa sull'idea che le cosiddette identità «nazionali» del litorale adriatico non siano qualcosa di monolitico e sempre uguale a se stesso, come vorrebbe una vulgata nazionalista che parla di presunti «odi secolari tra italiani e slavi». Le identità, sono per lo più frutto di processi politico-sociali tramite cui determinate élite costruiscono la propria egemonia (2-3). E la scelta di Purich e Marini è proprio quella di costruire un racconto che ribalta le narrazioni egemoni sulla storia dell'Alto Adriatico, scegliendo il punto di vista di chi viveva in un pezzo di quelle terre e rifiutava di farsi irregimentare in qualunque tipo di identità «nazionale».

Ricostruire questo punto di vista utilizzando il linguaggio del saggio storico avrebbe richiesto, mi è stato spiegato, un'opera in più volumi, la cui lettura sarebbe stata riservata a pochi specialisti. Un romanzo storico inteso in senso tradizionale, (alla Ken Follett per intenderci) avrebbe inevitabilmente semplificato una realtà complessa. Un «oggetto narrativo non identificato» cerca di raccontare invece fatti realmente accaduti in una prospettiva soggettiva e colma «i vuoti» nel racconto, quelli che i documenti storici o la memoria familiare non ci raccontano, con brani di *fiction*, dando conto di cosa è fatto accertato e cosa è invenzione con i «titoli di coda» alla fine del testo. A questo si unisce una narrazione svolta attraverso un «montaggio cinematografico» del racconto che può essere assolutamente stimolante. I fatti vengono infatti narrati a partire da un episodio drammatico: la fucilazione ad opera di alcuni cosacchi al servizio dei tedeschi del partigiano Edi Marini negli ultimi giorni della seconda guerra mondiale, che lo lascia a terra quasi morto. La sua fidanzata Sidonia Romano cerca di salvarlo muovendosi tra nazisti che sparano gli ultimi colpi, medici, militi della guardia di finanza, ex-fascisti in cerca di riscatto o di meriti utili a sottrarsi alle rese dei conti, partigiani «veri» e resistenti della «venticinesima ora». Questo filo rosso di grande tensione scandisce il libro tenendo insieme una memoria familiare lunga un secolo. Si interseca prima con il racconto del «passato»: le vicende della famiglia di Edi, che aveva cercato inutilmente un'elevazione sociale e quelle



dei Romano, al contrario ostinatamente legati all'appartenenza operaia dei «cantierini» monfalconesi. Poi con quello del «futuro»: le delusioni post-belliche di una comunità operaia e internazionalista che si ritrova intrappolata tra un'Italia che non cambia e una Jugoslavia di Tito che mostra rapidamente i suoi lati peggiori (4). Le pagine più amare sono forse quelle in cui si raccontano le vicende degli operai monfalconesi andati in Jugoslavia per aiutare a «costruire il socialismo», ma divenuti ben presto sospetti al regime di Tito quando questi entra in urto con i sovietici e quindi con il PCI nel 1948. Per la maggioranza di loro si apre la strada di un triste ritorno a Monfalcone, dove il fascismo non sembra mai realmente finito. Ma per alcuni finisce ancora peggio: arrestati dagli Jugoslavi per attività «sovversiva», cioè filo-sovietica, finiscono nel gulag di Goli Otok, dove patiscono violenze fisiche e soprattutto psicologiche, perché inflitte da ex-compagni di lotta. Al punto che un ex vittima della deportazione nazista arriverà a dire che Goli Otok fu per lui peggio di Auschwitz. A tutto questo seguono le vicende del figlio di Edi, Andrej, che le vicende professionali portano in giro per il mondo, dal Medio Oriente all'America Latina, tra nuove delusioni e il permanere di un'identità professionale che si trasforma ed evolve mantenendo sempre un'immatura fierezza e uno sguardo aperto sul mondo.

Su questa narrazione abbiamo posto a Piero Purich alcune domande:

* Nel libro quando raccontate dell'«italianizzazione forzata» dei territori conquistati dall'Italia nel 1918 mostrate anche esempi di «metamorfosi etniche per convenienza», cioè personaggi che da friulani, tedeschi o sloveni decidono di diventare italiani (cambiando cognome) per poter entrare a far parte della classe dirigente o almeno benestante. In generale una delle caratteristiche principali del contesto che raccontate è proprio la natura sempre complessa e mutevole delle identità, potreste illustrarcela brevemente?

Il Litorale (diventato Venezia Giulia dopo l'annessione all'Italia) era un territorio estremamente complesso da un punto di vista etnico, linguistico, culturale. Erano presenti sloveni, croati, italiani, tedeschi, cici (un ceppo istroromeno), per non parlare del vero e proprio melting pot che rappresentava Trieste, una metropoli in piena ascesa economica e demografica con numerose comunità religiose e nazionali: serba, greca, armena, ebraica, ceca, turca, solo per citarne alcune. Moltissime erano le persone che appartenevano a più culture e conoscevano più lingue: i matrimoni misti erano frequenti e molti lavoratori si esprimevano in una lingua a casa ed un'altra sul lavoro. Nell'ultimo censimento austriaco del 1910 più del 50% della popolazione della regione risultava essere sloveno o croato, solo il 39,9% era italiano (probabilmente questo dato era addirittura gonfiato). Non era stata prevista la possibilità di dichiararsi appartenenti a più gruppi linguistici dunque i plurilingui dovevano scegliere un'unica identità nazionale. La distribuzione era a macchia di leopardo: nella zona nordorientale della regione la popolazione era compattamente slovena, nel Friuli austriaco e nella Bisiacaria era in maggioranza italiana, mentre l'Istria vedeva una prevalenza italiana sulle coste occidentali, una prevalenza croata all'interno, mentre il nord della penisola era abitato in gran parte da sloveni. Trieste era una città a maggioranza italiana, ma allo stesso tempo era la più grande città slovena (contava 57.000 sloveni contro i circa 40.000 abitanti complessivi di Lubiana). Voglio precisare che, comunque, coloro che si dichiaravano italiani erano solo in percentuale trascurabile irredentisti: gli italiani del Litorale in gran parte avevano una percezione di sé stessi come italiani austriaci e

non bramavano di unirsi all'Italia. Tanto per capirsi: era un sentimento di appartenenza molto simile a quello che oggi possono avere gli svizzeri italiani. Lo stato nazionale italiano era totalmente impreparato a gestire un territorio così complesso (e al contempo pacifico), incomprensibile per i paradigmi mentali del nazionalismo italiano.

* Un'altra scelta interessante che fate nel libro è quella di mostrare i conflitti dell'Alto Adriatico in maniera diversa da quella cui siamo abituati. Ad esempio in un capitolo metti in scena una Jugoslavia socialista assolutamente accogliente nei confronti degli operai immigrati da Monfalcone e nei capitoli successivi scopriamo invece gli aspetti più orribili del regime di Tito, come il gulag di Goli Otok, dove finiscono alcuni di quegli stessi operai. Insomma è corretto dire che in un contesto di identità ibride e mutevoli le divisioni spesso sono state in primo luogo sociali e politiche, e solo cristallizzandosi hanno poi prodotto tutto ciò che semplicisticamente è stato chiamato «odio etnico»?

La questione nazionale sul cosiddetto «confine orientale» (definizione che odio, perché implica un al di qua e un al di là del confine e dunque parte dall'idea che in queste zone un confine debba esistere per forza) è sempre stata utilizzata per mascherare il conflitto di classe: in queste zone l'italiano e il tedesco erano tendenzialmente le lingue dell'élite e lo sloveno e il croato la lingua delle classi subalterne o degli immigrati neourbanizzati. Fino al 1880 circa, l'ascesa sociale era impensabile senza abbandonare la propria lingua d'origine: entrare a far parte della piccola e media borghesia significava automaticamente italianizzarsi (o, in misura minore, diventare tedeschi). Per questo il virulento odio antisloveno sviluppato dall'élite italiana altro non era che la volontà dei parvenu di distanziarsi quanto più possibile dalla massa di poveri da cui erano riusciti ad emanciparsi. Non è un caso che tuttora alcuni degli elementi di spicco del nazionalismo triestino portino dei cognomi che sono stati italianizzati durante il fascismo. Quando anche le comunità slovena, croata e ceca riuscirono a sviluppare una propria borghesia, la situazione divenne ancora più complessa: la vecchia borghesia italiana (o meglio «auto italianizzata») vide nell'ascesa e nella capacità economiche dei rivali un pericolosissimo concorrente, per cui a questo punto il conflitto divenne una lotta tra potentati economici, che di nuovo fu mascherato da conflitto nazionale. Con la vittoria dell'Italia nel 1918, la borghesia italiana risultò la vincitrice di questi conflitti sociali ed economici, ai quali venne data un'interpretazione in termini grettamente nazionali, anziché analizzarne la complessità e le molte sfaccettature. Purtroppo è un'interpretazione che la vulgata mainstream sostiene ancor oggi, contribuendo a rendere banale e semplicistica la storia (ed il presente) di un territorio estremamente originale da un punto di vista sociale, nazionale, politico ed economico.

* Il libro tuo e di Andrej Marini mostra gli aspetti più discutibili se non criminali di praticamente tutti: dall'Impero austroungarico alla Jugoslavia di Tito, dall'Italia fascista al PCI, senza risparmiare gli angloamericani, l'URSS, la Libia di Gheddafi e l'OLP palestinese. Sostanzialmente i poteri con cui i personaggi vengono a contatto si dividono tra quelli basati su principi esplicitamente ributtanti e quelli che dopo essere partiti da nobili premesse sprofondano nell'autoritarismo, nella violenza o nella corruzione. I protagonisti del vostro racconto trovano però sempre una strategia di sopravvivenza e uno spazio di libertà nel «saper fare», un sapere operaio, perché capace di rapportarsi alla tecnologia, e al contempo artigianale. È corretto dire che nella saga della famiglia Fontanot/Romano/Marini l'identità ruota più attorno a questa idea del lavoro e di sapere piuttosto che attorno alla lingua, all'appartenenza ad



uno stato o simili?

Studiando la storia è necessario fare uno sforzo per capire il modo di pensare e le idee guida degli esseri umani nei diversi periodi storici. La sacralità di concetti come il senso dell'onore, l'ospitalità e la parola data nel mondo greco antico, l'etica cavalleresca nel mondo medievale, l'importanza delle sottigliezze teologiche durante le guerre di religione, l'anelito patriottico nel romanticismo: tutto questo risulta totalmente incomprensibile se non abbiamo la capacità di cogliere un modo di pensare diverso dal nostro. Dunque, per interpretare correttamente la storia del '900, bisogna considerare che la nascita del socialismo provocò una vera e propria rivoluzione nella mentalità delle classi subalterne, facendo saltare buona parte dei parametri mentali che fino ad allora li aveva guidati: un'orgogliosa appartenenza di classe prese il posto della secolare rassegnazione e della fedeltà dovuta al re o allo stato (nazionale). Operai e contadini acquisirono sempre più coscienza dello sfruttamento a cui erano sottoposti ed il socialismo diede loro la percezione che la situazione, per la prima volta nella storia, poteva essere cambiata. Non era l'appartenenza ad una comunità nazionale che avrebbe permesso loro una vita più dignitosa, ma la lotta comune con tutti gli appartenenti alla loro classe sociale contro un'altra classe sociale, la borghesia. Dato che la borghesia mascherava i propri interessi dietro a quelli dello stato-nazione, la presa di distanza fu logica: per i lavoratori salariati la classe divenne un'identità molto più forte di tutte le altre. In contrapposizione all'appartenenza nazionale costruita dalla borghesia, il proletariato abbracciava l'internazionalismo. Questo doppio senso di appartenenza, di classe e internazionalista, guida le tre generazioni della saga Fontanot-Romano-Marini: i protagonisti delle tre generazioni non si sentono italiani, ma lavoratori, hanno un senso di fratellanza con gli appartenenti alla loro classe in qualsiasi paese si trovino. Se non teniamo conto di questa identità di classe e non nazionale, le scelte dei lavoratori monfalconesi (entrare nella resistenza slovena, rivendicare l'annessione della Bisiacaria alla Jugoslavia, varcare il confine per collaborare alla costruzione di una società più giusta e socialista in Jugoslavia) non sono comprensibili. Per questi lavoratori appartenere ad una nazione o ad un'altra era una casualità: nasci a Ronchi e sei italiano, nasci a Doberdò (5 chilometri più a monte) e sei sloveno. Il paradosso dell'appartenenza nazionale era reso ancora più evidente dalla presenza del confine e dal suo spostamento: nasci nel 1890 e devi morire per l'Austria, nasci nello stesso luogo vent'anni più tardi e devi morire per l'Italia. Dunque non poteva essere questa casualità geografica e temporale a determinare le proprie scelte, bensì il tipo di lavoro (e, conseguentemente, di tenore di vita) a stabilire i valori e gli ideali in base ai quali vivere.

Direi che l'elemento nazionale non ha mai avuto alcun peso per i protagonisti della "Farina dei partigiani": buona parte delle loro esistenze è stata votata proprio a contrapporsi al nazionalismo. Anche la devastante divisione tra filojugoslavi e filosovietici dopo l'espulsione della Jugoslavia dal Cominform risulta totalmente priva di senso se non si valuta che l'appartenenza al mondo comunista era un'identità decisamente preponderante rispetto a quella nazionale: gran parte dei monfalconesi ritornò in Bisiacaria non perché si sentissero italiani, quanto piuttosto perché ritenevano che Tito avesse tradito l'ortodossia comunista. Ed in ogni caso ci furono anche diversi casi di italiani che abbracciarono la causa di Tito restando oltreconfine. Era l'appartenenza alla classe operaia a dare a questi uomini un'identità, e pure un senso di orgoglio: per essere un vero operaio dovevi sapere, conoscere il tuo mestiere e farlo con dignità. Accanto a questo sapere manuale, l'aristocrazia operaia di cui i protagonisti del libro fanno parte, coltivava anche

una crescita culturale, informandosi, leggendo e discutendo con i compagni. Questa autoformazione, spesso portata avanti in modo autodidattico, era considerato un mezzo imprescindibile per potersi contrapporre, anche da un punto di vista logico e dialettico, ai padroni.

Dopo questa intervista, commenterei ancora che questo libro merita, per essere apprezzato appieno, una lettura attenta fin dall'introduzione. È una storia di confine, ma non è un argomento che riguarda solo le minoranze linguistiche. È la storia delle terre di mezzo, che hanno visto popolazioni diverse mescolarsi ma anche convivere, rendendo meno nette le diversità e meno definito e divisivo il concetto di nazione, ma da dove si possono apprezzare invece più chiaramente cose che non vengono ugualmente percepite poco più in là e da entrambe le parti dei confini. Cose che ancora respiriamo e non solo ai confini orientali ma anche ad esempio in Trentino-Alto Adige, nelle polemiche ricorrenti sulla toponomastica, e ora nelle differenze e le contrapposizioni nelle scuole anche sul modo di rispondere alla pandemia in atto, fra gli istituti tedeschi e ladini e le scuole italiane che rimettono in campo sensibilità diverse e il bisogno di marcare le diversità, poi cavalcate da una destra che non perde occasione per rispolverare un nazionalismo anacronistico. Ci serve per questo un orizzonte europeo a cui ispirarsi, per sperare ancora che la strada della convivenza renda finalmente inutili i confini. Credo che questo libro possa risvegliare la nostra attenzione e per questo vorrei citare qui ideali, che hanno avuto come riferimento Alexander Langer, a cui la poetessa Antonella Sbulzel, insegnante di Udine, ha dedicato una poesia dal titolo: "Voglio essere ponte"

**“Voglio essere ponte, dicevi: perché
Conoscevi le sponde, il ciglio che si oppone
all'altro ciglio ... “**

Ecco questo libro a tratti aspro e questa storia in gran parte sconosciuta aprono uno squarcio sulla storia, ma raccontano la vita sui confini, dove il ciglio si oppone all'altro ciglio, da molte generazioni insensatamente perpetuando ingiustizie e violenza.

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

Bibliografia:

1. Irredentismo Adriatico - Angelo Vivante, (1912). Genova: Graphos, 1997. Integralmente leggibile al link: https://www.liberliber.it/mediateca/libri/v/vivante/irredentismo_adriatico/pdf/vivante_irredentismo_adriatico.pdf
2. L'invenzione della tradizione - Eric J. Hobsbawm e Terence Ranger (1983). Torino: Einaudi, 2017.
3. La nazionalizzazione delle masse. Simbolismo politico e movimenti di massa in Germania (1815-1933) - George L. Mosse (1974). Bologna: Il Mulino, 2011.
4. Per avere un rapido sguardo d'insieme sulle complesse vicende dell'Alto Adriatico: Relazioni italo-slovene 1880-1956 - Commissione storico-culturale italo-slovena. Koper/Capodistria, 2000. Integralmente leggibile al link: http://aestovest.osservatoriobalciani.org/documenti/Relazione_CommMista_italo-slovena.pdf?fbclid=IwAR3WuqjervYXR8svMKtnZU-vm0TCyMcw2JYY9cavleNI62vWQCZwJ7u_ETo



Ricordando Gianni Mastella...

con il Bambino e il Drago

Nell'estate 1999 Gianni Mastella ci propose di organizzare in Trentino la decima edizione del Seminario "Sirmione", che aveva preso questo nome dalla prima sede di questi Seminari. Aveva quell'anno come sottotitolo "Organizzazione del lavoro nei reparti pediatrici" e come focus "Esperienze di miglioramento della qualità in Pediatria". Si era cercato di coinvolgere a questo scopo gruppi ed equipe multiprofessionali più che singoli medici e per stimolare la partecipazione attiva di Infermieri, Psicologi e Pedagogisti avevamo pensato di promuovere una mostra di disegni di bambini in ospedale, che dovevano essere scelti, proposti e commentati appunto dal Personale non medico, più "vicino" al racconto ed ai problemi dei bambini e delle famiglie. Come disegno simbolo, utilizzato poi per la locandina, è stato quasi subito scelto un disegno, che ci parve evocare la solitudine e il coraggio del bambino malato, che si rappresentava in quel disegno come l'unico, che seppur piccolo e solo, affrontava un grande drago con la sua piccola spada, mentre tutti gli altri erano rappresentati alle finestre del castello o dietro le inferiate protettive. È nata così "La mostra di disegni di bambini in ospedale: Il Bambino e il Drago". Una mostra stupefacente con centinaia di disegni che ci sono stati inviati da tutti i Reparti pediatrici coinvolti, corredati dei commenti di Infermiere, Psicologhe e Pedagogiste che sono stati, per molti di noi, il primo passo di quella che oggi chiamiamo Medicina narrativa.

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



hanno contribuito alla mostra

- Reparto Pediatria Ospedale "S. Maria del Carmine" Rovereto
- Reparto Astanteria Pronto Soccorso Istituto "Burlo G." Trieste
- Reparto Pediatria Senigallia
- Reparto Pediatria Ospedale "Infermi" Rimini
- Reparto Pediatria Ospedale "S. Camillo" Comacchio
- Reparto Pediatria Ospedale "S. Maria delle Croci" Ravenna
- Reparto Pediatria Ospedale "S. Maria degli Angeli" Pordenone
- Reparto Pediatria Ospedale di Sondrio
- Reparto Pediatria Ospedale Maggiore Verona
- Centro Fibrosi Cistica Verona
- Reparto pediatria Ospedale di Reggio Calabria
- Ospedale dei Bambini Palermo
- Reparto di Pediatria Ospedale San Donà di Piave



CFDB ... PER TUTTI

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

The screenshot shows the CFDB website homepage. At the top, there is a green navigation bar with the logo of the Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus on the left and contact information (+39 045 812.34.38 and info@cfdb.eu) on the right. Below the navigation bar, the main heading reads "CFDB - Cystic Fibrosis DataBase". The page is divided into several sections: "SEARCH ARTICLES" with a search box and options for "at least one term" (selected) and "all terms"; "QUICK MENU" with links to Database, Topics, About, Help, and Contact; "Objective of CFDB (Cystic Fibrosis DataBase)" which states the database's purpose and lists two key objectives: identifying effective interventions and determining areas for further research; and "Latest articles". The background of the page features a blurred image of a stethoscope and a clipboard.

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.

