

FIBROSI CISTICA

parliamone insieme

Parte terza: **L'ETÀ ADULTA**



FIBROSI CISTICA

parliamone insieme

Parte terza: **L'ETÀ ADULTA**

Domande e Risposte

A cura di

Graziella Borgo, Roberto Buzzetti, Gianni Mastella

con

**Serenella Bertasi, Silvia Bresci, Laura Claut
Mirella Collura, Donatella Fogazza, Barbara Messorè**

e la collaborazione del

Gruppo di Formazione sulla Comunicazione

Edizione a cura di



*fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus*
Italian Cystic Fibrosis Research Foundation

Con il patrocinio di



HANNO COLLABORATO

Gruppo di Formazione sulla Comunicazione

Federico Alghisi, Servizio Supporto Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico “Bambin Gesù”, Roma
Alessandro Amaddeo, Centro Fibrosi Cistica, Ospedale Infantile “Burlo Garofolo”, Trieste
Serenella Bertasi, Centro Fibrosi Cistica, Policlinico “Umberto I”, Roma
Vera Bianchi, U.O.D. Genetica Medica Fondazione IRCCS-Policlinico Mangiagalli, Milano
Silvia Bresci, Centro Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria “Meyer”, Firenze
Laura Claut, Centro Fibrosi Cistica, Fondazione Policlinico Mangiagalli “Regina Elena”, Milano
Mirella Collura, Centro Fibrosi Cistica, Ospedale dei Bambini “G. Di Cristina”, Palermo
Michele D’Andria, Centro Fibrosi Cistica, Ospedale “S. Carlo”, Potenza
Maria Vittoria Di Toppa, Servizio Supporto Fibrosi Cistica, Ospedale “Bambin Gesù”, Roma
Donatella Fogazza, Centro Fibrosi Cistica, Ospedale dei Bambini “G. Di Cristina”, Palermo
Carmela Genovese, Centro Fibrosi Cistica, Ospedale “S. Carlo”, Potenza
Barbara Messorè, Centro Adulti Fibrosi Cistica, Ospedale “S. Luigi”, Orbassano, (TO)
Duccia Milella, Centro Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico, Bari
Elisabetta Pelo, S.O.D Diagnostica Genetica, Azienda Ospedaliera Universitaria “Careggi”, Firenze
Roberto Ragni, Centro Fibrosi Cistica, Ospedale dei Bambini “G. Salesi”, Ancona
Teresa Santostasi, Centro Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico, Bari
Manuela Seia, Fondazione IRCCS-Policlinico Mangiagalli, Milano
Giuseppe Tuccio, Centro Fibrosi Cistica, Pediatria, Ospedale di Soverato (CZ)

CONSULENZA DI

Franco Berti, Presidente Lega Italiana Fibrosi Cistica

Alberto Cardosi

Carla Colombo, Past President Società Italiana Fibrosi Cistica

Marcia Da Silva Cabral

Giacomo Delvecchio, Esperto di Metodologia Clinica, Dip PAC NOCE Ricoveri ASL Bergamo

Adriana De Santis

Michele Gangemi, Past President Associazione Culturale Pediatri

Giuseppe Magazzù, Presidente Società Italiana Fibrosi Cistica

Marco Menegus

Claudia Rinaldi

Rachele Perbellini, Esperta di Comunicazione, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

Donatello Salvatore, Centro Fibrosi Cistica, Ospedale “S. Carlo”, Potenza

Luciano Vettore, Past President Società Italiana Pedagogia Medica

Illustrazioni di Giancarlo Zucconelli

Grafica e impaginazione: Ada Frapporti

Stampa Tipolitografia Artigiana snc - San Giovanni Lupatoto (VR)

SOMMARIO

L'età adulta: le principali domande e risposte	5
1. Introduzione	5
2. La diagnosi della malattia e il decorso	7
3. La situazione respiratoria	12
3.1 <i>La stabilità</i>	12
3.2 <i>I cambiamenti</i>	13
4. Trattare l'infezione respiratoria acuta e cronica	14
4.1 <i>I batteri</i>	15
4.2 <i>Gli antibiotici</i>	18
5. La situazione nutrizionale e digestiva	22
6. I controlli di salute	26
6.1 <i>Dove</i>	26
6.2 <i>Quali e a che scopo</i>	27
7. Comunicare con il centro di cura	31
7.1 <i>A chi rivolgersi</i>	31
7.2 <i>Il sostegno psicologico</i>	33
8. Le cure quotidiane	36
9. Possibili complicanze	40
9.1 <i>Complicanze respiratorie</i>	40
9.2 <i>Insufficienza respiratoria</i>	44
9.3 <i>Diabete</i>	51
9.4 <i>Epatopatia FC</i>	55
9.5 <i>Osteoporosi</i>	58
10. Sessualità e riproduzione	59
10.1 <i>Nell'uomo</i>	59
10.2 <i>Nella donna</i>	61
11. Vivere con la FC	68
11.1 <i>Formarsi una famiglia, avere figli</i>	69
11.2 <i>Il tempo libero: sport</i>	72
11.3 <i>Il tempo libero: viaggi</i>	77
12. Le cure alternative, la ricerca	82
12.1 <i>Le cure alternative e complementari</i>	82
12.2 <i>La ricerca</i>	84
13. Il trapianto polmonare	89
13.1 <i>Dati statistici</i>	89
13.2 <i>Prendere la decisione</i>	91
13.3 <i>Il programma durante l'attesa</i>	95
13.4 <i>Il dopo trapianto</i>	98
14. Sulle decisioni importanti	103

15. La normativa sociale	105
15.1 Il lavoro	105
15.2 Le misure previdenziali	106
Aspetti generali	112
1. Tanti modi possibili per parlare di una malattia	112
2. Fibrosi cistica (FC): quanto è diffusa?	113
3. Fibrosi cistica: che cosa succede?	113
4. Fibrosi cistica: perché succede?	117
4.1 I meccanismi alla base della malattia	117
4.2 Rapporto tra mutazioni del gene CFTR e manifestazioni della malattia	120
4.3 La causa: i geni, il loro "incontro per caso"	122
5. Come si fa la diagnosi della malattia?	123
5.1 Diagnosi di malattia attraverso screening neonatale	124
5.2 Diagnosi di malattia a partire dai sintomi	125
5.3 Diagnosi di malattia per presenza di altri casi in famiglia	126
6. Diagnosi del portatore sano del gene della fibrosi cistica	127
7. Diagnosi prenatale	131
7.1 Diagnosi prenatale nelle coppie di portatori	131
7.2 Diagnosi prenatale nelle coppie senza rischio particolare di fibrosi cistica	131
8. Che cosa può succedere? I sintomi	134
8.1 Apparato respiratorio	135
8.2 Ghiandole sudoripare	147
8.3 Pancreas esocrino	147
8.4 Pancreas endocrino	149
8.5 Intestino	149
8.6 Fegato e vie biliari	150
8.7 Ossa e articolazioni	150
8.8 Organi della riproduzione	150
9. Curare la fibrosi cistica	151
9.1 Antibioticoterapia	151
9.2 Aerosolterapia	151
9.3 Fisioterapia e riabilitazione respiratoria	155
9.4 Terapia digestivo-nutrizionale	157
9.5 Altre cure	157
10. Come andrà a finire?	162
11. La ricerca	163
Appendici	167
– Principali aspetti sociali e sociosanitari: normativa italiana	167
– Glossario dei termini più comuni	173
– Organizzazioni che operano in Italia per la fibrosi cistica	181
– Indirizzi web delle principali Associazioni, Fondazioni e Società Scientifiche FC italiane e straniere	183

L'ETÀ ADULTA: LE PRINCIPALI DOMANDE E RISPOSTE

1. Introduzione

Sono passati gli anni. La persona che in molti casi al momento della diagnosi era un bambino o un adolescente, è cresciuta: un ragazzo o una ragazza nel pieno della vita, un adulto, un uomo o una donna nel pieno della maturità. Infatti si presenta al ricovero e ai controlli non più con i genitori, ma da solo o spesso con una compagna o un compagno.

In genere è una persona che ha “imparato” a curarsi, ha raggiunto una buona autonomia nel valutare la propria situazione. Ha imparato a riconoscere le prime avvisaglie delle complicanze: quelle comuni (le esacerbazioni infettive), quelle banali ma estremamente sgradevoli da affrontare (come ad esempio l’impatto intestinale), quelle pesanti nella gestione quotidiana (come il diabete).

È raro che rifiuti le terapie o abbia nei loro confronti le grandi crisi dell’adolescente: il problema dell’adulto è come integrare le cure con il resto della vita, come incastrare, in maniera simile ai pezzi di un puzzle, i tempi per la fisioterapia, l’aerosol, le endovene, i controlli, i ricoveri, con gli esami all’università, gli impegni del lavoro, la voglia di divertirsi con gli altri, la possibilità di stare con “lui” o “lei”, le persone specialissime che non pensava forse mai di avere accanto e invece hanno fatto la scelta di dividere con lui il suo futuro.

L’altro grande problema dell’adulto è trovare la forza della costanza, la capacità di tollerare il peso, il coraggio di curarsi “tutti i giorni”. Le cure ci sono, sono efficaci, sono fortemente migliorate rispetto al passato, ottengono risultati evidenti. Ma ancora non sono risolutive. Nei momenti di stabilità e relativo benessere, anche a lui, malato o malata, il futuro appare possibile e ricco di promesse: gli avanzamenti della ricerca sono così audaci (chi avrebbe pensato che un farmaco riuscisse quasi a normalizzare il test del sudore?) che un domani certo e migliore si intravede dietro l’angolo. Allora pensa ad un figlio, per trasmettere qualcosa di sé che sia sano e vitale: alcuni geni negativi hanno segnato la sua vita, ma un “incontro” con altri potrebbe dare origine a bambini sani e bellissimi come perle rare! Al contrario, quando le esacerbazioni infettive aumentano, i cicli di terapia si fanno più frequenti e la FEV1 non si muove di un punto, anzi galoppa verso il basso, allora prevale il vedere nero e il domandarsi se è così che comincia la discesa verso il punto di non ritorno; s’interroga su che cosa fare: sente l’esigenza di parlarne francamente con il suo medico curante del centro e aprirsi alla possibilità di terapie

sperimentali, in grado di contribuire a mantenere l'equilibrio della condizione di partenza o tenere a freno il peggioramento; prende in considerazione l'opportunità del trapianto, vuole pensarci, vuole informarsi.

Questo libretto è stato scritto perché chi è interessato abbia sufficienti informazioni e spunti per riflettere e riparlarne con il medico e con l'équipe che lo assiste. E perché sappia che non è solo, qualunque fossero la sua situazione e le sue scelte di vita, nel fronteggiare la malattia. In tutto il mondo, ricercatori, studiosi, medici, enti sociali e scientifici stanno cercando di risolvere la sua battaglia e sono impegnati perché “i risultati della ricerca arrivino in tempo per lui”.

Nota per la consultazione del testo. Ciascuno dei problemi affrontati in questo volume attraverso domande e risposte trova descrizioni di maggior dettaglio ed approfondimenti nella sezione generale (“Aspetti generali”), che è stata inserita come grande appendice nella seconda parte del volume. La maggior parte dei termini medici qui impiegati trova anche spiegazioni nel “Glossario” allegato in appendice.

2. La diagnosi della malattia e il decorso

È necessario sottolineare che la fibrosi cistica può avere modalità, tempi di insorgenza, manifestazioni cliniche e caratteristiche di decorso assai diverse da caso a caso, in dipendenza da molteplici fattori, di natura genetica, ambientale e terapeutica. Quello che è descritto in questo testo non sta a significare che debba o possa capitare prima o poi a qualsiasi persona con FC. Ogni malato ha la “sua” malattia, che è diversa da quella degli altri per sintomi e andamento. Invece l'intento del libretto è quello di offrire una panoramica quasi completa delle manifestazioni, anche quelle più rare.

◆ *Essere adulto con la FC diagnosticata e curata fino dall'infanzia: quanta vita?*

Non c'è una risposta certa, ma ci possono aiutare i dati che provengono dai registri nazionali di sorveglianza della FC (soprattutto quello americano, che fa riferimento a più di 26.000 pazienti). In base a questi si può dire che negli ultimi decenni i miglioramenti nella diagnosi e nella cura hanno prodotto un marcato incremento nell'aspettativa di vita. La malattia FC ha perso il suo carattere di malattia dei bambini, grave e mortale, ed è diventata una “malattia cronica dell'età adulta”. In questa nuova definizione è difficile stabilire quanti anni di vita aspettarsi, ma certamente sono sempre di più. Un numero elevato di persone oltrepassa i 30, 40 anni; e sono non più così rari i casi che arrivano alla cosiddetta “terza età” della vita (oltre i 60). Secondo il Registro Americano, nel periodo 2005-2009 metà dei pazienti vivevano oltre 37 anni (“attesa mediana di vita”): in Europa, con variazioni da nazione a nazione, siamo vicini alla soglia di 40 anni di attesa mediana di vita.

- [www.cff.org/Patient Registry Report: Annual Data Report 2009](http://www.cff.org/PatientRegistryReport:AnnualDataReport2009).

- Orizzonti FC 2006, anno 2, no 3, Report del Registro Italiano Fibrosi Cistica.

- Buzzetti R et al “An overview of international literature from cystic fibrosis registries: mortality and survival studies in cystic fibrosis”. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 229-237.

◆ *Perché curarsi, se le cure non risolvono la malattia?*

Chi si cura ha la possibilità di vivere di più e di vivere meglio. È vero, le cure non guariscono perché non sono per ora “radicali”, capaci cioè di intervenire alla “base” della malattia. Ma possono agire sui sintomi che la malattia provoca, attenuarli, tenerli sotto controllo, impedire o limitare le complicanze. Sappiamo che la fibrosi cistica ha un andamento progressivo ma non sappiamo ancora oggi come e con quale velocità l'aggravamento si verifichi nel singolo individuo. Le cure oggi disponibili (detersione dei bronchi, terapia antibiotica e antiinfiammatoria, supporto digestivo e nutrizionale, aerosol fluidificanti e antibatterici, trattamento tempestivo delle complicanze, ecc.) aiutano a vivere meglio. Probabilmente questo miglioramento continuerà fino a dare ai giovani di oggi un'attesa di vita non lontana dai soggetti sani. E intanto anche la ricerca di terapie “risolutive” sta facendo progressi.

◆ *Stesse cure, esiti diversi?*

Il diverso effetto delle cure nelle diverse persone dipende da una serie di fattori:

- la malattia ha forme di diversa gravità (forme classiche, lievi o severe, forme atipiche mono-sintomatiche o con più di un sintomo e così via);
- la malattia è determinata da componenti genetiche complesse che possono essere molto diverse (mutazioni del gene CFTR di diversa gravità, su cui agiscono geni “modificatori” con effetti individuali diversi e difficilmente prevedibili);
- importante anche lo stile di vita che il malato adotta; nello stile di vita rientra anche l’aderenza alle cure, che non vuol dire semplicemente assumere i farmaci, ma fare con regolarità la fisioterapia, rispettare la scadenza dei controlli, evitare i comportamenti a rischio (fumo di sigaretta e altro);
- anche l’ambiente che circonda il malato, in senso socio-economico; alcuni studi americani hanno messo in relazione lo stato socio-economico (che negli Stati Uniti corrisponde alla possibilità di curarsi) con la durata della vita: vivono meno i soggetti con FC che hanno uno stato sociale e un reddito economico più basso, probabilmente perché questo è associato ad un più difficile accesso alle cure e ai trattamenti prescritti e ad una minor consapevolezza della gravità della malattia; ovviamente non si tratta di una banale relazione “più soldi-più cure-più vita” e sarebbe necessario entrare nei dettagli (considerare ad esempio il tipo di occupazione, la scolarità, l’ambiente familiare, oltre che il reddito).

- O'Connor GT, et al “Median Household Income and Mortality Rate in Cystic Fibrosis” *Pediatrics* 2003; 111; 333-339.

- Schechter MS, et al “The Association of Socioeconomic Status with Outcomes in Cystic Fibrosis Patients in the United States”. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1331-1337.

◆ *Stavo bene, ma hanno diagnosticato la FC. Un errore del test del sudore?*

Difficile, perché il test del sudore è un esame molto attendibile per confermare o escludere la diagnosi di fibrosi cistica, e resta ancora il principale test di riferimento; una sua alterazione esprime un mal funzionamento della proteina CFTR, che è alla base dei sintomi della fibrosi cistica. Se eseguito correttamente, il test sbaglia raramente. Tuttavia, in alcuni casi con risultato incerto, è utile fare anche il test genetico per confermare o escludere la diagnosi. Importante è considerare la motivazione che ha condotto all’esame. Il test del sudore invece non è in grado di valutare se le conseguenze del malfunzionamento di CFTR saranno più o meno gravi; non c’è dunque una correlazione tra il risultato del test e la gravità della malattia.

◆ *La FC scoperta da adulti è meno grave?*

In genere sì. Nella maggior parte dei casi la malattia viene diagnosticata nei primi mesi di vita se si presenta con i sintomi “classici”: disturbi polmonari e digestivi, difetto di crescita, perdita eccessiva di sali. La diagnosi “precoce” avviene per mezzo dello screening alla nascita o perché i pediatri hanno imparato a riconoscere i sintomi della malattia finché il bambino è piccolo. Se invece i sintomi sono più sfumati o tardano a manifestarsi, solitamente non si tratta di una forma classica, ma di una forma “incompleta” (si dice talora anche “atipica”), che si manifesta più tardi nell’adolescenza o anche in età giovanile o adulta: in questi casi il quadro clinico

è molto variabile; le manifestazioni possono essere respiratorie (circa il 15% dei malati FC ha pancreas funzionante), oppure con sintomi prevalentemente digestivi (quindi con disturbi respiratori modesti almeno per lunga parte della vita), oppure localizzata solo all'apparato riproduttivo. Secondo i dati del registro americano e di quello europeo, circa il 10% delle nuove diagnosi di FC vengono fatte in età superiore a 18 anni. Nelle forme atipiche anche le cure sono meno impegnative che nelle forme classiche. In particolare, se la diagnosi viene fatta nel corso di indagini per l'infertilità maschile, molto probabilmente si tratta di una forma "benigna" di Fibrosi Cistica, nella quale si può avere solo l'anomalia dei dotti deferenti, chiusi al passaggio degli spermatozoi. Queste forme però non sono ancora ben conosciute e non ci sono dati sufficienti per dire con sicurezza come andranno nel lungo termine e quindi quale sarà la malattia nel singolo individuo. Non si deve poi dimenticare che in alcuni casi (oggi sempre più rari) sono diagnosticate in età adulta forme complete della malattia che per svariate ragioni sono sfuggite alla diagnosi in età pediatrica.

- Cystic Fibrosis Foundation: Annual Data Report 2009. [www.cff.org/Patient Registry Report](http://www.cff.org/PatientRegistryReport).

- Mehta G, Macek M Jr, Mehta A "European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCare CF analysis of demographic data from 35 countries". *J Cyst Fibros* 2010; 9 Suppl 2:S5-S21.

◆ *Fibrosi cistica senza insufficienza pancreatica: il pancreas si manterrà sempre funzionante?*

Lo stato di sufficienza pancreatica (= normale capacità digestiva del pancreas) è presente in circa il 15% dei malati FC ed è strettamente legato al tipo di mutazioni del gene CFTR. Nel caso siano presenti una o due mutazioni cosiddette "lievi" (mild), il pancreas è in grado di produrre gli enzimi necessari alla digestione del cibo. In presenza invece di due mutazioni "severe" il pancreas non funziona e l'insufficienza pancreatica è già presente alla nascita nella maggior parte dei casi. Il termine lieve fa riferimento solo alla funzione pancreatica che può essere normale o poco compromessa e non può in alcun modo dare un giudizio sulla malattia FC a livello polmonare :è infatti possibile avere una malattia polmonare severa anche se il pancreas funziona bene.

La presenza di una o due mutazioni lievi nel genotipo non assicura però che il pancreas si manterrà funzionante per tutta la vita: questa evoluzione dipende dal singolo caso e non è assolutamente prevedibile. Dipende da quanto la fibrosi dell'organo, che è alla base della sua insufficienza, si estende in esso inattivando la quota funzionante. Possono anche presentarsi episodi di "pancreatite", che possono contribuire a danneggiare l'organo accelerando la fibrosi. Quindi il bambino, ma anche l'adulto con FC con sufficienza pancreatica è opportuno che si sottoponga a controlli periodici del funzionamento del pancreas. Una perdita di peso (o un mancato incremento del peso nonostante la dieta ipercalorica), i dolori addominali o la comparsa di feci alterate potrebbero essere un segno di insufficienza del pancreas. Il test che può dire se il pancreas funziona è la misura nelle feci della concentrazione di "elastasi pancreatica" o di "chimotripsina", enzimi normalmente prodotti dal pancreas. La loro scarsità o assenza indica la diminuzione della capacità del pancreas a produrre gli enzimi.

DOPO LA VISITA

ESISTONO CASI DI
FIBROSI CISTICA
LIEVE...



ZVA

◆ *Mutazioni “severe” = malattia più grave?*

Questo può essere vero riguardo al funzionamento del pancreas, ma non altrettanto ben conosciuta è la relazione fra le mutazioni e l’interessamento degli altri organi: polmoni, fegato, intestino, apparato riproduttivo.

Dal momento che le mutazioni di classe I, II, III (definite “severe”) provocano un difetto in genere maggiore nella proteina CFTR, è opinione dei ricercatori, confermata da alcuni studi, che in linea di massima queste provochino, oltre alla disfunzione pancreatica, maggiori sintomi polmonari. Si comincia però oggi a capire che non sono solo le mutazioni del gene CFTR a influire sui sintomi del singolo malato, ma anche altri geni che “modificano” gli effetti di CFTR, detti appunto “geni modificatori”. Questi geni, diversi dal gene CFTR ed ereditati in maniera indipendente da esso, possono in qualche caso aggravare, in altri alleggerire l’effetto delle mutazioni CFTR e determinare un diverso andamento della malattia. Malati con mutazioni assolutamente uguali (per esempio fratelli) possono avere forme di malattia diverse, proprio perché la gravità della malattia nel singolo individuo non dipende solo dal gene CFTR, ma anche da altri geni e anche da fattori non genetici.

PROBABILITÀ DI ESSERE PORTATORE DEL GENE FC	
Grado di parentela del soggetto con il malato	Probabilità del soggetto di essere portatore
Genitore	1 su 1 (100%)
Fratello/Sorella	2 su 3 (66%)
Nonno/a	1 su 2 (50%)
Zio/a	1 su 2 (50%)
Nipote	1 su 3 (33%)
Cugino/a di 1° grado	1 su 4 (25%)
Cugino/a di 2° grado	1 su 16 (6%)
Nessuna parentela	1 su 25 (4%)

◆ *I miei parenti diretti (zii, cugini) sono tutti portatori sani del gene CFTR?*

La probabilità che un parente di un malato FC ha di essere portatore è tanto più alta quanto più stretto è il grado di parentela con il malato.

Nella tabella a fianco vengono riportate le diverse probabilità. Ad esempio, mentre un genitore è certamente portatore, lo zio o il nonno di un malato ha 1 probabilità su 2 (50%), un cugino di 1° grado 1 su 4 di esserlo e così via. Chi non ha alcuna parentela con un malato FC ha la probabilità di 1 su 25 circa di essere portatore.

Scoprire di avere la FC da adulti: che cosa comporta?

Anche se viene diagnosticata una forma di FC atipica o “benigna”, sul piano psicologico è una prova da non sottovalutare, per varie ragioni. Chi riceve questa diagnosi deve confrontarsi con il concetto dell’ereditarietà della malattia, vale a dire la consapevolezza di possedere un tratto genetico sfavorevole che gli è stato trasmesso, che può essere presente in altri membri della sua famiglia e soprattutto che egli stesso può trasmettere ai suoi discendenti; e questo indipendentemente da quale forma di fibrosi cistica, grave o lieve, sia stata diagnosticata. C’è quindi, fra l’altro, la responsabilità di avvisare gli

altri familiari dell'opportunità di eseguire accertamenti genetici, comunicando in questo modo la propria situazione personale di malato, cosa che altrimenti potrebbe passare inosservata. Deve confrontarsi con l'alone di assoluta gravità che circonda la malattia, che è il retaggio di un'epoca (passata, ma non ancora trascorsa) in cui il nome della fibrosi cistica suonava come una sentenza senza appello.

Il problema diventa di particolare impegno se la diagnosi è avvenuta (nell'uomo) nel corso delle indagini per avere un figlio che è tanto desiderato e non arriva. Anche se la malattia diagnosticata è "lieve", in ogni caso comporta entrare in un certo meccanismo sanitario da cui ci si sentiva del tutto estranei. E, oltre alle eventuali cure, c'è l'attenzione allo stile di vita (per esempio, smettere di fumare, essere attenti all'alimentazione, fare sport). E una relativa incertezza per quanto riguarda il futuro, perché le forme lievi non sono conosciute in tutti i loro aspetti, quindi con un decorso non sempre completamente prevedibile. Quindi ci vuole un certo tempo per "digerire la diagnosi".

Diverso è quando i sintomi erano presenti da tempo e non sono stati "capiti", per cui sono state fatte diagnosi sbagliate, a volte c'è stato anche un girare inutilmente in cerca di pareri: queste situazioni oggi sono meno frequenti che in passato, perché oggi anche i medici dell'adulto (soprattutto pneumologi, gastroenterologi, ginecologi) conoscono la malattia FC e quindi la diagnosticano. In questi casi la diagnosi può essere accolta quasi con meno difficoltà o minor disagio perché il malato ha l'evidenza che le cure specifiche che vengono subito imposte possono dare netto sollievo ai sintomi.

3. La situazione respiratoria

È necessario distinguere la situazione respiratoria dell'adulto che ha infezione respiratoria cronica da quella di chi ha saltuarie infezioni acute ricorrenti. Questo perché i sintomi sono abbastanza diversi: più modesti e "ad episodi", con intervalli liberi nel primo caso, più rilevanti e presenti con continuità nel secondo. Le infezioni acute sono spesso risolte, in base al tipo di batteri presenti nell'escreato e all'antibiogramma, con antibiotici per bocca. L'infezione cronica è sostenuta soprattutto dal batterio *Pseudomonas aeruginosa*, che viene trattato in maniera continuativa o ciclica (a mesi alterni) con un antibiotico per aerosol e con cicli di antibiotico per via endovenosa. Fisioterapia e aerosolterapia sono necessari in entrambe le condizioni, ma richiedono un impegno maggiore se l'infezione è cronica.

Importante è anche utilizzare il sistema dei controlli ambulatoriali periodici, che sono mirati a raggiungere le condizioni ottimali e a mantenerle stabili nel tempo; e a comunicare con i curanti su argomenti di varia natura, anche non strettamente medica.

3.1 La stabilità

◆ Come capire se la situazione respiratoria è buona?

Ci aiuta una serie di "dati clinici": la presenza e la serietà dei sintomi respiratori (tosse, espettorazione aumentata e più purulenta, fatica respiratoria, ridotta resistenza allo sforzo) e, più in generale, la frequenza e gravità con cui compaiono le esacerbazioni infettive. Ogni adulto può imparare a riconoscere quali sono i suoi sintomi "base" in condizioni di benessere, e dunque cogliere al volo le variazioni rispetto a

questo standard (aumento della tosse, caratteristiche dell'escreato, efficacia della fisioterapia). Può anche imparare facilmente a controllare alcuni parametri come la frequenza del respiro a riposo, la fatica nel salire le scale di casa, la frequenza cardiaca e a riconoscere la loro variazione dal dato abituale come "campanello d'allarme". A questi dati, in occasione del controllo in ospedale, il medico può aggiungere l'esame fisico (specie l'ascoltazione del torace) e i seguenti test diagnostici:

- le prove di funzionalità respiratoria: il parametro più usato è il FEV1, ma sono importanti anche le altre misure dei volumi e dei flussi (*vedi pag. 137*);
- la misurazione della saturazione di ossigeno nel sangue (ossimetria) (*vedi pag. 138*), sia in condizioni di riposo che nel sonno e nello sforzo; nel caso di bassi valori di ossigenazione la verifica attraverso l'emogasanalisi arteriosa;
- la valutazione della performance fisica e della tolleranza allo sforzo (test del cammino, ergometria, *pag. 28*);
- gli esami radiologici del torace (la radiografia standard oppure la TAC ad alta risoluzione in casi selezionati), per avere una fotografia del polmone riguardo a tipo, entità e localizzazione del danno;
- gli indici di infiammazione su prelievo di sangue;
- la coltura dell'espettorato, per monitorare la presenza di batteri e la loro sensibilità agli antibiotici.

3.2 I cambiamenti

◆ *Che cosa cambia da adulti nella situazione respiratoria?*

Nell'età adulta i sintomi respiratori diventano più rilevanti. L'entità dei sintomi cambia soprattutto se si passa dalle infezioni respiratorie ricorrenti al quadro di infezione batterica cronica (*vedi pag. 15*). In questo caso possono essere più frequenti e più serie le riacutizzazioni respiratorie: il danno polmonare (dovuto ad accumulo di secrezioni, infiammazione ed infezione, bronchiectasie, fibrosi) può estendersi; i germi responsabili (*P. aeruginosa* principalmente) possono diventare più resistenti alle terapie: di conseguenza, la necessità di cure aumenta. La funzionalità respiratoria, misurata attraverso la spirometria, si può mantenere stabile per lungo tempo oppure può diminuire; questo significa che, in tempi molto variabili e con un andamento del tutto individuale, si ha un calo del FEV1 (*vedi pag. 137*); quando la FEV1 scende al di sotto di un certo livello anche la saturazione di ossigeno tende a ridursi, perché il polmone svolge in modo meno efficace la sua funzione di scambiatore di gas. Se il danno del tessuto polmonare è di notevole entità determina uno stato di insufficienza respiratoria (*vedi pag. 45*).

◆ *Come avviene il cambiamento?*

In genere gradualmente e in modo differente da paziente a paziente. Dipende da fattori genetici, nutrizionali, microbiologici, dalla presenza di altre situazioni come diabete, malattia epatica, ecc., o di complicanze come pneumotorace, emottisi o altro (per le complicanze *vedi pag. 40*).

Non esiste, ad oggi, una teoria o un sistema capace di combinare insieme tutte queste variabili e di prevedere con sicurezza con quale velocità evolverà soprattutto

la malattia polmonare. Il parametro più utile sembra essere il valore della FEV1 e il suo andamento nel tempo. Mettendo insieme il valore della FEV1 con altri “indicatori” di malattia (stato nutrizionale, numero di infezioni respiratorie, numero di cicli antibiotici endovenosi a domicilio, presenza di batteri multiresistenti agli antibiotici, e tra questi la *Burkholderia cepacia*), alcuni esperti hanno costruito un modello statistico che tenta di prevedere l’andamento della malattia. Questo modello viene usato anche per cercare di capire quali malati si potranno avvantaggiare del trapianto polmonare (valutazione, decisione, inserimento in lista d’attesa: vedi pag. 91) e individuare qual’è la soglia critica di FEV1 al di sotto della quale il trapianto diventa vantaggioso rispetto alla probabilità del peggioramento della situazione polmonare.

- Liou TG et al “Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis”. American Journal of Epidemiology 2001; 153:345.
- Liou TG et al “Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis”. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171(9):1053-9.
- Liou TG et al “Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis”. J Cyst Fibros 2010; 9(4):250-6.
- Mayer-Hamblett N et al “Developing cystic fibrosis lung transplant referring criteria using predictors of 2-year mortality”. Am J Respirat Crit Care Med 2002;166:1531.

◆ *E i batteri?*

Anche i batteri presenti nelle vie respiratorie si modificano con il progredire dell’età: nelle prime fasi della malattia e di vita si ritrovano germi con scarso potere patogeno, presenti sporadicamente o in maniera intermittente (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter xiloxidans*); in seguito ne compaiono altri più “impegnativi”. Il più importante è lo *Pseudomonas aeruginosa*, che ha una speciale affinità con l’ambiente bronco-polmonare dei malati FC e che, dopo alcune apparizioni transitorie, può colonizzare in modo stabile l’albero respiratorio, innescando un processo di infiammazione cronica che danneggia progressivamente i polmoni.

Un altro gruppo di batteri temuti (si tratta di specie diverse imparentate tra loro) sono quelli appartenenti al cosiddetto *Burkholderia cepacia* complex. La specie più aggressiva nel gruppo sembra essere la *Burkholderia cenocepacia*. Anche questi batteri possono “vivacchiare” a lungo nel tratto respiratorio di alcuni pazienti FC senza apparente danno polmonare.

Ogni tanto vengono segnalati batteri nuovi (ad es. i micobatteri) o altri patogeni come i funghi, dei quali si sa poco, in quanto è difficile stabilire quanto contribuiscano a danneggiare i polmoni o quanto siano semplici “commensali”.

Nota. Per altre notizie sui batteri vedere più avanti a pag. 15 e anche nella parte generale a pag. 141.

4. Trattare l’infezione respiratoria acuta e cronica

◆ *Come si riconosce un’infezione respiratoria acuta o una esacerbazione?*

I sintomi-spia di un’infezione respiratoria acuta o di un’esacerbazione in corso di infezione cronica sono i seguenti (non tutti contemporaneamente, possono essere presenti uno o più):

- comparsa o aumento della tosse,

- aumento del muco, che può essere più scuro o più denso e difficile da eliminare,
- presenza di un respiro più frequente o affaticato,
- diminuzione dell'appetito e perdita di peso,
- stanchezza,
- sonno disturbato,
- febbre.

A questi sintomi si associa di solito un peggioramento della funzione respiratoria, che la spirometria misura soprattutto a livello di FEV1 e, a seconda dell'entità della malattia polmonare, un calo dei valori di saturazione dell'ossigeno.

◆ *Che cosa significa invece “infezione respiratoria cronica”?*

Nell'infezione respiratoria cronica i sintomi respiratori (tosse, catarro) sono abituali. Possono peraltro essere anche modesti, e con la terapia quotidiana rimanere “sotto controllo” per lungo tempo; oppure possono riaccendersi e diventare più marcati (episodi di “esacerbazione”). Ogni esacerbazione può essere dannosa, per questo va combattuta il più rapidamente possibile con un adeguato trattamento. L'obiettivo del trattamento dell'esacerbazione è il recupero della funzionalità respiratoria al livello precedente all'esacerbazione stessa.

Nell'infezione respiratoria cronica i germi patogeni sono presenti in maniera stabile nell'albero respiratorio: si dice che hanno “colonizzato” l'albero respiratorio. Il più frequente, ma non l'unico, germe responsabile di infezione respiratoria cronica in FC è lo *Pseudomonas aeruginosa*. Trattare l'infezione respiratoria cronica vuol dire soprattutto aggredire i germi responsabili con terapia antibiotica, utilizzata secondo schemi ormai ben standardizzati che hanno dimostrato di migliorare notevolmente l'andamento della malattia: terapia per os quando possibile, o cicli di terapia endovena. Inoltre la strategia terapeutica attualmente più diffusa nell'utilizzo in “cronico”, al di fuori delle riacutizzazioni, prevede la somministrazione di terapia antibiotica per via aerosolica, continuativa o a mesi alterni.

- Flume PA, Mogayzel PJ Jr et al “Cystic Fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations”. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180 (9):802-8.

4.1. I batteri

◆ *A che età e perché i malati FC presentano Pseudomonas aeruginosa nell'albero respiratorio? È possibile prevenirla la comparsa e l'insediamento cronico?*

Pseudomonas aeruginosa è un batterio ubiquitario (= presente ovunque) e molto versatile, per cui può colonizzare l'uomo così come le piante e gli animali. Nell'uomo la sua presenza diventa causa di malattia solo in particolari condizioni: nei pazienti immunocompromessi, nei pazienti in condizioni generali critiche (ad esempio quelli degenti nelle unità di terapia intensiva per grandi traumi o per ustioni) e nei pazienti con FC. Il malato FC può prendere lo *Pseudomonas* o dall'ambiente o da altri pazienti, per via aerea o per contatto diretto (vedi parte generale: prevenzione e controllo delle infezioni respiratorie a pag. 145).

Ci sono varie teorie per spiegare la particolare suscettibilità dei pazienti FC verso *Pseudomonas*, fra le più recenti c'è l'ipotesi che sia il difetto stesso della

proteina CFTR a favorirne l'impianto. Generalmente la prima infezione è occasionale e transitoria e si verifica entro i 3-5 anni di vita. A questa fa seguito una infezione intermittente e poi la vera e propria "colonizzazione o infezione cronica", definita in genere come la presenza di *Pseudomonas* in almeno tre colture di escreato a distanza di tempo (un paio di mesi) l'una dall'altra. Circa il 30% dei bambini con FC presenta infezione cronica da *Pseudomonas* entro i 5 anni. La percentuale cresce nell'adolescenza e in età adulta variando fra il 60 e l'80%.

Di recente, sono stati compiuti studi in età pediatrica che hanno dimostrato come sia utile prevenire la comparsa di *Pseudomonas* limitando i contatti fra i pazienti che ce l'hanno e quelli che non ce l'hanno e come sia possibile ritardare la colonizzazione da *Pseudomonas* per mezzo di particolari protocolli di terapia antibiotica che aggrediscono il germe alla sua prima comparsa. Analoghi studi sulla possibilità di eradicazione non ci sono in età adulta. In età adulta si mira soprattutto a limitare il rischio di trasmissione da paziente a paziente, in particolare dei ceppi di *Pseudomonas* che sono diventati resistenti agli antibiotici.

- Nixon GM et al "Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis". *J Pediatr* 2001; 138(5):699-704.

- Cystic Fibrosis Foundation "Patient Registry Annual Data Report 2008".

- McKay KO, Cooper PJ et al "Segregation of children with CF diagnosed via newborn screening and acquisition of *Pseudomonas aeruginosa*". *J Cyst Fibros* 2009; 8(6):400-4.

◆ *Esistono vari tipi di Pseudomonas aeruginosa?*

La specie *Pseudomonas aeruginosa* è unica. Tuttavia i batteri di questa specie (ceppi) tendono a modificarsi nel tempo per meglio adattarsi all'ambiente in cui si trovano a vivere. Questo avviene attraverso mutazioni dei loro geni, che conferiscono al ceppo alcune caratteristiche, dette "fenotipi" o "varianti". All'esame microscopico, si distinguono la variante "liscia" (la più comune), quella "rugosa" e quella "mucoide". Quest'ultima si riscontra facilmente nell'infezione cronica e si evidenzia come un insieme di batteri avvolti da una sostanza gelatinosa e mucoide (il "biofilm") in grado di proteggerli dall'attacco del sistema immunitario e dall'azione degli antibiotici, condizione che ne facilita la persistenza nell'albero respiratorio. Ma le varianti più importanti sono quelle che, adattandosi all'ambiente e all'attacco degli antibiotici, acquisiscono, attraverso modificazioni genetiche, resistenza a parecchi antibiotici (forme "multiresistenti").

◆ *Che cosa significa la comparsa dello Stafilococco Meticillino Resistente o MRSA?*

Significa la comparsa di un particolare tipo di Stafilococco resistente ad alcuni antibiotici quali la meticillina e i suoi derivati (che costituiscono un vasto gruppo di antibiotici della famiglia della penicillina) e che richiede quindi trattamento con particolari farmaci. Non è chiaro se la comparsa di MRSA nelle vie aeree possa rappresentare un rischio per il malato FC: alcuni studi indicano una sua responsabilità nel peggiorare la funzione polmonare FC, altri smentiscono questo dato. Nell'attesa di maggiore chiarezza, in molti centri il batterio MRSA, per prevenirne la trasmissione fra pazienti, viene trattato come si tratta *Pseudomonas*

multiresistente (Misure igieniche di controllo e “segregazione” dei pazienti; vedere anche a pag. 145).

◆ *Che cosa significa avere la cepacia nell’escreato ?*

Significa essere colonizzati da un batterio (*Burkholderia cepacia*) che può essere alla lunga dannoso ai polmoni: in alcuni malati non dà problemi, in altri provoca un lento peggioramento delle condizioni generali, in una ristretta minoranza causa la “Sindrome da cepacia”, che insorge molto acutamente, provocando febbre elevata, grave difficoltà respiratoria, seria compromissione dello stato generale. Per questo gli sforzi attuali sono finalizzati a prevenire la colonizzazione da *B. cepacia*, a tentarne l’eradicazione e mettere in atto misure di segregazione dei malati per prevenire le infezioni “crociate” (tra paziente e paziente) all’interno dei Centri di cura (vedi *Carta identità Batteri e Funghi* a pag. 142). Va detto peraltro che in tutti i Centri FC la presenza di questo batterio tende progressivamente a diminuire.

◆ *Che cosa significa trovare funghi nell’escreato, per esempio la Candida?*

Candida albicans è, insieme all’*Aspergillus fumigatus*, il fungo più frequentemente isolato dalle culture di espettorato di persone con FC. La Candida è un fungo (della famiglia dei lieviti) molto diffuso nell’ambiente, generalmente sotto forma di spore (= cellule quiescenti), che vengono inalate ma poi facilmente eliminate. Chi ha la FC elimina con più difficoltà le spore (per le caratteristiche particolari delle vie respiratorie FC), che danno quindi origine alle forme “vegetative” cioè in attiva riproduzione (vedi anche a pag. 144). Trovare funghi nell’escreato della persona con FC in genere non significa che essi siano responsabili di infezione respiratoria. Dal momento che la Candida si trova per lo più in associazione con *Pseudomonas*, oggi si ritiene che tra fungo e batterio si stabilisca un’interazione che semmai potrebbe eventualmente rendere più aggressivo *Pseudomonas*. Sono molto rare le situazioni in cui la Candida può dare un’infezione seria (Candidosi invasiva) o un’infezione polmonare cronica: questo può avvenire nei soggetti con un difetto delle difese immunitarie, ad esempio nei soggetti che hanno fatto trapianto di polmone e sono immunodepressi perché sottoposti a terapia antirigetto.

- Chotimall SH, O’Donoghue E et al “Sputum *Candida albicans* presages FEV1 decline and hospital treated exacerbations in cystic fibrosis”. *Chest* 2010;138(5):1186-1195.

◆ *E l’Aspergillo?*

Anche il fungo *Aspergillus* (in particolare *Aspergillus fumigatus*) trova nelle vie respiratorie FC un ambiente favorevole per insediarsi. Vale per l’Aspergillo quanto detto per la Candida: è in genere un ospite “innocente”. Solo in una ridotta percentuale di malati (7-8%) può invece innescare una particolare e complessa reazione immunitaria. Questa reazione immunitaria (una speciale forma di allergia) attraverso un particolare tipo di infiammazione può provocare danni a livello broncopolmonare ed è chiamata “Aspergillosi broncopolmonare allergica” (ABPA). Invece l’infezione invasiva da Aspergillo si ritrova quasi esclusivamente in alcuni soggetti sottoposti a trapianto d’organo in terapia immunosoppressiva (vedi a pag. 100).

◆ *Alcaligenes o Achromobacter xilosoxidans: tipico della FC?*

Alcaligenes xilosoxidans, oggi chiamato *Achromobacter xilosoxidans*, è un batterio conosciuto da tempo ma isolato oggi con crescente frequenza nei pazienti CF: i centri italiani ed europei hanno riportato percentuali di riscontro di questo batterio variabili tra il 5 e il 18%. Il suo ruolo nella patologia polmonare CF non è ancora ben chiarito: può comparire sporadicamente, associato o meno ad altri batteri: non deve essere sottovalutato ma tenuto in seria considerazione qualora la sua presenza si mantenga nel tempo oppure se risulti essere l'unico batterio isolato di fronte ad un quadro di infezione polmonare cronica. I pazienti colonizzati da questo batterio sono prevalentemente in età avanzata e presentano in genere un impegno polmonare importante. Tuttavia la presenza del batterio non sembra associarsi ad un peggioramento della funzionalità respiratoria più veloce rispetto ai pazienti non colonizzati.

◆ *Le misure di segregazione limitano le possibilità di relazioni fra malati FC. Danno effettivamente dei vantaggi?*

Quello che con tutta probabilità è vantaggioso è il complesso delle misure igieniche, adottate all'interno dei centri di cura, che mirano a impedire la trasmissione del germe (lavaggio delle mani, utilizzo della mascherina, corretta disinfezione degli apparecchi di terapia), unito alla "segregazione", vale a dire le misure di limitazione dei contatti diretti con altri pazienti, particolarmente durante i ricoveri, e la suddivisione in giorni e luoghi differenti dei controlli ambulatoriali in base ai germi portati da ciascun paziente. Studi eseguiti in età pediatrica hanno dimostrato che la separazione tra bambini con e senza *Pseudomonas* ritarda l'epoca di comparsa dello stesso in quelli che non ce l'hanno. Si presume che ciò avvenga anche per l'età adulta, nella quale è importante non scambiare ceppi batterici multiresistenti.

- Bendiak GN, Ratjen F "The approach to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis". *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30(5):587-95.

- Simmonds NJ, Hodson ME "Cystic Fibrosis and survival to 40 years: a case-control study". *Eur Respir J* 2010; 36(6):1277-83.

- <http://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>

4.2 Gli antibiotici

◆ *Come si assumono gli antibiotici? E quando?*

Nella FFC gli antibiotici si assumono:

- per bocca, la via più semplice e la più utilizzata;
- per aerosol, sfruttando l'azione diretta dell'antibiotico sui bronchi e limitandone gli effetti secondari sull'organismo;
- per via endovenosa.

La via intramuscolare, via scomoda e dolora, generalmente non è usata in FC. La scelta dipende dalla gravità dell'infezione e dai germi responsabili dell'infezione stessa. Ad esempio, *P. aeruginosa* può essere resistente ad alcuni antibiotici che si possono assumere per bocca e sensibile solo a quelli utilizzabili per via

endovenosa. In generale valgono questi principi: la terapia per bocca si riserva agli episodi di esacerbazione infettiva di modesto impegno e sostenuti da germi sensibili, la terapia per via endovenosa per le riacutizzazioni impegnative o quando vi siano germi insensibili agli antibiotici per bocca. Alcuni Centri, nei casi di infezione cronica importante, praticano di routine, anche in assenza di sintomi di esacerbazione, un ciclo antibiotico per via endovenosa ogni 3-4 mesi, con l'intento di ridurre nel tempo il danno polmonare dato dall'infezione-infiammazione cronica. La terapia aerosolica viene impiegata soprattutto come terapia "continuativa" per l'infezione respiratoria cronica (praticata a cicli di mesi alterni). Alcuni antibiotici possono essere utilizzati sfruttandone l'azione antinfiammatoria: è il caso dell'azitromicina, che si prende per bocca per lunghi periodi di tempo.

- Flume PA, O'Sullivan BP et al "Cystic Fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health". Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(10): 957-69.

◆ *Perché dosi così alte?*

Per un'azione efficace e ottimale, è fondamentale raggiungere una buona concentrazione dell'antibiotico nel sangue e di conseguenza anche nei bronchi e polmoni, occupati da secrezioni infette e difficili da raggiungere dai farmaci. Per ottenere questi effetti la somministrazione per via endovenosa è vantaggiosa. Inoltre nei malati FC la distribuzione e il metabolismo dei farmaci hanno caratteristiche diverse e peculiari, per cui sono necessari dosaggi più elevati per ottenere gli stessi risultati. Infine dosi alte di antibiotici sono una buona strategia per ridurre al minimo l'insorgenza di resistenze batteriche.

◆ *Che differenza c'è fra il DNase (Pulmozyme) e la Soluzione Salina Iperonica?*

Il muco bronchiale più denso rallenta il meccanismo che permette di allontanare i batteri e le particelle inquinanti che respiriamo. I batteri che penetrano nel tratto respiratorio tendono quindi a fermarsi e a crescere in colonie che sono sorgenti di infezione. L'infezione è accompagnata dall'infiammazione, che richiama nelle sedi infette globuli bianchi e varie sostanze ad effetto lesivo sui tessuti polmonari. Da qui l'idea di rendere più fluide le secrezioni e migliorare il loro scorrimento: per questo vengono somministrati farmaci per via aerosolica chiamati "mucolitici" o "muco-regolatori", tra cui il DNase e la soluzione salina ipertonica.

Il Pulmozyme è un enzima (dornase alfa o DNase) che frammenta le catene di DNA liberate dal nucleo dei globuli bianchi in disfacimento; in questo modo si oppone alla formazione di tappi mucosi che ostruirebbero le vie aeree più piccole. Esso viene somministrato per aerosol una o due volte al giorno, preferibilmente 30 minuti prima della fisioterapia. Gli studi mostrano un miglioramento della funzione respiratoria e soprattutto una riduzione del numero di riacutizzazioni respiratorie, di giorni di ricovero e di necessità di terapia antibiotica.

La soluzione salina ipertonica è acqua con una elevata concentrazione di sale (dal 3% al 7%). L'elevato contenuto di sale "richiama" acqua dall'interno delle cellule dei bronchi, trattenendola nel muco bronchiale, con il risultato di renderlo

più fluido. Anche in questo caso gli studi mostrano effetti positivi, quasi pari a quelli del Pulmozyme. La soluzione ipertonica può avere un effetto irritante sui bronchi, per cui va sempre inalata dopo somministrazione di un farmaco bronco-dilatatore.

- Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L "A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis". *Pediatrics* 2005 Oct; 116(4):e549-54.
- Hodson M E "Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis". *Pediatr Pulmonol* 2003;36(5):427-33.
- Donaldson SH et al "Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline". *N Engl J Med* 2006; 354:241-250.
- Elkins MR et al "A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis". *N Engl J Med* 2006; 354:229-240.

◆ **Tutti questi cicli di terapia antibiotica in vena...! Quali rischi?**

Il principale rischio è la possibilità che i batteri sviluppino una resistenza verso uno o più antibiotici. La resistenza in genere è transitoria (infatti può non esserci più al successivo esame batteriologico dell'escreato) e nella maggior parte dei casi comunque c'è sempre una varietà di antibiotici cui ricorrere. Il trattamento antibiotico aerosolico, almeno quello con tobramicina, ha scarsa tendenza a indurre resistenze nei batteri; e, anche se oggetto di meno studi, anche quello con la colimicina.

Alcuni germi, tra cui lo stesso *Pseudomonas*, lo Stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA), la *Burkholderia cepacia* hanno però una particolare tendenza a diventare nel lungo termine resistenti agli antibiotici (la cepacia è per sua natura multiresistente in partenza).

Altri problemi legati all'uso frequente di antibiotici per via venosa sono la tossicità a livello di altri organi (vedi sotto) e lo sviluppo di reazioni allergiche: reazioni cutanee (eritemi o orticaria), mentre gli episodi di allergia grave sono molto rari. I metodi per tentare di attenuare l'allergia a un antibiotico (procedure di "desensibilizzazione") vanno praticati presso un Centro, sotto la sorveglianza del medico; altrimenti si ricorre, quando possibile, ad un antibiotico alternativo. La "desensibilizzazione" consiste nell'iniziare la somministrazione del farmaco con dosi molto basse, aumentandole poi progressivamente ma molto lentamente in modo che l'organismo "si abitui" al farmaco gradualmente e non manifesti reazioni allergiche.

- Fernandes B, Plummer A et al "Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis". *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(2):CD006682.

◆ **Che cosa succede se *Pseudomonas* diventa resistente a tutti gli antibiotici?**

È una situazione molto rara. Quando si verifica viene affrontata valutando con molta attenzione il risultato dell'antibiogramma, da cui si può vedere verso quale antibiotico il batterio conserva una certa sensibilità (anche se ridotta), ed eventualmente utilizzando quello stesso antibiotico o un'associazione di antibiotici a dosi molto elevate o con infusione continua; inoltre aggredendo il batterio per più vie (endovena, aerosol, instillazione endobronchiale). Bisogna tenere presente che il risultato dell'esame dell'escreato e dell'antibiogramma rispecchia abbastanza

fedelmente quello che succede all'interno dei bronchi, ma non ne è la copia perfetta: per questo è sempre opportuno fare ricorso alla terapia antibiotica anche se il test di laboratorio indica una scarsa attività dell'antibiotico.

◆ *Quali organi possono essere danneggiati dagli antibiotici?*

Alcuni antibiotici, in particolare gli aminoglicosidi (tra cui la tobramicina), se usati a lungo per via endovenosa (ma non aerosolica) possono dare disturbi all'apparato uditivo o ai reni. Spesso si tratta di disturbi lievi e reversibili. Ancora più raramente possono essere tossici a livello epatico.

Alcuni esami eseguiti presso il Centro di cura tengono sotto controllo l'orecchio e il rene sorvegliando gli eventuali effetti sfavorevoli dei farmaci. D'altra parte non è possibile rinunciare agli antibiotici quando necessario: il miglioramento ottenuto nell'andamento e nella evoluzione della malattia FC è dovuto in gran parte alla terapia antibiotica tempestiva e in dose adeguata.

◆ *E se le vene non tollerano più l'ago-cannula?*

All'aumento della frequenza dei cicli di terapia antibiotica per via endovenosa si accompagna nel tempo un maggiore stress per le vene, che si rompono o cicatrizzano e difficilmente sopportano cicli prolungati di terapia. A questo punto è consigliabile posizionare un catetere venoso centrale (CVC), che porti l'antibiotico direttamente in una grossa vena centrale, saltando le vene periferiche danneggiate.

Il catetere venoso centrale

Il dispositivo più usato è il PORT, costituito da due componenti: la porta d'accesso, una piccola camera in silicone, con un setto perforabile auto-sigillante in silicone; e il catetere, un sottile tubicino flessibile in gomma siliconata o in poliuretano, che si diparte dalla camera d'accesso. Il catetere viene fatto passare in una vena periferica ma di grosse dimensioni (in genere la vena succlavia) e di lì raggiunge la vena cava superiore (che porta direttamente al cuore). La porta d'accesso (detta anche reservoir o port) viene fissata sotto la cute, in genere nella regione pettorale alta del torace. Una volta fissata, è visibile solo una modesta protuberanza sotto la pelle.

È possibile iniettare i farmaci (ad esempio un antibiotico) nella camera (pungendo la cute e il setto sottostante con un ago speciale, ago di Huber), in modo che entrino nel circolo venoso attraverso il catetere. Per inserire il Port è necessario un piccolo intervento chirurgico eseguito in anestesia locale; la manovra di inserimento del Port è delicata, per cui va fatta da un chirurgo o da un anestesista esperto.

I vantaggi del Port:

- può essere lasciato in sede anche per anni, dando modo al patrimonio venoso di ricostruirsi;
- i malati possono imparare a gestirlo da soli, evitando così lunghi ricoveri in ospedale;
- non impone serie limitazioni alle attività quotidiane e all'igiene personale: in genere i pazienti stessi sono soddisfatti di averlo inserito;
- in casi particolari di malnutrizione importante, può essere impiegato per somministrare nutrienti (nutrizione parenterale).

I problemi:

- può chiudersi (occlusione);
- può provocare trombosi;
- può infettarsi.

Una recente ricerca fra i Centri italiani ha comunque indicato che queste complicanze sono estremamente rare: meno di una su 1000 giorni di osservazione, con necessità di rimuovere il catetere 0,16 volte su 1000 giorni di osservazione. Certamente il Port va “gestito” con estrema attenzione, in particolare per quello che riguarda le misure antisettiche. In ogni caso, per la sua gestione a domicilio occorre una particolare “istruzione” che il Centro fornisce al malato e/o ad un suo familiare.

Bibliografia

- A-Rahman A et al “Totally implantable vascular access devices for cystic fibrosis”. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (3):CD004111 Review.
- Aitken ML et al “Complications of indwelling catheters in cystic fibrosis: a 10-year review”. Chest 2000; 118(6):1598-602.
- Kariyawasam HH et al “Experience of totally implantable venous access devices (TIV ADs) in adults with cystic fibrosis over a 13-year period”. Respir Med. 2000; 94(12):1161-5.
- Batacchi S et al “Totally implantable vascular access devices in adult patients for cystic fibrosis management”. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(1):133-4;author reply 134.

5. La situazione nutrizionale-digestiva

L'adulto con FC ha imparato che deve mangiare molto, che ha bisogno di molte più calorie delle altre persone della sua età (una volta e mezza), anche quando sta bene e anche quando non compie prestazioni fisiche particolari. Non deve saltare la colazione per correre al lavoro, deve mangiare abbondantemente ai pasti e se possibile anche fra un pasto e l'altro, e deve avere sempre il frigo pieno.

Il problema non è più la crescita in peso o in altezza o quello dei muscoli, come nell'adolescente, ma il mantenimento di un peso ideale, che aiuta anche ad avere una buona situazione respiratoria. Non è un problema estetico, ma un problema di salute: molti studi hanno mostrato l'effetto positivo sull'evoluzione della malattia di un rapporto peso/altezza ottimale o vicino a valori ottimali.

L'adulto con FC ha anche imparato a portare sempre con sé gli enzimi pancreatici e a dosarli in rapporto a quello che mangia. Se ha anche il diabete, deve controllare i valori di glicemia, evitando i picchi dannosi, e può utilizzare gli strumenti (la “penna”) per l'iniezione di insulina.

Infine l'adulto sa riconoscere precocemente i segni di impatto intestinale e vi pone attenzione, specie se fa un lavoro sedentario o un lungo viaggio che lo costringe all'immobilità (macchina, aereo). E sa anche che i molti farmaci che prende possono talora dare disturbi di varia natura, compresi quelli gastrointestinali, dai quali può difendersi adottando opportune precauzioni (es. assunzione di antiacidi gastrici se la terapia prevede farmaci antinfiammatori).

È essenziale, come e più che nelle altre fasi della vita, la qualità della comunicazione fra il medico e l'équipe del centro. È importante contrastare la tentazione a chiudersi o lasciarsi sopraffare dalla stanchezza e dal peso dovuto alle necessità alimentari e più in generale a tutto il programma delle cure.

ALIMENTAZIONE RICCA



ZVA

◆ ***Come capire se la situazione nutrizionale-digestiva nell'adulto è buona?***

Si possono indicare i seguenti criteri:

- lo stato di nutrizione (fondamentalmente il peso corporeo) è nella fascia vicina al normale in maniera costante;
- l'alimentazione ipercalorica è diventata un'abitudine; l'uso degli enzimi e il loro dosaggio non costituiscono più un problema;
- i sintomi della maldigestione (meteorismo, dolori addominali, ripienezza dopo pranzo) sono contenuti e non compromettono la qualità della vita;
- il funzionamento dell'intestino è regolare e l'impatto intestinale è un fenomeno raro;
- altri sintomi che possono accompagnarsi alla maldigestione sono controllati dalle terapie (es. reflusso gastroesofageo, iperacidità gastrica);
- se c'è diabete, è tenuto sotto controllo con la terapia insulinica e le glicemie non hanno eccessivi sbalzi;
- se c'è epatopatia importante (con ipertensione portale) non ci sono segni di progressione (vedi avanti);
- gli indici nutrizionali e il dosaggio delle vitamine nel sangue, periodicamente controllati, risultano nella norma.

◆ ***Quando e come controllare la perdita di grassi con le feci?***

Il controllo della presenza di grassi nelle feci (dovuta alla maldigestione-malassorbimento da insufficienza pancreatica) andrebbe fatto almeno una volta all'anno, nei casi con scarso compenso digestivo e dovrebbe essere possibilmente di tipo "quantitativo": bisogna cioè che sia misurata la quantità di grassi perduta con le feci (steatorrea sulle feci raccolte per 72 ore). Il risultato della "steatorrea" va associato ad una valutazione del "diario alimentare" (in pratica l'annotazione su di un quaderno di quello che si mangia abitualmente per qualche giorno), a un controllo degli indici nutrizionali e alla valutazione di eventuali sintomi, come meteorismo, flatulenza ecc. I risultati di questo bilancio complessivo consentono di aggiustare il dosaggio e la modalità di assunzione degli enzimi pancreatici. In casi particolari si consigliano dei farmaci che bloccano l'iperacidità gastrica e in questo modo potenziano l'effetto degli enzimi.

Al posto della steatorrea viene spesso usato un altro esame di più semplice esecuzione (lo "steatocrito") su un campione di feci. Si ritiene che un valore di steatocrito superiore al 3-5 % indichi che l'insufficienza pancreatica non è corretta a sufficienza dagli enzimi. Ma lo steatocrito è un'indagine molto meno precisa e affidabile rispetto alla steatorrea quantitativa.

◆ ***Prendo regolarmente gli enzimi e mangio abbondantemente ma non riesco a riprendere peso. Perché?***

È possibile che la quantità di enzimi non sia sufficiente: il grado di insufficienza pancreatica e quindi la quantità di enzimi da assumere ad ogni pasto e in un'intera giornata non è standardizzabile e può variare molto da paziente a paziente, ma anche nello stesso paziente a seconda di fasi diverse di malattia

Se si ritiene che la quantità di enzimi sia corretta, il mancato guadagno di peso è la possibile spia di altre condizioni: un'iperacidità gastrointestinale che rende meno attivi gli enzimi, un'intolleranza agli zuccheri o un diabete non riconosciuto, altre cause di malassorbimento (es. celiachia), ma soprattutto un'infezione respiratoria poco controllata dal trattamento.

◆ *Che cos'è l'impatto intestinale?*

Nella FC l'intestino produce un muco denso e disidratato che tende a rallentare lo scorrimento del suo contenuto fino a creare una specie di tappo e quindi di ostruzione. In genere l'ostruzione si verifica nella parte terminale dell'intestino tenue (ileo) o nell'intestino crasso (per lo più a livello di colon ascendente).

Se si verifica alla nascita, questa condizione viene chiamata ileo da meconio (vedi pag. 116), ma può capitare anche nell'adulto. Nelle forme ostruttive dell'adulto, le feci addensate tendono a ristagnare soprattutto all'inizio del colon ascendente, in un tratto chiamato "ansa cieca", da cui si diparte l'appendice. Si parla di DIOS (Distal Intestinal Obstruction Syndrome), cioè Sindrome da Ostruzione dell'Intestino Distale.

Più raramente può verificarsi anche in altri tratti dell'intestino crasso (parte finale del colon e retto). Alcune condizioni peraltro possono contribuire al rallentamento del "transito" fecale: l'immobilità, la vita sedentaria, l'assunzione di alcuni farmaci, la scarsa idratazione, un'alimentazione troppo secca e priva di fibre vegetali (verdure e frutta), l'abitudine a rinviare la defecazione in presenza di stimolo, oltre che precedenti interventi chirurgici addominali, in particolare quello per ileo da meconio alla nascita, che può aver dato origine a delle "aderenze" intestinali (briglie di tessuto cicatriziale).

◆ *Come si manifesta l'impatto intestinale?*

I sintomi più comuni sono la stitichezza, l'addome gonfio e un dolore localizzato nella parte bassa dell'addome, a destra; nel caso più raro di interessamento della parte finale del colon invece si ha stitichezza cronica e megacolon (dilatazione dell'intestino). Il più delle volte il transito è solo parzialmente bloccato: se lo è completamente, non passano né le feci né i gas intestinali e possono comparire nausea, vomito, dolori più intensi.

Per risolvere questo problema sono necessarie delle sostanze lassative che ammorbidiscano le feci, da prendere con abbondanti soluzioni per bocca e anche per clistere. In casi del tutto eccezionali può essere necessario un intervento chirurgico.

In alcuni soggetti questa condizione ostruttiva può ripetersi più volte.

◆ *Come si può prevenire? C'è una dieta da seguire?*

Bisogna assumere una giusta quantità di liquidi e di fibre. Altrettanto importanti sono il movimento e l'attività fisica, nonché l'abitudine ad evacuare al primo stimolo. Particolare attenzione alla quantità di acqua che si beve, soprattutto durante la stagione estiva e in tutte quelle situazioni in cui si prevede di dover stare a lungo immobili (letto, lunghi viaggi seduti). Nel caso di stipsi ostinata e cronica può essere necessario assumere abbondanti volumi di soluzioni a base di sostanze "osmotiche", che richiamano acqua nelle feci.

6. I controlli di salute

Il programma terapeutico di una malattia cronica come la FC ha nella strategia dei controlli periodici presso il centro di cura un cardine fondamentale. Questi hanno lo scopo di sorvegliare l'andamento della malattia, intervenire precocemente con le cure in modo che la situazione generale del malato sia sempre "al meglio", prevenire le complicanze. Se le condizioni generali sono buone, i controlli possono essere prevalentemente ambulatoriali. In ogni caso, anche quando "va tutto bene", è opportuno un breve ricovero una volta all'anno (almeno in day hospital) per una valutazione più approfondita.

La presenza di un familiare (compagno/a, moglie/marito) durante i controlli è utile per condividere i suggerimenti dei sanitari. I dubbi e gli interrogativi possono essere molti, per cui può anche essere utile annotarli per sottoporli al personale del Centro. La visita di controllo è anche l'occasione per un colloquio anche su aspetti non strettamente sanitari, ma altrettanto importanti (decisioni riguardanti gli studi, il lavoro, la possibilità di avere figli, le ricerche in corso e così via).

6.1 Dove

◆ Perché mi cura un pediatra?

I primi curanti della FC sono stati i pediatri, perché un tempo i malati erano solo bambini o al massimo adolescenti. Con il passare dei decenni la malattia è diventata anche una malattia dell'età adulta, e i pediatri hanno sviluppato alcune delle competenze che servono per l'assistenza al paziente adulto. Talvolta capita che il medico del centro che segue un adulto sia lo stesso che aveva diagnosticato e seguito il malato fin da bambino.

Ma oggi il numero degli adulti con FC sta diventando maggiore di quello dei bambini e c'è molto dibattito su quale sia la migliore assistenza per questi malati. Nelle varie nazioni sono state via via adottate diverse strategie. In alcuni casi è stata adottata quella di mantenere un'unica struttura con personale in comune, che però sviluppa programmi diagnostici e assistenziali diversificati a seconda delle età dei pazienti; altre volte anche la struttura è diversa, per cui sono sorti Centri di riferimento, fisicamente separati, per l'età pediatrica e quella adulta. In Italia prevale ancora la consuetudine dei Centri gestiti da pediatri, eventualmente con la collaborazione (e talora con l'inserimento nell'équipe) di specialisti dell'adulto, particolarmente pneumologi.

- Tuchman LK et al "Cystic Fibrosis and transition to adult medical care". Pediatrics 2010;125(3):566-73.

◆ Sono utili i centri per soli adulti con FC?

La FC in età adulta ha alcune sue caratteristiche particolari, come ad esempio l'insufficienza respiratoria o l'infertilità, per le quali la medicina pediatrica è poco adeguata. Inoltre, i bisogni dell'adulto FC non sono solo di natura medica, ma spesso socio-sanitaria (supporto a varie prestazioni quali la ricerca del lavoro, sostegno psicologico ed altro). Ma soprattutto è la modalità di relazione diretta

medico-paziente che ha caratteristiche sostanzialmente diverse nell'adulto rispetto al bambino. Queste le ragioni per cui si sono sviluppati i centri per adulti.

Va sottolineato che, laddove si sono istituiti centri separati per adulti FC, il passaggio dal centro pediatrico a quello per adulti viene preparato molto accuratamente attraverso la collaborazione fra i due centri. Vi è una fase detta di “transizione”, per la quale sono previste procedure organizzative particolari (passaggio delle informazioni, controlli effettuati insieme dai curanti pediatrici e dell'adulto ed altro). Se ben preparato, il cambio di curanti può essere visto dal malato come un “traguardo” raggiunto sulla via dell'indipendenza e dell'autonomia.

◆ *Esistono in Italia Centri per adulti FC?*

A fine 2011, a Milano, Napoli e Torino esistono centri FC per adulti “distaccati”, indipendenti anche fisicamente, mentre altrove, come a Verona, all'interno del centro si è creato un programma assistenziale specifico per i pazienti adulti. Nelle altre realtà italiane il centro FC è unico per l'assistenza in ogni fascia di età: allora la strategia adottata (ad esempio, a Firenze, Brescia, Genova e Roma) è di cercare comunque collaborazioni esterne con la medicina dell'adulto.

◆ *Si può fare qualche controllo presso il medico di famiglia ?*

Certamente è possibile, purché il curante collabori strettamente con il Centro e abbia approfondito le proprie conoscenze sulla FC. Il curante può svolgere un ruolo importante nel sostegno diretto, anche psicologico, del malato, specie nella quotidianità.

Da parte dei curanti del Centro d'altro canto deve esserci questa disponibilità a diventare il punto di riferimento del malato ed anche del suo medico a casa, in modo che possano essere consultati con modalità concordate (telefono, visita, e-mail).

6.2 Quali e a che scopo

◆ *Sono adulto, ormai capisco da solo quando ho bisogno delle cure.*

Perché dipendere dai medici del Centro e sottoporsi a continui controlli?

L'adulto con FC è in genere diventato con il tempo un esperto, che sa valutare molto bene il proprio stato di salute. Ma resta importante il “parere esterno”; a volte la persona malata rischia di non essere abbastanza obbiettiva e di sottovalutare la situazione e la necessità di terapia (ricordiamoci che “un elastico anche molto tirato si sente intero sino al momento in cui si spezza”); altre volte rischia di sopravvalutare alcuni segnali. L'ideale è potenziare al massimo l'autonomia personale, ma rimanendo sempre in contatto e sotto la sorveglianza/supervisione dei curanti, soprattutto lasciando a loro la responsabilità delle scelte terapeutiche, evitando l'“auto-prescrizione” dei farmaci così come la loro “auto-sospensione”!

◆ *Se la situazione polmonare è stabile, perché un controllo al Centro ogni 3 mesi?*

Perché occorre sempre tendere alla situazione migliore possibile, anche quando la situazione è apparentemente del tutto tranquilla.

Avere come obiettivo il più alto livello di funzionalità respiratoria raggiungibile, questo deve essere il motto. Inoltre, la funzionalità respiratoria è strettamente legata allo stato di infiammazione polmonare, allo stato di nutrizione e a eventuali complicanze come ad esempio il diabete, e il controllo di queste condizioni, che possono influenzarsi a vicenda, è estremamente utile.

◆ ***Tutte queste radiografie del torace non sono nocive?***

Gli esperti consigliano una radiografia del torace di routine almeno una volta all'anno e ogni volta che vi siano cambiamenti del quadro clinico come, ad esempio, un peggioramento della funzione respiratoria, la comparsa di dolore toracico, la comparsa di difficoltà a respirare (dispnea), la tosse con sangue (emottisi).

Per ogni singola radiografia la dose di radiazioni a cui il malato è esposto è bassa. Peraltro, l'accumulo di radiazioni (per esami ripetuti per molti anni) può comportare l'esposizione a dosi non trascurabili. In alcune regioni in passato la tessera sanitaria di ogni individuo aveva una appendice su cui riportare data e numero di pose delle radiografie eseguite, poi sul finire degli anni '80 il modello è stato cambiato e questa parte soppressa.

Si sta progettando, con la collaborazione tra medici dei centri e radiologi, un libretto radiologico personale che riporti per ogni singolo paziente il numero, il tipo di esami, la dose per singolo esame, la dose annua e la dose totale di esposizione.

◆ ***È utile la TAC al posto della radiografia del torace?***

La radiografia standard del torace in duplice proiezione (anteriore e laterale) resta l'indagine di base per valutare la situazione polmonare. Per cogliere lesioni in fase molto iniziale, e anche particolari cambiamenti nelle fasi molto avanzate, la TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) del torace è un esame che dà molte più informazioni. Se eseguita con l'iniezione di un mezzo di contrasto, permette anche lo studio dei vasi polmonari: si parla in questo caso di angio-TAC, utile nei casi di emottisi severa, per valutare l'indicazione ad un'eventuale intervento (embolizzazione delle arterie bronchiali). Per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni è fondamentale la collaborazione fra il curante del Centro FC che richiede la TAC e il radiologo.

Certamente la TAC è un esame che espone ad una discreta dose di radiazione e non è ragionevole impiegarla come esame di routine per seguire l'andamento della malattia polmonare. Per questo sono in fase di ricerca metodi che riducono la quantità di esposizione o che non utilizzano i raggi X per visualizzare il polmone (es. la risonanza magnetica).

- <http://www.fibrosicisticaricerca.it>, Progetto 25/2011 "DWI (Diffusion weighted Imaging) a new tool to assess inflammation in CF population with pulmonary exacerbation".

◆ ***A che cosa serve il test del cammino?***

Il test del cammino è un esame semplice che permette di ottenere informazioni importanti sulla tolleranza allo sforzo fisico. È un test da sforzo "sub-massimale", cioè non sottopone l'organismo ad un carico massimale di esercizio, e serve per stimare la capacità di prestazione fisica in condizioni normali di vita quotidiana.

Il test non richiede strumentazioni sofisticate. Il soggetto cammina liberamente in ambiente chiuso, di solito un corridoio di almeno 20 metri. Vengono misurati i metri percorsi in 6 minuti. Durante o alla fine del test si può eseguire una saturimetria cutanea (*vedi pag. 138*).

La tolleranza allo sforzo, misurata da questo test, può essere ridotta quando la funzione polmonare è compromessa oppure se vi è scarso allenamento allo sforzo. Il trattamento dell'infezione polmonare come pure un programma di allenamento progressivo allo sforzo possono migliorare in maniera consistente i risultati del test.

◆ *Che cos'è la saturimetria (cutanea)?*

È un esame che misura la saturazione in ossigeno dell'emoglobina dei globuli rossi, cioè in che misura l'emoglobina dei globuli rossi è "piena" di ossigeno. La saturazione dipende dalla concentrazione di ossigeno nel sangue, che a sua volta è legata al funzionamento dei polmoni. È un esame non invasivo perché si attua con un piccolo strumento chiamato saturimetro (o pulsossimetro) applicato con una molla su parti del corpo molto vascolarizzate, come il polpastrello di un dito o il lobo dell'orecchio. Il saturimetro è in grado di misurare anche la frequenza cardiaca. Esso può dare un valore istantaneo oppure può essere collegato ad un computer che, in base ad un programma specifico, permette di registrare i dati per un arco prolungato di tempo e determinare per ciascun parametro (può essere riportata anche la frequenza cardiaca) il valore minimo, massimo, e la media.

Quando si esegue e che risultati fornisce la saturimetria?

La saturimetria fornisce in modo indiretto informazioni sullo stato di salute del polmone. Quindi si esegue quando vi è il sospetto che i polmoni non funzionino adeguatamente e non forniscano ossigeno sufficiente all'organismo. Se vi sono danni polmonari, il valore della saturimetria registrato a riposo può essere anche normale o quasi, ma tende a calare durante lo sforzo, perché nello sforzo si consuma più ossigeno; oppure tende a calare durante il sonno profondo perché il respiro è più superficiale. Per questa ragione la saturimetria viene eseguita sotto sforzo o nel sonno durante la notte (saturimetria notturna). L'esame può essere effettuato anche a domicilio. In pazienti non affetti da particolari patologie la saturazione dell'emoglobina nel sangue è compresa fra 95 e 100% (100% è il valore assoluto). Sono considerati valori di buona saturazione quelli superiori al 94%; valori inferiori indicano diversi gradi di desaturazione e quindi di carenza d'ossigeno.



Saturimetro: cavo con sensore a molla (per dito o lobulo dell'orecchio) collegato al piccolo strumento

◆ *E l'emogasanalisi?*

È un esame che permette di misurare i livelli di ossigeno e anidride carbonica ed altro nel sangue. Il prelievo ideale è quello fatto da un'arteria (emogasanalisi arteriosa: si usa l'arteria radiale del polso o l'arteria femorale all'inguine). L'emogasanalisi può essere eseguita anche con un prelievo di sangue capillare (emoga-

analisi capillare, che si esegue dopo riscaldamento del polpastrello di un dito con lo scopo di favorire l'afflusso di sangue arterioso): ha il vantaggio di essere poco dolorosa ma lo svantaggio di fornire valori di ossigeno meno accurati.

EGA (emogasanalisi)

È l'analisi dei gas respiratori nel sangue. L'esame dà informazioni su:

pH, cioè la misura dell'equilibrio fra sostanze acide e sostanze basiche. Il pH è espresso attraverso una scala che va da 0 a 14. Perché l'organismo funzioni bene il pH del sangue deve essere mantenuto su valori compresi tra 7,35 e 7,45. Si parla di ACIDOSI quando è inferiore a 7,35, di ALCALOSI quando è superiore a 7,45.

paO₂, pressione parziale di ossigeno disciolto nel sangue: indice dell'ossigenazione del sangue e quindi dell'efficienza degli scambi respiratori. Il valore normale dipende dall'età. Ad esempio a 20 anni è di 90-100 mmHg; decresce all'aumentare dell'età in modo proporzionale.

paCO₂, pressione parziale di anidride carbonica, disciolta nel sangue: indica lo stato di equilibrio di questo gas tra quello prodotto dai tessuti e quello eliminato dai polmoni. I valori di normalità sono compresi tra 35 e 45 mmHg; quando si superano i 45 mmHg si parla di ipercapnia, cioè di accumulo nocivo di anidride carbonica nel sangue.

SaO₂, saturazione di ossigeno, cioè la percentuale di emoglobina dei globuli rossi legata con l'ossigeno: indica la disponibilità di ossigeno a livello dei tessuti.

Bicarbonati (HC0₃): sono espressione del coinvolgimento del rene nel mantenere l'equilibrio acido-base del nostro organismo. Valori normali tra 22 e 26 mmol/L.

◆ *Quali altri esami si fanno di solito ai controlli presso il Centro?*

Quelli abituali sono la spirometria, l'esame batteriologico dell'espettorato, alcuni esami del sangue per valutare l'eventuale stato di esacerbazione (Proteina C Reattiva o PCR, velocità di eritrosedimentazione o VES, esame emocromocitometrico), altri per valutare alcuni aspetti dello stato nutrizionale e metabolico (proteine, sideremia, livelli delle vitamine liposolubili, glicemia, azotemia etc.), Vi sono poi esami particolari suggeriti da particolari situazioni cliniche.

◆ *Al Centro rischio di prendere germi da altre persone con FC?*

Nella maggior parte dei Centri i controlli ambulatoriali dei pazienti sono programmati in giorni, orari e/o in ambulatori diversi a seconda del tipo di batteri di cui essi sono portatori. Per i ricoveri, la raccomandazione è che avvengano in stanza singola o – qualora non fosse possibile – con pazienti che hanno gli stessi batteri.

Data la rilevanza dell'argomento esistono delle raccomandazioni per ridurre il più possibile il rischio di trasmissione delle infezioni tra pazienti e l'acquisizione di infezioni dall'ambiente ospedaliero; per la disinfezione dei materiali, superfici di contatto degli ambulatori e delle stanze di degenza; e norme di comportamento tanto per gli operatori che per i pazienti, cui occorre fare riferimento (*vedere parte generale, pag. 145*).

◆ *Potrò incontrare al Centro altre persone con FC per un confronto, un'amicizia?*

Il confronto con altre persone che affrontano quotidianamente gli stessi problemi può essere utile, di supporto e di stimolo alla vita di relazione. Importante

ricordare che l'esperienza del singolo, positiva o negativa che sia, non ha valore "universale", o validità scientifica; e che il problema della possibile trasmissione reciproca di batteri oggi scoraggia stretti e prolungati contatti tra persone con FC. In questo senso le precauzioni adottate nella frequentazione dei Centri FC (*vedi pag. 18* la domanda sulle misure di segregazione) devono essere estese anche nel caso di frequentazione di persone con FC al di fuori dei Centri. Un'alternativa all'incontro diretto, attualmente molto diffusa, è lo scambio di esperienze e di opinioni via web.

◆ ***L'adulto con FC può essere fonte di contagio per persone senza FC?***

No, la FC non è una malattia contagiosa, né da adulti né in altre epoche della vita. E anche la possibilità che una persona FC con infezione respiratoria possa trasmettere alle persone sane batteri patogeni è praticamente inesistente.

7. Comunicare con il Centro di cura

7.1 A chi rivolgersi

◆ ***Sesso, fertilità, contraccezione. Con chi parlarne al Centro?***

Questi argomenti spesso suscitano disagio ed imbarazzo e non vengono quasi mai affrontati – se non dietro esplicita richiesta – perché si ritiene prioritario affrontare altri temi più "urgenti o più importanti", anche se le questioni riguardanti la sessualità e la riproduzione possono essere altrettanto rilevanti nella vita quotidiana. È bene che il malato scelga l'operatore del centro con il quale ha più confidenza per sollevare il problema e sarà l'interlocutore stesso che risponderà se ne ha la competenza e magari potrà indirizzare verso chi ha più esperienza in merito.

◆ ***Con chi devo parlare per capire se la mia malattia è peggiorata?***

Ogni controllo presso il Centro è un'opportunità per "fare il punto", chiedere spiegazioni, fare programmi, rivedere l'adeguatezza e la correttezza della terapia. Nell'età adulta la comunicazione sull'andamento della malattia diventa sempre più importante. Se nei controlli di routine è difficile trovare l'occasione e il tempo, si può chiedere e programmare un colloquio "speciale" durante il controllo annuale. In genere il medico conosce più nei dettagli la situazione clinica, ma tutte le altre figure (fisioterapisti, infermieri, ecc.) possono essere di aiuto per affrontare l'argomento. Tutte queste figure, di fronte a una persona adulta, sono tenute a fornire informazioni del tutto realistiche, pur nel rispetto della sensibilità e dei sentimenti della persona malata.

◆ ***Non è meglio avere sempre lo stesso medico? Perché non è sempre possibile?***

L'équipe dei Centri è composta da professionisti specializzati nella gestione della FC, con ruoli e qualifiche professionali differenti, ma in genere tutti con esperienza, competenza, attitudine al dialogo con il paziente e con gli altri componenti del team. Ognuno fa la sua parte. Tutti fanno parte della squadra; il che prevede come specifico metodo di lavoro degli incontri in cui le scelte riguardanti

IL RAPPORTO CON IL MEDICO

TI TROVO BENE...
CI VEDIAMO FRA
UN PAIO DI MESI.
PER IL RESTO COME VA?



ZUC

ogni singolo paziente vengono prese in comune. Migliora così l'intervento del singolo operatore e si evita un'eccessiva "personalizzazione" del rapporto. Ciò che più conta è una solida "alleanza terapeutica" tra paziente e curante. Per questo, quando possibile, si cerca di stabilire un rapporto continuativo con lo stesso curante; ma anche se così non fosse la circolazione delle informazioni all'interno dell'équipe tende a garantire la "continuità" assistenziale.

7.2 Il sostegno psicologico

◆ *Ho l'impressione di essere "in crisi", vedo nero, non ho più voglia di curarmi: chi mi può aiutare?*

Quando ci si sente in crisi, forse la prima cosa da fare è fermarsi e riconoscere che c'è un problema. Spesso può essere l'inizio della soluzione. In tutte le malattie croniche i sintomi legati alla malattia e i disturbi psicologici si influenzano a vicenda. Il peso quotidiano della malattia e della terapia, i periodi in cui non si apprezzano reali risultati dal trattamento, l'incertezza del futuro, possono portare a vedere nero. E quando si vede nero, ansia, angoscia, depressione rendono ancora più difficile tollerare i sintomi e più difficile aderire alla terapia. Si crea così un circolo vizioso che richiede l'aiuto da parte della persona del centro con cui si ha un rapporto di fiducia: sarà poi lei a suggerire il contatto con altre figure, in particolare lo psicologo, che dovrebbe essere presente come figura fondamentale dell'équipe.

◆ *L'assistenza psicologica è utile?*

Secondo gli studi, il 20-25% dei pazienti con esperienza di problemi medici cronici sviluppa clinicamente sintomi psicologici, che possono influenzare negativamente il decorso della malattia. Le terapie di supporto psicologico possono aiutare a migliorare lo stato psicologico e la qualità di vita dei malati. Per questo l'assistenza psicologica, all'interno del centro di riferimento, dovrebbe essere garantita al malato FC e ai familiari che ne avessero necessità. Bisogna dire che in Italia, purtroppo, non tutti i centri sono attrezzati per questo servizio. Nei centri in cui lo psicologo fa parte dell'équipe assistenziale, egli sviluppa una competenza specifica per i problemi collegati alla malattia e il suo intervento può essere più organico e completo.

Il sostegno psicologico in fibrosi cistica: quando e perché chiedere aiuto

Si arriva in tanti modi a questo momento; forse ti eri accorto che qualcosa non andava oppure tutto era come doveva essere e per un caso è stata scoperta la malattia. Oppure lo sapevi da sempre, ma solo da poco hai deciso di informarti a fondo chiedendo in prima persona, senza il filtro dei genitori. Confusione, incredulità, "non è possibile, non sta succedendo proprio a me", forse mentre il medico ti parlava non riuscivi più nemmeno ad ascoltarlo, ma alcune, poche parole ti si sono fissate comunque nella mente. "E ora?"

L'incontro con la malattia è spesso accompagnato da nuovi bisogni psicologici ed emotivi: bisogni di accudimento, di rassicurazione, di vicinanza emotiva oltre che da parte dei propri familiari anche da parte dell'équipe curante (medici, infermieri...). Forse

vuoi sapere tutto sul tuo stato, informarti, o al contrario non vuoi aggiungere niente di più a quello che hai saputo. Non c'è un modo giusto di reagire, tutti i nostri vissuti sono legittimi. Ma le emozioni e le paure potrebbero essere “sovrastanti” e farci sentire del tutto inadeguati ad affrontare questa svolta della vita. In questo caso potrebbe giovare chiedere un aiuto: rivolgersi ad uno psicologo aiuterà per esempio a dare voce e definire meglio queste emozioni e a gestirle.

Difficoltà a chiedere aiuto

Nelle varie fasi della malattia potrai sentire di avere energie o al contrario potrai avere la sensazione di partire già sconfitto anziché reagire come gli altri vorrebbero, o come ti è consigliato; talvolta possono nascere sensi di colpa perché ci si può sentire più deboli rispetto alla reazione attesa dai nostri cari o dal personale sanitario. È il momento delle frasi standard “Coraggio, reagisci”, “Non fare così, non ti buttare giù”, “Ora dipende molto da te”. A volte queste possono ulteriormente aggravare il senso di tristezza e di solitudine. In questo momento anche chiedere aiuto può sembrare un sintomo di debolezza, o un segno di inadeguatezza. La sensazione di essere sul punto di non farcela più o di avere bisogno di aiuto è invece del tutto comprensibile ed è un'esperienza comune quando si affronta una crisi così profonda come quella provocata dalla malattia; soprattutto da alcune fasi della malattia in età adulta, per esempio quando si ripetono le infezioni respiratorie nonostante le terapie, quando si è di fronte ai segnali di aggravamento che cambiano la qualità della vita, quando ci si deve confrontare con le incertezze del futuro.

In questa fase della tua vita, se decidi di chiedere il sostegno di uno psicologo scegli di essere accompagnato in un percorso che vuole aiutare ad attivare e riorganizzare le tue risorse per trovare un nuovo equilibrio, nel pieno rispetto delle tue intenzioni e capacità.

I familiari

La convivenza con la malattia FC è un evento stressante per tutta la famiglia. La preoccupazione può introdurre ostacoli alla comunicazione: per evitare di esternare troppo si può preferire parlare di meno o parlare di altro o parlare solo quando ci si sente di umore positivo. Questo può limitare la condivisione e far sentire un po' isolati gli uni dagli altri; in altri casi invece la sensazione di essere insieme in una grande battaglia quotidiana può far superare precedenti incomprensioni. Ogni familiare del malato reagisce a modo proprio (con dolore, rabbia, colpa, impotenza, speranza...) e assume diversi atteggiamenti: iperprotezione (perché ha paura e vuole proteggerlo da qualsiasi rischio), distacco (perché cerca di allontanare il dolore legato alla sua malattia e la paura di perderlo), eccessivo ottimismo (perché è difficile accettare che la persona che amiamo sia ammalata). Il familiare può avere la sensazione di non sapere cosa fare, di non riuscire a stare vicino “nel modo giusto”. Anche per il familiare quindi può essere utile un sostegno psicologico per affrontare la crisi legata alla malattia, per poter fornire al malato un aiuto più efficace, per essere in parte sollevato dalla stanchezza quando si fa più intensa.

I controlli

La cura della fibrosi cistica a tutte le età è basata sulla strategia dei “controlli”. Durante i controlli per un adulto con FC ci sono mille cose da fare e in più bisogna parlare con molte persone. Non c'è nemmeno il tempo di pensare. Così molto spesso in queste occasioni si lasciano da parte le emozioni, le riflessioni su quello che si sta vivendo e ci si concentra solo sulle procedure da seguire. Ma tornati a casa si può avvertire un malessere che non è solo fisico e che è difficile da comunicare. Oppure quando si è superata una fase acuta della malattia, e il tempo successivo è scandito dalla necessità di controlli ravvicinati, proprio allora può capitare di sentirsi sopraffatti dall'ansia, dalle paure che fino a quel momento si pensava fossero un problema degli altri. Chiedere un sostegno psicologico in momenti del genere può aiutare a capire quello che sta avvenendo.

Stai incontrando una complicanza della malattia FC

Quando comunicano che è necessario affrontare una nuova complicanza della malattia FC, si può avvertire che le forze scarseggino. È quasi spontaneo il pensiero che non valga la pena “riprovarci”, seguire il nuovo piano di cura, più intenso e gravoso di prima. Anche i familiari e gli amici potrebbero riflettere lo stesso sgomento ed è difficile cercare in loro un aiuto. Tante sono le reazioni emotive che si possono accavallare, sovrapporre: nervosismo, paura, ansia, senso di colpa, profonda tristezza, sono tutte reazioni frequenti ma che si possono avvertire come poco comprese dalle persone che stanno accanto. A tutto questo si possono aggiungere altre preoccupazioni, come quella per il proprio aspetto; per il proprio futuro; più in generale per la propria vita e per i propri cari. Queste preoccupazioni, del tutto naturali, possono però essere tanto forti e intense da diventare l'unica occupazione quotidiana, invadendo ogni pensiero e attività durante la giornata. Anche in questa situazione uno psicologo competente può comprendere e sostenere, per affrontare la situazione nel modo più utile, qualunque siano le intenzioni e i propositi personali. Se non ci si è mai rivolti a uno psicologo, questo può essere il momento di farlo. Se invece si è seguito un percorso psicologico, non bisogna farsi frenare dal timore di deludere lo psicologo o dal sentimento di aver fallito.

Vivere la vita di un adulto

Un altro momento delicato in cui si può chiedere aiuto ad un esperto è quando si devono affrontare le attività o i passaggi che fanno parte della vita adulta e bisogna trovare il modo di integrarli con la malattia: lasciare la casa dei genitori, vivere indipendenti, trovare un lavoro, avere una relazione affettiva stabile con un'altra persona. Sono momenti in cui, pur avendo superati molti problemi posti dalla malattia, si possono percepire ostacoli troppo duri da superare. In questi momenti una terapia di sostegno psicologico può aiutare a individuare un nuovo equilibrio. Può aiutare ad affrontare i pregiudizi che talvolta si possono incontrare negli ambienti di vita familiare, lavorativa, sociale. Per esempio, nel mondo del lavoro si può sentire il peso delle assenze fatte o sentirsi sotto osservazione da parte dei colleghi o trattati in modo diverso dal superiore. Usufruire delle agevolazioni che spettano di diritto può far sentire in colpa; alcuni commenti sulla malattia permettono il riaffiorare delle paure a essa legata: il sostegno psicologico può dare a ciascuno la possibilità di creare uno spazio per accogliere queste paure ed anche per elaborarle e superarle.

Io sono stato dallo psicologo

Si, io ci sono stato, avevo paura e mi faceva anche un po' rabbia e tristezza dovermi rivolgere ad un estraneo per raccontare le mie questioni più intime. E poi non mi andava di sentirmi trasparente di fronte a chi sa leggerti dentro anche quello che non vuoi confidare. Mica mi sentivo matto... O forse cominciavo ad averne il dubbio?

Comunque ci sono andato ed ho scoperto che le mie paure erano infondate. Lo psicologo non si occupa di malattie mentali, non dà farmaci e non 'strizza il cervello'. Lo psicologo ti accoglie; ti ascolta se hai voglia di parlare e ti è vicino se non ne hai voglia. E quando ti va puoi guardare dentro di te e vedere dove sono finite tutte le tue risorse, perché se anche ti sembra di averle esaurite, le tue capacità sono lì e con l'aiuto di un esperto accompagnatore possono essere riscoperte e rivalutate per l'occasione, e tenute come scorta per il futuro.

Queste note sono un libero adattamento tratto da pubblicazioni e opuscoli informativi per persone con malattie croniche e dai seguenti articoli:

- Majani G "Positive psychology in psychological interventions in rehabilitation medicine". G Ital Med Lav Ergon 2011; 33 (1 Suppl A):A64-8.
- Rosland AM "The impact of family behaviours and communications patterns on chronic illness outcomes: a systematic review". J Behav Med 2011 Jun 21.

8. Le cure quotidiane

Le terapie da eseguire tutti i giorni rappresentano il carico più pesante per il malato FC, anche perché, a differenza che in altre età, il praticarle è una sua personale volontà e decisione. Ci può essere un aiuto, un supporto di vario genere da parte delle persone che gli stanno accanto, ma è il malato che sa quello che deve (o dovrebbe) fare, e può fare in modo che sia compatibile con il resto della sua vita. Le ricerche condotte in questo ambito hanno suggerito che gli aspetti delle cure a cui vi è minore “aderenza” sono l’aerosolterapia e la fisioterapia; più semplice e più seguita l’assunzione dei farmaci. Anche per questo ricerche recenti hanno fornito nuovi strumenti che permettono di accorciare i tempi dell’aerosolterapia antibiotica; e per questo vengono incoraggiati tutti i sistemi che facilitino l’aderenza al complesso delle terapie, non solo ai farmaci, dal momento che è stato dimostrato che l’influenza delle cure sull’andamento della malattia è comparabile a quella del tipo di mutazioni genetiche che il malato possiede.

◆ Qual è la tecnica più efficace e consigliabile per la fisioterapia respiratoria?

Molti anni fa l’unica tecnica usata per rimuovere le secrezioni bronchiali era quella del drenaggio posturale con percussioni e vibro-compressioni. Il paziente assumeva diverse posizioni per porre in gravità i singoli rami bronchiali e, sulle corrispondenti aree del torace, si applicavano battiture con le mani a coppa alternate a compressioni con le mani vibranti. Quella tecnica, che vedeva il paziente quasi completamente passivo, è oggi poco usata e viene riservata prevalentemente ai bambini: vi si ricorre negli adulti in occasione di importanti ristagni bronchiali. Negli anni si sono sviluppate parecchie tecniche, mirate a dare più autonomia di gestione al paziente ed ispirate da più coerenti concetti di fisiologia (*si veda nella parte generale a pag. 155*). Si è visto peraltro che nessuna tecnica è chiaramente superiore alle altre: il malato viene addestrato dal fisioterapista su alcune di esse e, assieme a lui, cerca di capire quale o quali siano per lui più adatte alla particolare situazione clinica, al gradimento e alla gestibilità nel piano della giornata. Nei vari studi condotti in materia, in realtà le differenze tra tecniche (soprattutto in termini di quantità di escreato eliminato) non ci sono o sono molto sfumate ed è emerso un concetto fondamentale: nessuna tecnica è efficace abbastanza se non è integrata da un uso generoso e corretto della tosse, che rimane l’atto più importante per la rimozione dei secreti bronchiali.

◆ Posso fare sport o attività fisica invece della fisioterapia per pulire i bronchi?

L’attività fisico-sportiva può essere un valido aiuto alla salute respiratoria, ma non può sostituire le tecniche specifiche, anche se può ridurre il tempo e l’intensità dedicate a queste.

In ogni caso è opportuno consultare gli operatori del Centro e non prendere decisioni personali. In chi ha secrezioni catarrali abbondanti, l’attività fisico-sportiva va sempre associata alla fisioterapia. Comunque fare attività fisica o praticare

IL RAPPORTO CON L'EQUIPE

CI SIAMO RICORDATI
CHE E' IL TUO
COMPLEANNO...

VADO A
PRENDERE
UNA
BOTTIGLIA!



uno sport hanno l'effetto di esercitare le funzioni motorie e cardiorespiratorie del nostro organismo. Con un graduale allenamento tutta la muscolatura può venire esercitata e diventare più preparata alle diverse performance richieste dalla vita quotidiana, consentendo all'apparato respiratorio, al cuore e al circolo sanguigno un adattamento efficace alle diverse esigenze, comprese quelle determinate dalla patologia polmonare. Indirettamente c'è un qualche effetto di liberazione delle secrezioni bronchiali dovuto allo scuotimento che subiscono le vie aeree e della più ampia espansione polmonare (*vedi anche pag. 72*).

Ma l'esercizio fisico, specialmente se condotto all'aria aperta e in contatto con la natura, consente soprattutto di sperimentare libertà, controllo del proprio corpo, aumento di stima di sé stessi, e di favorire contatti sociali.

◆ *I cicli di terapia antibiotica per via endovenosa si possono eseguire a casa?*

In genere sì. Si può evitare il ricovero se il medico curante del Centro è d'accordo che sia il paziente, opportunamente istruito, a gestire personalmente questo trattamento: l'infermiera al Centro può inserire un ago speciale (ago cannula) che può rimanere pervia per più giorni.

Se un antibiotico viene assunto per la prima volta, è bene che vengano somministrate le prime dosi in ospedale, per verificare eventuali intolleranze o effetti collaterali e anche per addestrare il malato alla preparazione del farmaco e alla tecnica di somministrazione. A casa poi continua la sorveglianza del personale infermieristico del Centro (per esempio attraverso contatti telefonici prestabiliti), ma può esserci anche il supporto dei servizi territoriali e del medico di famiglia.

◆ *E in caso di esacerbazione infettiva? Meglio a casa o al Centro?*

C'è molta discussione: secondo alcuni studi, i cicli antibiotici in vena sono più efficaci se praticati in ospedale, anche perché in ospedale viene in genere associato un programma più intensivo di fisioterapia; secondo altri invece l'efficacia tra i cicli a casa e i cicli in ospedale è simile. La terapia a casa ha indiscutibili vantaggi in termini di comodità, minor impatto sulla qualità della vita e possibilità di conciliare le cure antibiotiche con il lavoro e la famiglia.

La decisione si basa prima di tutto sulla gravità della riacutizzazione e sulla presenza di eventuali complicazioni. Poi sulla valutazione delle caratteristiche personali del paziente e della famiglia; e sulla possibilità di "addestrarli" prima dell'avvio della terapia; infine sulla realizzabilità di un valido sistema di controlli nel corso della stessa (controlli diretti o a distanza: "telemedicina", vedi sotto).

- Balaguer A, Gonzales de Dios J "Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis". Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16; (3): CD001917. Rev March 2010.

- Flume PA, Mogayzel Jr PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al "Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations". Am J Respir Crit Care Med 2009; 180(9): 802-8.

◆ *La terapia antibiotica per aerosol è veramente efficace?*

Sì, numerosi studi hanno indicato un netto cambiamento del decorso della malattia grazie alla terapia antibiotica per aerosol. La somministrazione intermittente

(un mese sì e un mese no) è quella più utilizzata. Gli antibiotici tobramicina e colimicina sono i più usati. La ricerca in questo campo ha fatto notevoli progressi e sono state messe a punto nuove formulazioni di antibiotici già conosciuti: tobramicina polvere per inalazione e aztreonam-lisina, amikacina, levofloxacina, da inalare attraverso speciali dispositivi che abbreviano notevolmente il tempo richiesto dagli aerosol tradizionali.

Recentemente si sta utilizzando la via aerosolica anche quando *Pseudomonas* viene isolato per la prima volta, per tentare di estirparlo (“eradicazione”).

- Wood D et al “Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis”. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006, jan 25; (1): CD 004197.
- Bua J, Marchetti F, Poli F, Braggion C “La terapia antibiotica inalatoria nel paziente con fibrosi cistica”. *Medico e Bambino* (pagine elettroniche); Dicembre 2007.
- Heijerman H, Westerman E et al “Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus”. *J Cyst Fibros* 2009; 8(5):295-315.

◆ È possibile l’assistenza domiciliare? (infermieristica e fisioterapica)

L’assistenza domiciliare è un sistema integrato di interventi di assistenza, non solo sanitaria, ad esempio assistenza sociale. Ha lo scopo di fornire una serie di prestazioni che consentano ai pazienti affetti da malattie croniche di rimanere il più possibile nel proprio ambiente abituale di vita, curandosi nel modo migliore possibile, come se fossero in ospedale.

Può dunque contenere il numero e la durata dei ricoveri ospedalieri, portando un vantaggio sia al singolo paziente sia alla collettività, con una riduzione della spesa sanitaria. Può permettere di sfruttare al meglio le risorse sociali e familiari del singolo paziente. Il Centro deve comunque farsi carico del paziente provvedendo all’istruzione e alla verifica delle terapie che lui stesso, la famiglia o gli operatori sanitari devono gestire.

L’articolo 5 della legge 548/93 riguarda l’assistenza ospedaliera e domiciliare e al comma 1 recita: “I centri provvedono alla cura e alla riabilitazione dei malati di Fibrosi Cistica sia in regime ospedaliero, sia in regime ambulatoriale e di day hospital, sia a domicilio”. Ribadisce pertanto che questo tipo di assistenza è possibile, ma sappiamo che dipende dalle diverse risorse sanitarie presenti sul territorio, che variano da Regione a Regione e da Comune a Comune.

◆ Curarsi a casa con il supporto della telemedicina?

Oltre alle prestazioni sanitarie offerte dall’assistenza domiciliare, in alcune realtà è possibile seguire il paziente al proprio domicilio, utilizzando le moderne tecnologie di telecomunicazione (Internet) per lo scambio di informazioni utili per la diagnosi, il trattamento e la prescrizione di terapia. Vengono forniti al paziente un PC, un saturimetro e uno spirometro, che consentono di trasmettere direttamente al centro di cura le informazioni rilevate (saturazione in ossigeno, prove di funzionalità respiratoria), assieme a quelle fornite direttamente dal paziente.

I vantaggi consistono nel diminuire gli accessi alle strutture sanitarie, soprattutto i ricoveri non necessari e la necessità di spostamento dei pazienti, ma anche la tempestività di riconoscimento di eventuali deviazioni dallo stato clinico abituale e di aggiustamento delle cure.

Le poche esperienze esistenti nel mondo della FC, in particolare in Italia (Parma, Roma, Milano e Ancona), sembrerebbero testimoniare che grazie a questo “filo diretto” sia possibile controllare meglio la situazione respiratoria, riducendo la necessità di cicli antibiotici per via endovenosa ed ottimizzando i ricoveri. C'è ancora da capire bene quanto questo metodo possa essere compatibile con una relazione organica con il centro di cura o ne riduca invece l'efficacia assistenziale.

- Grzincich G et al “Evaluation of a home telemonitoring service for adult patients with cystic fibrosis: a pilot study”. J Telemed Telecare 2010; 16(7):359-62. Epub 2010 Jul 19.

◆ È possibile l'uso del Port a casa?

Sì, con la collaborazione dei servizi di assistenza infermieristica domiciliare e con la supervisione del Centro FC, per quanto riguarda il corretto utilizzo, cambio e disinfezione dell'ago di Huber (vedi box sul Catetere Venoso Centrale a pag. 21), che va periodicamente sostituito (ogni 7-10 gg). Il cambio deve essere effettuato utilizzando specifici protocolli e opportune precauzioni di “sterilità” (guanti sterili monouso, corretta disinfezione), per ridurre al minimo le complicanze infettive; pertanto deve essere gestito da personale qualificato e correttamente formato.

- Dal Molin A et al “La gestione del dispositivo vascolare totalmente impiantato tipo port nei pazienti con fibrosi cistica”. Minerva Pediatrica 2009 Ottobre; 61(5):549-55.

9. Possibili complicanze

9.1 Le complicanze respiratorie

◆ Che cosa è l'enfisema?

Enfisema significa aumento negli alveoli del contenuto di aria intrappolata e non soggetta agli scambi gassosi (si dice “aria morta”) all'interno del polmone. Poiché nella FC il fenomeno che porta all'intrappolamento d'aria negli alveoli è l'ostruzione provocata dal muco presente nelle vie bronchiali, l'enfisema FC si dice “enfisema ostruttivo”. La conseguenza è l'aumento di volume polmonare e la riduzione della funzione alveolare.

L'enfisema ostruttivo è reso evidente dalla tendenza del torace all'espansione eccessiva; negli stadi avanzati della malattia, il torace può assumere una conformazione particolare (più prominente, mentre dorso e spalle tendono a stare curvi). La radiografia polmonare mostra un accumulo d'aria dietro lo sterno, la tendenza all'incurvamento della colonna vertebrale e all'abbassamento del diaframma. La spirometria mostra un aumento del cosiddetto “volume residuo”, che è il volume d'aria che rimane intrappolata negli alveoli anche dopo una espirazione forzata completa

◆ C'è una cura per l'enfisema?

In linea di massima si può dire che ogni trattamento rivolto a rendere pervie le

vie respiratorie, soprattutto quelle periferiche (i piccolissimi bronchioli), dovrebbe facilitare lo svuotamento degli alveoli nella fase espiratoria, correggendo così l'intrappolamento d'aria: quindi sono utili l'aerosol mucolitico, la fisioterapia con pressione espiratoria positiva (PEP mask), la terapia antibatterica, quella antinfiammatoria ed anche la broncodilatante.

◆ *Che cosa è l'atelettasia?*

L'atelettasia è la condizione in cui una zona del polmone (un intero lobo o un suo segmento) non è più penetrata dall'aria respirata, a causa dell'ostruzione completa di un ramo bronchiale da parte di tappi di muco denso. In pratica, l'aria non può entrare, e di conseguenza gli alveoli polmonari collassano (si afflosciano). L'atelettasia può essere reversibile, anche per effetto di tempestivo trattamento: se si disostruisce il bronco la parte di polmone collassato viene di nuovo raggiunta dall'aria e si riespande. Se l'aria invece non può penetrare, la parte di polmone collassato tende a suppurare con formazione di piccole cavità e, alla lunga, ad essere sostituita da tessuto fibroso, che rende l'atelettasia permanente. Alla radiografia del torace l'atelettasia si presenta come un'area opaca di solito a forma triangolare.

◆ *Che sintomi può dare?*

L'atelettasia di una piccola zona del polmone può essere asintomatica ed essere scoperta per caso da una radiografia del torace; se invece è di maggiori dimensioni dà segno di sé con tosse secca, talora dolore toracico e difficoltà di respiro. L'atelettasia può infettarsi e dare quindi i sintomi di una polmonite (febbre, tachicardia, tosse produttiva, ecc.).

◆ *Quali sono le cure per l'atelettasia?*

Per evitare che si possano creare danni permanenti a quella parte del polmone che ne è colpita, è necessario liberare il bronco, con intensa fisioterapia respiratoria e con aerosolterapia a base di farmaci broncodilatatori e mucolitici, associata ad antibiotici per via generale: tutto questo è efficace se si interviene precocemente, quando l'atelettasia non si sia già organizzata con processo cicatriziale (fibrosi). Quando il trattamento fisioterapico e medico non è sufficiente, può essere necessario ricorrere alla broncoscopia, che consente il più spesso di detergere il bronco interessato: con un broncoscopio introdotto attraverso la gola nel bronco interessato viene attuato un "broncolavaggio" (ripetute iniezioni e aspirazioni di soluzione fisiologica, eventualmente contenente farmaci mucolitici)

◆ *Che cosa è il pneumotorace?*

Per pneumotorace si intende la presenza di aria nel cavo pleurico, cioè in quella cavità delimitata dal doppio foglietto di pleura che da un lato avvolge il polmone e dall'altro riveste l'interno della parete toracica. L'aria occupa il cavo pleurico provenendo dal polmone sottostante, che presenta una lesione del suo tessuto (ad esempio la rottura di una piccola bolla superficiale). Man mano che l'aria fuoriesce nel cavo pleurico, il polmone "bucato" si "sgonfia" per effetto

della pressione esercitata su di esso dalla raccolta d'aria pleurica.

Il pneumotorace si verifica circa nel 4% dei pazienti con FC, nelle fasi di malattia polmonare avanzata. Sappiamo che alcune condizioni favoriscono il pneumotorace in FC: la presenza di bolle di aria e di bronchiectasie soprattutto nei lobi polmonari superiori; lo stato di infezione cronica in corso di esacerbazione.

- Flume PA et al "Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax." *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; Aug 1;182(3):298-306.
- Salvatore D et al "An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellaneous". *J Cyst Fibros.* 2011; 10(2):71-85.

◆ *Come ci si accorge di un pneumotorace?*

Il primo sintomo è quasi sempre un dolore acuto a livello del torace, in corrispondenza della sede della lesione, molto localizzato ed intenso, a volte caratteristicamente "a pugnalata". Se la quantità d'aria che fuoriesce nel cavo pleurico è importante, si ha difficoltà respiratoria e sensazione di "mancanza di aria", ipossiemia (*vedi pag. 45*) e quindi riduzione della saturazione di ossigeno del sangue.

◆ *Come si cura?*

La terapia dipende dalle dimensioni e dall'importanza del pneumotorace. Se di piccola entità, il trattamento consiste nel riposo, in una appropriata terapia antibiotica e nell'osservazione clinica. L'episodio in genere si risolve spontaneamente: il polmone si ri-espande lentamente nel corso di alcuni giorni. L'aria presente nel cavo pleurico si riassorbe, la lesione del polmone si chiude. Se le condizioni generali e respiratorie sono stabili non è necessaria l'ospedalizzazione.

Nei casi più gravi (raccolta d'aria più estesa) invece è sempre indispensabile rivolgersi ai medici del centro o comunque all'ospedale più vicino ed è necessario ed è necessario quasi sempre l'inserimento di un tubo di drenaggio nel cavo pleurico per "aspirare" l'aria all'esterno e favorire la riespansione del polmone; questa manovra viene fatta "al letto" del malato con l'anestesia locale. Il drenaggio deve essere mantenuto per alcuni giorni (durata che può aumentare nei casi più complessi) ed è necessaria l'ospedalizzazione.

- Flume PA et al "Pulmonary complications: Hemoptysis and pneumothorax. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines". *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 298-306.
- Flume PA "Pneumothorax in cystic fibrosis". *Curr Opin Pulm Med.* 2011 Apr 1. [Epub ahead of print]

◆ *Si può ripetere?*

Sì, non è raro che il pneumotorace si ripeta; nel caso di recidive ripetute si ricorre a un intervento di "pleurodesi". Al tavolo operatorio si crea uno stato di infiammazione dei due foglietti pleurici (di solito mediante sostanze chimiche). La reazione infiammatoria fa sì che i due foglietti si saldino fra di loro, in modo che non permettano più l'ingresso di aria. L'intervento comporta l'inserimento a livello toracico del drenaggio pleurico, mantenuto per alcuni giorni.

- Rolla M et al "Cystic fibrosis and the thoracic surgeon". *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 39(5):716-25.

◆ *Che cosa è l'emottisi (o emoftoe)?*

La rottura di una piccola arteria della parete di un bronco, specie in una zona dove il bronco è dilatato (bronchiectasia) e infiammato, può provocare la presenza di sangue nell'espettorato. Può trattarsi di qualche striatura di sangue nello sputo, o anche l'emissione con la tosse di una piccola quantità di sangue puro. Più raramente si tratta di emissioni di sangue più abbondanti (emottisi massiva). È un fatto che spaventa molto, anche perché è spesso inaspettato e dà la sensazione di non poter essere controllato. In realtà, nella maggior parte dei casi si "autolimita", cioè scompare da solo, e raramente ha una durata prolungata e necessità di terapia. Non va comunque trascurato e va sempre riferito al Centro.

◆ *Sangue nello sputo significa malattia più grave?*

No, è segno di uno stato attivo di infezione/infiammazione respiratoria. Le condizioni che favoriscono la rottura dei vasi sanguigni in FC sono il sopraggiungere di una infezione respiratoria acuta su un terreno di infezione cronica e di bronchiectasie diffuse. Queste situazioni determinano maggiore fragilità delle arterie bronchiali; più raramente può esserci anche una diminuita capacità coagulante del sangue (rara in FC). Alcune ricerche suggerirebbero una maggior frequenza di episodi di sanguinamento nel periodo mestruale delle donne FC.

◆ *L'emottisi può mettere in pericolo la vita?*

Quando il sanguinamento è abbondante si parla di emottisi massiva (si è definita così quella in cui c'è la fuoruscita di oltre 240 millilitri di sangue). È un evento molto raro e molto grave, che può mettere a rischio la vita. Richiede ricovero immediato e se le condizioni cliniche non sono stabili si esegue l'embolizzazione delle arterie bronchiali (vedi sotto) per fermare il sanguinamento.

◆ *Che cosa fare in caso di emottisi?*

Quando il sanguinamento è scarso e di breve durata, è sufficiente assumere un farmaco che favorisce la cicatrizzazione del vaso che ha sanguinato (come l'acido tranexamico) e soprattutto eseguire la terapia antibiotica, perché nella maggior parte dei casi c'è di mezzo un'esacerbazione infettiva. Una regolare terapia di detersione dei bronchi per evitare il ristagno di muco-pus, aiuta a prevenire gli episodi di emottisi.

Se l'emottisi è frequente e se, pur essendo di piccola entità, crea molto disagio e preoccupazione, oppure se diventa di maggiore entità (es. 100-150 cc), è possibile ricorrere ad un intervento chiamato "embolizzazione" del vaso che sanguina, cioè alla sua chiusura mediante l'applicazione diretta di sostanze che fanno da "tappo", iniettate attraverso un catetere che viene introdotto dall'arteria femorale (a livello dell'inguine) e fatto risalire fino alle arterie bronchiali. In ogni caso, in occasione di un episodio di emottisi non bisogna reprimere la tosse ed è meglio favorire l'espulsione del catarro e del sangue. Anche quando l'emottisi si dimostra di grande entità non si deve temere di lasciar defluire il sangue liberalmente, anche mettendosi in posizione prona sul letto: in questo modo si evita il pericolo maggiore che è quello che il sangue occupi in maniera estensiva i polmoni.

- Flume P et al "Pulmonary complications: Hemoptysis and pneumothorax". Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines, Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 298-306.
- Vidal V "Bronchial artery embolization in adults with cystic fibrosis: impact on the clinical course and survival". J Vasc Interv Radiol. 2006 Jun; 17(6):953-8.

9.2 L'insufficienza respiratoria

Una storia

DOVE SONO I LIMITI?

Buongiorno Dottoressa, dal nostro ultimo incontro, l'anno scorso, quando le chiesi di aiutarmi a capire i problemi di perfusione e ventilazione polmonare, le cose per me si sono ulteriormente complicate. Da dicembre uso l'ossigeno di notte, e da febbraio ho cominciato ad usarlo anche durante il giorno, all'inizio solo per camminare, poi quasi continuamente. Vista la situazione, il dottor X, già a gennaio, mi ha consigliato di pensare ad un trapianto. Molte cose si mettono in preventivo, ed anche queste le avevo considerate. La velocità con cui sono diventate realtà mi ha sorpreso, a tratti anche abbattuto. Ho dovuto fare i conti con un corpo divenuto debole e fragile, ho dovuto imporre al mio cervello di considerare ostacoli da affrontare con cautela le scale di casa, le piccole cose di ogni giorno. Ho dovuto considerare passate molte delle cose che mi hanno sempre fatto sentire vivo: camminare, sciare, andare in montagna. Ho cominciato a pensarle in un futuro ipotetico, in un dopo. Se e quando il trapianto sarà andato bene. A fine febbraio ho avuto una esacerbazione, da lì ho cominciato l'ossigeno continuamente. Purtroppo al Centro non c'era posto, così ho cominciato un ciclo ev casa. Ed ho anche cominciato ad uscire con lo stroller (lo facevo già per camminare da un po', 5 km al giorno, come allenamento), per andare a fare la spesa o per prendere un gelato con Irene. Dalla settimana scorsa la situazione respiratoria è migliorata. Giovedì 10 marzo sono salito in seggiovia su di una montagna vicino a Belluno, il Nevegal, fino a 1590 m. Da lì ho messo gli sci d'alpinismo e ho risalito le creste che portano ad un'altra montagna, il Col Visentin, 1763 m. Purtroppo mi sono dovuto fermare prima della cima, a 1730 m, perché non ero sicuro di avere abbastanza ossigeno nello stroller per compiere tutto il tragitto fino in vetta e poi per tornare a valle. Sono comunque salito per 2 ore e venti minuti, per circa 200 m di dislivello tra una cima e l'altra. È stato un modo per rendermi conto che sono ancora vivo, che sono ancora io, nonostante la fatica, e i limiti imposti dalla riserva di ossigeno. Ma appunto questo ho provato a me stesso. Che i limiti sono fuori, non dentro di me. Non potrò più salire grandi cime, o altitudini importanti, ma non per questo dovrò limitarmi a una vita d'attesa, fermo e piegato su me stesso. Vorrei condividere con lei l'entusiasmo e la gioia che ho provato guardando di nuovo le cose dall'alto. Le devo molto, e questo è un modo per dirle grazie.

Marco Menegus

◆ *Che cosa è l'insufficienza respiratoria?*

L'insufficienza respiratoria è la condizione in cui il polmone non è in grado di fornire sufficiente ossigeno al sangue e non è in grado di depurarlo dall'anidride carbonica abitualmente prodotta dai tessuti. L'insufficienza respiratoria nella fase iniziale è di tipo "ipossiémico", cioè si accompagna a un basso livello di ossigeno nel sangue; in una seconda fase nel sangue aumenta anche l'anidride carbonica (insufficienza respiratoria "ipossiémica ipercapnica"). L'insufficienza respiratoria in FC è provocata dallo stato di infezione – infiammazione – fibrosi, che riduce l'attività degli alveoli polmonari e dal muco che ostruisce i bronchi. Può essere aggravata dallo stato di debolezza dei muscoli respiratori. L'entità di insufficienza respiratoria viene valutata con ossimetria cutanea ed emogasanalisi (vedi pagg. 29 e 30).

◆ *Che sintomi dà l'insufficienza respiratoria?*

I sintomi possono essere generici (stanchezza, affaticabilità); oppure più specifici, di tipo respiratorio: dispnea (respiro affannoso, mancanza di fiato), dapprima sotto sforzo e poi anche a riposo, con evidente maggiore impegno dei muscoli respiratori accessori (muscoli del collo, della clavicola e della scapola), tachicardia e tachipnea (aumento della frequenza cardiaca e respiratoria); inoltre sonno disturbato, irregolare, con frequenti risvegli e mal di testa al mattino.

◆ *L'insufficienza respiratoria può coinvolgere il cuore?*

A lungo andare sì: la mancanza di ossigeno e l'infiammazione dei polmoni possono provocare aumento di pressione nelle arterie polmonari. Questo può ripercuotersi sull'attività della parte destra del cuore, che si ingrossa: si parla di "cuore polmonare". Solo in fase molto avanzata il cuore può non riuscire a pompare a sufficienza il sangue ai polmoni: si parla di insufficienza cardiaca destra o congestizia. Si manifesta con ingrossamento del fegato, gambe e caviglie gonfie, dovuti al ristagno circolatorio.

◆ *Come si cura l'insufficienza respiratoria?*

Si cura con la somministrazione di ossigeno (ossigenoterapia) e con il ricorso a tecniche e strumenti di ventilazione che funzionano sostituendo in parte o in tutto la meccanica ventilatoria naturale.

Nelle fasi iniziali dell'insufficienza respiratoria si ricorre alla Ventilazione Non Invasiva (NIV) (vedi box alla pagina seguente). Nelle fasi di insufficienza respiratoria grave (valori di ossigeno nel sangue molto bassi e di anidride carbonica molto alti, non correggibili con NIV) è indicata la ventilazione assistita attraverso intubazione endotracheale e sedazione del paziente (Ventilazione Assistita Invasiva).

Ventilazione assistita invasiva

Viene praticata nei reparti di rianimazione al paziente FC in cui l'insufficienza respiratoria cronica si è dimostrata irreversibile e refrattaria al trattamento. Prevede l'intubazione tracheale e la sedazione del paziente. L'azione di pompa totalmente sostitutiva della pompa respiratoria naturale è assicurata da una macchina che regola i livelli di volume e di pressione nelle fasi del respiro e la frequenza e profondità del respiro stesso.

In situazioni gravi ed eccezionali si può ricorrere all'**ECMO o ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (Ossigenazione Extracorporea a Membrana)**: è uno speciale tipo di ventilazione assistita invasiva: consiste in una tecnica di circolazione extracorporea utilizzata in ambito di rianimazione per trattare pazienti con insufficienza cardiaca e/o respiratoria acuta grave. In FC è applicata in casi di insufficienza respiratoria con improvviso aggravamento. Essa permette di prendere tempo per un trapianto polmonare da praticare con urgenza a seguito di improvviso aggravamento del paziente. Può essere protratta per un paio di settimane in attesa che si renda disponibile l'organo. Per questo viene chiamata anche "ponte al trapianto". Vi sono anche tecniche più semplici applicate al circolo sanguigno periferico finalizzate a rimuovere dal sangue l'eccesso di anidride carbonica.

Ventilazione non invasiva (NIV)

La Ventilazione Assistita Non Invasiva non prevede intubazione tracheale e sedazione del paziente; si attua applicando una pressione positiva nelle vie aeree o una pressione negativa intorno al torace. Quando è applicata con una pressione negativa intorno al torace si hanno varie soluzioni, chiamate "polmone d'acciaio", poncho, corazza, e non è indicata nella FC. Nella FC invece si usa la ventilazione a pressione positiva: si realizza attraverso l'applicazione di maschere nasali o oro-nasali, che prendono l'aria dall'ambiente attraverso un filtro d'entrata, la pressurizzano in un generatore e ne regolano l'emissione attraverso una maschera naso-buccale secondo il livello di pressione impostato. La ventilazione a pressione positiva si distingue in:

- ventilazione a pressione positiva continua (CPAP = continuous positive airway pressure);
- ventilazione a pressione positiva intermittente (BIPAP = bi-level positive airway pressure).

La CPAP consiste nell'applicazione di una pressione positiva continua in tutte le fasi del respiro, respiro che avviene spontaneamente nel soggetto. Nella normale respirazione spontanea, durante l'inspirazione (con la contrazione dei muscoli inspiratori e l'abbassamento del diaframma) si crea un gradiente pressorio tra la pressione atmosferica alla bocca (che è uguale a zero) e quella alveolare (che è meno di zero, cioè negativa), per cui l'aria, seguendo questo gradiente, entra nei polmoni. Alla fine dell'inspirazione il gradiente pressorio si inverte (pressione alveolare leggermente positiva nei polmoni rispetto alla bocca) e l'aria fuoriesce così dai polmoni. Con la CPAP la pressione nelle vie aeree è mantenuta sempre "positiva", pur con delle oscillazioni tra la fase inspiratoria e quella espiratoria. Essa è considerata la modalità ventilatoria che più si avvicina al respiro spontaneo, in quanto il volume di aria corrente (quello che entra ed esce ad ogni atto respiratorio) è quello che il paziente è in grado di assicurarsi; quella che gli viene fornita è solo una pressione leggermente maggiore.

Se l'insufficienza respiratoria è più grave (ipercapnica) la modalità più comunemente utilizzata è la BIPAP: essa consiste nella erogazione di una pressione positiva più alta durante l'inspirazione e più bassa durante l'espirazione. La differenza tra la pressione inspiratoria (IPAP) e quella espiratoria rappresenta il supporto di pressione (PS) che consente di diminuire il lavoro inspiratorio del paziente e in questo modo aumentare il volume corrente di aria inspirata, migliorando quindi gli scambi gassosi (in particolare riducendo l'anidride carbonica) e alleviando la fatica respiratoria.

QUANDO L'OSSIGENO È NECESSARIO...

COSÌ RIESCO A
FARE TANTE COSE!



◆ *Quando è utile la NIV?*

La NIV è utile in condizioni respiratorie compromesse tali da provocare insufficienza respiratoria con carenza di ossigeno (ipossiemia) ma anche aumento di anidride carbonica nel sangue (ipercapnica). Questo si può verificare nel corso di una infezione respiratoria acuta particolarmente severa oppure quando c'è infezione respiratoria cronica in stadio avanzato. Se c'è infezione respiratoria cronica è in particolare durante il riposo notturno (*vedi più avanti*) che l'insufficienza respiratoria determina uno squilibrio dei gas ematici. Per questo la NIV viene consigliata durante il sonno. Alcune ricerche hanno dimostrato che nei pazienti FC l'uso prolungato della NIV anche a casa era associato ad una significativa stabilizzazione dei parametri di funzionalità respiratoria. Questo perché il periodo di relativo riposo per i muscoli respiratori associato all'uso di NIV solo durante il sonno può migliorare la performance fisica e generale anche nei periodi di respirazione senza NIV.

- Fauroux B "Why, when and how to propose noninvasive ventilation in cystic fibrosis?" *Minerva Anestesiologica* May 2011;77:1-2.

◆ *A che cosa serve l'ossigeno e con che modalità si somministra?*

Scopo dell'ossigenoterapia è quello di aumentare l'ossigeno nel sangue e quindi alleviare la dispnea, rendere possibili le prestazioni fisiche senza sensazione di affaticamento, migliorare il riposo nel sonno, prevenire lo sviluppo di "cuore polmonare".

In una fase iniziale dell'insufficienza respiratoria (sia acuta che cronica) l'ipossiemia si verifica solo in condizioni particolari: ad esempio durante lo sforzo fisico e durante il sonno. Nel primo caso aumenta la richiesta di ossigeno da parte dell'organismo; durante il sonno invece, la riduzione della ventilazione (cioè un respiro più superficiale, specie in una fase particolare chiamata sonno REM), è responsabile della riduzione dell'ossigeno nel sangue.

◆ *Quando si decide l'avvio dell'ossigenoterapia?*

Quando vi è un basso contenuto di ossigeno nel sangue (insufficienza respiratoria), diagnosticabile attraverso l'emogasanalisi e la saturimetria. Il basso contenuto in ossigeno può dare sintomi acuti e molto manifesti, come per esempio nel caso di un soggetto che stava bene e improvvisamente va incontro ad una grave esacerbazione infettiva; oppure sintomi subdoli e sfumati (affaticabilità, sonno disturbato, cefalea mattutina), che compaiono dopo un periodo di ripetute esacerbazioni infettive con calo della funzionalità respiratoria. Se l'insufficienza respiratoria è acuta l'ossigeno può essere necessario solo temporaneamente: infatti sarà sospeso quando la funzionalità respiratoria sarà tornata a valori di compenso. Se il quadro è invece di una insufficienza respiratoria cronica, anche di grado modesto, la decisione viene attentamente pesata in tutti i suoi aspetti, comprese le abitudini e le esigenze di vita del malato, perché è possibile che sia una terapia temporanea (può esserci sempre un recupero funzionale e l'ossigeno serve anche a questo),

ma è anche possibile che sia una terapia prolungata. Importante è che il malato non nasconda a sé stesso alcuni sintomi sfumati (magari riducendo le attività che lo espongono ad un “debito” di ossigeno) e non rimandi di segnalarli al medico: avere il coraggio di decidere può migliorare la situazione.

◆ ***Come viene somministrato a casa o fuori casa l'ossigeno nella FC?***

L'aria che respiriamo è una miscela di gas, composta principalmente da azoto (78%) e ossigeno (21%). L'ossigenoterapia consiste nell'aumentare la percentuale di ossigeno nell'aria che viene respirata. Come tutti i gas, l'ossigeno può esistere sotto forma gassosa, quella dell'aria appunto, ma anche solida e liquida, usate con altri scopi. L'ossigeno che si usa in FC per la cura dell'insufficienza respiratoria a domicilio è quello liquido, raffreddato a -183 °C, in modo da occupare poco spazio ed essere conservato in speciali serbatoi. Si conserva in bombole di ossigeno liquido: queste scorte garantiscono una riserva di ossigeno per molti giorni e, quando questa è stata consumata, il recipiente può essere ricaricato da un fornitore esterno, che si reca al domicilio del malato. Oltre al serbatoio principale viene fornito un recipiente portatile (stroller), di dimensioni e peso molto inferiori (al massimo 3 kg), che può essere ricaricato dal recipiente principale e permette di muoversi con un'autonomia di alcune ore. In genere, il paziente assume l'ossigeno attraverso due cannule che sono inserite nelle narici e collegate con un tubicino allo stroller. È possibile stabilire quanto flusso di ossigeno è necessario per soddisfare la carenza e regolare l'erogazione (litri per minuto). In genere questa indicazione viene data dal Centro di cura. L'ossigeno deve essere considerato a tutti gli effetti un farmaco e, come tale, deve essere utilizzato secondo le indicazioni dei medici.

Tenendo presente la quantità di ossigeno presente nello stroller e il fabbisogno individuale, con lo stroller è possibile uscire di casa, passeggiare, viaggiare.

◆ ***È pericolosa la bombola dell'ossigeno in casa?***

No, se usato in modo adeguato, l'ossigeno non presenta rischi particolari. Esso non è un combustibile ma facilita le combustioni se si usa in presenza di un innescò (fiamma, scintilla, ecc.) e dunque, per evitare il rischio di incendio, deve essere tenuto a distanza di almeno 2 metri da fonti di calore e fiamme (stufe, termosifoni, fornelli, camino, strumenti elettrici), da materiali infiammabili (oli e grassi); ovviamente non si deve mai fumare nell'ambiente in cui si conserva il contenitore. Il contenitore deve inoltre essere conservato in un luogo sicuro, sempre in posizione verticale, non deve essere di ingombro e deve essere spostato il meno possibile per evitare i rischi di caduta o di ribaltamento. Per la corretta manutenzione, revisione e collaudo esistono programmi periodici da parte delle ditte fornitrici.

◆ ***La mattina spesso mi sveglio con il mal di testa, può dipendere dal fatto che arriva poco ossigeno al cervello?***

Potrebbe dipendere da una condizione di ipoossigenazione presente durante il sonno quando il respiro è più superficiale. Un calo della saturazione nel sonno al di sotto del 90% può dare sintomi. È meglio parlarne con il medico e indagare se

la causa è questa eseguendo una saturimetria transcutanea notturna. Altre cause di cefalea nella FC possono essere: la sinusite cronica (spesso accompagnata da poliposi nasale), l'allergia, lo stress (ragioni psicoemotive), nelle donne l'assunzione di estroprogestinici (pillola contraccettiva).

◆ ***L'inizio dell'ossigenoterapia preannuncia il trapianto di polmone?***

No, se il bisogno di ossigeno è limitato alla notte o durante le esacerbazioni respiratorie, cioè è dovuto ad un quadro di insufficienza respiratoria transitoria o di modesta entità.

Quando invece il bisogno di ossigeno diventa continuo, di notte e di giorno, questa è una condizione che, assieme ad altre, può indurre anche a porre il problema del trapianto polmonare. L'indicazione al trapianto si basa in realtà su parecchi fattori (vedi più avanti) e non ci sono dati certi che dicano quanto tempo intercorre tra l'inizio dell'ossigenoterapia e la scelta del trapianto. Ci sono malati che mantengono una condizione clinica di stabilità anche per molti anni, alternando momenti critici ad altri meno impegnativi, nei quali può non essere necessario il supplemento dell'ossigeno; altri invece in cui c'è una progressione più rapida della malattia.

◆ ***Mi vergogno a farmi vedere in giro con l'ossigeno. Posso tenerlo solo quando sono in casa?***

Sì, se l'insufficienza respiratoria è di grado modesto e la necessità di ossigeno si ha solo in particolari circostanze, come durante l'attività fisica o mentre si sta dormendo. Se invece il livello di ossigenazione risulta basso anche a riposo, l'ossigeno va mantenuto il più a lungo possibile, non meno di 18-20 ore al giorno, allo scopo di proteggere gli organi dall'ipossiemia. Comunque va ricordato che il fabbisogno di ossigeno è maggiore quando ci si muove piuttosto che quando si sta fermi in casa.

Nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, una malattia in cui le condizioni di scarsa ossigenazione sono simili alla FC, le ricerche svolte hanno dimostrato che l'ossigenoterapia con somministrazione per diverse ore al giorno è in grado di aumentare l'aspettativa di vita e di rallentare la progressione dell'ipertensione polmonare e del cuore polmonare cronico, oltre che di migliorare la qualità della vita e delle prestazioni psicofisiche dei pazienti.

◆ ***Posso viaggiare con l'ossigeno?***

Sì, ma i diversi mezzi di trasporto hanno regole proprie relative al suo uso. Per quanto riguarda l'auto è necessario assicurarsi che il contenitore portatile (stroller) sia adeguatamente sistemato e lontano da possibili inneschi di incendio. Per il treno e l'autobus non vi sono problemi. Per i viaggi in aereo il consiglio è quello di contattare la compagnia interessata per avere informazioni precise prima di affrontare il viaggio: è meglio organizzare il viaggio con sufficiente anticipo, avvertire la compagnia aerea e privilegiare i voli diretti (*vedi pag. 78*). Nel caso di insufficienza respiratoria importante è preferibile chiedere un parere ai medici del Centro per una eventuale valutazione prima del volo: ad alta quota infatti, pur essendo la cabina aerea pressurizzata, l'ossigeno nell'aria si riduce dal 21 al 16%

circa e potrebbe quindi essere necessario modificare il flusso di ossigeno (aumentando quello erogato dallo stroller). Indipendentemente dal mezzo di trasporto, è buona regola accertarsi di avere ossigeno a sufficienza in caso di ritardi o di situazioni di emergenza.

9.3 Diabete

Si veda a proposito di diabete in FC la parte generale *a pag. 149*.

◆ *Tutti i malati di FC hanno il diabete?*

Non tutti i malati di FC sviluppano diabete: secondo gli studi, dal 20-30% al 40-50%. La frequenza di questa complicanza aumenta con l'aumentare dell'età: è raro nei bambini, possibile negli adolescenti, più frequente negli adulti, tanto che a questa età è la più comune delle complicanze della FC.

◆ *Mi posso accorgere da solo di avere il diabete?*

Difficilmente. L'esordio è in genere subdolo e la malattia può rimanere a lungo non diagnosticata, proprio perché i sintomi sono poco vistosi e sono aspecifici: aumento della sete (polidipsia) e della quantità di urina (poliuria), difficoltà ad acquistare o mantenere peso nonostante interventi nutrizionali aggressivi, qualche peggioramento della funzionalità polmonare. Anche la glicemia a digiuno, che viene controllata regolarmente, può essere normale pur in presenza di iperglicemia (glucosio oltre 200 mg/dl) dopo il pasto. Per questo è necessario controllare periodicamente la situazione attraverso il “test di tolleranza al glucosio” (OGTT), che di solito si inizia a fare dall'età di 10 anni, una volta all'anno.

◆ *In cosa consiste l'OGTT?*

Si tratta del test di tolleranza al glucosio (OGTT= Oral Glucose Tolerance Test). Si somministra a digiuno una dose standard (proporzionata al peso del soggetto) di glucosio per bocca e si eseguono dei prelievi del sangue prima dell'assunzione dello zucchero e dopo, a varie distanze di tempo, fino a due ore. Viene chiamato anche “Curva da carico” proprio perché dopo la somministrazione del “carico” di glucosio si controlla come nel sangue il livello dello zucchero (glicemia) compia una curva (nella normalità, prima crescente e poi decrescente). Durante questo test si possono controllare oltre alla glicemia anche i livelli di insulina.

◆ *Quali sono i valori di glicemia in caso di diabete?*

Il diabete correlato alla FC (CFRD = Cystic Fibrosis Related Diabetes) si riconosce se con il test OGTT la glicemia a 120 minuti dall'assunzione della dose di glucosio è uguale o superiore a 200 mg/dl. Si parla di semplice “intolleranza al glucosio” se la glicemia a digiuno è normale ma a 120 minuti dopo carico di glucosio va oltre i 140 mg/dl senza raggiungere i 200. Il diabete può essere riconosciuto anche senza il risultato dell'OGTT se la glicemia a digiuno è oltre 125 mg/dl in due o più occasioni; oppure se la glicemia eseguita casualmente dà valori di 200 mg/dl in due o più occasioni, accompagnata da sintomi e/o segni caratteristici

di iperglicemia (glucosio nelle urine, molta sete, eliminazione di molta urina).

◆ ***Come si tratta l'intolleranza al glucosio?***

L'intolleranza al glucosio si può ridurre con un più attento controllo della situazione respiratoria e un uso più ristretto di farmaci potenzialmente capaci di facilitare l'insorgenza di diabete (ad esempio il cortisone). Non serve invece una alimentazione genericamente povera di zuccheri, che non sarebbe in grado di prevenire una eventuale evoluzione verso il diabete e avrebbe solo l'effetto di ridurre il notevole apporto di calorie necessario nella FC. È utile invece un regime dietetico controllato che favorisca l'uso degli zuccheri complessi (vedi sotto) piuttosto di quelli semplici, e tutto il resto invariato rispetto alle indicazioni per la FC: consumo libero di grassi e di proteine e apporto calorico molto elevato.

◆ ***Mi dicono di mangiare il più possibile, ma così non rischio il diabete?***

La quantità totale di calorie, i grassi dell'alimentazione e l'apporto di sale non devono mai avere limitazioni in FC; anche per i carboidrati (gli zuccheri) non c'è nessun tipo di evidenza che la loro introduzione favorisca l'insorgenza del diabete correlato alla FC. Gli zuccheri quindi non vanno aboliti, ma meglio preferire gli zuccheri complessi (gli amidi del pane, della pasta e del riso) agli zuccheri semplici (glucosio, saccarosio, lattosio), perché l'assorbimento dei primi è più lento e quindi la loro capacità di innalzare la glicemia è minore rispetto agli zuccheri semplici.

◆ ***Come si cura il diabete?***

Innanzitutto somministrando dosi adeguate di insulina, sostanza che il pancreas produce in scarsa quantità e in ritardo rispetto all'introduzione del cibo. L'insulina va somministrata prima dei pasti principali. L'unica modalità fino ad oggi disponibile è la somministrazione per iniezione sottocutanea; per renderla più facile ci sono dei dispositivi da usare anche quando si è fuori casa (iniettori a penna o "penne" per insulina) (vedere pag. 54). Normalizzando il metabolismo glucidico, l'insulina migliora la situazione nutrizionale con aumento del peso e indirettamente un miglior controllo delle infezioni respiratorie.

Va anche ricordato che l'attività fisica fa consumare glucosio all'organismo e pertanto è particolarmente indicata in un soggetto con diabete.

- Laguna TA, Nathan BM, Moran A "Managing diabetes in cystic fibrosis". *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(10):858-64.

◆ ***Perché non si possono prendere delle pastiglie per curarlo?***

I farmaci antidiabetici orali non sono raccomandati nel diabete FC. Attualmente i pochi dati disponibili sul loro uso non sono promettenti; sembrano inoltre indurre importanti effetti collaterali.

◆ ***Se il pancreas funziona, potrò avere lo stesso il diabete?***

È molto raro, ma possibile, che il diabete si manifesti anche in presenza di un pancreas sufficientemente funzionante.

◆ *Il diabete può essere transitorio?*

In alcuni casi sì, perché alla base del diabete, oltre alla carenza di insulina può esserci una condizione di “resistenza” a questo ormone, ovvero una ridotta capacità delle cellule di utilizzare l’insulina che viene normalmente prodotta. La maggior parte dei malati FC senza diabete sono sensibili all’insulina. Durante un’infezione respiratoria acuta oppure durante una terapia con steroidi (cortisone) possono in alcuni casi diventare, anche transitoriamente, resistenti all’insulina. Una volta che la situazione generale ritorna alla normalità, il diabete può scomparire, rimanendo peraltro una intolleranza al glucosio, perché il malato ritorna ad essere sensibile all’insulina.

◆ *Avere il diabete significa avere una FC più grave?*

Negli anni passati la diagnosi di diabete era associata ad un aumento della tendenza ad ammalarsi e della mortalità, soprattutto nelle donne. I malati con diabete FC erano più sottopeso e avevano una peggiore funzionalità respiratoria rispetto a quelli senza diabete. Studi recenti però hanno messo in luce come queste differenze si stiano riducendo con il passare degli anni, indicando un netto miglioramento legato ad una diagnosi più precoce e a un trattamento più efficace del diabete stesso. Certo, è un momento difficile quando oltre a tutto il resto bisogna mettere in programma questa nuova cura. Ma si può imparare presto a praticarla e può far stare veramente bene, portando al recupero della forma fisica e anche della situazione respiratoria.

◆ *Quali sono le complicazioni del diabete legate all’età?*

Le complicanze sono correlate alla “microangiopatia” cioè all’alterazione dei piccoli vasi sanguigni, soprattutto dell’occhio, a livello della retina (si parla di retinopatia diabetica), dei reni (nefropatia) e dei nervi (neuropatia). Queste eventuali complicanze compaiono dopo almeno dieci anni dall’insorgenza del diabete. Per questo è importante sorvegliare periodicamente occhi, reni e nervi con appositi controlli (esame delle urine, creatinina, pressione arteriosa, visita oculistica periodica e soprattutto attenzione alla comparsa di sintomi quali formicolii o calo dalla vista).

- Lind-Ayres M, Moran A et al “Microalbuminuria in patients with cystic fibrosis”. *Diabetes Care* 2011; 34(7):1526-8.

◆ *Cosa deve saper fare chi ha il diabete?*

- Imparare anzitutto ad auto-controllarsi la glicemia tramite l’uso di un piccolo strumento (reflettometro).
- Imparare ad iniettarsi l’insulina sia con le siringhe monouso, sia con gli iniettori a penna in cui viene inserita direttamente la cartuccia dell’insulina.
- Conoscere le zone del corpo dove iniettarsi l’insulina.
- Imparare ad adattare il dosaggio dell’insulina in base al “profilo glicemico”, seguendo i criteri proposti dal centro (il profilo glicemico si ottiene controllando la glicemia almeno 4 volte al giorno, prima e dopo i pasti principali).
- Imparare a riconoscere i sintomi dell’ipoglicemia (che può insorgere se la dose

di insulina è stata eccessiva per quel momento) e quindi a trattarla rapidamente assumendo subito dello zucchero o un bicchiere di bevande dolci e poi un po' di pane, frutta, latte o cereali.

Può sembrare un'impresa difficile, ma con un poco di pratica e di abitudine il tutto diventa una routine relativamente semplice.

◆ *Anche con il diabete si può fare attività sportiva?*

Certamente sì, anzi è consigliato farla perché contribuisce a metabolizzare gli zuccheri, quindi tenere basso il livello della glicemia. Si tratta solo di tenere presente alcune avvertenze. *Vedi risposta a pag. 77.*

Consigli pratici per il paziente con il diabete

1. Imparare a diminuire o ad aumentare il dosaggio dell'insulina in base all'andamento della glicemia. Per questo bisogna imparare a usare uno strumento che permette di conoscere il valore della glicemia capillare, il reflettometro.

2. Sapere usare il reflettometro: prima di controllare la glicemia, lavarsi le mani. Dopo avere disinfettato il dito, si pratica la puntura con gli appositi apparecchi pungidito (non va mai bucato il centro del polpastrello, ma le parti laterali delle dita). Si asciuga la prima goccia di sangue (potrebbe dare falsi risultati per la presenza di disinfettante sulla cute) e si effettua il controllo della glicemia sulla seconda goccia di sangue. Vi sono apparecchi che aspirano il sangue per capillarità ed altri in cui la goccia di sangue va posata direttamente sull'apparecchio.



3. Come conservare l'insulina? La cartuccia dell'insulina, una volta aperta, va conservata a temperatura ambiente, lontana da fonti di calore, per quattro settimane massimo. Le confezioni di scorta vanno conservate in frigorifero.

4. Dove iniettare l'insulina? Cambiare ogni volta la zona di somministrazione per evitare lesioni ("lipodistrofie") del sottocute, che comporterebbero un cattivo assorbimento dell'insulina.



5. Come somministrare l'insulina? Si possono usare le classiche siringhe da insulina o i più comodi nuovi iniettori a penna. Questi sono semplici da usare, si basano sull'impiego di cartucce precaricate, che non richiedono l'aspirazione dell'insulina dal flacone; il dosaggio viene impostato agendo su una ghiera mobile e una scala graduata. Sono dotate di aghi monouso più corti e sottili rispetto a quelli delle siringhe. Prima della somministrazione verificare che l'insulina nella cartuccia sia sufficiente per la dose, altrimenti sostituirla. Al termine dell'iniezione, mantenere l'ago ancora inserito per 5-10 secondi prima di estrarlo, per essere sicuri che tutta l'insulina sia stata iniettata, 1 (UI) di insulina corrisponde all'incirca a 3 piccole gocce.



- www.cff.org: Managing Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD). An Instruction Guide for patients and Families. 4th Edition, 2008.

- Moran A et al "Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence and mortality". Diabetes Care 2009; 32(9): 1626-1631.
- Moran A et al "Epidemiology, Pathophysiology, and Prognostic Implications of Cystic Fibrosis-Related Diabetes". Diabetes Care 2010; 33: 2667-83.
- Moran A et al "Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis-Related Diabetes". Diabetes Care 2010; 33: 2697-2708.
- O'Riordan S, Robinson P, Donaghue KC, Moran A "ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents" Pediatric Diabetes 2009; 10(Suppl 12):43-50.

9.4 Epatopatia FC

L'interessamento del fegato in FC è soprattutto legato alle vie biliari, intra ed extra epatiche, nelle quali lo specifico secreto, la bile, è particolarmente disidratato e vischioso, come altre secrezioni in questa malattia. Da questo può derivare, in un certo numero di casi, un ristagno di bile, specie nei piccoli canalicoli biliari, che porta ad alterazioni nella struttura del fegato e nella circolazione del sangue al suo interno, con varie conseguenze. Si vedano maggiori dettagli nella parte generale, a pag. 150.

◆ *Non ho mai avuto problemi di fegato, potrebbe succedermi avanti negli anni?*

La malattia epatica legata alla FC si sviluppa in pochi soggetti (circa il 5% sul totale dei malati) e in genere viene scoperta precocemente, prima dell'età adulta, attraverso gli accertamenti di carattere generale a cui vengono sottoposti periodicamente i malati di FC, in particolare grazie ad esami del sangue che possono dimostrare un aumento degli enzimi epatici, come le transaminasi e la gamma-GT. Infatti, nelle sue fasi iniziali l'interessamento del fegato non dà nessun sintomo ed è rivelato quasi esclusivamente da questi esami.

◆ *Quali sono le manifestazioni dell'interessamento del fegato?*

L'evento principale è la cirrosi epatica, ma vanno segnalati anche la calcolosi biliare e la steatosi epatica (fegato grasso).

Il **fegato grasso** (steatosi epatica) è una condizione di aumento del contenuto di grasso all'interno delle cellule del tessuto epatico. In genere è una condizione che non dà nessun disturbo al malato e si diagnostica solo perché il fegato si presenta con dimensioni aumentate, oppure c'è un innalzamento degli enzimi epatici, oppure c'è un aspetto particolare dell'organo all'esame ecografico. È un fenomeno piuttosto frequente in FC, interessando dal 20 al 60% dei pazienti; sembra determinato da alcune condizioni predisponenti come la malnutrizione o alcune carenze nutrizionali specifiche (deficit di acidi grassi essenziali, di carnitina o di colina). È molto spesso reversibile, se viene recuperato un buono stato nutrizionale generale; in genere non rappresenta una evoluzione verso la cirrosi.

Cirrosi invece significa fibrosi + distruzione di tessuto epatico. La cirrosi nella FC inizia come "cirrosi biliare focale": vuol dire che alcuni dei piccoli canali in cui scorre la bile sono ostruiti, perché la bile è particolarmente densa. Il ristagno di bile crea sofferenza delle cellule del fegato e induce la produzione di tessuto fibroso. Questo tessuto fibroso (cirrotico) inizialmente è presente solo in alcune zone del fegato (i "foci", da cui "focale"). Questo quadro si sviluppa in circa il 30% dei malati FC; ma solo nel 5% dei casi la cirrosi focale progredisce ed evolve in cirrosi "multilobulare", cioè diffusa all'intero organo.

◆ *Quali sono le complicanze della cirrosi?*

La principale complicanza è l'ipertensione portale, che porta alla formazione di varici, cioè alla dilatazione delle vene in alcune aree particolari (esofago, stomaco, zona ano-rettale). Queste dilatazioni si formano perché il sangue che proviene dagli organi addominali, intestino in particolare (sistema portale), incontra resistenza nel passaggio attraverso il fegato cirrotico (duro) e quindi cerca strade "alternative", come attraverso i vasi dell'esofago ma anche dello stomaco e del circolo emorroidario, che si dilatano. Le varici possono rompersi e provocare sanguinamenti anche importanti.

◆ *Come si manifesta e cos'altro comporta l'ipertensione portale?*

Oltre alle varici esofagee, gastriche ed emorroidarie, l'ipertensione portale, quando di grado avanzato, dà ingrossamento di fegato e di milza (epatosplenomegalia). Dalla splenomegalia può dipendere una diminuzione delle piastrine e dei globuli bianchi del sangue (ipersplenismo). È possibile anche uno stravasamento di liquido dai vasi intestinali alla cavità peritoneale (ascite). Per le varici esofagee ci sono dei trattamenti di tamponamento basati sulla sclerosi (chiusura attraverso iniezione di sostanze cicatrizzanti) dei vasi sanguigni dilatati, manovra che si esegue attraverso un esofagogastroscoPIO (sottile tubo a fibre ottiche che permette di esaminare l'interno dell'esofago e dello stomaco).

◆ *La cirrosi della FC è come la cirrosi di chi beve tanti alcolici?*

Non esattamente, nella FC l'evoluzione è molto lenta e l'insufficienza epatica è un evento estremamente raro e tardivo. Inoltre, alcuni studi hanno mostrato che anche nel caso di comparsa di complicanze quali la rottura di varici, la sopravvi-

venza media dopo un primo episodio è più elevata rispetto alla stessa condizione nella cirrosi da altre cause.

◆ ***C'è il rischio del tumore al fegato?***

La degenerazione della cirrosi in epatocarcinoma è possibile, come in tutte le altre forme di cirrosi da altre causa (alcolica, virale, ecc.) ma molto rara in fibrosi cistica. Ad oggi sono stati segnalati solo rarissimi casi.

◆ ***Devo seguire una dieta particolare per il fegato?***

L'alimentazione segue le regole generali suggerite per la FC, con l'unica raccomandazione di evitare le bevande alcoliche.

◆ ***Perché i calcoli biliari?***

La calcolosi biliare ha una certa frequenza in FC. La bile meno idratata e più spesso tende a ristagnare e accumularsi anche nelle grosse vie biliari e nella colecisti, perciò è favorita la formazione dei "calcoli", soprattutto all'interno della colecisti, che è il bacino di raccolta e di riserva della bile. Questi si presentano come dei sassolini, con una parte interna di colesterolo "impastata" con bile o altre sostanze. Più spesso questi sassolini sono piccoli come granelli di sabbia: si parla di "sabbia biliare". I sintomi della calcolosi sono soprattutto le coliche biliari o l'infezione/inflammatione della colecisti (colecistite).

◆ ***Come si cura la calcolosi epatica?***

Si cerca di migliorare la composizione e la viscosità della bile, con l'acido ursodesossicolico (UDCA). Questa terapia sembra avere effetti benefici: normalizza gli enzimi epatici (transaminasi, gamma-GT) e riduce l'inflammatione all'interno delle vie biliari; migliora lo scorrimento della bile e previene la formazione dei calcoli; al momento però non è certo che possa rallentare l'evoluzione dell'epatopatia.

- Cheng K et al "Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease". Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2):CD000222.

◆ ***Devo seguire una dieta particolare per i calcoli?***

Non ci sono indicazioni specifiche per i pazienti con FC che abbiano problemi di calcolosi biliare, tranne che una certa attenzione all'assunzione di uova (specialmente il tuorlo) o di forti quantità di panna; sappiamo che esse sono in grado di stimolare la contrazione della colecisti e quindi facilitare le coliche.

◆ ***La malattia di fegato comporta una malattia polmonare più grave?***

La malattia epatica grave (cirrosi con ipertensione portale) peggiora lo stato nutrizionale e può sicuramente avere un impatto sulla funzionalità respiratoria e favorire lo sviluppo di diabete. L'ipertensione portale inoltre con le sue conseguenze (come l'ingrossamento di fegato e di milza e la presenza di ascite, ovvero liquido in addome) può provocare alterazioni meccaniche della dinamica respiratoria e quella che viene definita "sindrome epato-polmonare".

- Herrmann U, Dockter G, Lammert F "Cystic fibrosis-associated liver disease". Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010; 24(5):585-92.

- Colombo C. "Liver disease in cystic fibrosis". *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13(6):529-36.
- Moyer K, Balistreri W "Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis". *Curr Opin Gastroenterol.* 2009; 25(3):272-8.
- Desmond CP et al "The benign course of liver disease in adults with cystic fibrosis and the effect of ursodeoxycholic acid". *Liver Int.* 2007; 27(10):1402-8.

9.5 Osteoporosi

◆ *Che cos'è l'osteoporosi?*

L'osteoporosi è una patologia delle ossa che comporta una ridotta massa ossea con difetto di calcio e una alterazione della loro microstruttura: le ossa sono più fragili, hanno un maggior rischio di fratture per traumi lievi o addirittura impercettibili (fratture "spontanee"). Ne sono affetti il 20% circa dei malati FC adulti. I fattori che la favoriscono sono: l'infezione e infiammazione polmonare cronica che tendono a ridurre la massa ossea; l'insufficienza pancreatica che porta a un ridotto assorbimento di vitamina D e di calcio; uno scadente stato di nutrizione che impoverisce la matrice proteica dell'osso. Anche la scarsa attività fisica e un trattamento protratto con cortisone possono favorire l'osteoporosi. La menopausa è pure una condizione tipicamente favorente, per la diminuzione di ormoni sessuali. La localizzazione dell'osteoporosi alla colonna vertebrale, può provocare una deformazione "a cuneo" delle vertebre con incurvamento (cifosi) della colonna e in casi particolarmente gravi una riduzione della capacità respiratoria.

- www.fibrosiscisticaricerca.it, Domande e Risposte "Menopausa e fibrosi cistica", 22/03/08.

◆ *Che fare per prevenire l'osteoporosi?*

Mantenere un buono stato di nutrizione, soprattutto durante la crescita, perché è in questo periodo che si gioca la costruzione di una massa ossea ottimale. Garantire una corretta alimentazione con introduzione di adeguate quantità di calcio (latticini) e un supplemento di vitamina D. Controllare l'infezione respiratoria e l'infiammazione associata. Se è necessario assumere il cortisone, per bocca o per endovena, associare sempre supplementi di calcio e vitamina D. Fare attività fisica, soprattutto quella che comporta un certo carico, rappresentato anche solo da quello del proprio corpo: camminata veloce, attività con la palla, ballo.

◆ *Come ci si accorge dell'osteoporosi?*

Attraverso un esame chiamato MOC (Mineralometria Ossea Computerizzata) o densitometria della colonna vertebrale a livello della colonna lombare e/o del femore. Andrà eseguita nei pazienti più a rischio: trattati a lungo con cortisone, malnutriti, trapiantati. La MOC è un esame non doloroso, consiste in una specie di "radiografia" per valutare il contenuto di massa ossea, che viene calcolato come valore di "T score". Qualora si riscontri un valore di T score inferiore a "- 2,5" si pone diagnosi di osteoporosi. In realtà il rischio di fratture ossee è poco prevedibile in base al valore di T score, e si spera di individuare tecniche diagnostiche più attendibili nel prevedere tale rischio.

◆ *Come si cura?*

Si cura con i bifosfonati, farmaci che sono utilizzati anche nell'osteoporosi legata alla menopausa, in quella dell'anziano e in quella correlata all'uso di cortisonici. Sono somministrabili per via orale, intramuscolare o endovenosa, alcuni a cadenza settimanale, altri mensile, altri ad intervalli più lunghi. Il più studiato in FC e quindi il più utilizzato è l'alendronato, per bocca a cadenza settimanale, ma esistono preparati quali il risedronato a somministrazione mensile. I bifosfonati non vanno usati in gravidanza e in ogni caso sono i medici del centro a valutarne la necessità.

- Papaioannou A, Kennedy CC et al "Alendronate once weekly for the prevention and treatment of bone loss in Canadian adult cystic fibrosis patients (CFOS trial)" Chest 2008; 134(4):794-800.

10. Sessualità e riproduzione

10.1 Nell'uomo

◆ *Un adulto FC può avere una vita sessuale normale?*

Assolutamente sì, con alcune limitazioni nelle situazioni di insufficienza respiratoria conclamata. E anche in questi casi, pur con necessità di accorgimenti, è possibile esercitare una ragionevole sessualità. La possibilità di avere rapporti sessuali del tutto normali non ha niente a che vedere con la "fertilità", cioè con la capacità di fecondare la partner e avere figli attraverso un rapporto sessuale. Sono due funzioni dell'apparato riproduttivo indipendenti tra di loro: per questo, anche se non c'è fertilità, la potenza sessuale è normale.

◆ *Un uomo affetto da FC può diventare padre?*

La maggior parte dei maschi con FC ha liquido seminale azoospermico, cioè privo di spermatozoi. Per tale ragione non possono avere figli per via naturale (infertilità). Gli spermatozoi sono prodotti a livello dei testicoli, ma i dotti che devono portarli nel liquido seminale sono ostruiti o assenti: si parla di atresia (mancanza parziale o totale) dei dotti deferenti. Lo stesso liquido seminale è di quantità lievemente ridotta rispetto al normale.

L'infertilità può essere superata attraverso tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), mediante prelievo degli spermatozoi al livello del testicolo (con tecniche di microaspirazione effettuabili anche in ambulatorio in anestesia locale, dette PESA, o con tecniche microchirurgiche di prelievo, da eseguirsi in anestesia generale, dette TESA). Occorre poi procedere alla Fecondazione in Vitro, con l'iniezione dello spermatozoo all'interno dell'ovocita (ICSI) prelevato dalla partner; e in seguito il trasferimento dell'ovocita fecondato nell'utero della donna per avviare la gravidanza.

La percentuale di successo delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) si misura attraverso il numero delle gravidanze e nascite di bambini che si ottengono. Per ogni intero ciclo di PMA il successo (= "bambino in braccio") risulta intorno al 25% in caso di patologie diverse dalla FC; probabilmente il

dato è simile anche per gli uomini con FC, anche se non ci sono ancora casistiche abbastanza numerose e attendibili. Importante per il successo è anche l'età della madre: così come per le gravidanze “naturali”, più la donna è giovane più è facile l'avvio della gravidanza.

Data la possibilità di trasmettere la FC alla prole, prima di procedere con la PMA occorre un'adeguata indagine genetica nella partner e consulenza genetica (vedi a pag. 70).

Procreazione medicalmente assistita e gratuità SSN

Non c'è una normativa chiara in proposito. Un primo spunto è dato dalla legge speciale 548/93 che dà disposizioni in merito alle cure per la fibrosi cistica. Questa legge lascia intendere che ogni bisogno sanitario relativo alla malattia, ai suoi effetti e alle sue complicità, sul piano diagnostico e terapeutico, debba trovare risposte a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), purchè quanto necessario sia documentato e prescritto da un Centro Regionale o da un Servizio di Supporto per la FC che sia regolarmente istituito e riconosciuto ai sensi della legge 548/93.

L'infertilità maschile e l'ipofertilità femminile rientrano certamente tra i possibili effetti della malattia e pertanto, teoricamente, qualora sia certo che la limitazione riproduttiva sia legata alla condizione FC di uno dei componenti la coppia, i costi relativi agli interventi per superare i limiti di tale ipofertilità dovrebbero essere a carico del SSN.

Un secondo spunto viene dalla legge 19 febbraio 2004, n. 40 “Norme in materia di procreazione medicalmente assistita”. Questa legge stabilisce che “Il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita è consentito solo quando sia accertata l'impossibilità di rimuovere altrimenti le cause impeditive della procreazione...” (Art 4, comma 1). Quindi, nel caso della fibrosi cistica, il Centro specializzato, con la consulenza di esperti competenti in materia, dovrebbe certificare questa condizione, relativa alla “coppia”. Il passaggio che più interessa l'aspetto economico è quello indicato all'art. 6, comma 2: “Alla coppia devono essere prospettati con chiarezza i costi economici dell'intera procedura qualora si tratti di strutture private autorizzate”. Questo lascerebbe intendere che non vi siano costi economici a carico della coppia qualora le prestazioni vengano fatte presso strutture pubbliche autorizzate, anche se bisogna dire che spesso queste prestazioni vengono fatte oggi presso strutture private. In base agli spunti normativi citati, sia la donna FC che l'uomo affetto non dovrebbero avere carichi economici qualora intendano ricorrere alla PMA presso centri pubblici.

◆ Come si fa a sapere se si è fertili?

Occorre esaminare il liquido seminale attraverso un esame di laboratorio condotto su un campione di sperma (“spermiogramma”). Questo valuta le caratteristiche del liquido seminale, compresa la presenza, il numero e la vitalità degli spermatozoi; in caso di FC è tipico il riscontro di una ridotta quantità di sperma e l'assenza di spermatozoi.

La diagnosi di infertilità non è un momento facile. Per questo è importante avere un aiuto nell'affrontarla. È importante avere un medico FC di riferimento e poterne parlare liberamente con lui. Ed è altrettanto importante parlare con la partner.

◆ ***I figli di un uomo con FC saranno sani?***

Sì, se la partner non è portatrice FC (*vedi a pag. 70*).

◆ ***I maschi affetti da FC nei rapporti sessuali devono utilizzare metodi contraccettivi?***

Sì, fino a che non sia stato eseguito uno spermioγραμμα: se da questo risulta una condizione di azoospermia è praticamente impossibile che il rapporto sessuale porti a una gravidanza e quindi si può tralasciare il contraccettivo. Da non dimenticare però, come per tutti i maschi anche non FC, le situazioni a rischio di infezioni sessualmente trasmesse, per le quali è comunque utile l'uso del profilattico.

10.2 Nella donna

Una storia

LA SORTE E LA VITA

Quando il medico conosce Concetta S., è adolescente: viene dal Sud e ha già perso una sorella malata di FC. Lei sembra averla in una forma del tutto diversa, anche se "classica", infatti le infezioni respiratorie sono sporadiche. Concetta "vuole" curarsi, con tutte le sue forze. Il ricordo della sorella è sempre vivo, ma ripete "Dottoressa, la malattia non l'hanno riconosciuta in tempo, io sono diversa, a me andrà diversamente". Si sposa, il marito la segue con una tenerezza vigile e silenziosa: come spesso accade in queste coppie lui è uomo di poche parole e molti fatti. Decidono di avere un figlio: seguendo la procedura consigliata, lui fa il test per sapere se è portatore di FC. Tra lo sconcerto e l'amarezza, risulta portatore. Il rischio di avere un figlio malato, essendo lei malata e lui portatore, diventa del 50% ad ogni gravidanza. Un dilemma drammatico, anche perché per sapere se il feto è sano in questi casi è possibile la diagnosi prenatale. Ma come si fa ad interrompere la gravidanza se fosse malato? Concetta dice: mi sembrerebbe di amputare una parte di me stessa. Decidono di accettare il rischio, Concetta rimane incinta, affronta la diagnosi prenatale per sapere (ma non ha deciso che cosa fare se risultasse malato). Quando la dottoressa comunica loro che è sano, la felicità trabocca. Il bambino nasce, cresce, ha poco più di un anno quando Concetta telefona disperata al medico: un' "imprudenza", un rapporto sessuale non protetto, di cui non si dà pace, è incinta di nuovo. Che fare? Dice di avere la sensazione di aver sfidato la sorte già abbastanza, questa volta sarà malato. La dottoressa la conforta dicendo che questa è una sensazione, non un pensiero razionale, perché "il caso non ha memoria" e questa volta ha le stesse possibilità dell'altra volta: 50% sano, 50% malato. In verità anche il medico è molto preoccupato e sostanzialmente poco ottimista. Quasi dolorosamente Concetta. e il marito decidono di rifare il percorso della diagnosi prenatale: mentre nell'altra occasione i giorni in attesa del risultato sono passati relativamente veloci, questa volta non passano mai e l'ansia di Concetta diventa quasi sconforto, anche se non ci sono elementi.

Il laboratorio tergiversa, rimanda la risposta, ci sono problemi tecnici, l'indagine con i polimorfismi usati come marcatori del gene va ripetuta (una delle due mutazioni di Concetta non è mai stata identificata). Anche la dottoressa si fa l'idea che il risultato sarà di malattia. Adotta un sistema professionale collaudato e anticipa a Concetta come farà a darle il risultato, qualunque esso sia: seduta, assieme al marito, nella stanzetta del Centro destinata ai colloqui importanti. Concetta è d'accordo. Dice di andare a fare due passi per scaricare l'ansia. Nel frattempo il laboratorio telefona il risultato. In un attimo tutti gli schemi comunicativi del medico saltano. Le corre incontro. La vede dall'alto delle scale del Centro salire sconfortata a testa bassa. Le grida: "Concetta! È sano!" e volando sui gradini che le separano, si abbracciano.

Tutti gli anni a Natale la dottoressa riceve gli auguri di Concetta e la fotografia di lei con i due figli e il marito, nel salotto buono della loro casa al Sud. Alle pareti decoro, tradizioni e un amore senza tempo.

◆ **Una donna con FC può avere una vita sessuale normale?**

Sì, una donna con FC può avere una vita sessuale del tutto normale.

◆ **La FC può avere ripercussioni sulla vita sessuale della donna con FC?**

La sessualità dell'adolescente e della donna con FC è simile a quella della popolazione sana in termini di epoca di inizio dell'attività sessuale e possibilità di vita sessuale soddisfacente, tranne nei casi in cui vi sia una condizione di malnutrizione importante e di grave compromissione respiratoria. Dal momento che la donna con FC è nella maggioranza dei casi fertile, in caso di rapporti sessuali è opportuno tenere sempre presente il rischio di gravidanze non programmate e la necessità di contraccezione, cercando di individuare la tecnica contraccettiva più idonea in base alle condizioni di salute e ai bisogni della donna e della coppia.

◆ **Le donne affette da FC sono più a rischio di infezioni sessualmente trasmissibili?**

Nelle donne affette da FC sono riportate, soprattutto in concomitanza a cicli prolungati di terapia antibiotica, frequenti infezioni vulvo-vaginali. La frequenza di queste infezioni tende ad essere più elevata nelle donne FC affette anche da diabete. Queste infezioni possono essere trasmesse al partner con i rapporti sessuali.

In questi casi occorre rivolgersi al ginecologo per una diagnosi corretta attraverso un tampone vaginale per la ricerca di batteri, funghi e protozoi, e per avere la prescrizione di una terapia locale e a volte anche per bocca, rivolta alla paziente e al partner; occorre inoltre seguire scrupolosamente le misure igieniche raccomandate (tra le quali anche la protezione con il profilattico per i rapporti sessuali).

◆ **La donna con FC può avere figli?**

Sì, la donna con FC, nella maggioranza dei casi, può avere figli in modo naturale. Nella maggior parte dei casi la donna con FC ha un apparato riproduttivo del

tutto normale: gli ormoni sessuali sono normali e solo in condizioni di grave malnutrizione si può osservare una compromissione del ciclo mestruale e dell'ovulazione. Sono oggi sempre più numerose le gravidanze da parte di donne affette da FC, soprattutto se in buone condizioni respiratorie e di nutrizione. In una quota ridotta di donne con FC c'è una condizione di "ipofertilità" (vedi sotto).

- www.fibrosicisticaerca.it, Progressi di Ricerca "La gravidanza nelle donne con FC: uno studio incoraggiante", 14/07/2011.

◆ *I figli saranno sani?*

Sì, se il partner non è portatore FC (vedi a pag. 70).

◆ *Che cosa vuol dire "ipofertilità"?*

Vuol dire "ridotta fertilità", cioè difficoltà o ridotta possibilità di un concepimento "naturale". Si stima che la fertilità sia ridotta del 20% rispetto alle donne sane. Responsabili della ridotta fertilità nella donna FC potrebbero essere l'eccessiva densità del muco cervicale, che impedirebbe il passaggio di spermatozoi, e un'alterazione, causata dalla proteina CFTR difettosa, delle secrezioni prodotte dalle cellule dell'endometrio (la parete interna dell'utero): un difetto di ioni bicarbonato presente in queste comprometterebbe la capacità dello spermatozoo di fecondare l'ovocita.

◆ *Come fare a sapere se sono fertile?*

Innanzitutto bisogna considerare il problema dell'infertilità di coppia, prima che quella del singolo partner: si ha tale condizione quando una coppia non riesce a procreare dopo 12-24 mesi di rapporti sessuali. In questi casi la causa è attribuibile a patologie della donna nel 30% circa dei casi, in ugual misura (30%) a patologie maschili e nella restante quota (40%) a patologie di entrambi.

Nella donna con FC che non riesce ad avere una gravidanza si valuteranno le caratteristiche del muco cervicale e delle sue modificazioni in corrispondenza dell'ovulazione. Se risultasse un'alterazione del muco cervicale, è da tener presente che, nonostante ciò, ci sono donne che dopo un certo periodo di rapporti infecundi hanno avuto una gravidanza senza interventi terapeutici particolari. Non esiste una terapia specifica efficace.

◆ *Che fare se non riesco ad avere figli? Quali metodi?*

Se proprio la gravidanza non arriva per vie naturali, vi sono le tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA): la consultazione di un centro specializzato aiuterà la coppia a decidere se procedere con una "Inseminazione in Utero" (IUI), oppure con una "Fecondazione in Vitro e Trasferimento dell'Embrione" (FIVET). Nella prima, dopo che il partner ha fornito il seme, gli spermatozoi vengono iniettati in utero proprio per superare il blocco del muco cervicale e dall'utero risaliranno per raggiungere spontaneamente l'ovocita, nella seconda la fecondazione ovocita-spermatozoo avviene in provetta (quindi occorre un prelievo degli ovociti nella donna e la disponibilità degli spermatozoi del partner) e l'embrione ottenuto viene trasferito in utero.

◆ *I farmaci per la cura della FC ostacolano la gravidanza?*

Non si conoscono farmaci utilizzati per la cura della FC che interferiscano con la fertilità della donna. Può invece interferire con la fertilità la malnutrizione severa, cioè un grave e improvviso calo di peso, oppure un peso abitualmente estremamente basso (secondo alcuni studi, al di sotto di una soglia critica, mediamente intorno ai 33 kg di peso, le mestruazioni scompaiono). Anche le terapie protratte con cortisone per bocca o per via intramuscolare o endovenosa interferiscono con il ciclo mestruale (frequenza e durata). Anche in questi casi di irregolarità del ciclo mestruale non è esclusa la possibilità che vi siano saltuariamente alcuni cicli fertili (e quindi occorre adottare misure anticoncezionali per evitare gravidanze non programmate).

- Umlawska W et al "Age of menarche in girls with cystic fibrosis". *Folia Histochem Cytobiol* 2010; 48(2):185-90.

- Arrigo T et al "Nutritional, glycometabolic and genetic factors affecting menarcheal age in cystic fibrosis". *Diabetes Nutr Metab* 2001; 17(2):114-9.

◆ *È necessario prendere "precauzioni" anticoncezionali?*

Dato che la donna con FC è nella maggioranza dei casi fertile, in caso di rapporti sessuali una gravidanza è sempre possibile: per evitare gravidanze non programmate è necessario un metodo contraccettivo sicuro, cercando di individuare quello più idoneo in base alle condizioni di salute e ai bisogni della donna e della coppia.

◆ *A chi mi devo rivolgere per la prescrizione del contraccettivo?*

È bene parlarne con il medico del Centro: in genere il Centro collabora con un ginecologo di fiducia che conosce la FC e può seguire con competenza la scelta del contraccettivo.

Fibrosi cistica e contraccezione

Non esistono particolari metodi contraccettivi raccomandati o controindicati nella donna affetta da FC. È opportuno rifarsi a quanto suggerito dall'OMS per le altre donne.

Esistono differenti metodi contraccettivi:

- quelli cosiddetti "naturali" (astinenza, coito interrotto, determinazione della temperatura vaginale per determinare i periodi di maggior fertilità)
- i metodi di barriera (il preservativo, i dispositivi intrauterini),
- i metodi ormonali (la classica "pillola" estroprogestinica, la "minipillola" a contenuto solo progestinico, i dispositivi intrauterini a rilascio di progestinico, i sistemi transdermici (cioè "cerotti" contenenti progestinici che sono assorbiti attraverso la cute).

Per ogni singola donna affetta da FC bisogna valutare alcune particolari condizioni di salute che possono essere associate: l'epatopatia, le patologie della colecisti, in particolare i calcoli, il diabete con complicanze, l'ipertensione polmonare, l'osteoporosi, e soprattutto l'assunzione di alcuni farmaci. La presenza di dispositivi vascolari impiantabili, come il "port", può aumentare il rischio di complicanze tromboemboliche dovute all'uso di contraccettivi ormonali.

La pillola anticoncezionale

Quando si parla di "pillola" si intendono genericamente i preparati di ormoni da assumere per bocca composti dall'associazione di estrogeni e progestinici.

La pillola Estro-Progestinica (contenente cioè estrogeni e progestinici insieme) non è controindicata nella FC. Alcune manifestazioni della malattia e la contemporanea assunzione di certi farmaci possono porre alcuni limiti per il rischio di effetti collaterali, o per una possibile riduzione dell'efficacia contraccettiva.

I problemi che meritano attenzione sono:

- La presenza di calcoli alla colecisti.
- L'uso di antibiotici. Soprattutto gli antibiotici ad ampio spettro per brevi periodi ma anche antibiotici particolari, come la rifampicina, possono diminuire l'efficacia della pillola: sono segnalati anche in donne FC casi di gravidanze non programmate avvenute in queste circostanze. In questi casi, per una sicura protezione contraccettiva è necessario associare alla pillola un sistema contraccettivo di barriera, per tutta la durata del trattamento e per i sette giorni seguenti alla sospensione. Nel caso il trattamento antibiotico abbia una durata molto prolungata, è richiesto un contraccettivo addizionale solo all'inizio, per i primi 7 giorni di trattamento.
- Il rischio di tromboembolismo: va tenuto in particolare considerazione nelle donne portatrici di cateteri venosi ad impianto centrale.
- Inoltre, anche la presenza di ipertensione polmonare severa (condizione legata ad una severa compromissione della funzione respiratoria) e l'osteoporosi controindicano l'assunzione di estroprogestinici. **In queste condizioni può essere possibile l'utilizzo della cosiddetta "minipillola" che contiene solo l'ormone progesterone, e non gli estrogeni, che sarebbero responsabili dei rischi maggiori.**
- L'efficacia della pillola estroprogestinica o a contenuto di solo progestinico non sembra essere ridotta in caso di insufficienza pancreatica, se si prendono regolarmente gli enzimi pancreatici. Solo in caso di malassorbimento severo e scompensato può essere indicato adottare metodi contraccettivi differenti dalla somministrazione orale. **Studi recenti riportano comunque che la pillola è la contraccezione più diffusa nelle donne FC (con insufficienza pancreatica), senza segnalazioni di insuccesso.**

La pillola del giorno dopo

La "pillola del giorno" dopo è un sistema contraccettivo d'emergenza che consente di evitare le gravidanze indesiderate in seguito a rapporti sessuali non protetti o al mancato funzionamento di un sistema anticoncezionale in uso (rottura o dimenticanza del preservativo, mancata assunzione della pillola anticoncezionale, espulsione della spirale, rimozione anticipata o spostamento del diaframma anticoncezionale, insuccesso del metodo del coito interrotto, rapporti sessuali durante il periodo suggerito infertile dal metodo della temperatura basale). Attualmente il metodo più utilizzato in Italia è costituito dalla somministrazione per via orale di un derivato progestinico, il levonorgestrel, disponibile per tale indicazione in capsule da 0.75 mg, distribuito in confezioni contenenti due capsule ciascuna (nomi commerciali distribuiti in Italia: Norlevo Angelini, Levonelle Schering).

Il levonorgestrel con questa indicazione deve essere assunto quanto più precocemente possibile, prima dell'impianto dell'uovo fecondato, perché non è efficace quando la gravidanza si sia già instaurata. Vanno assunte due dosi a distanza di 12 ore l'una dall'altra, la prima entro 72 ore dal rapporto non protetto. In caso di fallimento del trattamento contraccettivo d'emergenza, il levonorgestrel non sembra presentare rischio malformativo sull'embrione. La contraccezione d'emergenza non è una alternativa a un metodo contraccettivo abituale e deve essere impiegata solo in casi eccezionali.

In caso di terapia concomitante con alcuni farmaci, quali ad esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina, si può avere una più rapida "digestione" del contraccettivo con riduzione della sua efficacia; in questi casi potrebbe essere indicato raddoppiare la dose del contraccettivo d'emergenza. Situazioni di malassorbimento non sembrano compro-

mettere l'efficacia del farmaco. In caso di vomito, entro due ore dall'assunzione di una compressa, occorre assumerne un'altra. Piccoli quantitativi di levonorgestrel vengono eliminati nel latte materno, ma non risultano documentati possibili effetti negativi sulla produzione di latte né sulla salute del neonato.

Il cerotto a rilascio ormonale

Le indicazioni e controindicazioni sono le stesse di quelle della pillola estroprogestinica, salvo il fatto che permette di superare il possibile malassorbimento intestinale. Non sono segnalate particolari controindicazioni all'utilizzo del "cerotto" in FC diverse da quelle già dette per i preparati ormonali estroprogestinici. In un recente studio americano è riportato un caso di fallimento, attribuito all'eccesso di salinità del sudore durante il periodo estivo.

◆ Una gravidanza può far peggiorare la FC? La FC può influire sulla gravidanza?

Il numero di donne affette da FC che hanno figli è sempre maggiore e le esperienze raccolte a livello internazionale nel corso degli anni indicano che nella maggior parte dei casi la gravidanza non peggiora la malattia e porta alla nascita di bambini sani (c'è un modesto rischio di prematurità). Ma perché questo avvenga, la gravidanza va pianificata dalla donna e dalla coppia, con l'aiuto del personale del Centro. Occorre assicurare alla donna gravida un programma di cure attento in cui si integrino specialisti con competenze diverse. La pianificazione inizia ancora prima dell'avvio della gravidanza: è importante valutare il rischio di avere figli con FC e far eseguire il test per il portatore nel partner (vedi pag. 70).

È poi fondamentale valutare le condizioni di salute della paziente, apportare eventuali modifiche alla terapia in atto, in modo da raggiungere uno stato nutrizionale e respiratorio ottimale. Importante sorvegliare l'eventuale comparsa di diabete. Opportuno programmare la modalità ottimale del parto e seguire la donna anche nel periodo post parto e durante l'allattamento.

Determinanti risultano la situazione respiratoria (viene considerato quale margine di sicurezza un FEV1 intorno al 60% del predetto) e quella nutrizionale; in presenza di un basso FEV1 e di un cattivo stato nutrizionale, magari con diabete, alcune ricerche hanno riportato un andamento peggiorativo della malattia FC in seguito alla gravidanza. Ma sono sempre più frequenti segnalazioni di gravidanze portate a termine anche da donne con situazioni respiratorie critiche ma "stabili": di assoluta importanza in questi casi l'assistenza di una équipe polidisciplinare.

◆ Di che cosa parlare con il personale del centro FC?

Gli argomenti di cui la coppia potrebbe discutere sono:

- 1) andamento della malattia nella donna e previsioni per il futuro (la prognosi della malattia);
- 2) rischi legati alla gravidanza per la donna e per il feto;
- 3) rischi di trasmissione della malattia, necessità dell'indagine genetica nel partner;
- 4) grado di aderenza alle terapie;
- 5) ottimizzazione della funzione polmonare;
- 6) inquadramento nutrizionale;

MATERNITÀ

SAI, I MIEI
CONTROLLI
AL CENTRO SONO
ANDATI BENE...

...VEDRAI CHE
SARÀ SANO
COME UN PESCE!



- 7) inquadramento psicologico;
- 8) revisione dei farmaci;
- 9) modalità del parto;
- 10) allattamento.

◆ *Posso allattare al seno?*

Sì, è possibile. Non esistono specifiche controindicazioni a tale pratica per la donna affetta da FC. Il latte materno in corso di FC presenta normale contenuto in proteine ed elettroliti pur con ridotta quota di acidi grassi. In genere il periodo di allattamento per le mamme con FC tende ad essere più breve che di norma, intorno a tre mesi.

Nel prendere la decisione sul tipo di allattamento, vanno tenuti presenti alcuni fattori:

- le energie fisiche e il tempo che la mamma deve dedicarvi;
- le circostanze che possono favorire o rendere difficile tale pratica, come l'aver un aiuto in casa;
- lo stato di salute della mamma e le esigenze delle cure FC (tempo, tipi di farmaci assunti).

L'allattamento è dispendioso in termini di calorie e quindi grande attenzione va posta a un adeguato supporto nutrizionale. Per la madre che allatta è richiesto un apporto addizionale di almeno 500 kCal al giorno, con adeguato apporto di liquidi (almeno due litri al giorno), e supplementi di minerali e vitamine, in particolare calcio e vitamina D. Anche i farmaci che la mamma ha utilizzato per la malattia FC nel corso della gravidanza possono essere controindicati nell'allattamento poiché possono passare nel latte. È opportuno quindi chiedere sempre informazioni precise. In genere il trattamento aerosolico non comporta il rischio di passaggio del farmaco nel latte. Inoltre occorre tener presente che tale rischio è maggiore quanto più il bambino è piccolo e attenzione particolare deve essere posta ai bambini nati prematuramente.

Per quanto riguarda la possibilità di allattare nel post trapianto non esistono indicazioni conclusive; anche se tale pratica non è controindicata in modo assoluto, nel singolo caso deve essere valutata la gestione della terapia immunosoppressiva per preservare la salute della madre e del bambino.

- Breast feeding and maternal medication. Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. Geneva. 2002: World Health Organization.

11. Vivere con la FC

Una storia

VIVERE CON AMORE

Claudia ha trentacinque anni, la passione per il canto e per il ballo ed è malata di fibrosi cistica. Le manca il fiato per cantare e per ballare, ma non le fa difetto l'amore per l'amore e quello per la vita. Immagina come un cieco, desidera come

chi ha tutto da guadagnare, ha il coraggio di accettare quello che non può cambiare e l'audacia di tentare quello che il buon senso sconsiglierebbe di fare.

Sei anni insieme a Marco per concludere: «Avevo bisogno di spazi più ampi. Avevo voglia di evadere. Era troppo rigido, troppo inquadrato. Doveva programmare ogni cosa». A ventitré anni Claudia ritorna alla libertà del single. Una decisione venuta da lei, ma non per questo pesa di meno. Confida: «Avevo il timore di non trovare qualcun altro che si prendesse in pancia una situazione del genere. Non sapevo se sarei più riuscita a farmi una famiglia o a trovare un ragazzo che mi accettasse con quello che avevo».

La vita dopo la racconta così: «Mi sono divertita da tutte le parti come potevo in ogni modo. Dovevo vivere tutto col tempo che avevo». Claudia ha compiuto ventinove anni quando incontra Lorenzo. Lui ne ha venticinque «portati gran male, visto che pensavo fosse almeno mio coetaneo – scherza. Lavorano nella stessa azienda ed è fidanzatissimo: una relazione di otto anni che ha da poco preso forma di casa abitata da una convivenza apparentemente serena. Tra Claudia e Lorenzo non è folgorazione, ma il pensiero di lui s'insinua in lei in modo silenzioso e imperativo. Claudia vuole Lorenzo. Due anni di amore clandestino – il tempo di prendere le distanze da un'abitudine paludata rispetto l'acqua fresca che è Claudia – e la vita insieme arriva con la comprensione profonda della malattia. Spiega Lorenzo: «Fino ad allora avevo saputo cosa fosse la fibrosi cistica in linea teorica. Da quel momento si colmò lo spazio tra la teoria e la pratica. È soltanto stando con l'altro, avendo rapporti stretti, che passi dal sapere al provare. È allora che ti rendi davvero conto cos'è la fibrosi cistica e puoi dire se ce la fai o no a dividerla».

Lorenzo ha detto sì e Lorenzo è stato. Le nozze hanno raggiunto Claudia con un abito di Valentino che si teme di sguaiarlo soltanto a guardarlo. Nel momento in cui scrivo Claudia e Lorenzo sono sposati da tre anni e Claudia risponde così alla domanda se non sia stata una decisione egoistica la sua: «Avevo tutto il diritto di essere felice e lui di scegliere».

11.1 Formarsi una famiglia, avere figli

◆ Come decidere se parlare dei miei problemi di salute con una persona che può diventare importante per me?

Non esiste un modo “universale” che renda questa decisione più semplice ed efficace. Ogni persona con FC ha una sua storia e un suo modo di convivere con la malattia, come pure un suo modo di mettersi in relazione con gli altri. L'esperienza riferita da altre persone con FC dice che è meglio la franchezza delle informazioni, anche in una fase abbastanza precoce della relazione. Rimandare, fingere, omettere, inventare cose non vere, può essere molto faticoso e non costruttivo, alla lunga insostenibile. Meglio la verità, con gradualità o tutta d'un fiato, come viene più facile. Certo è un banco di prova per il rapporto che si sta costruendo, ma non si può evitare.

Quando il rapporto con la persona si è approfondito, se alcuni aspetti particolari della malattia non sono ben conosciuti (possibilità di avere figli, possibilità di aggravamento del quadro respiratorio), il diretto interessato può chiedere un

colloquio al medico di riferimento al Centro e a questo colloquio può chiedere la partecipazione del partner. A volte è un modo per facilitare il contatto con il mondo della malattia senza nascondere niente e condividere riflessioni e prospettive.

◆ *Che cosa valutare nella decisione di avere figli?*

La realtà della malattia può essere integrata nell'esperienza di essere genitori di un bambino. Ma è bene riflettere sull'impegno delle terapie per la FC; sulla capacità di aderire con costanza a queste terapie; sull'andamento della malattia nel tempo; sulla situazione clinica complessiva. Tenendo sempre presente il rapporto con il partner e la sua opinione.

Non va dimenticata la situazione economica, e la possibilità di avere aiuto dai familiari nell'accudire il bambino, considerando l'eventualità di controlli e ricoveri per terapie.

[www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/booklets/"My Mum has CF"](http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/booklets/)

◆ *Trasmetterò la malattia a mio figlio?*

Se non si conosce lo stato genetico del partner, il rischio di avere un figlio malato è stimato in 1 probabilità su 50 (2 per cento). Il partner perciò deve fare il test per sapere se è portatore di una mutazione CFTR. Sarà un test genetico esteso anche alla ricerca di mutazioni rare, in modo da rendere minima la possibilità di una risposta falsamente negativa.

Se il partner risulta non portatore, il rischio che il figlio sia affetto da FC scende a circa 1 su 300 (0,3 per cento) e non sono indicate ulteriori indagini. Se il partner risulta portatore di una mutazione CFTR il rischio di trasmissione della malattia è elevato (1 su 2, cioè 50%). È possibile in questo caso ricorrere alla diagnosi prenatale durante la gravidanza, che darà un risultato certo (affetto o non affetto da FC). Anche quando non affetto da FC, il figlio è portatore di una mutazione CFTR, perché in ogni caso il malato trasmette una mutazione CFTR.

◆ *È possibile adottare un figlio?*

Certamente sì. La fibrosi cistica non preclude la strada dell'adozione, ma ovviamente è un elemento che non può essere ignorato nella valutazione globale di idoneità cui la coppia, che ha presentato istanza di adozione, viene sottoposta dai servizi territoriali competenti. Oggi le persone con FC che hanno intrapreso e concluso con successo questo percorso non sono poche. Non c'è ancora però un'esperienza così diffusa e condivisa fra i vari Centri da rendere priva di difficoltà la decisione.

In tutti i casi il giudice richiede prima di esprimere il proprio parere sull'idoneità, una relazione medica dettagliata, in particolare rispetto ai seguenti aspetti:

- 1) situazione clinica al momento della domanda e impegno terapeutico necessario (a casa ed in regime di ricovero);
- 2) prognosi di vita;
- 3) possibilità per il paziente di adattarsi a condizioni climatiche particolari nel caso di adozione internazionale (e necessità quindi di soggiorni più o meno lunghi in paesi diversi dall'Italia).

Per le persone con FC che intendono intraprendere il percorso dell'adozione il

consiglio è di rivolgersi per cominciare all'Assistente Sociale del proprio centro e/o a quella di centri che hanno assistito altre coppie FC in analoghe situazioni.

Una storia

UNA COMUNICAZIONE ANOMALA

Il primo ricovero di Fabio C. arriva quando è già un giovanotto di 23 anni: viene da un famiglia della buona borghesia della capitale, che si è sempre rivolta ad un luminare universitario, amico del padre, per la cura dei disturbi intestinali presenti fin da quando il ragazzo era piccolo. Erano stati imputati alla celiachia, una celiachia strana che migliorava con l'assunzione di una piccola dose di enzimi pancreatici, suggeriti sempre dal luminare, il quale sosteneva esistessero casi particolari di celiachia che si comportano così. Nessuno ha messo mai in dubbio la cosa, fino a che Fabio stesso non si chiede se non sia meglio venire a capo del problema in un posto specializzato. Con il primo ricovero presso un Centro FC giunge anche la diagnosi di fibrosi cistica in forma pancreatica e respiratoria (con manifestazioni polmonari modeste). Un colpo incassato bene perché sembra un punto fermo raggiunto dopo anni di incertezze. Fabio ha un sacco di cose da chiedere, vuole sapere, vuole recuperare il tempo perduto. Il tempo che il medico, che segue i pazienti adulti, gli dedica, sembra non bastare mai. Dopo la prima settimana però le principali informazioni sono date, seguendo una scaletta che va di pari passo con l'approccio del personale all'istruzione sulle terapie. Il medico referente per Fabio, esperto anche delle procedure in fatto di comunicazione, ha tenuto per ultime le informazioni sulla possibilità dell'infertilità, rimandandole al lunedì successivo. Il sabato però l'équipe medica del Centro ha programmato un incontro con i genitori dei bambini ricoverati, per parlare della malattia, dei sintomi e delle cure. Nel corso dell'incontro il medico parla anche del problema dell'infertilità, senza nulla nascondere. Finite le diapositive e spento il proiettore, arriva il momento delle domande. Chi alza la mano? Fabio C., che ha partecipato all'incontro in qualità di "adulto" con FC. È sbigottito, pallido: "Dottorressa, questo non me l'aveva detto!".

Il medico vorrebbe sprofondare e abbozza le giustificazioni del caso: un'informazione che si tiene fra le ultime, a cui bisogna dedicare tempo, attraverso un colloquio riservato, per parlare di come accertarla, di come si può superarla ecc. Fabio è una persona intelligente, perdona la dottoressa, pur facendole notare che avrebbe dovuto dirglielo prima. Prima quando? Per anni, seguendolo nei ricoveri, il medico si chiede se quella comunicazione così anomala e per certi versi abbastanza traumatica non gli abbia nuociuto, e quale sarebbe potuto essere l'approccio migliore. Fabio a farsi una famiglia e ad avere figli ci tiene moltissimo. Si laurea, lavora. Si sposa. Un giorno telefona al Centro e vuole proprio parlare con la dottoressa, non con altri. Seguendo con grande determinazione un percorso né semplice né breve, però senza far sapere o chiedere informazioni e dichiarazioni ai curanti del Centro, come di solito avviene in questi casi, ha ottenuto l'adozione di una bambina!

La malattia di Fabio cammina, anche se con un passo lento. Ai ricoveri viene a trovarlo una splendida adolescente, che sembra una modella, con una massa di capelli ricci e neri e la pelle color biscotto. Parla con lui fitto fitto seduta sulla panchina del giardino sotto il Centro. Fabio la presenta a tutti con un guizzo d'allegria negli occhi: "Mia figlia".

11.2 Il tempo libero: sport

◆ *Devo evitare l'esercizio fisico?*

Assolutamente no. Anche se il peso corporeo è scarso e si vuole aumentarlo è utile un'attività fisica, concordata con i curanti e sempre commisurata alle condizioni cliniche, perché può contribuire a stimolare l'appetito e a migliorare il benessere generale della persona. Naturalmente è importante che l'alimentazione sia "iper calorica" e tenga conto anche delle calorie spese con l'esercizio fisico e di quelle che sono necessarie per aumentare di peso. Attenzione ad assumere supplementi di sale o bevande ricche di sale prima e durante esercizio fisico protratto, specie nei periodi di calura: la perdita di sale con il sudore può essere cruciale.

◆ *Perché fare sport fa bene a chi ha la FC?*

L'incoraggiamento all'attività fisica e sportiva deve essere ancora più esplicito in una fase della vita in cui gli obblighi sociali (impegni legati alla famiglia, allo studio e al lavoro) porterebbe invece il paziente con FC verso una vita sedentaria.

Lo sport, inteso come attività che produce un impegno muscolare, rappresenta un momento importante per tutti e soprattutto per chi presenta problemi respiratori, perché aiuta chi lo pratica a mantenere in esercizio i polmoni con ampie respirazioni. Aiuta anche notevolmente a liberare le vie aeree dalle secrezioni stagnanti, integrando in questo la fisioterapia respiratoria. Per questo i medici e i fisioterapisti insistono tanto nella pratica costante di uno sport. Con una buona attività fisica vengono anche azionati meccanismi legati al sistema cardio-respiratorio e all'insieme dei muscoli: la gradualità dell'impegno, che va di pari passo con l'allenamento, permette di percepire un minor senso di fatica, a parità di sforzo, rispetto all'assenza di allenamento.

Può essere di beneficio sotto molteplici aspetti anche non strettamente medici, rappresentando motivo di divertimento, di socializzazione, di controllo del proprio corpo e contribuendo quindi all'autostima della persona.

◆ *Ci sono speciali raccomandazioni per l'attività fisico-sportiva?*

È sempre preferibile l'esercizio aerobico, rispetto a quello anaerobico, fatto quest'ultimo di sforzi brevi e intensi. Se c'è desiderio di dedicarsi all'attività sportiva agonistica, non c'è controindicazione, purché le condizioni cliniche e le abitudini lo consentano (vanno certificate da un medico sportivo) e purché non si ricorra a sport estremi. È opportuno far precedere ad ogni prestazione di attività fisica consistente una seduta di fisioterapia drenante, associata ad eventuale aerosolterapia, per partire con vie aeree più libere. Alla fine dell'attività, ma anche nelle pause durante

l'attività, è benefico indurre la tosse per liberarsi dalle secrezioni, magari facendola precedere da una serie di lenti atti respiratori, fatti con espirazione a labbra socchiuse (pronunciando la lettera "effe"). Questo corrisponde in qualche modo all'uso della PEP (espirazione contro resistenza alla bocca, che consente di dare pervietà alle vie aeree e quindi facilitare la migrazione dei secreti in questa fase). Per chi avesse una componente respiratoria di broncoostruzione (tipo asmatico) è consigliabile scegliere attività o sport in cui lo sforzo è intermittente, cioè con pause di 2-3 minuti alternate a fasi attive di 3-4 minuti. Ogni attività fisica impegnativa richiede un breve periodo di riscaldamento (movimenti dolci e lenti per alcuni minuti) che prepara alla performance le funzioni respiratorie e cardiocircolatorie. Ricordare l'importanza di assumere liquidi e sali prima, durante e dopo una prestazione fisica intensa, particolarmente nella stagione e nei climi caldi.

◆ *C'è uno sport più adatto di altri?*

A parte gli sport estremi (o che vengono svolti in condizioni ambientali-climatiche estreme), che rappresentano comunque per tutti una costante fonte di pericolo e che, quindi, non sono come tali "da raccomandare" anche al soggetto sano, non esistono particolari indicazioni in merito all'attività sportiva per il paziente adulto con FC. Il tipo di attività fisica da svolgere, la sua intensità e la sua frequenza devono essere scelti, in base ai propri gusti ed attitudini ed allo stato di salute, insieme ai medici ed ai fisioterapisti del centro di riferimento, che conoscono le condizioni cliniche e possono dare indicazioni adattate alla specifica situazione.

Una buona regola, che vale per tutti, è quella di iniziare uno sport in modo graduale, per permettere al proprio organismo di abituarsi poco alla volta allo sforzo; una volta iniziata la pratica sportiva è importante la costanza, con frequenza regolare (due-tre volte settimana) e durata sufficiente (20-30 minuti per seduta). Comunque qualche attività fisica sostenuta andrebbe fatta ogni giorno.

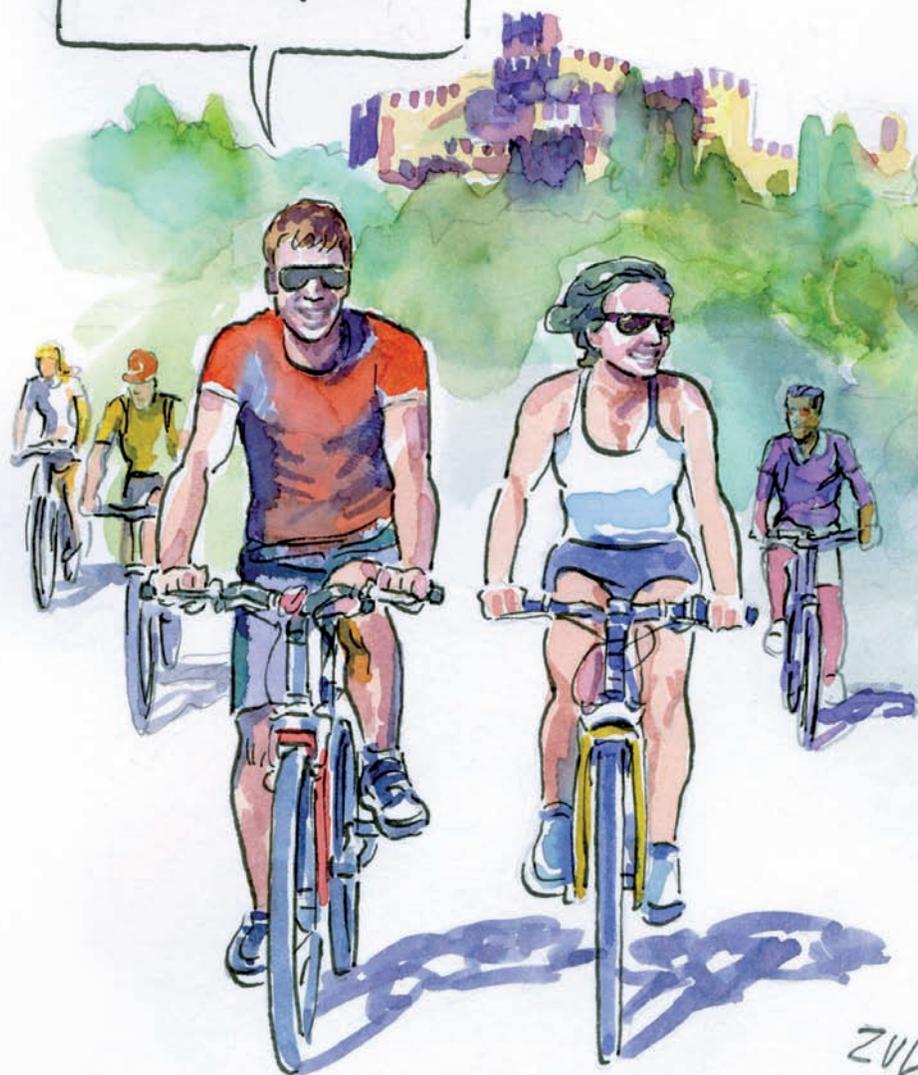
◆ *Si può fare sport a livello agonistico?*

Sì, se la situazione cardio-respiratoria e le condizioni generali sono adeguate all'attività sportiva che si vuole intraprendere. Per la valutazione cardio-respiratoria i centri di medicina sportiva, che effettuano la valutazione del singolo soggetto e che sono i soli che possono rilasciare la certificazione di idoneità, prendono in considerazione la storia sanitaria dell'individuo e della sua famiglia (indagine su eventuali malattie in famiglia), richiedono alcuni esami del sangue, l'elettrocardiogramma (ECG) e le prove di funzionalità respiratoria; talvolta vengono effettuate prove di tolleranza allo sforzo con monitoraggio dell'ECG e della saturazione ossiemoglobinica.

Per i soggetti affetti da FC è richiesto che la funzione respiratoria sia buona (FVC e FEV1% superiori al 70% del predetto), che la saturazione d'ossigeno sia normale a riposo e non vi siano desaturazioni sotto sforzo e che la concentrazione di anidride carbonica nel sangue sia nei limiti di norma. In qualche caso particolare occorre valutare anche la situazione di altri organi: ad esempio il fegato e la milza (quando parecchio ingrossati nelle condizioni di epatopatia) per chi volesse praticare sport che implicano contatti fisici di una certa intensità; le ossa per

SPORT E AMICIZIA

ORA POSSIAMO
RIENTRARE...



l'eventuale osteoporosi per chi volesse praticare il sollevamento pesi o altri sforzi che caricano molto la colonna vertebrale.

Nell'attività agonistica importante è la gradualità di inizio e il non raggiungere mai il limite oltre il quale la fatica è eccessiva (non rimanere mai davvero "senza fiato"! occorre sempre poter parlare!). Occorre anche sempre saper "ascoltare" il proprio organismo ed i segnali che invia. Se una attività fisica in genere tollerata diventa "difficile" occorre tener presenti alcuni punti: è cambiata la condizione clinica? Sta sopraggiungendo una riacutizzazione respiratoria? È cambiata la condizione ambientale in cui si pratica lo sport? C'è bisogno di liquidi e sali?

◆ *Quali rischi può presentare lo sforzo fisico?*

Certamente nella FC l'attività fisica deve essere proporzionata alle condizioni cliniche e alla funzione respiratoria, ma anche in caso di malattia polmonare avanzata l'esercizio è salutare e raccomandabile, anche nei casi in cui deve essere effettuato in ossigeno. L'importante è che l'entità e la tipologia dello sforzo siano concordate con il medico e con il fisioterapista di riferimento, in modo da evitare che durante lo sforzo la frequenza cardiaca salga eccessivamente e che la saturazione di ossigeno scenda al di sotto di una certa soglia.

La tolleranza allo sforzo può essere valutata con vari test, per definire i programmi di "allenamento" anche nei pazienti con gravi problemi respiratori: ne sono esempi il test del cammino, il test da sforzo cardio-polmonare, la valutazione in palestra durante l'impiego del tapis-roulant o della cyclette (*vedi pag. 28*).

Attenzione invece ad alcuni tipi di sforzo (ad esempio il sollevamento pesi) che possono in alcuni casi favorire l'emottisi, il pneumotorace e non sono raccomandabili se c'è osteoporosi.

◆ *La tosse peggiora durante lo sport. Che fare?*

Se la tosse è produttiva, cioè con espettorazione, dovuta all'aumento della ventilazione polmonare durante l'attività fisica e quindi alla mobilizzazione delle secrezioni bronchiali, questo è uno degli aspetti positivi dell'attività sportiva. In questo caso non va interrotta, ma caso mai iniziata in condizioni di adeguata pulizia bronchiale, dopo un intervento di fisioterapia tradizionale.

Diverso è per la tosse secca, stizzosa, che si manifesta in accessi, associata o meno a mancanza di fiato o sensazione di costrizione toracica, tipicamente dopo un certo periodo di attività fisica o una decina di minuti dopo la sua sospensione. Questa è la manifestazione di una iper-reattività bronchiale, cioè una esagerata risposta delle vie aeree allo sforzo fisico.

È utile scegliere attività o sport in cui lo sforzo è intermittente, cioè con pause di 2-3 minuti alternate a fasi attive di 3-4 minuti. Ogni attività fisica impegnativa richiede un breve periodo di riscaldamento (movimenti dolci e lenti per alcuni minuti) che prepara alla performance le funzioni respiratorie e cardiocircolatorie, avendo l'accortezza di respirare con il naso per riscaldare l'aria inspirata ed umidificarla. Potrebbe essere utile associare un broncodilatatore, da assumere prima dell'inizio dello sforzo.

◆ ***È pericoloso andare in alta montagna?***

Chiunque intenda fare un'escursione, anche se non ha la FC, non deve mai avventurarsi in montagna da solo (specie se si hanno problemi di salute, è meglio avvisare i compagni di avventura dei problemi esistenti), mai senza una adeguata preparazione fisica, mai se le condizioni climatiche non sono favorevoli, mai senza un'adeguata attrezzatura (che include abbigliamento, protezione per il sole, bibite e cibo energetico, tenendo presente che il peso dell'attrezzatura può aumentare lo sforzo fisico richiesto).

È buona norma per il malato FC avere con sé i farmaci necessari, soprattutto quelli per le emergenze (broncodilatatori, antiemorragici). In caso di diabete, ricordarsi l'eventuale necessità di variare ad esempio la terapia insulinica per il diverso apporto alimentare e lo sforzo fisico.

La tolleranza dell'altitudine, oltre a variare da persona a persona, è in parte legata alla condizione respiratoria, in particolare alla funzione cardio-respiratoria e all'ossigenazione del sangue. Sino ad una altezza di 700-1000 metri la percentuale di ossigeno nell'aria è vicina a quella della pianura, mentre si riduce sensibilmente a partire dai 1500-2000 metri di altitudine. Quindi chi ha un FEV1 inferiore al 50% del predetto o una saturazione ridotta dovrebbe evitare altezze superiori ai 1500 metri, a meno che non si ricorra all'uso supplementare di ossigeno.

Importante è anche raggiungere gradualmente l'altezza, in modo che si attivino meccanismi di adattamento; importante ascoltare le sensazioni del proprio corpo, ridurre la velocità del movimento se ci si sente affaticati. Il rischio di mal di montagna non è prevedibile, ma sicuramente il pericolo è maggiore per chi ha già problemi respiratori.

◆ ***Sono necessari gli integratori salini?***

L'attività fisica fa sudare: con il sudore l'organismo disperde calore e mantiene una temperatura costante. Poiché il sudore è costituito prevalentemente da acqua e da sali (cloro, sodio soprattutto ma anche potassio e magnesio, necessari per il corretto funzionamento cellulare), la sudorazione eccessiva espone al rischio di disidratazione e di perdita di sali. Ciò può verificarsi anche nelle persone non malate, ma in caso di FC il rischio è maggiore, per la maggiore concentrazione di sali nel sudore (4-5 volte il normale).

È quindi indispensabile introdurre acqua e sali minerali prima, durante e dopo l'esercizio fisico, specialmente se praticato in ambienti o climi caldi e umidi: una eccessiva stanchezza con tendenza al sopore, crampi muscolari, capogiri, possono essere la spia di una condizione di disidratazione o di mancanza di sali. Esistono vari tipi di integratori, ma per i giovani e gli adulti può essere sufficiente assumere liquidi e 3-5 grammi di sale al giorno disciolti in acqua. Importante anche l'abitudine a consumare cibi salati.

◆ ***È vero che in piscina ci sono germi pericolosi?***

Se le piscine sono adeguatamente disinfettate con cloro ed hanno un adeguato ricambio di acqua, possono essere frequentate in sicurezza dalle persone con FC. In linea di massima, le piscine pubbliche sono sottoposte a rigorosi controlli igienici, e

sono dotate di sistemi di disinfezione che consentono una protezione quasi assoluta contro il rischio di batteri, virus e funghi. Il sistema più in uso è quello della clorazione: vengono immessi nell'acqua della piscina acido ipocloroso o ipoclorito. Le linee guida francesi dell'Associazione "Vaincre la Mucoviscidose" raccomandano per le piscine usate da pazienti FC una concentrazione di cloro tra 0,4 e 1,4 mg di cloro libero per litro, ed un pH (misura dell'acidità dell'acqua) tra 6,9 e 7,5.

Naturalmente, la sicurezza igienica si basa anche sul ritmo di ricambio dell'acqua e sulle precauzioni di pulizia che debbono adottare i frequentatori delle piscine. I gestori delle piscine sono tenuti a monitorare ed esporre le caratteristiche igieniche adottate nei loro impianti (in maniera simile alla temperatura), qualora non lo facessero sono comunque tenuti a fornire queste informazioni a chi le richiede.

Diverso è il caso di terme, idromassaggi ed altri luoghi con presenza di acqua dolce calda non sottoposta a disinfezione, in cui il rischio di proliferazione dello *Pseudomonas aeruginosa* è elevato.

- www.fibrosicisticaricerca.it, Progressi di Ricerca "Pseudomonas aeruginosa nelle piscine e nelle vasche di idromassaggio", 15/06/2011.

◆ *Posso andare alle terme?*

Come già detto, gli ambienti caldo-umidi con presenza di acqua dolce "ferma", stagnante favoriscono la proliferazione dello *Pseudomonas*, per cui la frequentazione di terme, idromassaggi, bagni turchi (o altri ambienti con acqua dolce – peggio se vaporizzata – e non sottoposta a disinfezione) sono sconsigliati alle persone con FC.

◆ *Anche con il diabete si può fare attività sportiva?*

Sicuramente sì, non vi sono controindicazioni all'attività sportiva per chi ha il diabete, anzi l'attività fisica è fortemente raccomandata perché contribuisce a mantenere la glicemia in limiti ragionevoli. Occorre però considerare che durante l'attività fisica la glicemia tende a diminuire, in quanto lo sforzo favorisce il consumo del glucosio da parte dei muscoli. Per ridurre il rischio di ipoglicemia, si potranno diminuire le unità di insulina da praticare in quella giornata, e si potranno assumere carboidrati prima dell'attività sportiva. Il medico potrà anche consigliare sulla dose e sulla sede più appropriata di inoculazione dell'insulina in previsione dell'attività sportiva: l'iniezione di insulina nelle parti del corpo impegnate nell'attività sportiva, ad esempio le cosce, può comportare un più veloce assorbimento di insulina con rischio di ipoglicemia.

11.3 Tempo libero: viaggi

◆ *Posso viaggiare con la FC?*

Viaggiare con la FC è possibile. È in genere possibile utilizzare tutti i mezzi di trasporto, pur con le dovute precauzioni incluse quelle di evitare l'esposizione al caldo eccessivo per lunghi viaggi in automezzi e treni non condizionati.

Ricordiamo qui alcuni semplici suggerimenti:

- considerare quale è la meta prescelta, per quanto tempo è previsto il soggiorno,

quali le norme igienico-comportamentali consigliate, quali le condizioni climatiche, quale il rischio di imprevisti, quale l'assistenza sanitaria possibile;

- valutare con oggettività quali siano le condizioni di salute personali e la propria personale destrezza di viaggiatore (lingue parlate, abitudine al viaggio, tipo di viaggio, da solo o in compagnia);
- conoscere il proprio stato di salute e le terapie necessarie abitualmente, le variazioni terapeutiche da apportare in fase di riacutizzazione o in caso di emergenza;
- avere con sé una certificazione scritta, possibilmente in inglese, che il medico del centro di riferimento su richiesta del malato è tenuto a compilare, comprendente una breve ma dettagliata relazione clinica, il piano terapeutico (con riportati i nomi dei principi attivi ed il dosaggio, ad esempio i milligrammi per ogni compressa, dato che non tutte le medicine hanno lo stesso nome, la stessa formulazione o dosaggio nei vari paesi), eventuali allergie;
- portare con sé una buona scorta di tutte le medicine ed i presidi terapeutici necessari (aerosol, strumenti per la fisioterapia, siringhe).

Occorre poi ricordare che il malato FC, anche in forme lievi, deve:

- non interrompere mai le cure;
- sapersi curare da solo in fase di stabilità;
- sapere affrontare una riacutizzazione, una complicanza;
- sapere quando cercare aiuto e a chi fare riferimento.

Occorre inoltre sapere rimandare il viaggio se si è in fase di riacutizzazione o si presenta un problema di salute nuovo o non chiarito.

- www.fibrosiscsticaricerca.it, Progressi di ricerca : "LineeGuida per il viaggiatore con FC ", 16/12/2010.

◆ *Posso prendere l'aereo, anche per viaggi lunghi?*

Si può prendere tranquillamente l'aereo se la funzionalità respiratoria e l'ossigenazione del sangue sono buone. In genere se il FEV 1 è superiore a 50% non dovrebbero esserci problemi. La questione cambia quando la situazione polmonare è meno valida. In questo caso possono insorgere problemi se l'aereo vola per parecchie ore ad alta quota: nonostante la pressurizzazione all'interno dell'aereo, la situazione è simile a quella di un rapido trasferimento in alta montagna (sui 2000 metri), e la percentuale di ossigeno nell'aria è ridotta. Se chi viaggia ha già una bassa concentrazione di ossigeno nel sangue, questa cala ulteriormente e possono insorgere disturbi, come fatica a respirare, nausea, vomito, mal di testa, o eccezionalmente delle complicanze più serie come l'edema polmonare e l'edema cerebrale.

Vi sono comunque dei parametri utili per decidere sull'opportunità del volo: in alcuni Centri è anche possibile eseguire un test di funzionalità respiratoria che simula nel paziente il volo ad alta quota e ne valuta l'adattamento. Se il test indica che l'ossigenazione nel sangue scende al di sotto di una certa soglia, il consiglio è di portare con sé un erogatore di ossigeno portatile in modo da poterlo usare durante tutto il viaggio. Per avere il dispositivo a bordo è necessario fare una richiesta alla compagnia aerea accompagnata dalla certificazione medica.

Altre controindicazioni al viaggio aereo sono aver subito un pneumotorace,

I VIAGGI



VISTO? AVEVAMO
QUALCHE TIMORE
PER L'AEREO...

...MA E' BASTATO
FARE IL CONTROLLO
PRIMA DEL VIAGGIO!



specie se ricorrente (dovrebbero essere passate almeno sei settimane da un intervento di pleurodesi), la tendenza ad emottisi importanti (non trattate) e la cirrosi complicata da varici esofagee, per il rischio di sanguinamento.

- Hirche TO, Bradley S et al "Travelling with cystic fibrosis: recommendation for patients and care team members". J Cyst fibrosis 2010; 9:385-399.
- www.fibrosicistica.ricerca.it, Progressi di ricerca: "Linee Guida per il viaggiatore con FC", 16/12/2010.

◆ *In aereo posso portare con me tutte le medicine di cui ho bisogno?*

Le norme di sicurezza e le restrizioni su quanto è possibile avere con sé in aereo come bagaglio a mano possono essere superate con una certificazione (per i viaggi all'estero, possibilmente redatta in inglese, o comunque nella lingua della nazione in cui ci si reca) attestante la malattia, i farmaci (comprese le formulazioni "liquide" come fiale e sospensioni) e i presidi necessari per la terapia (con menzione anche delle siringhe), possibilmente con il calcolo del fabbisogno totale per ogni singolo farmaco e formulazione, con riferimento al periodo di soggiorno. Tale documento potrà essere esibito alla compagnia aerea, ma anche agli addetti ai controlli aeroportuali ed ai doganieri. Se non fosse consentito avere con sé la borsa con i farmaci come bagaglio a mano, si potrà chiedere di consegnarla al personale di bordo al momento dell'imbarco.

◆ *E se mi sento male all'estero?*

Oltre alle norme sopra ricordate, da attuare prima della partenza, è bene consultare il "web" per ricercare l'indirizzo ed i recapiti telefonici dei centri FC della zona in cui è previsto il soggiorno. Tenere conto che non tutti i paesi hanno la stessa diffusione di centri FC; in alcune zone "tropicali" si possono trovare nominativi di cliniche private che possono eventualmente supplire a carenze sanitarie locali.

Occorre inoltre valutare preventivamente le spese per una eventuale assistenza sanitaria all'estero. Su richiesta inoltrata per tempo, l'ASL di riferimento può fornire la Tessera Europea di Assicurazione Malattia, che consente ad un cittadino in temporaneo soggiorno all'estero di ricevere nello Stato UE le cure "medicalmente necessarie". È consigliabile tuttavia sottoscrivere una polizza viaggio poiché solo pochi paesi dell'UE sostengono per intero le spese per le cure mediche, e comunque queste spese non sono sostenute dal Servizio Sanitario dei paesi al di fuori dell'Unione Europea (per esempio USA), perciò in questi paesi sarebbe praticabile solo la richiesta di rimborso alla propria assicurazione.

◆ *Posso fare le vaccinazioni contro le malattie dei paesi tropicali? Come regolarmi per gli aspetti igienici nei viaggi in questi paesi?*

La FC di per sé non controindica i programmi vaccinali per le malattie tropicali, a meno che il paziente non stia assumendo una terapia abituale con corticosteroidi e/o con immunosoppressori. Nel caso di viaggi in paesi tropicali occorre una consulenza presso i servizi delle ASL per avere informazioni in merito alle vaccinazioni necessarie. Importanti anche le informazioni sulle norme igienico-sanitarie generali (igiene delle mani, assunzione solo di cibo cotto, acqua e bibite solo in confezioni sigillate, attenzione ai latticini e alle creme/prodotti di pasticceria, con-

siglio di utilizzare acqua confezionata anche per il lavaggio dei denti), e quelle in caso di complicanze. Un evento comune è la “diarrea del viaggiatore”: bisogna fare attenzione al pericolo di rapida ed importante disidratazione.

Non dimenticare il pericolo relativo all’esposizione al caldo eccessivo, comprese anche le brusche variazioni di temperatura passando dal caldo a locali eccessivamente refrigerati.

◆ *Posso fare la profilassi per la malaria?*

Le indicazioni sulla profilassi per la malaria sono affidate ai servizi vaccinali delle singole ASL, che tengono conto della meta prescelta, delle modalità di soggiorno, ecc., suggerendo nei singoli casi i farmaci più idonei e le modalità e tempistiche di assunzione (sovente l’assunzione della profilassi antimalarica deve iniziare ben prima della partenza e proseguire anche dopo il ritorno: occorre pertanto prepararsi per tempo).

Oltre alla profilassi farmacologica, occorre sempre tenere in grande considerazione le norme comportamentali-igieniche raccomandate, in particolare quelle per prevenire la puntura della zanzara (uso di zanzariera e di repellenti cutanei, riduzione al minimo della cute esposta, tenere conto dei momenti della giornata in cui il rischio di puntura è più elevato). Occorre tenere presente il problema della interazione tra farmaci: sono segnalati possibili interferenze, con aumentato rischio di aritmie cardiache, in caso di associazione tra alcuni antimalarici e, ad esempio, gli antibiotici chinolonici (ciprofloxacina e levofloxacina), e i beta bloccanti (a volte utilizzati nei pazienti sottoposti a trapianto). Occorre pertanto sempre far presente al centro vaccinale il proprio piano terapeutico, in particolare l’utilizzo dei farmaci.

◆ *Posso viaggiare con il diabete?*

Se si è affetti da diabete è meglio non viaggiare da soli, e comunque informare i compagni di viaggio o il personale presente sul mezzo di trasporto (ad esempio gli assistenti di bordo in aereo) del fatto che si è affetti da diabete, soprattutto nel caso di viaggi lunghi (e istruirli sul da farsi in caso di ipoglicemia).

- Portare con sé i farmaci necessari, l’occorrente per l’automisurazione della glicemia e per la somministrazione dell’insulina (tenere presente che sovente le formulazioni di insulina che si trovano all’estero hanno concentrazione differente da quelle in commercio in Italia; che l’insulina si altera in presenza di temperature elevate e che quindi almeno le “scorte” devono essere conservate al fresco).
- Saper adattare la terapia e l’alimentazione ad eventuali variazioni nell’attività fisica (pratica di sport, escursioni, passeggiate, giri turistici)
- Considerare le variazioni dell’orario dei pasti (attenzione alla fase di adattamento con la variazione del fuso orario) e le eventuali diversità nelle abitudini alimentari (esistono delle tabelle dietetiche per sapere il contenuto di carboidrati dei cibi locali, ad esempio il riso).
- Prestare particolare attenzione all’igiene, in particolare dei piedi, che sono vulnerabili per le infezioni in caso di ferita, evitando di camminare scalzi o con scarpe

che comportino il rischio di macerazione, come alcune scarpe da ginnastica.

È buona norma per il malato FC avere con sé i farmaci necessari, soprattutto quelli per le emergenze (broncodilatatori, antiemorragici). In caso di diabete, ricordarsi l'eventuale necessità di variare la terapia insulinica per il diverso apporto alimentare e lo sforzo fisico.

12. Le cure alternative, la ricerca

12.1 Le cure alternative e complementari

Per secoli, prima dell'avvento della medicina moderna, si è fatto ricorso ai cosiddetti "rimedi naturali" per curare ogni disturbo e ogni malattia. Medici del lontano passato, ma anche guaritori, erboristi e maghi, hanno coltivato alcune strategie terapeutiche basate sulle erbe e su alcune pratiche fisiche e psicofisiche mirate a liberare i flussi benefici di energia nei misteriosi canali dell'organismo. Hanno fatto scuola soprattutto le medicine orientali, quella cinese e quella indiana (ayurvedica), in cui lo specifico intervento (un infuso di erbe o l'agopuntura ad esempio) venivano combinate in un sistema curativo che includeva anche particolari alimentazioni e varie pratiche corporee o mentali (ad esempio la pratica yoga). Molti di questi approcci terapeutici sono stati adottati e rivitalizzati da tempo anche in occidente.

La medicina ufficiale si è fatta sempre più rigorosa nel valutare gli interventi terapeutici, sia sotto il profilo dell'efficacia che di quello della sicurezza: il farmaco o altre pratiche terapeutiche vengono raccomandate solo se vi è dimostrata evidenza di questo. Purtroppo la massima parte delle medicine alternative non godono di una verifica rigorosa sotto questo punto di vista. Le persone vi ricorrono sollecitate dai buoni effetti testimoniati da altre che vi hanno fatto ricorso o dalla pubblicità o dalla tradizione popolare o dalla convinzione che tutto ciò che è naturale sia buono anche per la salute. Ricorrono alle medicine alternative particolarmente le persone con malattie croniche, fibrosi cistica compresa, specialmente quando hanno l'impressione che le prescrizioni ufficiali non sortiscano l'effetto desiderato. I prodotti alternativi purtroppo non sono soggetti ad alcun controllo né ad alcuna autorizzazione sanitaria e legale: il più spesso sono una fonte redditizia di lucro.

Vi sono poi sostanze o farmaci che, pur avendo una base razionale per un eventuale impiego (vedasi ad esempio il glutatione, la lattoferrina, gli estratti di aglio, la curcumina, ecc.), magari sostenuta da studi scientifici di base, vengono assunti dai malati prima che se ne sia verificata, con metodi adeguati, sia l'efficacia che la sicurezza.

◆ Ho deciso di provare una terapia diversa da quelle tradizionali: come comportarmi con i medici del Centro e le loro cure?

Al paziente conviene informare e condividere con il medico curante la scelta che intende fare autonomamente. L'importante è che non venga trascurato il piano di cura ufficiale (in tal caso il trattamento aggiuntivo viene considerato "complementare" e non sostitutivo).

Va ben verificato il contenuto del preparato “alternativo” (spesso si tratta di preparazioni contenenti principi multipli e non ben definiti) e la dose con cui viene assunto (molti preparati potrebbero contenere sostanze nocive, almeno a certi dosaggi, o incompatibili con i farmaci ufficiali prescritti). È utile che il medico ricordi che il malato si sentirà più a suo agio se non si sente ostacolato nella sua scelta, e entro certi limiti, seguito per osservare gli eventuali effetti, anche se ritenuti improbabili. E forse conviene avere l’umiltà di accettare che non tutto conosciamo dell’organismo umano né delle cure che proponiamo

◆ *Può essere utile l’omeopatia in fibrosi cistica?*

L’omeopatia è una disciplina curativa di lunga data e assai diffusa. Il principio che la guida è che le malattie si possano curare con dose infinitesimali di sostanze che nel soggetto sano danno gli stessi sintomi del soggetto malato. Essa si basa sulla prescrizione di “rimedi” (così si chiamano i preparati omeopatici) ottenuti con successive numerose diluizioni del “principio omeopatico” e speciali agitazioni (dinamizzazione). Si ritiene che alla fine di questo processo di diluizione nessuna molecola sia ancora presente nel preparato e viene suggerito che l’effetto curativo sia legato, più che al “principio”, ad una particolare “memoria dell’acqua” di diluizione, ottenuta con lo speciale processo di dinamizzazione. Allo stato attuale, nessuno studio scientifico pubblicato su riviste mediche di valore riconosciuto ha potuto dimostrare che l’omeopatia presenti per una qualsiasi malattia un’efficacia clinica. È probabile che la soddisfazione del paziente e l’eventuale benessere che egli ne ricava siano dovuti alla particolare attenzione che l’omeopata presta in genere al paziente e alla sua esperienza soggettiva della malattia, e quindi non al rimedio assunto.

Qualora la persona malata intenda ricorrere a questa pratica crediamo non vi siano ostacoli da porre, fatta salva l’avvertenza che l’omeopata sia consapevole delle cure “tradizionali” che il paziente deve fare, le rispetti e si faccia alleato con il centro di cura, nell’interesse del paziente.

◆ *So di alcuni pazienti con FC che si curano con il glutatone e dicono di ricavarne beneficio: di che si tratta?*

Il glutatone (GSH) è una sostanza presente nel nostro organismo composta di 3 aminoacidi. La sua funzione principale è quella detossificante, dovuta soprattutto alla sua capacità di neutralizzare i cosiddetti “radicali liberi dell’ossigeno” (effetto antiossidante). Questi normalmente vengono prodotti in parecchi processi metabolici cellulari, ma sono particolarmente abbondanti nei processi infiammatori. Nel polmone FC infetto e infiammato i radicali liberi vengono prodotti in grande quantità e contribuiscono non poco a danneggiare i tessuti broncopolmonari. La protezione normalmente esercitata dal glutatone (e da altre sostanze anti-ossidanti) nei loro confronti può risultare insufficiente, tanto più che si ritiene che tale sostanza non venga sufficientemente secreta dalle cellule dell’epitelio respiratorio a causa del difetto del canale CFTR.

Il glutatone è efficace nel trattamento degli effetti tossici provocati dalla chemioterapia antitumorale, particolarmente quella a base di cisplatino. In altre

condizioni patologiche il suo impiego non ha finora dato sicure dimostrazioni di efficacia.

Nella FC vi sono molti studi di base sul glutatione ed è emersa negli ultimi anni l'ipotesi che la sua somministrazione per via aerosolica possa aumentare la disponibilità della sostanza nelle vie respiratorie, compensandone la carenza e contribuendo a contenere gli effetti dannosi dell'infiammazione. Ma non abbiamo ancora la prova che questo di fatto avvenga: a ottobre 2011 sappiamo essere in corso due studi clinici (controllati e randomizzati) con glutatione, uno in Germania ed uno in Italia, e da questi si stanno attendendo indicazioni. In Italia parecchi pazienti fanno ricorso spontaneamente (talora anche con prescrizione di medici) a questa cura per via inalatoria (vi sono forti limiti di assorbimento per somministrazione orale) ed alcuni ritengono di trarne sicuro beneficio: sempre difficile trarre considerazioni serie da tali testimonianze. Va detto che, se questa terapia si affiancasse alle altre ufficiali, l'impegno curativo per il malato aumenterebbe, particolarmente se egli deve fare anche altre cure aerosoliche.

◆ *È vero che con l'aglio si può combattere la *Pseudomonas aeruginosa*?*

In effetti l'aglio rientra nell'antica tradizione terapeutica popolare con l'intento di curare parecchie malattie. Tra queste rientrerebbero anche alcune infezioni, in particolare il raffreddore comune. Il componente attivo dell'aglio sarebbe la sostanza chiamata "allicina", di cui si conoscono oggi parecchie caratteristiche. L'allicina ha avuto recentemente l'onore di oltre 30 pubblicazioni scientifiche, tutte con carattere di ricerca di base, a dimostrare l'interesse che si sta risvegliando per questa sostanza. Vi è stato anche qualche esperimento in vitro che ha mostrato una certa attività antibatterica dell'allicina nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, ma il suo effetto sarebbe stato più convincente come coadiuvante di antibiotici specifici contro questi batteri. Ancora troppo poco per poter affidare a questa sostanza il ruolo di farmaco antibatterico. Al momento non crediamo si possa far conto su aglio, estratti d'aglio e allicina per combattere o prevenire l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*.

12.2 La ricerca

La ricerca scientifica ha contribuito negli ultimi decenni a modificare sostanzialmente il decorso naturale della malattia: unita al miglioramento complessivo dell'organizzazione e della qualità assistenziale, essa ha consentito di raggiungere oggi un'attesa media di vita per i malati che si aggira sui 40 anni, migliorando anche sensibilmente la qualità della loro vita.

La ricerca si muove fundamentalmente su due fronti. Da un lato è rivolta a trovare cure atte a correggere il difetto di base (la proteina CFTR mal funzionante e il difetto del trasporto di ioni attraverso la membrana delle cellule epiteliali); dall'altro tende a mettere a punto strategie innovative per curare comunque le conseguenze del difetto di base (l'infezione e l'infiammazione polmonare, la maldigestione, la malnutrizione e le diverse complicanze che si sviluppano con l'età che avanza).

La ricerca ha un percorso complesso e articolato che procede per tappe successive. La cosiddetta ricerca di base studia i meccanismi con cui il difetto genetico innesca gli eventi patologici che conosciamo ma anche i meccanismi attraverso cui questi eventi si manifestano, evolvono e si complicano. Queste conoscenze sono indispensabili per poter individuare farmaci e strategie che permettano di intervenire sia sul difetto di base che sulle sue conseguenze. Le molecole potenzialmente curative che la ricerca di base va individuando passano, appena possibile, al vaglio degli esperimenti su modelli animali, anche questi indispensabili prima di passare alla verifica sull'uomo, dapprima sul sano (studi di fase 1) e poi sul malato (studi di fase 2 e 3). Questo percorso di ricerca, per ciascuna delle vie potenzialmente utili, è molto lungo e può durare parecchi anni, coinvolgendo molti ricercatori e investendo sensibili risorse economiche. Ma è questo il percorso che sta permettendo oggi di essere alla soglia di una svolta nelle cure.

Nel contempo, la ricerca di base e quella sui modelli animali, unita alla ricerca tecnologica, viene in soccorso agli sforzi di ottimizzazione delle terapie oggi in uso per renderle più efficaci e più tollerate dai malati (vedasi il campo degli antibiotici per aerosol).

Di fronte alla complessità e alla lunghezza di questi percorsi, le persone malate e i loro famigliari oscillano di solito tra l'attesa del miracolo e il timore che mai la ricerca possa trovare la soluzione per loro o che la possa trovare solo troppo tardi e sono poco propensi a considerare gli enormi progressi compiuti dalla ricerca nel corso di 70 anni, da quando la malattia fu per la prima volta identificata. Va detto che vi è oggi un enorme investimento di risorse umane ed economiche, in giro per il mondo ed anche in Italia, a sostegno di linee sempre più avanzate di ricerca e si annoverano oggi studi clinici già in fase molto avanzata che stanno sperimentando con successo alcuni prodotti di questa lunga fatica.

◆ *Come essere informati sui progressi nella ricerca?*

Certamente il primo contatto dovrebbe essere con il medico del centro di cura, che saprà indicare gli aspetti più importanti dei risultati della ricerca e spiegarne il significato con un linguaggio facilmente accessibile. Poi vi è internet, che è una enorme miniera di informazioni. Tuttavia il web richiede una certa attitudine critica, altrimenti può ingenerare confusione: le notizie sono spesso frammentate, talora contraddittorie, spesso di difficile comprensione. Può essere comunque una prima base di raccolta dati sulla quale discutere con il medico di fiducia. In internet si trovano parecchi forum nei quali i pazienti e loro famigliari si trasmettono notizie sugli avanzamenti di ricerca: cosa buona, ma anche qui, senza l'aiuto interpretativo di un esperto, c'è alto rischio di confusione.

Tra i vari siti, anche italiani, il sito della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica www.fibrosicisticaricerca.it: un sito che aggiorna in continuazione, con linguaggio semplice, sui "progressi di ricerca" e lo fa anche in una sua rubrica molto seguita di "Domande e Risposte".

Le linee di ricerca in FC

Anzitutto vi è la linea di ricerca rivolta a conoscere come funziona o non funziona la proteina CFTR codificata dal gene CFTR, con lo scopo principale di individuare molecole (potenziali farmaci) in grado di recuperare la funzione (il trasporto di cloro). Oggi sono in studio tre categorie di possibili farmaci: i “potenziatori”, che stimolano la funzione della proteina-canale debole, i “correttori”, che aiutano la proteina difettosa a maturare, i “compensatori”, che attivano proteine-canale per il cloro diverse dalla CFTR.

Di rilievo la ricerca genetica, rivolta a individuare nuove mutazioni del gene CFTR e a capirne il meccanismo di azione e il loro rapporto con le manifestazioni cliniche, mentre si fanno larga strada gli studi rivolti ad individuare i cosiddetti “geni modificatori”, che sono geni diversi dal CFTR e che possono condizionare in modo determinante, attenuandole o aggravandole, le manifestazioni della malattia e la sua evoluzione: questi geni possono aprire vie alternative per le cure.

Vi sono poi le linee rivolte a conoscere come funzionano i batteri più frequentemente responsabili di infezione respiratoria in FC, per trovare nuovi antibiotici o altre sostanze in grado di debellare questi batteri, specie quelli resistenti agli antibiotici, o di limitarne la virulenza.

Assieme a queste, si hanno le ricerche che tentano di capire come e perché bronchi e polmoni rispondono all’attacco batterico con un eccesso di infiammazione che, alla lunga, è causa della progressiva distruzione dell’apparato respiratorio.

Infine si hanno diverse linee di ricerca clinica che, da un lato, sperimenta sull’uomo i nuovi farmaci derivati dalla ricerca di base e dall’altro cerca vie di ottimizzazione delle strategie di cura attualmente applicate.

◆ *Quali studi sono in corso? Potrei partecipare anch’io?*

La prima fonte di informazione è sempre quella dei medici dei centri di cura, che potranno aggiornare sullo stato degli studi clinici (“trials”) in corso e suggerire eventualmente quali possono interessare ogni singola persona. Per una visione aggiornata e mondiale sui trial clinici in fibrosi cistica, sulla loro natura, la sede in cui si svolgono ed i contatti per informazioni, si può consultare il sito <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=cystic+fibrosis>.

In Europa si è organizzata negli ultimi anni una rete di centri qualificati che prendono parte a studi clinici multicentrici. Per poter partecipare a qualcuno di questi studi, conviene prendere contatto con il proprio centro di cura, ma alcune informazioni si possono trovare sul sito <http://www.ecfs.eu/ctn>. Questa rete include 30 centri appartenenti a 11 nazioni, che seguono complessivamente 13.500 pazienti: i centri FC italiani sono quelli di Firenze, Genova, Milano, Roma, Verona (dati aggiornati a settembre 2011).

◆ *Ma la ricerca farà in tempo a trovare qualcosa di utile per me?*

Abbiamo visto che parecchi sono i fronti della ricerca: per ciascuna età e per qualunque stadio clinico della malattia stanno uscendo risultati che consentono di perfezionare le strategie di cura. Se ci riferiamo alle cure del difetto di base (è pronto per entrare nella routine di cura per chi ha la mutazione G551D un farmaco potenziatore denominato VX-770) è evidente che queste avranno maggiore efficacia nel modificare il decorso naturale quanto più precocemente saranno applicate,

LA RICERCA



MA FARANNO
IN TEMPO
PER ME?!



ZUC

possibilmente prima che si siano instaurati danni irreversibili negli organi vitali, quali il polmone. E tuttavia, anche con danni avanzati, si può a ragione pensare che questi farmaci rallentino o migliorino il decorso della malattia.

Il campo dei nuovi antibiotici e dei farmaci antiinfiammatori sta offrendo opportunità nuove per controllare l'infezione polmonare e ridurre la dannosa infiammazione cronica.

Certamente i tempi della ricerca sono piuttosto lunghi, ma per alcuni farmaci potrebbero essere più brevi, soprattutto per quei farmaci, oggi intensamente in studio, che sono già stati sperimentati nell'uomo per altre patologie e che stanno mostrando applicazioni possibili per la FC.

◆ *Sento molto parlare di cellule staminali: saranno utili per la FC?*

Le ricerche sulle cellule staminali sono ancora agli inizi, anche se su di esse sono maturate molte attese. Le cellule staminali sono cellule primordiali immature “multipotenti”, conservano cioè la capacità di dare origine (differenziandosi) a specifiche cellule di vari tessuti: se immesse in determinato ambiente ed opportunamente stimolate possono differenziarsi in cellule mature adatte a riparare uno specifico organo.

Nel caso della FC l'organo da riparare sarebbe il polmone danneggiato: l'idea è che queste cellule staminali possano “diventare” cellule respiratorie e che possano avviare i processi riparativi nel polmone una volta indirizzate alle parti lese di questo organo.

Le staminali più indifferenziate e pluripotenti sono quelle embrionali, ma si possono ricavare staminali ancora con buona potenzialità da vari tessuti non embrionali, inclusi il cordone ombelicale e il midollo osseo. Alcuni studi sono orientati ad usare staminali del midollo osseo dello stesso paziente da trattare, dopo aver trasferito in esse in vitro il gene CFTR normale, affinché le cellule curative siano sane. Al momento, questi studi si fanno su modelli animali e pensiamo che la strada per passare all'uomo sia ancora un po' lunga.

◆ *A che punto siamo con la terapia genica?*

Subito dopo la scoperta del gene CFTR nel 1989, si provò a vedere se fosse possibile correggere le cellule con difetto del gene inserendo in esse una copia di gene CFTR normale: questa doveva essere la terapia genica. Gli esperimenti in vitro su singole cellule FC ottennero subito successo: quelle cellule riprendevano a funzionare normalmente. Si pensò che la strada per passare dagli esperimenti in vitro al malato dovesse essere facile e breve. In realtà numerosi studi “in vivo” fatti negli anni successivi non hanno dato l'esito sperato, per numerosi problemi: il tipo di “vettore” (trasportatore del gene, virus o particelle lipidiche), il complicato percorso per raggiungere i polmoni (la via aerosolica sembrava adeguata), la barriera di muco, la stabilità del gene una volta entrato nella cellula, il rigetto dell'ospite nei confronti del vettore, e parecchi altri. Il grosso dei ricercatori ne fu scoraggiato ed abbandonò questo campo di ricerca. Oggi rimangono alcuni gruppi di ricerca che hanno finalizzato i loro sforzi in questo campo: il più attivo e ben organizzato attraverso un consorzio di laboratori è in Gran Bretagna. Si stanno

studiando nuovi vettori, nuove modalità per superare gli ostacoli della somministrazione aerosolica e per dare stabilità al complesso DNA/vettore.

13. Il trapianto polmonare

Una storia

LA SPERANZA DIVENTA REALTÀ

Il primo ricordo di **Andrea** è quello di un bambino di 8 anni, con gli occhi azzurri, di una vivacità esplosiva, che passava il suo tempo saltando da un mobile all'altro nell'ambulatorio. Poi c'è l'adolescente, innamorato del calcio e molto poco della fisioterapia respiratoria. Ancora poi il diciottenne che ci presenta la sua ragazza, **Manuela**, un sorriso timido e sincero, che, da subito, diventa efficiente e talvolta severa terapeuta. L'età dei vent'anni si caratterizza per Andrea per un lento e progressivo declino del quadro respiratorio, intervallato da qualche lavoro saltuario, da un negozio di splendidi mobili etnici che non ha fortuna in una piccola città, dalla costante presenza di **Manuela**, che nel frattempo ha iniziato a lavorare in fabbrica e, in qualità di "compagna", non ha diritto a congedi quando il suo ragazzo deve ricoverarsi in ospedale, con frequenza crescente, e Andrea non vuole sposarsi perché, nel suo stato di salute, "cosa offrirebbe ad una moglie?".

L'ingresso in ossigeno-terapia ed in ventilo-terapia non invasiva sono accettati come ulteriori aggravii della quotidianità ma, in contemporanea, iniziamo il discorso sul trapianto bi-polmonare, che viene preso in considerazione con grande entusiasmo e con la certezza ("me lo sento dentro") che andrà tutto bene. Il periodo della lista di attesa, durata circa 18 mesi, viene vissuto con rinnovata intensità e volontà. **Manuela** appare un po' stanca in questa trottola fra lavoro, ospedale, centro trapianti, ma anche lei ha tanta fiducia e speranza nel futuro. E il futuro vuole che, proprio in occasione di un breve ricovero per rivalutazione al centro trapianti, arrivi il momento faticoso: **Manuela** mi chiama con voce emozionata: "Dottore, c'è l'organo per **Andrea**!... e siamo già qui!".

Il trapianto va bene, la vita ricomincia (**Andrea** dice che adesso ha due compleanni), **Andrea** e **Manuela** si sposano e **Andrea** inizia un nuovo lavoro, nel campo della ristorazione, faticoso ma non troppo. Adesso cominciano anche a valutare l'ipotesi di avere un figlio.

Cos'è, una favola? Sinceramente no: è la vera storia di **Andrea** e **Manuela**, che hanno combattuto con successo contro la FC.

13.1 Dati statistici

◆ Quante persone con la FC sono state trapiantate?

Il primo trapianto di polmone per FC è stato eseguito nel 1985. Da allora alcune migliaia di trapianti sono stati eseguiti in tutto il mondo. Negli USA, dal 1999 al 2008 sono stati eseguiti 10.333 trapianti di polmone, di cui il 18%, pari a 1.841, in pazienti con FC. Anche in altre malattie infatti si procede al trapianto: le più comuni sono la

malattia polmonare cronica ostruttiva (41% dei trapianti) e la fibrosi polmonare (28%), da non confondere con la fibrosi cistica! In Italia, dal 1991 al 2007 sono stati eseguiti 527 trapianti bi-polmonari, di cui 197 (30%) per fibrosi cistica. Purtroppo, a settembre 2011 non abbiamo dati nazionali aggregati più recenti. Il trapianto è possibile attualmente in 11 Centri italiani. Il numero di trapianti è in crescita, negli ultimi anni.

- Reyes KG, Mason P et al "Guidelines for donor lung selection: time for revision?". *Ann Thorac Surg* 2010; 89:1756-65.
 - Oggionni T, Vitulo P, Tinelli C, et al "The AIPO Italian Registry for Lung Transplantation: report from 1991-2007". *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2009; 24:32-39.

◆ *Qual è la durata della vita dopo il trapianto?*

C'è molta variabilità da soggetto a soggetto. I dati raccolti dal registro della Società Internazionale dei Trapianti di Cuore e di Polmoni (ISHLT), il più ampio e aggiornato al mondo, dicono che il successo nell'immediato post-trapianto per i pazienti con FC è quasi totale. Dopo un anno sono in vita l'80% dei trapiantati, dopo 5 anni il 55% circa e dopo 10 anni il 32% circa. Se si paragonano questi dati con la sopravvivenza dopo-trapianto per altre malattie, si può vedere che nella FC il beneficio è maggiore. I dati del Registro Italiano di Trapianto Polmonare confermano anche in Italia una miglior sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto per fibrosi cistica rispetto ad altre patologie. Dopo 10 anni dal trapianto sono in vita il 39% dei pazienti. Questi dati sono in costante miglioramento grazie al progresso delle tecniche chirurgiche, delle terapie e strategie immunosoppressive per il rigetto d'organo e del livello di specializzazione dei centri trapianto.

- Corris PA "Lung transplantation for cystic fibrosis". *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13:484-88.
 - Oggionni T, Vitulo P, Tinelli C, et al "The AIPO Italian Registry for Lung Transplantation: report from 1991-2007". *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2009; 24:32-39.

◆ *E la qualità di vita dopo il trapianto?*

Il trapianto polmonare rappresenta sicuramente per il paziente affetto da FC la possibilità di una vita "nuova", dopo una lunga storia di malattia gravata da un enorme carico di sintomi e di problemi di salute invalidanti, associati ad un altrettanto elevato carico terapeutico. Accanto alla possibilità di guadagnare anni di vita, anche se il periodo post intervento può essere difficile e caratterizzato da eventi critici, il trapianto polmonare offre sicuramente un miglioramento anche della qualità di vita. Gli studi indicano che la qualità di vita migliora già a breve distanza, circa sei mesi, dall'intervento e nella maggior parte dei casi il miglioramento rimane costante almeno per qualche anno.

Il miglioramento riguarda la prestazioni fisiche, il quadro emotivo e psicologico. Il paziente recupera progressivamente l'autonomia (possibilità di ripresa del ruolo in famiglia e nella società, ripresa della guida dell'auto, reinserimento nel lavoro, ecc.) e al tempo stesso si riducono i sintomi respiratori (la dispnea, la tosse, l'espettorazione) e l'affaticabilità.

Naturalmente non ci si può dimenticare della FC, che rimane presente per gli aspetti extra-polmonari; resta la necessità di frequenti controlli, di terapia antirigetto continua; di aderenza alle norme di comportamento e alle terapie necessarie per preservare la funzionalità dell'organo ricevuto.

- Ricotti S, Petrucci L, Dulio M, Copia M, Rodiagari A et al "Qualità di vita nei candidati e nei riceventi un trapianto polmonare: studio longitudinale". Eur Med Phys 2008; 4 (Suppl 1 N 3), 1-3.
- Vermuele KA, Van der bij W, Erasmus ME, TenVergert ET "Long term Health-related Quality of Life after lung transplantation: different predictors for different dimensions". J Hearth Lung Trans 2007; 2: 345-9.

13.2 Prendere la decisione

◆ *Qual è il momento migliore per il trapianto?*

Il momento in cui la progressione della patologia polmonare non è più controllabile, nonostante tutte le terapie a disposizione, ma prima che l'evoluzione dell'insufficienza respiratoria cronica si ripercuota con effetti sfavorevoli sull'intero organismo. Pur nella gravità della situazione, occorrerebbe arrivare al trapianto in condizioni generali ancora accettabili.

◆ *Come valutare la necessità del trapianto?*

Non esiste un parametro che da solo sia un indicatore della necessità del trapianto polmonare nella persona con FC, occorre valutare più fattori contemporaneamente: come funzionano i polmoni e come è evoluta la situazione polmonare nel tempo; qual è il quadro clinico generale, con particolare riguardo al cuore e ai reni; e quale il grado di compenso psicologico della persona, quali le risorse che i familiari, gli amici, l'ambiente circostante possono offrirgli.

In genere, a sollevare il problema sono i medici del centro FC, proponendo una serie di accertamenti per valutare la possibilità del trapianto; la valutazione coinvolge anche altre figure professionali al di fuori del Centro FC. Trattandosi di una decisione che richiede tempo, i medici tenderanno a parlarne con buon anticipo, per poi pianificare con calma le tappe successive. In questa fase il paziente può prepararsi psicologicamente a decidere (la decisione, qualunque sia, contiene in sé anche l'acquisire la consapevolezza che esiste un termine), può discuterne con i familiari ed eventualmente confrontarsi con chi ha già vissuto l'esperienza.

Tra gli altri problemi, bisognerà considerare anche la scarsità dei donatori e il fatto che i tempi di attesa possono essere estremamente lunghi e non sempre prevedibili.

◆ *E se rimandassimo il discorso a quando starò proprio male?*

Per le ragioni già dette, non è possibile pensare al trapianto in urgenza, senza che sia già stata fatta in precedenza una adeguata valutazione preliminare. Questo perché nella fase della valutazione viene avviata la stretta collaborazione necessaria fra il centro FC e il centro trapianti, con un approfondito studio del candidato al trapianto da entrambe le parti. È questa collaborazione che dà le maggiori probabilità di successo per il trapianto. Il paziente deve conoscere l'équipe del centro Trapianti e in alcuni casi può anche essere richiesto un ricovero di pochi giorni presso questo centro, anche per fare eventuali accertamenti supplementari (soprattutto nel caso di residenza del paziente distante dal centro). Compito del centro FC è proporre l'inserimento del paziente nella lista d'attesa del Centro Trapianti, fornendo tutti gli elementi che compongono la valutazione. Invece il giudizio definitivo sull'idoneità al trapianto (accettazione del paziente "in lista") è preso dal Centro Trapianti.

◆ ***Il trapianto è la soluzione di tutti i problemi? Tutti i malati di FC possono essere messi in lista per il trapianto?***

Non tutti i malati di FC necessitano di un trapianto. E il trapianto non può rappresentare “la soluzione” per tutti i pazienti con FC che ne hanno bisogno: da una parte va considerata la scarsità di donazioni rispetto alla domanda, con allungamento dei tempi di “attesa in lista”, con il rischio che alcuni dei candidati al trapianto non riescano ad averlo, dall'altra non va sottovalutata la complessità del trapianto in termini di complicanze sia a breve che a lungo termine, di cui parleremo.

La decisione per il trapianto comporta dunque un bilancio fra l'aspettativa di vita che si avrebbe senza trapianto, i tempi medi in lista d'attesa, l'attesa di vita dopo il trapianto. Alcuni esperti canadesi hanno messo a punto un documento informativo accessibile via internet (<http://decisionaid.ohri.ca/decaids.html>), che contiene delle statistiche che potrebbero aiutare in questa decisione, pur con i limiti delle previsioni statistiche, che sono attendibili sui grandi numeri, e meno utili nel singolo caso.

◆ ***Come si decide a chi assegnare i polmoni?***

I criteri di assegnazione sono definiti di comune accordo tra i chirurghi dei centri trapianti e gli operatori delle équipes implicate nel trapianto; sono continuamente aggiornati sulla base delle evidenze scientifiche che si raccolgono. Questi criteri prendono in esame il gruppo sanguigno (deve esserci compatibilità di gruppo tra donatore e ricevente), la disponibilità di uno o due polmoni (esistono patologie polmonari per cui è indicato il trapianto di un solo polmone, ma non è il caso della FC), le dimensioni del torace del donatore e del ricevente, il rapporto tra l'età del donatore e quella del ricevente, il tempo di attesa in lista ed infine, ma non di minore importanza, l'urgenza dettata dalla gravità delle condizioni cliniche del paziente in attesa. Sulla base di tutto questo viene attribuito a ciascun paziente un punteggio che tiene conto del rischio di morte in lista d'attesa e della possibilità di sopravvivenza post trapianto: questa modalità è oggi accettata anche negli USA, dove in precedenza prevaleva il criterio dell'ordine cronologico di inserimento in lista. In Italia, ogni Centro ha una propria lista di attesa, e un paziente può essere iscritto nella lista di un solo centro. I vari Centri trapianto sono inseriti in organizzazioni sovraregionali: le principali sono NordItalia Transplant (NITp), Associazione Interregionale Trapianti(AIRT), Organizzazione Centro Sud Trapianti (OCST). La gestione delle liste di attesa, la segnalazione dei potenziali donatori, l'assegnazione degli organi è affidata al centro di coordinamento dell'organizzazione d'appartenenza oppure ad un centro di coordinamento che ha copertura regionale. L'uniformità nelle procedure e trasparenza dei criteri rende impossibili forme di discriminazione.

- Oggioni T, Vitulo P, Tinelli C, et al “The AIPO Italian Registry for Lung Transplantation: report from 1991-2007”. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2009; 24:32-39.
- Egan TM, Murray S, Bustami RT “Development of the New Lung Allocation System in the United States”. American J Transplant 2006; 6: 1212-27.
- Reyes KG, Mason P et al “Guidelines for donor lung selection: time for revision?” Ann Thorac Surg 2010; 89:1756-65.
- www.fibrosicisticaricerca.it/Progressi di Ricerca//Linee-guida-per-la-selezione-dei-polmoni-destinati-al-trapianto-e-tempo-di-cambiarle -08/06/2010.

◆ ***Quanto si deve aspettare per il trapianto?***

Non è possibile prevedere quando saranno disponibili i polmoni idonei per il candidato al trapianto; l'attesa in lista può durare da pochi giorni a diversi mesi. Secondo i dati italiani il tempo medio di attesa in lista nel periodo 1991-2007 è stato di circa 10 mesi. Questi tempi purtroppo si stanno allungando: si è passati dai 7 mesi e mezzo del 2000 ai 13 mesi e mezzo circa del 2007. Questo è dovuto soprattutto a un insufficiente numero di donazioni. Per questo motivo è bene non attendere troppo, come detto, per l'inserimento nella lista. Dal momento dell'iscrizione in lista il candidato deve essere rintracciabile in ogni momento del giorno e della notte, per l'eventuale chiamata. Oggi si stanno sviluppando tecniche che consentono di incrementare il numero di polmoni disponibili per il trapianto. C'è ad esempio una modalità di "ricondizionamento", cioè di ottimizzazione, dei polmoni di donatori finora ritenuti non adatti (per traumi, per edema, per distanza eccessiva dal momento dell'arresto cardiaco, ed altro): gli organi vengono tenuti in un contenitore di liquido che li depura e li rivitalizza. Sta prendendo piede anche l'utilizzo di polmoni da donatore "a cuore battente" con elettroencefalogramma piatto (morte cerebrale).

◆ ***A quale Centro Trapianti rivolgersi?***

Generalmente il centro FC fa riferimento a un Centro Trapianti (talora anche due o tre) con cui ha consuetudine di buona collaborazione. Sarà quindi il centro FC di riferimento a suggerire al paziente il Centro Trapianti più opportuno, anche per ragioni di vicinanza geografica.

◆ ***Posso rivolgermi ad un Centro Trapianti all'estero?***

Secondo l'attuale legislazione italiana non ci si può rivolgere a un Centro Trapianti all'estero con spese a carico del Servizio Sanitario Nazionale, salvo la condizione in cui quel tipo di trapianto non sia fattibile in un centro italiano, con certificazione rilasciata da un Centro Trapianti. In ogni caso è possibile farlo fuori d'Italia pagando personalmente tutti i costi legati all'operazione, alla degenza, e alla riabilitazione post-operatoria. In alcuni Paesi vengono posti dei limiti al numero di trapianti che possono essere eseguiti a pazienti stranieri.

◆ ***Si può trapiantare un solo polmone?***

No. In caso di FC è indicato sempre il trapianto di entrambi i polmoni (bi-polmonare); se venisse lasciato in sede uno dei due polmoni malati potrebbe infettare il nuovo polmone trapiantato. Inoltre, considerando la casistica dei trapianti in Italia dal 1991 al 2007, la sopravvivenza è significativamente migliore per i trapianti di doppio polmone rispetto ai trapianti di polmone singolo, anche per patologie diverse da FC.

- Oggioni T, Vitulo P, Tinelli C, et al "The AIPO Italian Registry for Lung Transplantation: report from 1991-2007". Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2009; 24:32-39.

◆ *Se il trapianto dovesse andare male, o ci fossero complicazioni, si potrebbe essere trapiantati una seconda volta?*

È possibile effettuare per la seconda volta un trapianto polmonare, ma vi si ricorre piuttosto raramente. L'indicazione al secondo trapianto è rappresentata principalmente dalla bronchiolite obliterante (vedi pag. 99-100).

◆ *Ho sentito parlare di un malato a cui è stato negato il trapianto. Perché ciò è possibile?*

Esistono delle controindicazioni al trapianto, cioè vi sono condizioni che rendono in partenza il paziente inadatto al trapianto. Alcune controindicazioni sono assolute (valide in tutti i casi e in tutte le circostanze), altre relative (aumentano il rischio di insuccesso del trapianto, e sono da valutare caso per caso).

Sono **controindicazioni assolute**:

- tumori maligni diagnosticati nei 2 anni precedenti;
- disfunzioni avanzate e non trattabili di un organo diverso dal polmone, come fegato e reni (in alcuni casi può essere valutato un trapianto d'organi combinato);
- infezioni croniche extrapolmonari, come le infezioni virali da epatite B in fase attiva, epatite C, HIV;
- gravi deformazioni della gabbia toracica;
- dipendenza da sostanze varie, come alcol, tabacco o stupefacenti, in atto o occorsa negli ultimi 6 mesi;
- disturbi psichiatrici non trattabili o disturbi psicologici importanti, tali da impedire la cooperazione con i medici e determinare un'insufficiente adesione alle terapie;
- documentata incapacità di aderire alle cure mediche e ai controlli;
- assenza di reale e affidabile supporto sociale e familiare.

Sono **controindicazioni relative**:

- età superiore a 50 anni;
- instabilità delle condizioni cliniche;
- instabilità psicologica;
- stato funzionale fisico molto compromesso con scarse potenzialità riabilitative;
- eccessiva magrezza o forte obesità;
- osteoporosi grave con sintomi;
- insufficienza renale.

C'è **incertezza** sul considerare controindicazioni relative le seguenti situazioni

- presenza di infezione respiratoria cronica sostenuta da *Burkholderia cepacia*, perché questo batterio è spesso resistente agli antibiotici e può determinare un quadro di diffusione generalizzata dell'infezione (sepsi);
- ventilazione meccanica invasiva attuata in rianimazione con sedazione ed intubazione del paziente; precocemente infatti nei pazienti intubati e ventilati si manifestano danni d'organo;
- paziente in condizioni cliniche estremamente gravi, in cui non vi sia stata prima nessuna procedura di preparazione (trapianto in urgenza).

◆ *Quanto dura l'intervento di trapianto polmonare? Si può morire durante l'intervento?*

L'intervento di trapianto di entrambi i polmoni, escludendo tutte le procedure di preparazione (anestesiologiche, ecc.), ha una durata media di 6-8 ore. Dopo il trapianto è previsto il ricovero in terapia intensiva per un controllo stretto delle funzioni vitali e delle condizioni cliniche generali, un supporto terapeutico costante e un isolamento adeguato.

Così come non è possibile stabilire in precedenza e con esattezza la durata dell'intervento, allo stesso modo è difficile quantificare il rischio intra-operatorio, ovviamente presente, trattandosi di un intervento di chirurgia maggiore e legato soprattutto alle complicanze emorragiche e alla possibile non riattivazione del circolo sanguigno nel polmone trapiantato; bisogna però dire che oggi il rischio di decesso intra-operatorio è diventato evento del tutto eccezionale. Sarà compito del chirurgo valutare caso per caso, considerando la condizione clinica del ricevente al momento dell'intervento e la presenza di altre patologie (ad esempio il diabete) e informare i pazienti dei diversi rischi.

13.3 Il programma durante l'attesa del trapianto

Una storia

RINASCERE

Vincenzo, una vita complicata fin dal principio, quando, dopo la nascita, non viene riconosciuto dai genitori e reso adottabile. Mentre la procedura di adozione segue il suo lungo percorso, resta in affido a una comunità di religiose, dove una suora con più esperienza di tanti sanitari nota che questo bimbo non cresce, ha le feci con l'olio, per cui lo porta in un grande ospedale dove riceve la diagnosi di FC. Insieme con la diagnosi, Vincenzo riceve finalmente una buona notizia: una famiglia desiderosa di adottarlo, nonostante la malattia.

L'infanzia passa senza grandi problemi, ma già durante l'adolescenza Vincenzo non è un modello di aderenza al programma terapeutico, ed i suoi genitori sono remissivi nell'esortarlo a curarsi. L'esordio dell'età adulta è più difficile: avere 18 anni sembra esortare il giovane a provare di tutto, senza limiti e senza remore. Le prime sigarette ("cosa vuole che mi facciano in un mondo così inquinato, e poi non aspiro il fumo e poi smetto quando voglio!") sono seguite da un notevole calo della funzionalità respiratoria. Nel tempo Vincenzo progressivamente non si presenta ai controlli, non risponde alle e-mail, non vuole venire al telefono e stacca il cellulare se riconosce il numero. Passano i mesi, e si rende irraggiungibile. I genitori sono dispiaciuti, ma, alla fine, "la vita è la sua". Un giorno di inverno, dopo quasi 2 anni di assenza, arriva la telefonata dei genitori di Vincenzo: ha febbre da alcuni giorni, tosse continua, le labbra viola! Viene in ospedale, è molto impaurito e preoccupato. Le terapie farmacologica, fisioterapica, psicologica funzionano e il recupero dalla fase acuta c'è ma si arresta ad un livello mediocre: funzione respiratoria ed ossigenazione sono assolutamente scadute.

Inoltre, nel corso della giornata, Vincenzo appare spesso svagato, assente, “lento” nelle risposte. Un esame delle urine ci consegna una risposta sgradevole: positivo per oppioidi, anche ora che è in ospedale! Cerchiamo di dargli una possibilità chiedendogli se fa uso di sostanze stupefacenti, ma lui nega. Mostrargli l'esame positivo e una grande delusione da parte nostra, nel senso di un rapporto di fiducia incrinato, lo sbloccano: piange e maledice se stesso e la sua vita disordinata.

Nei giorni successivi, tutti insieme, i membri della équipe terapeutica e Vincenzo,, cerchiamo di sviscerare il problema della tossicodipendenza e di interfacciarlo col problema FC. Vincenzo accetta un passaggio per il SerT, ma le rigide regole di quel servizio contrastano con la sua natura insofferente e dopo un po' smette di andarci. La psicologa però testardamente lo supporta, riesce a svolgere in modo egregio il percorso di allontanamento dalle droghe e di motivazione al futuro. In un nuovo incontro analizziamo di nuovo tutte le situazioni, in particolare l'andamento della malattia respiratoria. Viene avanzata l'ipotesi del trapianto. Condizione indispensabile per questa strada nuova e impegnativa sarà l'astensione totale da sostanze d'abuso ed un'adeguata volontà di curarsi. Egli aderisce con entusiasmo e dice che ci dimostrerà che può diventare un “paziente modello”. Stavolta Vincenzo mantiene l'impegno: diventa puntuale ai controlli, si cura con regolarità a casa, tant'è vero che raramente riacutizza; i controlli per gli stupefacenti (ci fornisce il campione di urine “caldo caldo” direttamente in reparto) sono negativi, recupera in un anno circa 12 kg di peso. Alla luce di tutto ciò, mantenendo i criteri di funzionalità e di ossimetria all'interno delle indicazioni al trapianto, Vincenzo viene proposto per questa procedura. Ora è in lista di attesa e, a suo dire, “in gestazione, in attesa di tornare a nascere”

◆ **Ci si può preparare in qualche modo al trapianto?**

Arrivare al trapianto nelle migliori condizioni cliniche possibili è fondamentale per la buona riuscita dell'intervento e per il recupero post-operatorio. Per potenziare le capacità del candidato, saranno utili:

- uno stretto controllo delle condizioni cliniche;
- un controllo ottimale dell'infezione cronica;
- il supporto psicologico e familiare per contenere ansie e paure e per affrontare al meglio il momento della chiamata, fonte di grande emozione;
- il mantenimento o l'aumento del peso corporeo con diete individualizzate ed eventualmente con supplemento di nutrizione artificiale;
- la cura dell'allenamento allo sforzo e del potenziamento muscolare.

◆ **Quali esami dovrò fare?**

Dal punto di vista respiratorio:

- un'accurata storia (“anamnesi”) con particolare riguardo alla rapidità della progressione, a numero, frequenza e gravità delle riacutizzazioni respiratorie, al tipo di germe in causa e risposta alla terapia antibiotica;
- esami di funzionalità respiratoria;
- valutazione degli scambi gassosi polmonari (livello di ossigeno e anidride carboni-

IL TRAPIANTO

HO DUE POLMONI
NUOVI E MI
SENTO BENE...



- ca nel sangue, presenza di insufficienza respiratoria ipossiémica e/o ipercapnica);
- esami radiografici (TAC in particolare) per valutare il danno anatomico bronco-polmonare, le eventuali altre complicanze respiratorie (pneumotoraci ricorrenti, emottisi gravi o ricorrenti); anche l'analisi radiologica dei seni paranasali è importante per valutare e bonificare eventuali sorgenti di infezioni.

Dal punto di vista degli altri organi:

- valutazione della funzione dell'apparato cardiocircolatorio: elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma, cateterismo cardiaco destro; quest'ultimo è forse l'unica indagine "invasiva" che richiede la degenza in ospedale di alcune ore. Serve per valutare con precisione la circolazione tra cuore e polmoni e individuare una eventuale ipertensione polmonare, cioè una condizione in cui la pressione all'interno delle arterie polmonari è aumentata (per effetto della gravità della malattia polmonare), e il possibile stato di affaticamento del cuore ("cuore polmonare"). Il cateterismo si esegue attraverso una puntura nella regione inguinale per inserire un catetere che dai vasi femorali viene fatto procedere sino al cuore ed ai vasi polmonari;
- esami di laboratorio per valutare altri organi quali il fegato e il rene, e alcune condizioni come il diabete, lo stato infiammatorio, lo stato di nutrizione, lo stato immunitario, lo stato del paziente nei confronti di alcuni tipi di infezioni, virali in particolare;
- una densitometria ossea (MOC) per conoscere il rischio di osteoporosi e quindi di fratture; uno studio radiologico della dentatura, per curare eventuali focolai infettivi.

◆ *E lo stato psicologico?*

È importante conoscere la personalità del malato e il suo stato psicologico. È necessario conoscere la disponibilità del supporto familiare e sociale, indispensabili per affrontare un programma molto impegnativo, sia prima che dopo il trapianto. Lo psicologo non si limiterà a conoscere e valutare, ma offrirà un importante supporto al malato, per prendere una decisione con autonomia e consapevolezza.

13.4 Il dopo-trapianto: il programma, i controlli, le cure

◆ *Cosa succede al corpo dopo il trapianto?*

Per prima cosa il corpo deve abituarsi a respirare con i nuovi organi, sfruttandone al meglio le potenzialità: i polmoni trapiantati mancano delle connessioni nervose che avevano nel donatore e pertanto si devono costruire nuovi meccanismi di regolazione della loro dinamica funzionale. Bisogna anche superare lo stress legato all'intervento chirurgico e recuperare la forza e l'abilità motoria, spesso limitate dal precedente lungo periodo di insufficienza respiratoria. Per questo è necessario un programma integrato di riabilitazione, che comprenda indicazioni fisioterapiche e nutrizionali.

Un altro aspetto importante è quello relativo al sistema immunitario, che riconosce come estraneo l'organo trapiantato e tende a "rigettarlo".

◆ *Dopo il trapianto si guarisce della FC?*

No, con il trapianto vengono sostituiti i due polmoni malati. Il resto delle vie respiratorie (trachea, prima parte delle diramazioni bronchiali, fosse nasali, seni paranasali) e degli altri organi colpiti dalla FC rimane quello proprio dell'individuo e quindi rimane con la malattia FC.

Il fatto che le alte vie respiratorie (in particolare i seni paranasali) mantengano le caratteristiche della malattia FC (quindi con secrezione di muco denso e facile serbatoio di germi) rappresenta una fonte potenziale di infezione anche per i nuovi polmoni. Certo è che il polmone trapiantato non rappresenta più un habitat "quasi perfetto" per i germi patogeni e può quindi eliminarli, però l'eliminazione può essere rallentata dal fatto che il sistema immunologico è "frenato" dalla terapia immunosoppressiva.

Della malattia FC rimangono anche gli altri eventuali problemi non polmonari: insufficienza pancreatica, tendenza all'ostruzione intestinale, malattie del fegato, eventuale rischio di pancreatiti per i soggetti con pancreas funzionante; e restano invariate le ripercussioni della FC a livello riproduttivo nel maschio. Il diabete e l'osteoporosi, già favoriti dalla FC, continuano a essere "un problema", anzi tendono a peggiorare o anche a comparire se non c'erano prima.

Ma certo è che la risoluzione dell'insufficienza respiratoria e dello stato di infezione cronica, che determinavano nelle fase avanzate della malattia polmonare una situazione di "consumo" continuo delle riserve dell'organismo, favorisce una rapida ripresa delle condizioni generali, con ricupero anche di un migliore stato nutrizionale e della prestazioni fisiche.

◆ *Che cosa è il rigetto?*

Il sistema immunitario è programmato per riconoscere tutto ciò che il nostro organismo identifica come "estraneo" e combatterlo con vari meccanismi: attivazione di cellule deputate all'immunità, produzione di anticorpi, liberazione di sostanze infiammatorie, ecc. I polmoni trapiantati vengono riconosciuti subito come "non propri" dal sistema immunitario, che organizza quindi un tentativo di eliminazione (= rigetto). È necessaria per questo la cosiddetta terapia "immunosoppressiva" che consente di mettere a tacere, almeno in parte, il sistema immunitario, per evitare il rigetto. Nonostante la terapia immunosoppressiva, il rigetto può manifestarsi, prima o poi, sia in forma "acuta" sia in forma "cronica".

Nella forma acuta si può avere febbre, dispnea, diminuzione rapida della funzione respiratoria. Episodi acuti si possono avere soprattutto nel primo anno dal trapianto; sono abbastanza comuni e non devono creare eccessivo allarme, perché generalmente sono controllabili con adeguata terapia (cortisone dapprima endovena ad alte dosi e poi per via orale, a dose superiore a quella assunta in precedenza in fase di stabilità; altri immunosoppressori). Si possono diagnosticare episodi di rigetto quando sono allo stato iniziale e non danno ancora sintomi attraverso una biopsia del tessuto polmonare (eseguita con fibrobroncoscopia): per questo periodicamente il trapiantato viene sottoposto a questa indagine. Con il tempo, il ripetersi di episodi di rigetto può portare ad una situazione di rigetto cronico, che peraltro può

verificarsi anche senza precedenti di rigetto acuto. Il rigetto cronico viene chiamato anche “bronchiolite obliterante”: i bronchi più piccoli (“bronchioli”) si “obliterano”, cioè tendono a chiudersi e intorno a loro si sviluppa un processo di fibrosi. Questo può determinare una perdita progressiva della funzione respiratoria del polmone. La bronchiolite obliterante si cura modificando la terapia immunosoppressiva (parecchi nuovi immunosoppressori stanno venendo alla luce) fino a trovare il regime farmacologico in grado di mantenere stabile la funzione polmonare.

◆ *Altre complicanze dopo il trapianto?*

Alcuni pazienti trapiantati hanno un decorso estremamente favorevole, con rapido recupero (entro i 30 giorni); per altri la fase dopo il trapianto può presentare vari inconvenienti. Tra questi, le complicanze emorragiche, problemi a livello dei punti di “giuntura” che il chirurgo ha dovuto creare tra nuovo organo e vecchi bronchi (“anastomosi tracheo-bronchiali”), incompleta espansione del nuovo polmone. Potrebbero anche presentarsi intolleranza o effetti secondari dei farmaci impiegati. Ci possono essere infezioni di vario tipo (vedi oltre). Ma è inutile “fasciarsi la testa”: anche se tutto può succedere, nella maggior parte dei casi si ha un rapido recupero con ritorno a casa in tempi insperati. Molte complicanze anche impegnative possono comunque essere superate dopo un adeguato trattamento.

◆ *Gli immunosoppressori si devono prendere per tutta la vita?*

Sì. Il rischio di rigetto persiste per tutta la vita, pertanto anche i farmaci immunosoppressori andranno assunti regolarmente e senza interruzioni. Il regime immunosoppressivo all’inizio è più aggressivo, con dosi elevate; in seguito se tutto va bene viene ridotto fino ai livelli minimi necessari per garantire comunque l’inibizione del sistema immunitario. Per alcuni farmaci immunosoppressori (ciclosporina in particolare) viene fatto periodicamente il monitoraggio dei livelli nel sangue, onde mantenerne il dosaggio entro i limiti di tolleranza e di efficacia terapeutica.

◆ *Che rischi ci sono nel prendere i farmaci immunosoppressori*

Come dice la parola stessa, il problema è la depressione del sistema immunitario, che espone a un aumentato rischio di infezioni da virus (in particolare citomegavirus), batteri (compresi gli stessi che erano in gioco prima del trapianto), parassiti, funghi (in particolare *Aspergillus fumigatus*). Per questo, è importante comunicare ogni variazione dello stato di salute al centro di cura ed imparare a riconoscere precocemente i sintomi di “allarme” di una infezione (febbre, brividi, tosse, espettorato, mancanza di respiro, malessere generale con dolori muscolari o articolari; altri sintomi di infezione possono essere vomito, diarrea, disturbi nell’urinare, lesioni della cute).

Altri rischi legati a questi farmaci sono l’incremento del livello dei grassi nel sangue, della pressione arteriosa e l’eventuale tossicità sui reni, la cui funzione deve pertanto essere valutata periodicamente. L’assunzione cronica di cortisone usato come farmaco antirigetto può comportare osteoporosi e peggiorare il metabolismo degli zuccheri, con possibile comparsa o aggravamento del diabete, e favorire l’indebolimento della massa muscolare.

Per contrastare questi rischi gli schemi di terapia antirigetto sono in continua evoluzione, con risultati sempre migliori in termini di tollerabilità e di protezione dal rigetto.

◆ *Si deve fare la fisioterapia?*

Potrà essere necessaria temporaneamente l'esecuzione di fisioterapia per il drenaggio delle secrezioni. Sarà comunque necessario un programma di riabilitazione respiratoria che inizia nell'immediato post intervento per aiutare i muscoli e le ossa che compongono la gabbia toracica a riprendere armonicamente la loro funzione e che prosegue anche dopo la dimissione per sfruttare appieno le potenzialità dei nuovi polmoni e per recuperare o migliorare la capacità di esercizio fisico e di tolleranza allo sforzo.

◆ *Si deve fare l'aerosol?*

La necessità di terapia aerosolica dipenderà dal singolo caso, perché la somministrazione di farmaci antibatterici per via aerosolica può rappresentare anche nel post trapianto una valida arma per il controllo di eventuali infezioni respiratorie. Ma raramente l'aerosolterapia rappresenta una costante quotidiana, come era prima del trapianto. Qualora sia necessaria, va ovviamente curata l'igiene dei dispositivi al fine di ridurre eventuali contaminazioni batteriche e/o fungine.

◆ *Potrò mangiare tutto?*

Sì, attraverso una alimentazione sana, ricca di frutta e verdura, finalizzata a riacquistare una condizione fisica e uno stato nutrizionale ottimale, ma anche a favorire regolarità del transito intestinale (ricordare che permane una propensione alle ostruzioni intestinali).

Attenzioni da incoraggiare: limitare il consumo di dolci e zuccheri semplici a rapido assorbimento (perché assumendo cortisone le glicemie tendono già ad innalzarsi), bere almeno due litri di acqua al giorno, limitare la supplementazione salina solo alle situazioni di attività fisica sostenuta o di caldo intenso. Data la condizione di immunodepressione, particolare attenzione va posta al lavaggio di frutta e verdura, al consumo di carni e pesci crudi. Altre indicazioni potranno essere date al singolo in base a problemi particolari (diabete, osteoporosi, patologia epatica).

Per quanto tempo si deve portare la mascherina protettiva?

Sicuramente i primi due anni dopo il trapianto sono maggiormente a rischio per lo sviluppo di infezioni ma il rischio infettivo persiste anche dopo tale periodo e non è possibile quantificarlo. Si consiglia di continuare a indossare la mascherina ogni qual volta ci si presenti in ospedale oppure in occasione di frequentazione di luoghi affollati (specie nel periodo di patologie epidemiche, come l'influenza).

Ogni quanto tempo gli esami del sangue?

Vengono eseguiti periodicamente:

- esame emocromocitometrico ("emocromo"), per evidenziare un eventuale calo di globuli rossi, bianchi o piastrine che alcuni farmaci possono provocare;
- test per lo stato di funzionalità degli organi (fegato e rene in particolare)
- esami per il controllo di eventuali infezioni;

- misura della concentrazione dei farmaci immunosoppressori nel sangue (né troppo bassa né troppo alta);

Il controllo è settimanale all'inizio, poi ogni 15 giorni, infine, in condizioni di stabilità clinica, mensile. Gli esami del sangue saranno comunque eseguiti in caso di necessità per problemi clinici del paziente.

◆ ***Posso ricominciare a fare sport?***

Una volta recuperato lo stato generale di salute e terminato il programma di ri-Allenamento graduale allo sforzo, se le condizioni cliniche lo consentono e non ci sono controindicazioni, non solo lo sport è permesso, ma fortemente consigliato, in accordo con il team di cura.

◆ ***Posso andare in luoghi pubblici?***

Dopo un certo tempo dall'intervento si possono frequentare luoghi pubblici. In generale si consiglia di limitare la presenza prolungata in ambienti piccoli e affollati (centri commerciali, ascensori pubblici) e in concomitanza di patologie stagionali (influenza). Se non fosse possibile evitare queste circostanze, è preferibile indossare la mascherina ed evitare possibili contatti con persone potenzialmente infettanti (con febbre, tosse, ecc.) e non trascurare mai una attenta igiene delle mani.

◆ ***Posso riprendere l'attività sessuale dopo un trapianto?***

La ripresa dell'attività sessuale sarà possibile in maniera graduale, non prima di 4-6 settimane dall'intervento, e con alcune attenzioni: se non si hanno partner regolari occorre utilizzare il profilattico per evitare il rischio di infezioni sessualmente trasmesse, da Candida, Herpes, virus epatitici, HIV, e altri patogeni.

◆ ***È possibile la gravidanza per una donna affetta da FC sottoposta a trapianto polmonare?***

L'esperienza di gravidanze in donne sottoposte a trapianto di polmone è limitata e, pur essendo possibile, deve essere considerata "a rischio", sia per la madre che per il feto.

Non è noto se ci sia un tempo ottimale dal trapianto per prendere in considerazione una gravidanza: esistono indicazioni generali basate per lo più sull'esperienza del trapianto renale e generalmente si ritiene che debbano essere trascorsi almeno due anni dal trapianto.

In ogni caso è bene una adeguata programmazione, per valutare eventuali controindicazioni, possibili rischi, eventuale indicazione e possibilità di modificare la terapia necessaria nel post trapianto per scongiurare ripercussioni sulla salute della madre e del bambino.

Controindicazioni assolute sono la presenza di rigetto in fase acuta o l'infezione da virus citomegalico. Inoltre, alcune complicanze del post trapianto, quali l'ipertensione arteriosa, il diabete, l'insufficienza renale, possono avere ripercussioni negative sulla gravidanza ed essere a loro volta influenzate negativamente dalla gravidanza. Fondamentale risulta poi la valutazione della terapia assunta

dalla aspirante mamma e l'eventuale possibilità di modificarla in previsione di una gravidanza.

◆ ***I farmaci antirigetto danneggiano gli spermatozoi?***

Molti dei farmaci immunosoppressori possono interferire con la formazione degli spermatozoi (“spermatogenesi”) in modo più o meno marcato, a volte anche in maniera irreversibile. Non è possibile prevedere con certezza questo evento, che dipende dai singoli farmaci.

◆ ***Congelare gli spermatozoi prima del trapianto?***

Sì, può essere un'opportunità da prendere in considerazione nel caso in cui si pensi ad un figlio dopo il trapianto. Gli spermatozoi vengono sottoposti a “crio-conservazione”, che permette una lunga durata e la possibilità di scongelamento quando fosse in programma la gravidanza. C'è da dire che non sempre gli spermatozoi crio-conservati conservano la stessa vitalità e capacità fertilizzante di quelli non congelati. Questo limite si può superare con la metodica di procreazione assistita detta ICSI cioè la microiniezione intra-citoplasmatica dello spermatozoo (tecnica che prevede l'inserimento diretto dello spermatozoo all'interno della cellula uovo). Per i pazienti affetti da FC c'è un problema particolare: non essendo gli spermatozoi presenti nel liquido seminale, è necessario prelevarli attraverso tecniche di microaspirazione dall'epididimo (MESA) o recuperarli da frammenti di tessuto testicolare ottenuti mediante agoaspirato testicolare (TESA) o biopsia testicolare (TESE) (vedere anche pag. 59).

14. Sulle decisioni importanti

(Capitolo curato da Giacomo Del Vecchio)

◆ ***Se fossi in gravissime condizioni, posso decidere di interrompere le cure?***

È una domanda grave che nasconde pensieri difficili e richiede risposte altrettanto gravi. In qualsiasi momento una persona in grado di scegliere liberamente può decidere di sospendere le cure. Nessuno si può opporre a questa scelta perché nessuno può essere curato senza che lo voglia, tant'è che sono assai pochi i casi in cui una persona è sottoposta a cure senza la sua volontà. Questa autonomia della persona che sceglie quello che ritiene opportuno per sé non solo in salute ma anche in malattia si è affermata in pieno con la modernità ed è tutelata dalla legge e dal codice di deontologia medica.

Bisogna però essere chiari su cosa si intende per “gravissime condizioni” e per “cure”. In alcune gravi condizioni acute in cui si gioca il tutto per tutto, abbandonare le cure può essere un azzardo sconsigliabile. Se invece la storia naturale della malattia è giunta al termine e la prognosi è infausta a brevissimo tempo, ogni cura potrebbe essere un accanimento inutile che può arrecare solo ulteriori sofferenze. In questo caso interrompere le cure può essere lecito senza però rinunciare a somministrare cure palliative che servono ad eliminare dolore e altri fastidi.

◆ *Il Testamento biologico è valido?*

Si sta discutendo come attribuire valore giuridico alle volontà della persona, note come “testamento biologico”, in merito alla conduzione delle cure in caso di eventuale futura malattia che comportasse compromissione o perdita di funzionalità mentale. In ogni caso le volontà del malato impegnano moralmente il curante che ne deve tener conto nel proporre una terapia. Per esprimere la propria volontà una persona, sana o malata, deve essere ben informata e questa volontà deve essere libera (non condizionata da nulla e nessuno), chiara (senza dubbi), chiaramente espressa (senza ambiguità), ben documentata o testimoniata fedelmente e, se del caso, riconfermata.

Il testamento biologico è rilasciato “ora per allora” ossia a distanza di tempo da un evento futuribile. A parte che non si può decidere anticipatamente su tutto, questo è un limite: ogni scelta deve/dovrebbe essere contestuale ai fatti. Non tutti sono sempre determinati nelle scelte e all’ultimo momento si può cambiare opinione. Lo stato di salute o di malattia potrebbe influenzare le scelte in merito a possibili vantaggi/svantaggi in maniera diversa in modo che quello auspicabile da sani potrebbe non corrispondere a quanto auspicato in condizione di malattia.

◆ *Se non fossi cosciente chi decide per me?*

In tante occasioni della vita non siamo nella possibilità di decidere né possiamo sapere e decidere chi possa decidere per noi. Questa limitazione è sempre angosciata ma lo è ancor di più quando riguarda le scelte che concernono la vita di ognuno e particolarissimamente la sua fine perché è questo aspetto che sta a cuore a tutti. In questi casi non è sempre nemmeno possibile pensare che siano le persone a noi più care a dover decidere. Del resto nemmeno noi, che molte volte decidiamo per altri, siamo sempre nella condizione di poter decidere in modo oggettivo per i nostri cari. Nell’incoscienza siamo affidati agli altri. Per fortuna, a volte bisogna pur dirlo, spesso chi decide è il dottore che, se mi trovo in condizioni di urgenza e di incoscienza, ha l’obbligo di soccorrermi e di tutelarli, così come se fossi disabile ha l’obbligo di preoccuparsi della qualità e dignità della mia vita. Se fossi cronicamente incosciente e interdetto dovrei avere un legale rappresentante che decida per me. Però il dottore deve interloquire in merito a cosa decidere, rispetto a cosa, per quali obiettivi e con quali mezzi senza temere di rivolgersi al giudice per procedere con le cure indispensabili.

◆ *Trapianto: mi avranno detto tutta la verità? Come posso decidere in autonomia?*

Perché pensare che non mi abbiano detto tutta la verità? Se penso questo vuol dire che non ho costruito nessuna alleanza terapeutica con chi mi ha curato in tutti questi anni! Se penso che i dottori non sono mossi da spirito di beneficio verso di me anch’io ho colpe: non mi sono mai informato per tempo e ho sbagliato a sceglierli come curanti.

Ma cos’è “tutta” la verità? Chi mai può sapere tutto? Ma davvero bisogna sa-

per tutto? Voglio sapere le cose rilevanti per la scelta, cioè sapere: cosa c'è; cosa si può fare e cosa può succedere; quali alternative vi sono e cosa può succedere in quel caso; cosa succede se non si fa nulla. Piuttosto che voler sapere tutto voglio sapere, come conseguenza delle scelte che faccio, le cose più gravi e quelle più probabili che possono capitare. Voglio sapere quanto tempo ho per decidere. Voglio sapere se le aspettative che mi si prospettano sono realistiche o sono velleitarie, per non rimanere illusi né io né chi è vicino a me. Vorrei che mi si ricordasse che decidere in autonomia è una cosa giusta, che però può significare solitudine; e che d'altro canto, anche se è meno faticoso, non posso delegare paternalisticamente al dottore la scelta. E che forse l'ideale è decidere insieme, posto che il dottore sia disposto non a decidere per me, ma aiutarmi a capire che cosa è meglio per me e che cosa veramente conta.

15. La normativa sociale

15.1 Il lavoro

◆ Chi ha la FC può fare lavori a contatto con il pubblico?

Certamente. La FC non è una malattia che limita i rapporti con le altre persone. Chi ha la FC può fare quasi tutti i tipi di lavoro. Ci sono persone affette da FC che lavorano come segretarie, commesse in negozi, architetti, ingegneri. Addirittura c'è chi fa il medico, chi fa l'infermiere. Per cui chi è affetto da tale patologia - pur dovendolo conciliare con un forte impegno terapeutico quotidiano - può fare qualsiasi tipo di lavoro a contatto con il pubblico.

◆ Posso essere licenziato se scoprono che sono malato di FC e non l'avevo fatto sapere?

Ci sono casi in cui la fibrosi cistica non rappresenta un ostacolo e altri in cui può interferire con il lavoro che si svolge. Quando non rappresenta un ostacolo, se il malato non lo ritiene opportuno, non è tenuto a fare rivelazioni sul proprio stato di salute o di disabilità. Il diritto alla riservatezza di dati sensibili come quelli che riguardano lo stato di salute è infatti ampiamente tutelato dalla normativa sulla privacy (Decreto Legislativo n. 196/2003). E quindi non vi è motivo di licenziamento se il datore di lavoro "scopre" che il dipendente ha la FC.

Nel caso in cui la FC può interferire con il lavoro che si svolge, informare il proprio datore di lavoro può invece portare a beneficiare di alcuni vantaggi (previsti dalle vigenti normative), che risultano utili per conciliare tempi di vita lavorativa con i tempi della vita personale. Inoltre, parlarne servirà a verificare in anticipo, quali possono essere le eventuali esigenze da concordare con il datore di lavoro. D'altra parte è prevista la possibilità per il datore di lavoro di effettuare verifiche sulla idoneità fisica del lavoratore. Tale possibilità è prevista dall'art. 5 della legge 300 "statuto dei lavoratori", dai Contratti di lavoro e dalla stessa Legge sul collocamento obbligatorio n. 68/99.

Se la malattia viene conosciuta in relazione ad un peggioramento dei sintomi,

i lavoratori divenuti inabili allo svolgimento delle proprie mansioni non possono essere licenziati se possono essere adibiti a mansioni equivalenti o, in mancanza, a mansioni inferiori, avendo diritto a conservare comunque il trattamento economico prima in godimento.

15.2 Le misure previdenziali

◆ *Se a causa della FC sono costretto a lasciare il lavoro con anticipo, il sistema previdenziale italiano come mi aiuta?*

Le odierne normative prevedono misure previdenziali a favore dei lavoratori dipendenti, autonomi o parasubordinati che si trovino, una volta assunti, in condizioni di disabilità più o meno accentuata e più o meno incidente sulla loro capacità di svolgere le mansioni assegnate o qualsiasi tipo di attività lavorativa. Si tratta di misure previdenziali diverse da quelle previste per l'invalidità civile (che sono assistenziali), l'invalidità sul lavoro o per cause di servizio.

Vengono considerate quelle patologie, infermità o affezioni che insorgono dopo l'assunzione o che si aggravano nel corso dell'attività lavorativa.

In estrema sintesi, le provvidenze erogate dai due maggiori istituti previdenziali sono le seguenti.

- INPS (dipendenti privati e buona parte dei dipendenti autonomi e parasubordinati):
 - **assegno ordinario di invalidità lavorativa**, per quei lavoratori riconosciuti affetti da una infermità permanente di natura mentale o fisica (accertata dai medici delle Sedi INPS), tale da essere causa di una riduzione permanente di due terzi della capacità lavorativa in occupazioni confacenti alle attitudini del lavoratore. L'assegno viene concesso anche se si continua a lavorare e **viene riconosciuto per tre anni**. Può essere confermato per altri due periodi di tre anni. Dopo il terzo riconoscimento consecutivo, l'assegno ottiene una conferma definitiva;
 - **pensione di inabilità lavorativa**, riconosciuta ai lavoratori affetti da una infermità o una patologia che sia causa della **permanente impossibilità a svolgere qualsiasi lavoro**. Tale condizione può essere anche preesistente all'assunzione. La pensione può essere soggetta a revisione. Se viene accertato il recupero della capacità lavorativa, la pensione può essere revocata.
- INPDAP (dipendenti pubblici):
 - pensione per inabilità assoluta e permanente a qualsiasi attività lavorativa: spetta a quei dipendenti pubblici a cui sia stata accertata una incapacità totale a svolgere qualsiasi attività lavorativa, per infermità fisiche o mentali che non derivino da cause di servizio. Il godimento della pensione è incompatibile con lo svolgimento di qualsiasi attività lavorativa dipendente o autonoma;
 - pensione per inabilità assoluta e permanente a qualsiasi proficuo lavoro: spetta a quei dipendenti pubblici a cui sia stata accertata una incapacità derivante da infermità fisiche o mentali che impediscano una collocazione lavorativa continuativa e remunerativa. Si tratta di una condizione meno invalidante di quella

IL LAVORO FA BENE

OTTIMO LAVORO!



prevista per la pensione per inabilità assoluta e permanente a qualsiasi attività.

Inoltre, la Legge 23 dicembre 2000, n. 388 (articolo 80, comma 3) consente ai lavoratori sordomuti e agli invalidi per qualsiasi causa (ai quali sia stata riconosciuta un'invalidità superiore al 74 per cento o assimilabile) di richiedere, per ogni anno di lavoro effettivamente svolto, il beneficio di due mesi di contribuzione figurativa. Il beneficio è riconosciuto fino al limite massimo di cinque anni di contribuzione figurativa utile ai fini del diritto alla pensione e dell'anzianità contributiva. Pertanto, usufruendo di questa opportunità, il lavoratore invalido o sordomuto può raggiungere il diritto ad andare in pensione con cinque anni di anticipo.

Per ottenere maggiori informazioni relativamente alla situazione soggettiva, è bene rivolgersi al proprio ente previdenziale.

◆ *Ho ottenuto l'invalidità civile: di quali agevolazioni posso godere?*

I benefici che si possono ottenere dipendono dalla percentuale di invalidità indicata sul verbale, di cui viene data una sintesi in questa tabella qui sotto.

La percentuale superiore dà diritto ad accedere anche ai benefici previsti per le percentuali inferiori, tranne nel caso della pensione di invalidità, che va a sostituire l'assegno.

Assegno, pensione di invalidità e indennità di accompagnamento rientrano tra i cosiddetti "benefici economici".

◆ *L'inserimento lavorativo in base all'invalidità: quale documentazione presentare? A chi mi devo rivolgere?*

Oltre ad avere un'età compresa tra i 15 anni (purché sia assolto l'obbligo scolastico) e l'età pensionabile ed essere in stato di disoccupazione (eccezione fatta

PERCENTUALE DI INVALIDITÀ RICONOSCIUTA	BENEFICIO RICONOSCIUTO
al di sotto del 34%	Non sono riconosciuti né diritti né benefici
dal 34%	Protesi, ausili, presidi sanitari
dal 46%	Iscrizione centri per l'impiego
dal 67 %	Esenzione sanitaria Punteggio per assegnazioni alloggi
dal 71%	Agevolazioni trasporti pubblici
dal 74%	Esonero tasse scolastiche
dal 74% e il 99%	Assegno d'invalidità legato al reddito con l'obbligo di iscrizione nelle liste speciali di collocamento
Uguale al 100%	Pensione di invalidità legata al reddito
Uguale al 100% + necessità di accompagnamento	Pensione di invalidità legata al reddito + Indennità di accompagnamento

per la partecipazione a concorsi pubblici), è innanzitutto necessario ottenere, oltre il riconoscimento di una invalidità civile superiore al 45%, quello di “Persona Disabile”, che attesti e descriva le capacità residue al lavoro. È necessario pertanto richiederne il riconoscimento all’INPS secondo le modalità attualmente previste (*vedi a pag. 167*). Tale riconoscimento dà diritto all’iscrizione nell’elenco unico dei disabili gestito dai Centri per l’impiego (ex uffici provinciali del lavoro e della massima occupazione) della provincia di residenza.

◆ *L’inserimento lavorativo in base all’invalidità funziona davvero?*

Secondo una recente indagine “Isfol Plus - Rilevazione sull’offerta di lavoro in Italia” solo il 13% delle persone disabili è riuscito a trovare un’occupazione attraverso i centri provinciali per l’impiego e i servizi. La maggior parte (31%), invece, ha trovato lavoro attraverso l’interessamento dei parenti o degli amici, oppure tramite la partecipazione a concorsi pubblici (23%).

La legge sull’inserimento lavorativo delle persone disabili è una delle migliori d’Europa, ma la sua applicazione pratica purtroppo non funziona bene dappertutto. Nonostante le opportunità esistenti (obbligo di assunzione per le aziende con più di 15 dipendenti, collocamento mirato attraverso i centri provinciali per l’impiego, convenzioni con le cooperative sociali di inserimento lavorativo, intermediazione delle ASL e dei servizi socio assistenziali, agevolazioni per le imprese che assumono disabili, contributi per l’abbattimento delle barriere architettoniche), le norme sull’inserimento lavorativo delle persone disabili non sembrano funzionare al meglio per via delle differenze territoriali: dove decentramento amministrativo e sistema sussidiario delle reti funzionano - dalle cooperative sociali alle agenzie per il lavoro e dal coinvolgimento delle aziende ai progetti mirati - funziona anche la legge 68/99. Se invece le Province sono dotate di strumenti inadeguati o di servizi pubblici carenti la legge stenta a decollare. Per altre informazioni un sito interessante è www.superabile.it.

Per altri aspetti previdenziali vedere a pag. 167.

Una storia

IL MUTUO PER LA CASA

Eravamo rimasti che mi avrebbe aspettato al capolinea. Quando arrivo non c’è altri ad attendere. «Tu devi essere Federico» dico. Si toglie gli occhiali per stringermi la mano. È esile nelle gambe, ma negli occhi gli brucia il sole. Lo sguardo rotondo e sparlucicante irradia la luce che penetra il buio dello spazio cosmico e tradisce la curiosità propria dei bambini. Sediamo sulla panchina di un parco giochi di quartiere. Riprendo la conversazione lasciata appesa al filo del telefono: «E così vivi solo». «In realtà non sono andato lontano: i miei genitori abitano sotto di me» puntualizza. L’appartamento in cui si è trasferito, dopo essere rimasto sfritto per un po’, ha trovato il suo legittimo proprietario in Federico, appunto, che con l’aiuto del papà geometra l’ha trasformato. «Non sono uno che accumula. I soldi li impiego. Ho fatto il mutuo per comprare casa e mi sono indebitato a vita. Esat-

tamente fino al 2039». Ci guardiamo e scoppiamo a ridere. L'appartamento è una scatola di colori, luminosissimo, visto che Federico ha aggiunto all'abbondanza di luce naturale abbondanza di luce artificiale. C'è pure uno star theatre, il teatro delle stelle, che proietta il cielo sul soffitto della sua stanza. La cura del particolare non è che l'esuberato materializzato del suo entusiasmo. Dice: «Lo venderei per comprarne un altro domani e ricominciare. È creativissimo!».

L'appartamento è anche pieno di distrazioni. Federico me l'aveva anticipato citando Oscar Wilde: «Non c'è niente di più utile del superfluo». Di certo le 42 escursioni da Ikea nell'arco di un anno e mezzo saltano all'occhio nelle forme più strane. A lui la fibrosi cistica è stata diagnosticata all'età di 5 anni, ma i suoi primi ricordi vengono dopo: «La malattia c'è da sempre, come la poesia. Entrambe sono qualcosa di estremamente naturale, cose che ci sono senza motivo e senza che nessuno glielo abbia chiesto. Come sarei se non scrivessi, come sarei se fossi sano, non me lo sono mai chiesto, perché non sarei. Questa malattia non è qualcosa che si aggiunge a me. Io sono la malattia e sono la poesia. La malattia genetica è scritta, qualcosa di impresso nel dna. Non potrei immaginarmi senza. Io non dico: "Ho la fibrosi cistica", ma: "Sono malato di fibrosi cistica", perché è una cosa che sei» spiega Federico.

Certo, l'aver accettato la malattia l'ha molto aiutato a pensare e organizzarsi una vita sua, indipendente, nonostante le «morigeratezze» (come le definisce), che la FC impone. «Trovo sia sbagliato vergognarsi, non voler fare sapere di avere dei problemi di salute – dice. «Porta a nascondersi. Non solo con i vicini, ma con tutti nella vita: gli amici, le ragazze... Significa non accettarsi. La fibrosi cistica frega perché non si vede che c'è. È invisibile agli occhi e il malato vorrebbe lo fosse in toto, scomparisse davvero. Ma c'è, anche se bisogna che uno te lo dica che quella persona ce l'ha». Lungi da lui alimentare il vittimismo. Prosegue: «Il sentirsi in credito nei confronti dei sani e/o della società, sono atteggiamenti sbagliati».

Ma cosa fa Federico nella vita? «Lo studente universitario che parallelamente lavora in banca». Non sarà troppo? «Il mio corso di laurea in filosofia non è professionalizzante e così ho preferito mettere il problema al centro prima per evitare di scontrarmi poi» dice. Gli domando: «Che cosa t'insegna la filosofia?». «Ti apre – risponde – ti insegna a scomporre i problemi. A me ha dato un senso di distacco nelle cose. Nel senso di non essere mai superficiali nelle analisi». Cito un paio dei suoi versi: «Se al crepuscolo steso su un prato, [...] nascondo in me il cielo senza senso». «Che risposte ti sei dato?». «Il valore sta nell'essersele fatte le domande. È bene farle. Non rispondere» replica.

PROGETTI PER IL FUTURO

ORA VIENE
IL BELLO...

DOBBIAMO
ARREDARLO!



ZUC

ASPETTI GENERALI

1. Tanti modi possibili per parlare di una malattia

Le malattie raccontate dai medici per i medici seguono una serie di tappe:

Prima la **definizione** e le caratteristiche principali (per la FC: malattia genetica, malattia cronica, caratterizzata dalla viscosità esagerata di molti liquidi corporei)

Poi le **cause** (un gene sbagliato).

Poi la catena dei **meccanismi**: come accade che da una causa “astratta” e lontana – un gene sbagliato – si arrivi ai disturbi che i malati sperimentano a livello del respiro, della digestione, della crescita, delle complicazioni, che rendono più difficile la vita quotidiana e costringono a terapie impegnative.

Importante stabilire criteri e regole, per “**fare la diagnosi**” di FC: quando è possibile mettere l’etichetta, distinguendo in questo modo la FC da altre malattie che le assomigliano.

Infine, la **terapia**: i possibili rimedi, cioè enzimi pancreatici, fisioterapia, antibiotici, ecc.

Diverso è quello che i malati e i loro familiari vogliono sapere della FC: l’hanno scoperta i genitori con l’esperienza vissuta dai loro bambini, o gli stessi bambini, o adolescenti, o adulti sulla base della propria esperienza. Un tempo ci si arrivava a causa dei sintomi, cioè di una serie di segnali allarmanti che presto o tardi portavano a consultare i medici; si arrivava a mettere la temuta etichetta dopo una serie di indagini talvolta breve, talvolta lunga ed estenuante (“odissea diagnostica”). Oggi, in quasi tutte le regioni d’Italia è praticato a tutti i neonati un esame su una goccia di sangue, il cosiddetto “screening neonatale”. Questa forma di ricerca attiva di alcune importanti malattie permette di svelare una malattia nascosta prima che si manifesti anche il più leggero dei sintomi, dando così la possibilità di intervenire precocemente, offrendo quindi il massimo beneficio, per quanto è possibile oggi, ai malati. Funziona in alcune malattie, tra queste la FC.

Per una persona che di lavoro non fa il medico né l’infermiere, le cose più importanti da capire sono: **a chi succede? Quanto è diffusa? Che cosa e perché succede? Come andrà a finire?** Conviene dunque cominciare dai fatti più evidenti (il presente, il “funzionamento” difficoltoso di alcuni organi), per poi risalire a tutto ciò che sta “prima”, come la genetica, l’inflammazione, le varie reazioni a

livello delle cellule e dei tessuti. E quindi parlare delle conseguenze future (l'evoluzione, le complicazioni, la quantità di vita futura e la sua qualità).

2. Fibrosi cistica (FC): quanto è diffusa?

Si può dire che in generale in Europa nasce un bambino con FC ogni 2.000-3.000 nuovi nati. Nel Nordamerica uno su 2.500-3.500 tra i bianchi, uno su 4.000-10.000 tra gli ispanici (meticci) e uno su 15.000-20.000 tra i neri. La malattia è quindi molto più frequente nelle popolazioni di pelle bianca. Negli asiatici la malattia è molto rara.

In Italia si pensa che nasca un malato ogni circa 3.000 neonati, e non sappiamo se questo dato abbia delle reali differenze fra regione e regione. Stando ai dati del Registro Italiano dei Pazienti FC, al 31.12.2004 erano conosciuti (registrati dai Centri FC) 4.099 malati (2.125 maschi e 1.974 femmine), di età compresa tra 0 e 68 anni. Come dire che ogni 100.000 abitanti vi erano 7 malati conosciuti e diagnosticati (mentre erano meno di 4 al 1° gennaio 1988). Sempre secondo il registro italiano, nel 2004 la percentuale di malati che avevano più di 18 anni era il 42% del totale: 1.742 persone, di cui 172 (90 maschi e 82 femmine) avevano superato i 40 anni. Probabilmente oggi in Italia le persone con FC in età adulta rappresentano almeno il 50% di tutti i malati. Non abbiamo dati italiani più recenti, ma si sospetta che ancora oggi non tutti i malati siano diagnosticati e che perciò il vero numero possa essere anche ben superiore a quello segnalato dal Registro nel 2004.

Con il passare degli anni, in tutti gli stati del mondo, Italia compresa, le cifre continuano a cambiare: il numero di malati è in costante aumento, perché sono più efficaci i metodi di diagnosi, si identificano oggi forme atipiche un tempo ignorate, ma anche perché i pazienti vivono più a lungo e le prospettive di durata della vita stanno migliorando in continuazione.

- www.cff.org/PatientRegistryReport:AnnualdataReport2008.

- Orizzonti FC 2006, 2 (3), Report del Registro Italiano Fibrosi Cistica.

3. Fibrosi cistica: che cosa succede?

La fibrosi cistica del pancreas (questo il vero nome attribuito alla malattia da Dorothy Andersen che tra i primi ricercatori la descrisse nel 1938) ha una storia breve, una settantina d'anni. Al centro della malattia c'è il fatto che molti dei liquidi importanti che scorrono all'interno di alcuni organi o sono riversati all'esterno del nostro corpo (le **secrezioni**) sono più densi e concentrati del normale. Questa densità li rende appiccicosi e viscosi, di qui il vecchio nome alternativo della malattia: mucoviscidosi.

Gli organi e i sistemi principali che sono interessati dalla fibrosi cistica comprendono **le alte e basse vie respiratorie, le ghiandole sudoripare, il tratto gastrointestinale, il pancreas, il fegato, l'apparato riproduttivo nel maschio.**

Il liquido che solitamente mantiene umidificate le **vie respiratorie** (muco) è

più denso e viscoso. Questo liquido, insieme alle ciglia delle cellule bronchiali (microscopici peluzzi simili alle spazzole del tergicristalli di un'auto) serve per rimuovere polvere, inquinanti, batteri e altro. Nella FC, essendo particolarmente denso e poco scorrevole, il muco ristagna, ostruendo le vie aeree e favorendo le infezioni da parte di particolari batteri (figura 2). Queste infezioni possono localizzarsi ai bronchi (**bronchiti**) e ai polmoni (**polmoniti**) e sono favorite da una condizione di esagerata infiammazione che ostacola la guarigione. In presenza di infezioni respiratorie il muco normale cambia aspetto e colore (diventa “catarro”) ed è difficile da “tirar su” e da eliminare con la tosse. Bronchiti e polmoniti possono ripetersi spesso, fino a determinare una condizione **cronica** di infezione e infiammazione. Anche le vie respiratorie più alte (in particolare i seni paranasali, cavità poste in prossimità delle coane nasali e normalmente “vuote”) possono riempirsi di muco ed essere interessate da infezioni (**rinosinusiti**) oppure essere sede di formazione di **polipi** (piccole escrescenze di tessuto nelle cavità nasali).

Il **sudore**, altro liquido fondamentale, prodotto dalle ghiandole sudoripare presenti su tutta la pelle del nostro corpo, normalmente un po' salato, nella FC ha una concentrazione di sale molto alta, 4-5 volte il normale, perché i canaletti (dotti) di queste ghiandole sono incapaci di diluirlo prima che esca sulla pelle. Questa caratteristica permette di distinguere la FC da altre malattie (cioè di “fare la diagnosi” di FC) grazie al così detto “test del sudore”, che misura appunto il contenuto di sodio e cloro nel sudore; l'anomalia in particolari situazioni può esporre il malato al rischio di disidratarsi, perdendo sale e acqua in eccesso attraverso il sudore.

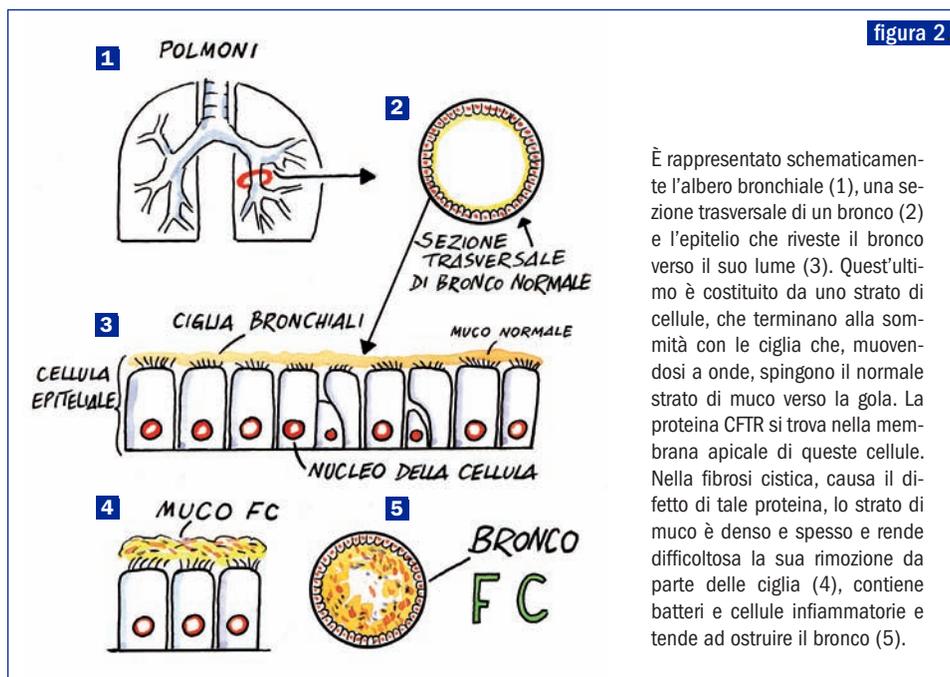


tabella 1 - I PRINCIPALI SINTOMI DELLA MALATTIA

ORGANO	ANOMALIA	SINTOMI
Ghiandole sudorali	Ipersalinità sudorale	Collasso da calore (perdita acuta di sali)
Pancreas	Alterazione della secrezione di enzimi e secondariamente insulina	Maldigestione Diabete
Intestino	Muco intestinale molto denso	Occlusione intestinale alla nascita (ileo da meconio) o in altra età
Fegato e vie biliari	Bile molto densa	Cirrosi biliare Calcolosi biliare
Naso e seni paranasali	Secreti densi	Sinusite cronica Poliposi nasale
Apparato broncopolmonare	Muco denso Infezioni respiratorie ricorrenti o persistenti e infiammazione	Broncopneumopatia cronica
Apparato riproduttivo maschile	Ostruzione vasi deferenti	Infertilità (Sessualità normale)
Apparato riproduttivo femminile	Muco cervicale denso	Ridotta fertilità (Sessualità normale)

I **succhi digestivi** hanno una composizione alterata. Il **pancreas** è la ghiandola che produce quelli più importanti; in situazione di normalità li riversa nell'intestino per digerire i cibi introdotti con l'alimentazione. Nella FC i succhi (che contengono gli **enzimi** indispensabili per la digestione), non potendo scorrere ed uscire, ristagnano nei condotti della ghiandola e vi formano tante piccole cisti, mentre il tessuto circostante tende a infiammarsi e a indurirsi, diventando "fibrotico": di qui il nome di "fibrosi cistica del pancreas", nome dato alla malattia da chi per primo la descrisse. Se il pancreas, in seguito a queste lesioni non funziona, si parla di "**insufficienza pancreatica**": gli enzimi digestivi e il bicarbonato, sale indispensabile per l'equilibrio digestivo, non si riversano nell'intestino. Così i cibi non possono essere digeriti dagli enzimi pancreatici (**maldigestione**) e quindi non possono essere assorbiti (**malassorbimento**): questo riguarda soprattutto i grassi e le proteine. Si manifestano sintomi come diarrea, steatorrea (presenza di feci unte perché contenenti grassi) e dolori addominali. Non essendo digerite e assorbite le sostanze nutritive, si ha perdita di peso e difficoltà a crescere. Vi è un alterato assorbimento anche di alcune vitamine che sono trasportate con i grassi (vitamine "liposolubili": Vit A, D, E, K) ma anche di alcuni sali minerali.

In un certo numero di malati FC (circa il 10-15%), il pancreas invece funziona abbastanza per non provocare sintomi di malassorbimento (**sufficienza pancreatica**). In questo caso il pancreas può andare incontro a episodi dolorosi di infiammazione, che possono ripetersi (**pancreatite ricorrente**), dovuti a particolari fattori scatenanti che attivano gli enzimi all'interno del pancreas stesso.

Il liquido prodotto dal **fegato**, la bile, è più denso, non scorre e non si scarica sufficientemente nell'intestino attraverso le vie biliari, ristagnando così all'interno dell'organo: ciò può portare, in una piccola percentuale di malati, a un'alterazione della struttura e delle funzioni dell'organo che va sotto il nome di **cirrosi biliare**. Il ristagno di bile spessa nel suo contenitore di riserva, la **colecisti**, può facilitare la formazione di **calcoli biliari**.

A livello dell'**intestino** i problemi possono essere l'**ileo da meconio** del neonato e le **occlusioni intestinali** tardive. Si chiama ileo da meconio una forma di **occlusione** della parte finale dell'intestino tenue (detta "**ileo**"): l'occlusione è dovuta al contenuto intestinale (detto "**meconio**") presente già nel feto con particolari caratteristiche di densità e viscosità; esso ostruisce l'intestino e ostacola la fuoriuscita delle prime scariche alla nascita. Può verificarsi nel 10-15% dei casi. Anche in altre età il muco che riveste l'interno dell'intestino può essere molto denso e bloccare il passaggio delle feci, in particolare nella parte di intestino chiamata "cieco", provocando la **sindrome da occlusione intestinale distale**. Frequente è anche il rallentamento del transito intestinale (per cibi indigeriti e muco denso), con conseguente stipsi e impatto fecale.

Altri problemi di questa malattia vengono diagnosticati solo quando il bambino è diventato adulto. Per esempio, l'interessamento dell'**apparato riproduttivo**: la maggior parte dei maschi con FC è affetto da infertilità, vale a dire l'impossibilità di avere un figlio per via naturale. L'infertilità maschile è dovuta all'ostruzione dei dotti deferenti, i canali che portano gli spermatozoi dai testicoli all'esterno; nel soggetto con FC, durante la vita fetale si ostruiscono e non si sviluppano normalmente (**assenza congenita dei dotti deferenti**). È importante sapere che questa anomalia non compromette la normale capacità sessuale e che oggi le tecniche di procreazione assistita permettono anche ai maschi di avere figli. Le femmine con FC invece in generale possono avere figli per vie naturali. In un certo numero (si stima circa il 20%) può essere peraltro difficile avviare una gravidanza, perché la fertilità è ridotta e questo è attribuito all'eccessiva viscosità del muco cervicale.

Quelli che abbiamo descritto fino a qui sono i sintomi che un malato di fibrosi cistica può presentare ("**che cosa succede in generale**"). Non è detto che un malato presenti tutti questi sintomi e tutti con la stessa importanza agli effetti del decorso della malattia; all'interno del quadro generale ogni malato ha caratteristiche di malattia molto "personali".

Un tempo, quando la malattia non era conosciuta, i bambini venivano diagnosticati presto solo se manifestavano sintomi gravi (infezioni respiratorie ripetute e malassorbimento importante). Nei casi meno gravi la diagnosi veniva fatta più tardi, quando però spesso si erano già prodotti importanti danni negli organi colpiti. Oggi la maggior parte delle diagnosi avviene presto, addirittura quando ancora non ci sono sintomi, grazie allo screening neonatale (vedi oltre); a questa anticipazione della diagnosi e all'avvio di cure precoci e tempestive si collega la possibilità di una vita più lunga e di maggior qualità.

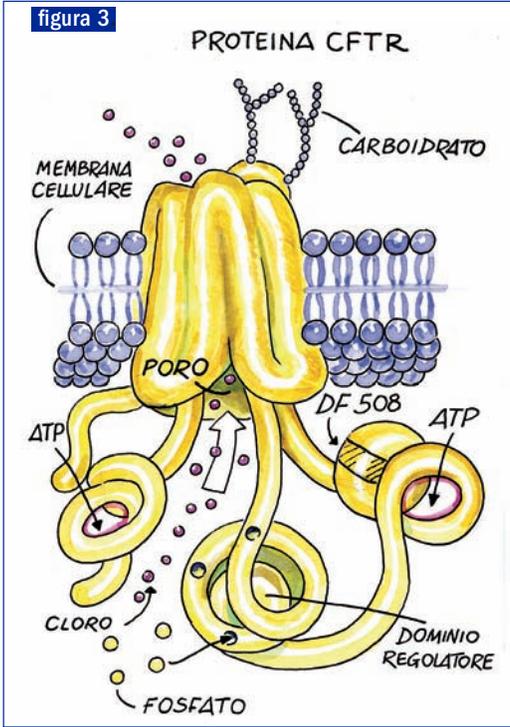
4. Fibrosi cistica: perché succede?

4.1 I meccanismi alla base della malattia

Per chi fosse interessato a conoscere che cosa avviene nelle **cellule** del malato FC, è utile sapere che c'è in queste cellule una proteina difettosa, detta **CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) (*figura 3 a pag. 118*). Si tratta di una proteina che in condizioni di normalità funziona come un “canale” per il cloro, permette cioè il trasporto del cloro dentro o fuori dalla cellula, secondo l'organo interessato. Il canale ha la sua sede strategica sulla membrana che riveste le cellule di alcune ghiandole (salivari, pancreatiche e sudoripare), dei vasi deferenti, dell'intestino, delle vie respiratorie, delle vie biliari. Ad esclusione delle ghiandole sudoripare, se il canale è assente o funziona male, come nei malati FC, non viene secreto al di fuori della cellula abbastanza cloro, mentre il sodio viene riassorbito in eccesso: questa carenza di cloro e sodio alla superficie delle cellule epiteliali comporta una riduzione secondaria di acqua, ciò che rende le secrezioni “asciutte” e poco scorrevoli. Nelle ghiandole sudoripare, il difetto del canale CFTR comporta invece una incapacità della ghiandola a recuperare attraverso il suo dotto escretore il cloro e il sodio, che vengono prodotti all'origine in concentrazione uguale a quella del plasma: questo fa sì che il sudore venga eliminato sulla pelle ad alta concentrazione di sale.

Il difetto della proteina CFTR, in sostanza del canale per il cloro, non è lo stesso per tutti i malati FC. Può variare dalla totale mancanza della proteina stessa (difetto più grave: il canale non viene prodotto per niente), a una maturazione incompleta (si assemblano i pezzi del canale ma la produzione non va a termine), oppure a un funzionamento ridotto rispetto al normale (casi più lievi: il canale si apre poco o irregolarmente). I sintomi della malattia dipendono molto dal difetto della proteina CFTR (cioè da come funziona il canale), e in parte da altro, come diremo più avanti.

Ma da che cosa dipende il difetto della proteina CFTR? Dipende da un gene mutato (alterato) contenuto all'interno delle cellule (per maggiori dettagli vedere la *figura 4 a pag. 118*) e la relativa spiegazione. Il gene della fibrosi cistica (identificato nel 1989) si trova sul braccio lungo del cromosoma numero 7 (uno dei 46 cromosomi, 23 paia, presenti nel nucleo delle nostre cellule). Il gene CFTR normale agisce attraverso la produzione di una proteina CFTR normale. Il gene CFTR è difettoso quando la sequenza del DNA che lo compone contiene una **mutazione** (= un'alterazione del materiale genetico). Sono state scoperte oltre 1600 mutazioni del gene CFTR. La più frequente in tutte le popolazioni è la mutazione DF508. Mutazioni genetiche differenti danno differenti difetti di proteina CFTR (vedi la *tabella 2 a pag. 119* con le 15 più frequenti mutazioni del gene CFTR). Differenti difetti di proteina CFTR possono dare differenti forme di malattia; non per tutte le mutazioni è noto il difetto che esse provocano nella proteina CFTR, e dunque non per tutte le mutazioni sono note le conseguenze in termini di sintomi per il singolo malato.



Le mutazioni di cui si conosce il difetto prodotto nella proteina CFTR sono state suddivise in classi, da I a V. Le mutazioni appartenenti alle classi I, II e III alterano maggiormente la proteina, non consentendone affatto la produzione (classe I) o producendo una proteina molto difettosa (classe II e III); quelle di classe IV consentono la sintesi di una proteina difettosa ma capace di svolgere seppure in piccolissima misura la sua funzione; quelle di classe V permettono la produzione di una certa quota, anche se piccola, di proteina CFTR normale.

Si conoscono gli **effetti delle mutazioni sul pancreas**: le mutazioni di classe I, II e III determinano insufficienza pancreatica, se combinate, nello stesso soggetto, con una mutazione sempre di classe I, II, III; quelle di classe IV e V permettono (con qualche eccezione) che il pancreas funzioni, anche se combinate con una mutazione di classe I, II, III (*tabella 2*).

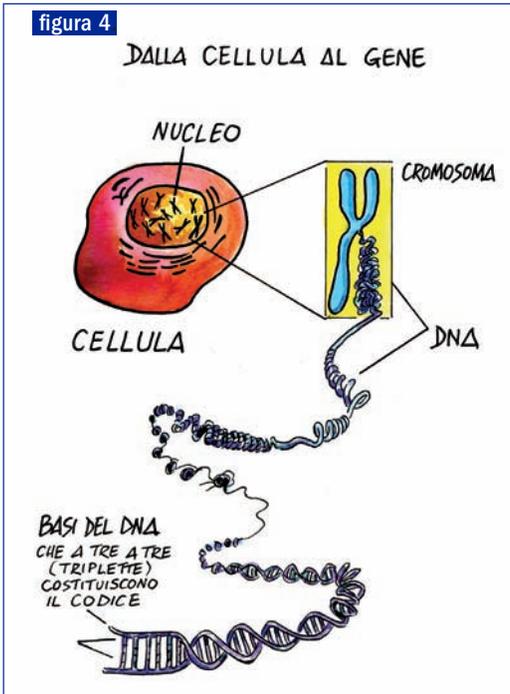


Figura 4 - All'interno del nucleo delle cellule del nostro corpo sono contenuti 46 cromosomi. Ciascuno di essi è costituito da un lungo filamento di DNA. Il DNA ha una struttura chimica particolare che gli permette di trasmettere messaggi attraverso un codice specifico (codice genetico). Ogni messaggio occupa un preciso tratto del DNA e costituisce un gene. Ognuno di noi possiede circa 25.000 geni.

tabella 2 - LE PIÙ FREQUENTI MUTAZIONI DEL GENE CFTR IN ITALIA

MUTAZIONE	FREQUENZA %	CLASSE	EFFETTO SUL PANCREAS	TIPO DI MUTAZIONE	DIFETTO MOLECOLARE DELLA PROTEINA	CONSEGUENZA FUNZIONALE
DF508	52.39	II (III)	Insufficienza	Delezione	Difetto di processamento e maturazione	Abolita funzione di CFTR
N1303K	6.50	II	Insufficienza	Missenso	Difetto di processamento e maturazione	Abolita funzione di CFTR
G542X	6.02	I	Insufficienza	Nonsense/ Stop	Sintesi difettosa o assente	Abolita funzione di CFTR
2183AA->G	2.82	I	Insufficienza	Frameshift	Sintesi difettosa o assente	Abolita funzione di CFTR
1717-1G->A	2.17	I	Insufficienza	Difetto di Splicing	Sintesi difettosa o assente	Abolita funzione di CFTR
W1282X	2.14	I	Insufficienza	Nonsense/ Stop	Sintesi difettosa o assente	Abolita funzione di CFTR
R1162X	2.00	II	Insufficienza	Nonsense/ Stop	Sintesi difettosa o assente	Abolita funzione di CFTR
2789+5G->A	1.88	IV(?) V(?)	Sufficienza/Insufficienza	Difetto di Splicing	Difetto di conduttanza (IV) o Sintesi parziale (V)	Residua funzione di CFTR
R553X	1.56	I	Insufficienza	Nonsense/ Stop	Sintesi difettosa o assente	Abolita funzione di CFTR
3849+10kbC->T	1.11	V	Sufficienza	Difetto di Splicing	Sintesi parziale	Residua funzione di CFTR
G85E	1.07	II	Sufficienza/Insufficienza	Missenso	Difetto di Maturazione	Abolita o in parte residua funzione di CFTR
R347P	0.75	?	Sufficienza/Insufficienza	Missenso	?	Abolita o in parte residua funzione di CFTR
711+5G->A	0.70	I	Insufficienza	Difetto di Splicing	Sintesi difettosa o assente	Abolita funzione di CFTR
T338I	0.55	?	Sufficienza	Missenso	?	Residua funzione di CFTR
L1077P	0.51	?	Sufficienza	Missenso	?	?

• Fonti tabella 2

“Report del Registro Italiano Fibrosi Cistica: Genetica”. Da: *Orizzonti FC*, vol 2, Numero 3, 23 Novembre 2006, pag. 27.

Castellani C et al “Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice”. *Journal of Cystic Fibrosis* 2008; 7: 179-196.

Dequeker E, Stuhmann M et al “Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders: updated European recommendations”. *European Journal of Human Genetics* 2009; 17:51-65.

Moskowitz SM, Chmiel JF et al “Clinical practice and genetic counselling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders”. *Genetics in Medicine* 2008; 10(12):851-868.

• Glossario tabella 2

Mutazione con Delezione

Delezione significa eliminazione di una o più basi della sequenza del DNA. Nel processo di sintesi della proteina dà origine ad una perdita dell'aminoacido codificato da quella base.

Mutazione Missenso

Sostituzione di una base con un'altra nella sequenza del DNA. Nel processo di sintesi della proteina l'aminoacido normale è sostituito da uno diverso.

Mutazione Nonsense (o Mutazione Stop)

Sostituzione di una base con un'altra, che ha funzione di stop, nella sequenza del DNA. L'alterazione è tale da determinare l'arresto della sintesi della proteina, derivandone una proteina a catena corta, che viene rimossa.

Mutazione Frameshift

Inserzione o eliminazione di una o più basi nella sequenza del DNA. L'alterazione è tale da sconvolgere e modificare sostanzialmente il messaggio in codice fornito dal DNA.

Mutazioni Splicing

Alterazione nel processo di “splicing” (vedi sotto) che comporta scarsità o assenza di sintesi di proteina CFTR.

Processamento e Maturazione

Fasi della sintesi di una proteina, attraverso le quali essa assume la sua configurazione e funzione definitiva, raggiungendo la membrana apicale della cellula epiteliale.

Conduttanza della proteina CFTR

Permeabilità della proteina al passaggio di ioni cloro e sodio.

Splicing

Rimozione delle parti non codificanti del DNA di un gene (funzione di taglia-incolla dal DNA al RNA messaggero).

4.2 Rapporto tra mutazioni CFTR e manifestazioni della malattia

Mentre conosciamo abbastanza bene i meccanismi che collegano la presenza delle mutazioni al funzionamento del pancreas, non altrettanto ben conosciuta è la relazione fra le mutazioni e l'interessamento degli altri organi: polmoni, fegato, intestino, apparato riproduttivo, soprattutto gli effetti delle mutazioni sul polmone, che invece sarebbe l'aspetto più interessante, perché la durata della vita di ogni malato è fortemente condizionata dall'andamento della malattia polmonare. Dal momento che le mutazioni di classe I, II, III provocano un difetto maggiore nella proteina CFTR, è opinione dei ricercatori, confermata da alcuni studi, che in linea di massima queste provochino maggiori sintomi polmonari. Ma si comincia oggi a capire che non sono solo le mutazioni del gene CFTR a influire sui sintomi del singolo malato, ma anche altri geni che “modificano” gli effetti di CFTR, detti appunto **geni modificatori** delle mutazioni del gene CFTR. Questi geni, diversi dal gene CFTR ed ereditati in maniera indipendente da esso, possono aggravare o alleggerire l'effetto delle mutazioni CFTR e dare un differente andamento della

malattia. Questo spiega perché malati con mutazioni assolutamente uguali (come per esempio succede nei fratelli) possono avere forme di malattia diverse. Ma l'andamento della malattia nel singolo individuo dipende molto anche da fattori non legati ai geni come, ad esempio, la qualità delle cure e l'aderenza del malato ad esse, l'ambiente in cui si vive e lo stile di vita.

- Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium "Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis". N Engl J Med 1994; 330:865-6.
- McKone E, et al "Effect of Genotype on Phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study". Lancet 2003; 361:1671-76.
- Langfelder-Schwind E et al "Cystic fibrosis prenatal screening in genetic counselling practice; recommendations of the National Society of Genetic Counselors". J Genet Couns 2005; 14:1-15.
- Collaco JM, Cutting GR "Update on gene modifiers in cystic fibrosis". Curr Opin Pulm Med 2008; 14(6):599-66.

Quello che si sa e quello che non si sa sul gene della fibrosi cistica

La causa prima della malattia è scritta nei geni, ma l'andamento della malattia dipende solo in parte dai geni, ma anche da quanto le cure sono appropriate e "l'ambiente" è favorevole.

La malattia è dovuta alle mutazioni del gene CFTR.

L'incontro di due geni CFTR alterati (due mutazioni) produce la malattia.

Nel malato due mutazioni CFTR (uguali o diverse) producono la proteina CFTR difettosa. Che a sua volta provoca un difetto nel trasporto di Cloro attraverso la membrana della cellula. Questo provoca i sintomi (sono stati descritti nel capitolo "Che cosa succede" e vengono trattati in maniera più estesa nel capitolo "Che cosa succederà").

I sintomi e la gravità con cui si manifestano sono molto variabili.

Le ricerche e gli studi compiuti a partire dalla scoperta del gene permettono oggi di dire che l'evoluzione della malattia polmonare, e quindi nella maggior parte dei casi, la durata di vita della persona con FC, dipende da un insieme di fattori, che sono in parte legati ai geni e in parte no.

I fattori genetici: le mutazioni del gene CFTR e in parte i geni modificatori delle mutazioni CFTR (di cui si comincia a sapere qualcosa).

I fattori non genetici: l'ambiente "allargato": famiglia, scuola, gioco, sport, lavoro, socializzazione, clima, alimentazione, stile di vita, situazione economica; e inoltre la qualità delle cure che vengono praticate, a casa e nei centri specializzati e il livello di aderenza ad esse da parte del malato.

Tutti questi fattori, se positivamente presenti, possono giocare a favore dei malati, integrandosi con la malattia e le esigenze che essa impone al malato, e allungare l'aspettativa di vita.

La grande varietà con cui essi si combinano, fa sì che ogni malato sia diverso dall'altro e rende impossibile una seria previsione individuale dell'andamento in base alla sola genetica.

La scoperta, nel 1989, del gene responsabile della FC ha aperto da un lato nuove possibilità per una migliore conoscenza del difetto di base e quindi per le ricerche su eventuali nuove terapie; dall'altro ha favorito lo sviluppo di tecniche genetiche per la diagnosi del malato e anche del portatore sano.

4.3 La causa: i geni, il loro “incontro per caso”

Ognuno di noi è dotato di circa 25 mila geni, o meglio, 25mila coppie di geni; ogni gene infatti è presente nelle cellule in due versioni (chiamate “alleli”), quella ereditata dal padre e quella ereditata dalla madre. Anche il gene CFTR segue questa regola (figura 5).

- Se entrambi i geni ereditati dai genitori sono “sani”, non vi è alcun problema: il bambino è sano (“omozigote sano”).
- Se entrambi i geni ereditati sono alterati (“mutati”) il bambino nasce malato (“omozigote malato”).
- Se uno dei due geni è alterato si parla di eterozigote sano: l’eterozigote sta bene, ma è portatore del gene mutato, e dunque potrà a sua volta trasmetterlo ai propri figli.

I portatori sani del gene CFTR in Italia sono circa 2 milioni e mezzo. C’è un portatore sano ogni 25 persone circa. Con una frequenza così elevata succede che, per le leggi della probabilità, una coppia ogni 600 circa è formata da due portatori sani (due “eterozigoti” sani).

Da una coppia così formata, per ciascuna gravidanza può nascere un figlio completamente senza problemi (25% di probabilità), o un figlio a sua volta portatore (si dice anche eterozigote sano: 50% di probabilità) o un figlio malato (si dice anche omozigote malato, 25% di probabilità).

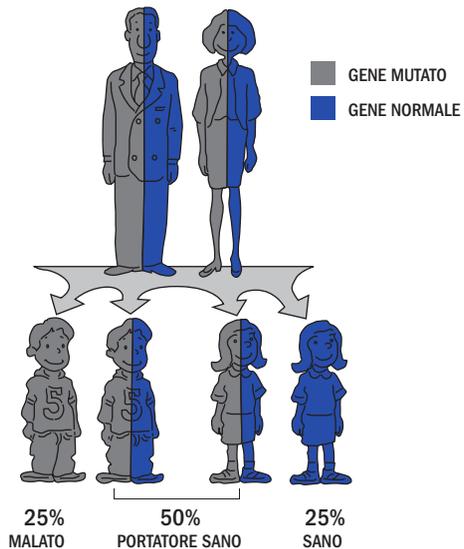
Nel caso invece di una coppia di genitori formata da un portatore e un non portatore, i figli hanno il 50% di probabilità di nascere portatori sani e il 50% di nascere sani e non portatori.

figura 5

PERCHÉ SI PUÒ NASCERE CON LA FIBROSI CISTICA

Ad ogni gravidanza due portatori sani hanno:

- il **25%** di probabilità di avere figli malati
- il **25%** di probabilità di avere figli sani
- il **50%** di probabilità di avere figli portatori sani



5. Come si fa la diagnosi della malattia?

Due storie

Federica nasce nel mese di aprile da una coppia di genitori in buona salute e senza storia di altre malattie, preceduta da 3 fratelli anch'essi in buona salute. Viene allattata al seno, ma la madre, già esperta per i precedenti figli, nota che, pur succhiando bene, la piccola non prende peso e fa la cacca più abbondante e più spesso. D'accordo col pediatra, per la mancata crescita viene aggiunta un'integrazione con un latte in polvere, ma la piccola continua a crescere molto poco. In più, nelle ultime settimane si è aggiunta una tosse stizzosa, "che a volte si affoga"! Eppure siamo in primavera avanzata, fa già quasi caldo. Alla visita di controllo dei 3 mesi il pediatra trova una lattante molto vivace, ma altrettanto magra, pallida, con i piedini un po' gonfi; durante la visita la piccola evacua abbondanti feci, maleodoranti e lucide, come se ci fosse olio. Il pediatra chiede di eseguire il test del sudore, che risulta patologico (Cl 110 meq/L): Federica ha la FC con insufficienza del pancreas.

Gianluca, 2 anni e mezzo, figlio di una coppia in cui la mamma soffre di celiachia (una forma di intolleranza alimentare verso il glutine di alcuni cereali), ma senza storia rilevante di altre patologie, viene portato al pediatra perché da qualche tempo ha il naso sempre chiuso, da cui spesso cola muco denso e giallo e di notte dorme quasi sempre a bocca aperta. Alla visita, la crescita del bimbo è ottima e, a parte il naso, non ci sono altri elementi problematici. Viene consigliata una visita dello specialista otiatra: lo specialista identifica una "poliposi nasale", che viene confermata con una TAC della regione facciale. Tra i vari esami consigliati, il test del sudore risulta patologico (Cloro= 101). Gianluca viene inviato presso un Centro per la cura della FC, che, dopo le varie valutazioni cliniche e strumentali, compreso il test genetico, conferma una diagnosi di Fibrosi Cistica con sufficienza pancreatica ed espressione esclusiva, almeno per il momento, di poliposi nasale.

La **fibrosi cistica "classica" (o "tipica")** è quella che associa sintomi respiratori e intestinali. Questi sintomi compaiono in genere nei primi mesi di vita. Ne è un esempio la storia di Federica, che, oltre ai sintomi intestinali, ha già iniziato a manifestare anche quelli respiratori

Oggi però si conoscono anche alcune **"forme atipiche"**, che per anni possono non dare sintomi, oppure sintomi modesti, eventualmente limitati a un solo organo (per esempio solo i polmoni o solo il pancreas sotto forma di pancreatite, o solo l'apparato riproduttivo). In queste forme, in genere, i polmoni vengono risparmiati nelle prime età della vita dai problemi che invece si registrano precocemente nelle forme classiche. Nel caso di Gianluca, la scoperta della malattia origina dalla sola poliposi nasale.

Sono pure considerate forme atipiche (o "CFTR - correlate") sia l'infertilità

maschile da ostruzione o assenza dei dotti deferenti senza altre manifestazioni della malattia, sia una forma con “pancreatite cronica ricorrente” senza insufficienza pancreaticca. Si sta oggi imparando a conoscere meglio le forme atipiche e quindi a riconoscerle in numero maggiore che in passato. Il fatto che nella maggior parte delle regioni italiane si faccia lo screening alla nascita per la FC permette di diagnosticare nel primo/secondo mese di vita quasi tutte le forme di FC, tipiche e atipiche.

5.1 La diagnosi di malattia attraverso screening neonatale

Una storia

Gabriele è il primogenito di una coppia di giovani sposi, senza storia di patologie particolari nelle rispettive famiglie. È nato in un caldo giorno di giugno, senza particolari problemi, si è adattato bene dopo la nascita e già dopo 3 giorni è andato a casa. In presenza di una situazione tranquilla e serena, dopo 3 settimane, una lettera dell’Ospedale dove è nato informa dell’esito “dubbio” di un esame che Gabriele, come tutti gli altri neonati, aveva eseguito alla nascita. L’esame evoca il sospetto di una malattia chiamata Fibrosi Cistica. I genitori sono invitati a portare il piccolo presso la struttura sanitaria della zona, per ripetere questo esame.

Ma Gabriele sta bene, sta crescendo... Che si siano sbagliati? Anche se bisognerà aspettare solo alcuni giorni, i genitori sono molto preoccupati, vanno a cercare su Internet cosa sia questa FC, mai sentita prima, e ne ricavano un quadro molto preoccupante, anche se il piccolo sembra non mostrare alcun segno o sintomo di quelli riferiti. Il test di screening viene ripetuto il giorno stabilito e, risultando ancora alterato, verrà eseguito il test del sudore che confermerà la Fibrosi Cistica. I primi controlli presso il Centro specializzato mostreranno che, pur in presenza di una discreta crescita, nella cacca di Gabriele ci sono dei grassi; viene iniziata la terapia per migliorare l’assorbimento intestinale. Tuttora Gabriele non ha sintomi respiratori, per cui con il centro di cura è stata concordata solo una terapia/gioco. Dopo la prima fase di scoramento, i genitori di Gabriele stanno recuperando energia e fiducia. Visto che il piccolo sta bene, essi cominciano a pensare che sia stato meglio essersi accorti subito del problema, prima che desse altre conseguenze, e per il futuro ognuno farà del suo meglio!

La diagnosi di fibrosi cistica è favorita oggi dallo screening neonatale, eseguito nella maggior parte delle regioni italiane. La parola **screening** (termine inglese per indicare l’operazione di setacciare) indica la ricerca in tutte le persone sane di alcune malattie nascoste e importanti. In epoca neonatale, lo screening mira a identificare alcune malattie, che se individuate precocemente possono essere curate con ottimi risultati. Si tratta di malattie già presenti alla nascita, ma che possono anche non dare sintomi nei primi mesi di vita: tra queste, la fenilchetonuria, l’ipotiroidismo e la fibrosi cistica. Mentre per la fenilchetonuria (1 caso ogni 20.000 nati) e l’ipotiroidismo congenito (1:2.500), l’individuazione precoce consente una cura immediata e con la cura una condizione di salute normale, per la fibrosi cisti-

ca lo screening consente di introdurre cure e controlli che, se messi in atto presto e regolarmente nel tempo, non risolvono la malattia ma possono prolungare la vita e migliorarne la qualità.

Lo screening neonatale si basa sulla misurazione della tripsina nel sangue (test della **tripsina immunoreattiva o IRT**). La tripsina, una proteina con funzione di enzima (per digerire le proteine) prodotto dal pancreas, viene dosata su una goccia di sangue, prelevata con una puntura del tallone e raccolta ed essiccata su carta assorbente a 3-4 giorni dalla nascita.

Se il valore di IRT cade oltre la soglia di normalità (definita all'interno di ciascun laboratorio di screening), si pone il sospetto di malattia; la famiglia viene avvisata e invitata a portare il bambino per eseguire il test del sudore, che è il test decisivo. Nel caso di Gabriele, qui descritto, il centro di screening ha adottato la modalità di ripetere l'IRT ad un mese di vita e passare al test del sudore solo se l'IRT si conferma positiva.

Se il test del sudore indica la presenza di fibrosi cistica, in genere viene organizzato un breve ricovero del bambino, per definire le caratteristiche della malattia (di quale severità l'interessamento polmonare, la presenza di sufficienza o insufficienza pancreaticata e così via) e a impostare il programma di cura. In altri programmi di screening, prima di allertare la famiglia, si fa il test genetico su una seconda goccia di sangue essiccato del cartoncino di screening. Esso consiste nella ricerca delle mutazioni del gene CFTR: la diagnosi di fibrosi cistica viene sostenuta dall'identificazione di due mutazioni CFTR. Il test del sudore rimane comunque il test definitivo.

5.2 La diagnosi della malattia a partire dai sintomi

Una storia

Antonio, 28 anni, un passato di calciatore nelle serie minori e un presente di agente di commercio, è sposato da 2 anni, ma, pur cercandolo, non è riuscito ancora ad avere un figlio dalla sua compagna. Entrambi hanno deciso di fare degli esami per valutare la fertilità della coppia e, in base a questi risulta che lo sperma di Antonio non contiene spermatozoi. Di conseguenza sono stati consigliati ulteriori esami, per chiarire meglio il problema. Tra tutti questi, il test del sudore è risultato alterato. Che c'entra mai il sudore con la fertilità? Cercando su Internet, Antonio scopre che il test del sudore è alterato in una strana patologia, la Fibrosi Cistica (mai sentita prima!), nella quale però egli si riconosce poco: è alto, ben nutrito, senza storia di problemi digestivi; ma la mamma racconta che, fin da bambino, specie d'inverno aveva avuto tante volte la bronchite, anche se questa non gli aveva impedito di stare nel complesso bene e di diventare anche uno stimato calciatore. Sempre su Internet egli scopre che c'è un Centro FC nella sua città. Dopo un rapido consulto col medico di famiglia, decide di chiedere un appuntamento. Al centro FC ripete il test del sudore (ancora alterato!), fa il test genetico (che conferma la presenza di mutazioni del gene della FC) e con la spirometria si evidenzia un valore ridotto a livello

delle piccole vie respiratorie. Il dottore gli conferma che ha la FC, che il pancreas è ben funzionante, che la situazione respiratoria si è mantenuta buona e che, con una terapia specifica e molta attività fisica, è probabile che continuerà a stare bene. Per quanto riguarda la fertilità, Antonio e la sua compagna faranno riferimento al Centro specifico nello stesso ospedale del centro FC per valutare la possibilità di progettare una gravidanza con tecniche di fecondazione assistita.

Se la diagnosi della malattia non viene fatta attraverso lo screening neonatale, sono i sintomi che il bambino manifesta a indurre il sospetto nel pediatra o nel medico curante: le infezioni respiratorie frequenti e protratte, la diarrea con feci voluminose, la crescita scarsa, nonostante un appetito vivace e un'alimentazione abbondante. Ma anche la poliposi nasale, le ostruzioni intestinali, una tosse che non passa e di cui non si capisce la causa, una storia di dolori addominali interpretati come "colite", un quadro acuto di disidratazione e perdita di sali (vedi oltre) o, nel maschio adulto, la ricerca di un figlio che non viene e il realtivo consiglio di indagini che diagnosticano un particolare tipo di infertilità. È questo il caso di Antonio.

Per arrivare alla diagnosi il curante prescrive l'esecuzione del test del sudore presso un centro specializzato. Non è utile eseguire l'indagine genetica in prima istanza (ricerca delle mutazioni del gene CFTR) se prima non si ha il risultato del test del sudore. Se il test del sudore dà risultati indicanti la malattia FC, è opportuno fare riferimento al centro specializzato per una visita e un ricovero, che consentiranno di definire le caratteristiche della malattia (di quale serietà l'interessamento polmonare, la presenza di sufficienza o insufficienza pancreatica, la presenza di eventuali complicanze non manifeste, e così via) e a impostare il programma di cura. I test genetici aiuteranno la diagnosi nei casi in cui il test del sudore non abbia dato risultati chiari e definitivi.

5.3 Diagnosi della malattia per presenza di altri casi in famiglia

Una storia

Giandomenico è un ragazzo di 18 anni con FC classica con insufficienza pancreatica, con mutazione F508del in omozigosi (cioè ha due copie uguali del gene alterato con la mutazione più comune in FC), che è seguito presso il Centro FC della sua regione da quando era piccolo. Negli ultimi tempi, la maggior parte dei suoi cugini sono diventati "grandi" e, in vista di futuri matrimoni e dei figli che verranno, stanno chiedendo di eseguire il test genetico per sapere se sono portatori. Essi hanno appreso infatti che i cugini di una persona con FC hanno 1 probabilità su 4 di essere portatori sani del gene FC. Tra tutti i cugini che vogliono fare il test c'è anche Cecilia, di 30 anni, che sta per sposarsi. Riferisce al medico, in occasione del prelievo per il test genetico, che fin da quando era piccola ha avuto la tosse "quasi sempre"! Il medico a questo punto consiglia anche un test del sudore. Il test genetico rivela che Cecilia porta la "mutazione familiare" DeltaF508, ma il test del sudore mostra un valore di Cloro pari a 71, patologico. L'approfondimento della storia e degli esami strumentali e di laboratorio confer-

ma che anche Cecilia ha la FC, con sufficienza pancreaticata: ha ereditato da un genitore (zio di Giandomenico) la suddetta “mutazione familiare” F508del, ma dalla mamma, non imparentata con il padre, un'altra mutazione, più rara, che si associa di solito ad un normale funzionamento del pancreas e che viene scoperta solitamente con un'analisi genetica più approfondita.

La diagnosi per “familiarità”, cioè per la presenza in un parente diretto (di vario grado) della malattia FC, non è un fatto eccezionale anche in epoca attuale. Succede che vengano diagnosticate in questo modo soprattutto le forme più lievi o a manifestazione tardiva di fibrosi cistica, in cui i sintomi sono più sfumati, oppure sono “parziali” invece che “classici”, respiratori e intestinali, (come in questo caso in cui mancavano i sintomi pancreatici). Nei fratelli e nelle sorelle di un soggetto che ha avuto diagnosi di fibrosi cistica viene fortemente raccomandato di eseguire un test del sudore, anche in assenza di sintomi apparenti di malattia.

6. Diagnosi del portatore sano del gene della fibrosi cistica

◆ Che cosa significa essere portatore sano del gene della fibrosi cistica?

Significa avere nel proprio corredo genetico la presenza di un gene CFTR mutato. Mutato vuol dire alterato rispetto al normale. La presenza nel corredo genetico di un solo gene CFTR mutato non comporta sintomi di malattia. Per questo chi possiede un gene CFTR mutato viene definito portatore o portatore sano (i due termini sono equivalenti). Nella larghissima maggioranza dei casi chi è portatore non sa di esserlo, perché non ha nessun disturbo di salute e non ha in famiglia parenti conosciuti con questa malattia. Quindi non può sapere che, se incontra un altro portatore, ha il rischio di avere un figlio affetto da fibrosi cistica.

◆ Che cosa comporta essere portatore sano del gene della fibrosi cistica?

Il portatore sano di fibrosi cistica ha ereditato il gene mutato da uno dei suoi genitori. Il portatore ha il 50% di probabilità di trasmettere il gene mutato ai suoi figli. Quando un figlio eredita il gene mutato, è anche lui portatore sano. Il portatore ha però anche il 50% di probabilità di non trasmettere il gene mutato ai figli, che in questo caso non saranno portatori (a meno che non ereditino il gene dell'altro genitore).

Quando il caso vuole che il portatore/portatrice incontri un/una partner portatore/portatrice, allora quella coppia, che è composta da due soggetti entrambi portatori, ha il rischio (che è del 25% ad ogni gravidanza) di avere figli con la malattia fibrosi cistica.

Si stima che ci sia un portatore sano del gene della fibrosi cistica ogni 25 persone circa. Questo vuol dire che nella popolazione generale una coppia su 600 circa è una coppia composta da due portatori. Ad ogni gravidanza quella coppia ha il 25% di probabilità di avere un bambino affetto da fibrosi cistica. Questa è la ragione per cui nasce un bambino affetto da fibrosi cistica ogni 2.500-3.000 nuovi

SU 50.000 SPETTATORI...



... i portatori sani FC sono 2000.

ZUC

nati e la fibrosi cistica è la più frequente fra le malattie genetiche importanti con cui un bambino può nascere. Questo avviene in tutte le popolazioni dell'Europa e del Nord-America. Fra gli africani o gli asiatici i portatori del gene mutato sono più rari e quindi la malattia è meno frequente.

◆ *Come si riconosce il portatore sano del gene della fibrosi cistica?*

Se un bambino nasce con la FC, i suoi genitori sono certamente portatori sani. Invece, il portatore sano che non abbia figli malati di fibrosi cistica si riconosce solo attraverso il test genetico per fibrosi cistica. Questo test consiste nella ricerca delle mutazioni del gene CFTR nel DNA delle cellule del sangue, ottenute con un semplice prelievo.

È un test che si esegue solo in laboratori specializzati e qualificati. Il suo costo è coperto dal Servizio Sanitario Nazionale se vi è un familiare affetto da fibrosi cistica, altrimenti è a carico della persona che lo richiede (con rare eccezioni in alcune regioni e in alcuni centri). Prima di eseguire il test è indispensabile un colloquio di consulenza con un medico esperto di genetica; i centri meglio organizzati prevedono nella stessa sede e con un unico appuntamento il colloquio con il genetista e il prelievo di sangue per l'esecuzione del test.

◆ *Cos'è la consulenza genetica e perché è fondamentale?*

La consulenza genetica è il colloquio della coppia con il genetista: serve a capire se esistono sotto il profilo genetico problemi o rischi che possano riflettersi sulla salute di un figlio. Il momento ideale per fissare il colloquio è il periodo pre-concezionale poiché il genetista, analizzando la storia e gli eventi della famiglia, è in grado di suggerire i test da fare **prima che la gravidanza sia avviata**, evitando così di fare indagini sul feto a gravidanza già avviata. È perciò fondamentale che vi partecipino entrambi i partner.

Nel caso specifico della fibrosi cistica, la consulenza genetica serve ad informare le coppie interessate sul test e sulle risposte che esso può dare. Va ricordato che si può essere portatori del gene CFTR mutato anche se non vi sono stati casi di malattia in famiglia, nei parenti e negli ascendenti.

Per conoscere quali sono in Italia i centri di consulenza genetica e i laboratori dove eseguire il test consigliamo di rivolgersi al proprio ginecologo o ad un centro regionale di riferimento per la fibrosi cistica (vedere elenco in www.sifc.it > I centri di cura). Si può anche consultare il sito www.fibrosicisticaricerca.it (in Fibrosi Cistica > Documenti Informativi "Centri di Consulenza Genetica") che contiene un elenco dei centri e laboratori che fanno il test genetico.

◆ *Chi si deve sottoporre al test per il portatore sano di fibrosi cistica?*

Il test per il portatore è consigliato a **tutti quelli che hanno nella storia della propria famiglia persone malate di fibrosi cistica**, perché essi hanno maggiore probabilità, rispetto ai soggetti della popolazione generale, di essere portatori del gene CFTR (*tabella 3 a pag. 132*). Essi hanno la possibilità di avere un risultato definitivo del test, che può distinguere con certezza i "portatori" dai "non portatori", in quanto si può stabilire un confronto con le mutazioni riscontrate nel soggetto malato.

Il test però può essere utilizzato anche da chi non ha parenti malati, vale a dire dalle coppie della popolazione generale, che pensano di avere figli e si chiedono quali indagini è utile fare prima del concepimento per diminuire il rischio di avere figli affetti da malattie genetiche. **Nella popolazione generale il test genetico per fibrosi cistica è in grado di individuare la maggior parte dei portatori sani, ma non tutti.** Perciò una modesta quota di soggetti può avere dal test una risposta che dice “non portatore”, mentre invece lo è (“falso negativo”). I test genetici correnti infatti identificano mediamente, in Italia, circa il 75-80% delle mutazioni CFTR (con variazioni da regione a regione). Questo è uno dei principali motivi per cui il test non è stato ancora adottato come pratica corrente dal Servizio Sanitario Nazionale.

Pertanto, **nei soggetti della popolazione generale** (che non hanno parenti con FC o portatori):

- quando il test identifica **una mutazione** del gene CFTR, il risultato è **certo** e vuol dire che quella persona è portatrice sana del gene CFTR mutato;
- quando il test non identifica **nessuna mutazione** del gene CFTR, il risultato indica una sensibile diminuzione della probabilità di essere portatore, ma **non l'esclusione assoluta** di esserlo;
- quando il test identifica una coppia di portatori sani del gene CFTR, per evitare il rischio di avere un figlio malato di FC, quella coppia può ricorrere alla diagnosi prenatale (attraverso villocentesi e analisi genetica del prelievo villosare in decima settimana di gravidanza), (*vedi anche “La diagnosi prenatale” a pag. 131*).

Un'altra storia

Una coppia di sposi in attesa del primo figlio, in occasione delle abituali ecografie in gravidanza, ricevono la notizia che il feto ha l'intestino “iperecogeno”, cioè con un contenuto più denso del normale. Lo specialista che ha eseguito l'ecografia spiega che un tale reperto può essere un segno di fibrosi cistica e raccomanda di eseguire alcuni esami di tipo genetico, tra cui quello per le mutazioni della FC. Da questo esame risulta che la madre è portatrice di una mutazione del gene CFTR, mentre il padre risulta negativo per le mutazioni più frequenti cercate con il test eseguito in quel laboratorio (esse rappresentano però solo il 75% del totale delle mutazioni possibili del gene CFTR). Il risultato del test viene consegnato agli interessati senza nessuna spiegazione. Essi consultano vari medici sul possibile significato e ne ricavano la conclusione che il feto potrà eventualmente essere anch'esso portatore, ma sarà comunque sano e si sentono rassicurati.

Purtroppo, al momento della nascita, la neonata presenta una occlusione intestinale, detta Ileo da Meconio, tipica manifestazione neonatale che interessa il 10-15% dei malati FC: la diagnosi viene confermata quando esegue il test del sudore. Cosa è successo? C'è stato un errore nel test sui genitori?

Purtroppo no: il test è stato eseguito correttamente, ma è mancata la consulenza genetica che doveva commentarne il risultato. Il colloquio con un genetista esper-

to di test genetici FC avrebbe chiarito che il padre, sebbene “negativo” al test, aveva ancora un rischio “residuo” di essere portatore. Perciò avrebbe suggerito l’opportunità, in questa situazione, di approfondire l’indagine con la ricerca anche delle mutazioni più rare del gene CFTR. Questo è stato fatto successivamente ed è risultato che il padre della piccola è portatore sano di una mutazione molto rara che non viene identificata dai comuni test fatti dalla maggior parte dei laboratori (vedi sopra). Si vedano *tabelle 3, 4, 5 alle pagine 132-133*.

7. La diagnosi prenatale

Oltre che alla nascita e in seguito a qualsiasi età, la fibrosi cistica si può diagnosticare anche **in gravidanza**. La diagnosi prenatale si esegue per mezzo della **villocentesi**: questa consiste nel prelievo di un frammento di placenta (=villo coriale) durante la decima settimana di gravidanza. Si può eseguire anche attraverso prelievo di liquido amniotico (amniocentesi) in 17^a-20^a settimana, ma in questo caso si hanno gli svantaggi di una diagnosi che arriva in epoca molto avanzata di gravidanza.

7.1 Diagnosi prenatale nelle coppie di portatori

Nelle coppie in cui entrambi i soggetti sanno di essere portatori sani del gene della fibrosi cistica è possibile la diagnosi prenatale. Queste coppie hanno un rischio elevato di avere un bambino con fibrosi cistica (25% di rischio ad ogni gravidanza). In queste coppie, se sono state identificate le mutazioni di cui entrambi sono portatori, il test può fornire un risultato certo. È certamente da preferire la villocentesi all’amniocentesi, perché fornisce il risultato in epoca più precoce di gravidanza (entro la dodicesima settimana). In caso di diagnosi di malattia nel feto la coppia può, se lo desidera, decidere per l’interruzione della gravidanza.

Esiste anche un’altra modalità di diagnosi, che è la **Diagnosi Genetica Preimpianto**: essa prevede l’utilizzo di tecniche di fecondazione assistita e l’identificazione della presenza o meno di mutazioni CFTR su pre-embrioni (allo stadio di 8 cellule): solo quelli identificati sani (cioè con nessuna o una sola mutazione CFTR) vengono trasferiti in utero per dare avvio alla gravidanza. È tecnica complessa sotto vari punti di vista, attualmente non possibile in Italia (legge 40/2004).

- www.fibrosicistica.cerca.it: “La Diagnosi Genetica Preimpianto” “Sezioni: Documenti informativi” e “Domande & Risposte” 04/12/04.

7.2 Diagnosi prenatale nelle coppie che non hanno rischio particolare di fibrosi cistica (“popolazione generale”)

Se non si sa di essere entrambi portatori del gene CFTR, non è opportuno fare alcuna analisi per la FC nel feto, anche quando questa analisi fosse offerta “in aggiunta” ad altri test che vengono eseguiti attraverso villocentesi e amniocentesi. In questi casi infatti il test per FC è in grado di identificare solo poco più della metà dei feti con la

Continua a pag. 134

tab. 3 - PROBABILITÀ DI ESSERE PORTATORE DEL GENE FC

Grado di parentela del soggetto con il malato	Probabilità del soggetto di essere portatore
Nonno/a	1 su 2 (50%)
Genitore	1 su 1 (100%)
Fratello/Sorella	2 su 3 (66%)
Zio/a	1 su 2 (50%)
Nipote	1 su 3 (33%)
Cugino/a di 1° grado	1 su 4 (25%)
Cugino/a di 2° grado	1 su 16 (6%)
Nessuna parentela	1 su 25 (4%)

La **tabella 3** mostra la probabilità che la persona parente di un malato FC ha di essere portatore: più la parentela con il malato è stretta, più alta è la probabilità di essere portatore. Nella colonna a sinistra della tabella è indicato il grado di parentela con il malato, nella colonna a destra la probabilità di essere portatore. La tabella si legge così: nella coppia di nonni (sia materni che paterni) uno dei due è certamente un portatore, quindi ci sono 1 probabilità su 2 che ogni nonno sia portatore. Nella coppia di genitori di un bambino con FC, ognuno dei due è certamente portatore, ossia ognuno dei due ha 1 probabilità su 1, cioè il 100% di probabilità, di essere portatore. Il fratello o la sorella di un malato hanno 2 probabilità su 3 di essere portatori. Il nipote di un malato ha 1 probabilità su 3 di essere portatore. Nel caso in cui non c'è nessuna parentela con un malato FC, che è come dire che non ci sono casi di malattia "in famiglia", la probabilità di essere portatore (ultima riga in basso) è 1 su 25 circa.

tab. 4 - MODIFICAZIONE DEL RISCHIO DI AVERE UN FIGLIO AFFETTO NELLE COPPIE CHE FANNO IL TEST PER IL PORTATORE

TIPOLOGIA DELLE COPPIE	Rischio di avere un figlio affetto prima del test	RISULTATO DEL TEST	Rischio di avere un figlio affetto dopo del test
Fratello di Malato FC + Partner comune (*)	1 su 150 (0,6%)	FRATELLO PORTATORE + partner non portatore (**)	1 su 400 (0,2%)
		FRATELLO PORTATORE + partner portatore	1 su 4 (25%)
		FRATELLO NON PORTATORE + partner non portatore (**)	0
		FRATELLO NON PORTATORE + partner portatore	0
Zio di Malato FC + Partner comune (*)	1 su 200 (0,5%)	ZIO PORTATORE + partner non portatore (**)	1 su 400 (0,2%)
		ZIO PORTATORE + partner portatore	1 su 4 (25%)
		ZIO NON PORTATORE (***) + partner non portatore (**)	1 su 85.200 (0,001%)
		ZIO NON PORTATORE + partner portatore	1 su 852 (0,1%)
Cugino di Malato FC + Partner comune (*)	1 su 400 (0,2%)	1° CUGINO PORTATORE + partner non portatore (**)	1 su 400 (0,2%)
		1° CUGINO PORTATORE (***) + partner portatore	1 su 4 (25%)
		1° CUGINO NON PORTATORE (***) + partner non portatore (**)	1 su 56.400 (0,001%)
		1° CUGINO NON PORTATORE (***) + partner portatore	1 su 564 (0,1%)

(*) Con probabilità comune di essere portatore del gene FC=1:25; (**) Con bassa probabilità di essere portatore del gene FC=1:100; (***) Non portatore della mutazione familiare né delle altre identificabili (rischio residuo di portatore: Zio=1:213, Cugino=1:141).

La **tabella 4**, invece, mostra che cosa comporta per coppie che hanno varia composizione

eseguire il test per il portatore: le coppie sono formate da un partner che è parente di un malato

(fratello, zio, cugino) e da un altro che invece non ha nessun caso di FC in famiglia (e quindi ha la probabilità della popolazione generale di essere portatore, cioè 1 su 25).

Nella prima colonna (a sinistra) c'è la composizione di ogni coppia possibile, nella seconda colonna c'è la valutazione del rischio per ogni coppia di avere un figlio con FC (rischio che è calcolato prima che entrambi facciano il test per il portatore); nella terza colonna c'è il risultato del test per entrambi; nella quarta colonna (a destra) c'è la valutazione del rischio di avere un figlio FC calcolato dopo il risultato del test per entrambi. Si può vedere che se il test dice che entrambi sono portatori, il rischio di avere un figlio con FC

è sempre elevato: 1 su 4 (ad ogni gravidanza). Si può vedere anche che nel caso in cui entrambi risultano non portatori il rischio di aver un figlio con FC diventa molto basso. Il rischio ha invece un valore "intermedio" fra quello elevato e quello basso (1 su 400), quando uno dei due è portatore e l'altro no: questo perché nel soggetto risultato non portatore ("negativo" al test), la probabilità di essere portatore viene diminuita, ma non esclusa (passa da 1 su 25 a 1 su 100).

La coppia con rischio elevato (1 su 4) di avere un bambino con FC può ricorrere alla diagnosi prenatale in epoca precoce di gravidanza, che fornisce un risultato accurato sulla presenza o assenza di malattia FC.

tab. 5 - MODIFICAZIONE DEL RISCHIO DI AVERE UN FIGLIO AFFETTO NELLE COPPIE CHE FANNO IL TEST PER IL PORTATORE

UTILIZZANDO UN TEST GENETICO IN GRADO DI IDENTIFICARE IL 75% DEI PORTATORI

TIPOLOGIA DELLE COPPIE	Rischio di avere un figlio affetto prima del test	RISULTATO DEL TEST	Rischio di avere un figlio affetto dopo del test
Individuo già diagnosticato portatore + Partner comune (*)	1 su 100	INDIVIDUO PORTATORE + partner non portatore (**)	1 su 400 (0,25%)
		INDIVIDUO PORTATORE + partner portatore	1 su 4 (25%)
Coppia formata da individui comuni (*)	1 su 2.500 (0,04%)	INDIVIDUO PORTATORE + partner non portatore (**)	1 su 400 (0,25%)
		INDIVIDUO PORTATORE + partner portatore	1 su 4 (25%)
		INDIVIDUO NON PORTATORE (**) + partner non portatore (**)	1 su 40.000 (0,0025%)

(*) Con probabilità comune di essere portatore del gene FC=1:25; (**) Con bassa probabilità di essere portatore del gene FC=1:100.

La **tabella 5** evidenzia che cosa comporta per due coppie specifiche eseguire il test per il portatore. Nella prima colonna (a sinistra) della tabella è indicata la composizione della coppia: nel primo caso la coppia è composta da un soggetto che sa già di essere un portatore e che ha come partner una persona della popolazione generale. Nel secondo caso la coppia è formata da due individui della popolazione generale. Nella seconda colonna della tabella c'è indicato il rischio delle due coppie di avere un bambino con FC prima che effettuino individualmente il test per il portatore. Nella terza colonna c'è il risultato del test; nella quarta colonna (a destra) c'è la valutazione del rischio di avere un figlio FC calcolato dopo il risultato individuale del test.

Si può vedere che se entrambi risultano porta-

tori, il rischio di avere un figlio con FC è sempre di 1 su 4 e, se entrambi risultano non portatori, il rischio di aver un figlio con FC diventa molto basso (1 su 40.000). Il rischio ha invece un valore "intermedio" fra quello elevato e quello basso (1 su 400), quando uno dei due è portatore e l'altro no: questo perché nel soggetto risultato non portatore ("negativo" al test), la probabilità di essere portatore diminuisce, ma non si esclude (passa da 1 su 25 a 1 su 100): c'è un "rischio residuo", dovuto al fatto che il comune test genetico non individua le mutazioni più rare.

La coppia con rischio elevato (1 su 4) di avere un bambino con FC può ricorrere alla diagnosi prenatale, in epoca precoce di gravidanza, che fornisce un risultato accurato sulla presenza o assenza di malattia FC.

Il desiderio di un figlio sano: la diagnosi prenatale (aspetti psicosociali)

Oggi è possibile, per le coppie che hanno un figlio malato, la diagnosi prenatale realizzata attraverso analisi genetica sul feto alla decima settimana di gravidanza. La scelta di ricorrere alla diagnosi prenatale per avere un figlio sano si associa alla domanda se la vita con la FC sia una vita che merita di essere vissuta. Data la natura della domanda, le valutazioni e le attitudini nelle persone sono molte e fondate su svariate ragioni. Prima che la diagnosi prenatale fosse disponibile, la maggior parte dei genitori di bambini con FC l'aveva valutata e attesa come una tecnica molto importante e aveva espresso l'intenzione di usarla se fosse stata disponibile. In realtà poi il ricorso alla diagnosi prenatale si è rivelato molto disomogeneo nei vari paesi: in alcuni elevato, in altri modesto. Uno studio condotto nei primi anni '90 tra le coppie del Veneto che avevano già avuto un figlio malato indicava che, resasi disponibile la diagnosi prenatale, l'11% decideva di avere un altro figlio e nel 65% dei casi utilizzava la diagnosi prenatale. In paesi dove la natalità nelle coppie della popolazione generale è maggiore che in Italia (es. USA), ricerche realizzate in anni più recenti suggeriscono come il numero delle coppie che decidono di avere altri figli dopo un bambino con FC sia più elevato, mentre il ricorso alla diagnosi prenatale rimanga molto variabile.

I sentimenti dei genitori sono molto vari e la scelta estremamente difficile. I genitori esprimono il timore di non essere preparati ad interrompere la gravidanza in caso di diagnosi di malattia. Il timore è legato anche alla preoccupazione di "mancare di rispetto" o di essere ingiusti nei confronti del figlio con FC che stanno allevando, oltre che a vincoli morali e religiosi e a svariate ragioni personali che rispecchiano la grande difficoltà della scelta. Alcune ricerche peraltro indicano che gli stessi adulti con FC in larga maggioranza riterrebbero corretta e ragionevole la pratica della diagnosi prenatale e della prevenzione della FC attraverso la diffusione del test per il portatore. Così pure, in maggioranza, riferirebbero di approvare la scelta delle coppie di interrompere la gravidanza di un feto con malattia. A rendere ancora più complessa la scelta per i genitori vi è il dato certo del miglioramento dell'attesa e della qualità di vita per i malati e la ragionevole speranza nei risultati della ricerca di cure radicali della malattia.

Segue da pag. 131

malattia, e dunque può dare risposte che lasciano ampi margini di incertezza. Villocentesi e amniocentesi sono usate in genere per indagare i cromosomi del feto (**analisi del cariotipo**), dal momento che con l'aumentare dell'età della donna, soprattutto dopo i 35 anni, aumenta il rischio di alterazioni cromosomiche (es. sindrome di Down). Ma l'indagine sui cromosomi non dice nulla sulla FC, per la quale è necessaria invece l'indagine dei geni, in particolare la ricerca del gene CFTR e delle sue mutazioni. Se la coppia che pensa ad avere figli vuole prevenire il rischio che nascano con FC, può decidere di fare il test per il portatore del gene della fibrosi cistica prima dell'avvio della gravidanza (test preconcezionale), e nel caso risultassero portatori entrambi, allora è indicata la diagnosi prenatale per FC (con villocentesi).

- Borgo G, Fabiano T "Effect of introducing prenatal diagnosis on the reproductive behaviour of families at risk for cystic fibrosis. A cohort study". *Prenat Diagn* 1992; 12(10):821-30.
- Gotz I and Gotz M "Cystic Fibrosis psychological issues". *Paediatric Respiratory Reviews* 2000; 1:121-127.

8. Che cosa può succedere? I sintomi

◆ Con queste mutazioni del gene CFTR che tipo di malattia devo aspettarmi?

Il genitore di un bambino malato, il malato stesso, vorrebbero conoscere in base alle mutazioni del gene CFTR l'andamento della malattia, che cosa ci sia "dietro

l'angolo" e, anche più in là, la durata della vita. Come già detto, la conoscenza delle mutazioni è di qualche aiuto nel predire la situazione pancreatica, ma non nel fare **previsioni sulla situazione polmonare del singolo individuo**, sulla quale influiscono un insieme di altri fattori, oltre al gene CFTR: altri geni (modificatori del gene CFTR), le cure, l'ambiente.

Si parla di "**fenotipo**" (il modo di manifestarsi della malattia) lieve o severo, in base a una valutazione generale di come cioè sta andando la malattia. Questo non sempre è strettamente legato al "**genotipo**" (la combinazione delle mutazioni del gene) del malato. Tra genotipo e fenotipo ci può essere discordanza. Perciò l'identificazione delle mutazioni riveste un'importanza pratica, piuttosto che per il singolo malato, per le coppie FC che intendono avere un figlio (diagnosi prenatale) o per i parenti del malato che vogliono sapere se sono portatori.

Per cercare di risolvere il problema del legame tra genotipo e fenotipo, e quindi cercare di conoscere l'evoluzione clinica della malattia in base alle mutazioni, è in corso un importante progetto, finanziato dalla Cystic Fibrosis Foundation ("Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2)" coordinato da Garry Cutting - Johns Hopkins University, Baltimore). La finalità sarà quella di poter attribuire il significato patogenetico di tutte le 1600 mutazioni del gene CFTR ad oggi conosciute. Ma anche con queste eventuali conoscenze temiamo sarà difficile prevedere con sufficiente attendibilità l'evoluzione della malattia in tutti i casi.

Dal momento che l'andamento della malattia è poco prevedibile, tutto quello che verrà raccontato qui di seguito non è detto che succeda sempre a tutti i malati. E quando succede, in alcuni pazienti lascia poche conseguenze, in altri ne produce di più serie, in genere con il passare del tempo.

- www.genet.sickkids.on.ca

8.1 Apparato respiratorio

8.1.1 Tratto broncopolmonare

Bronchi e polmoni (*figura 6 a pag. 137*) sono interessati da bronchiti e broncopolmoniti ricorrenti, sostenute da batteri particolari: i più comuni si chiamano *Pseudomonas aeruginosa* e *Stafilococco aureo*. Il ripetersi delle infezioni, con l'infiammazione cronica che ne consegue, danneggia il polmone. Se i danni sono estesi, il polmone può perdere progressivamente la sua normale capacità di funzionamento, perciò la conseguenza è una limitata capacità di assumere ossigeno e di eliminare anidride carbonica dal sangue (**insufficienza respiratoria**).

Come detto, non c'è un'età di comparsa e una modalità uguale per tutti: a volte i sintomi possono iniziare nelle prime settimane di vita, a volte solo in età successive (infanzia, adolescenza, età adulta): la tosse, l'aumento della frequenza del respiro e alcuni segni generali (calo di appetito, rallentamento della crescita, perdita di peso, scarsa resistenza allo sforzo, malessere generale).

Quando la malattia polmonare progredisce, la tosse può diventare costante, si accompagna a una forte produzione di muco o di muco-pus e provoca ab-

CONSULENZA GENETICA

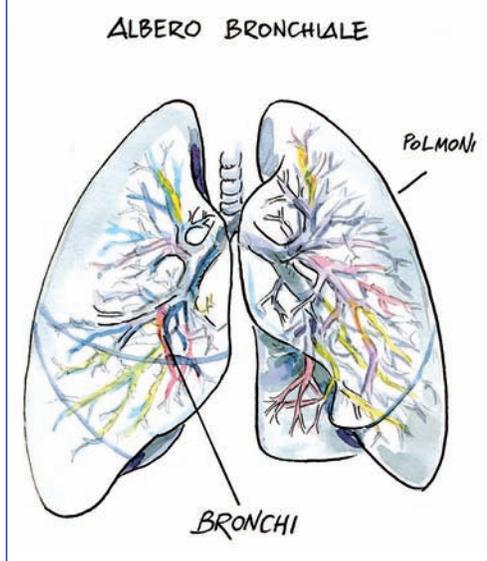
RICORDO CHE
MIA NONNA
AVEVA SEMPRE
LA TOSSE...

MA I FIGLI
ERANO
SANI!



ZUC

fi figura 6



bondante espettorazione. Nel tempo si hanno delle ricadute (“**esacerbazioni**”), riconoscibili per la febbre e l’aumento della tosse e dell’espettorazione ma anche per la perdita di appetito, il calo di peso e la più facile stancabilità.

Gli intervalli liberi dalle ricadute possono diventare brevi perché si instaura una condizione di **infezione respiratoria cronica**. Il torace può assumere una forma gonfia e rigida. Il malato avverte la difficoltà di respiro (“**dispnea**”), resiste poco agli sforzi fisici e deve ridurre le comuni attività.

Tutto questo, ripetiamo ancora, in modo poco prevedibile e comunque molto condizionato dall’applicazione delle terapie, che oggi hanno buon

marginare di successo: con le terapie molti casi conservano una buona funzione respiratoria fino all’età adulta e alla maturità; però alcuni casi (oggi più rari che un tempo) hanno problemi seri già nella prima infanzia.

La tecnica più comunemente utilizzata per valutare lo stato funzionale dei polmoni consiste nelle **prove spirometriche**.

Oltre a quella dell’ostruzione dovuta al muco denso, si stanno facendo strada

La spirometria

La spirometria misura i **volumi di aria** che una persona riesce a far entrare ed uscire dai polmoni nelle varie fasi di un atto respiratorio (misure di volume) e misura anche **con quale facilità o difficoltà riesce** a spostare questi volumi d’aria (misure di flusso). Si usano in genere strumenti (chiamati pneumotacografi) capaci di misurare quanto volume (litri d’aria) viene spostato e con quale flusso viene spostato nel tempo (litri per minuto).

Per ottenere questo, la manovra respiratoria più comunemente adottata è quella di una **espirazione forzata completa dopo un completo riempimento dei polmoni** (con inspirazione profonda lenta). Si ottengono così le seguenti principali misure:

- FEV1 (volume d’aria emesso nel primo secondo di una espirazione forzata: esprime il grado di pervietà delle vie aeree grosse e medie);
- FVC (volume totale d’aria emesso con una espirazione forzata completa: esprime la capacità complessiva dei polmoni di riempirsi d’aria e di espellerla);
- FEF25-75 (è il flusso con cui viene espulso il 50% dell’intero volume d’aria espirato nella fase intermedia dell’espirazione forzata: esprime il grado di pervietà delle piccole vie aeree, quelle periferiche).

Queste misure vengono espresse sia come valore assoluto (i litri d’aria effettivamente misurati in quel soggetto) sia come valore relativo (percentuale del valore riscontrato rispetto al valore teorico calcolato in una popolazione normale dello stesso sesso e della stessa altezza del soggetto in esame), assumendo come 100% il valore medio normale per quel sesso e per quell’altezza.

Nel riquadro di seguito sono riassunti gli altri più comuni esami per valutare l'andamento della situazione respiratoria e della malattia polmonare.

Altri esami di valutazione broncopolmonare

Un elenco degli esami che più comunemente si eseguono per valutare l'andamento della FC a livello respiratorio

VES: valuta la velocità con la quale le cellule del sangue (lasciato fermo in una speciale pipetta) si separano per gravità dalla componente liquida, il plasma. Il suo valore aumenta in corso di infezioni e infiammazioni. Si esegue tramite un prelievo venoso periferico.

PCR: proteina prodotta dal fegato, aumentata nel sangue durante esacerbazioni infettive o infiammatorie. La sua presenza in circolo oltre il valore di 10 mg/ml può indicare la presenza d'infezione batterica. Si esegue tramite un prelievo venoso periferico.

EMOGASANALISI: permette di misurare i livelli di ossigeno e di anidride carbonica nel sangue. È indispensabile per la diagnosi di insufficienza respiratoria (diminuzione dell'ossigeno ed aumento dell'anidride carbonica). Il prelievo ideale è quello fatto da un'arteria (emogasanalisi arteriosa: in genere si usa l'arteria radiale del polso). L'emogasanalisi può essere eseguita anche con un prelievo capillare (dopo riscaldamento in genere del polpastrello di un dito con lo scopo di favorire l'afflusso di sangue arterioso): ha il vantaggio di essere poco dolorosa ma lo svantaggio di fornire valori di ossigeno meno accurati.

SATURIMETRIA CUTANEA (o "pulso-ossimetria"): misura in maniera del tutto incruenta in che percentuale l'emoglobina dei globuli rossi, deputata a legare e a trasportare l'ossigeno ai tessuti, è "saturata" dall'ossigeno stesso, cioè è "piena" di ossigeno. Uno speciale sensore (o sonda), fatto a pinza, viene applicato al lobulo di un orecchio o al polpastrello di un dito: il sensore è collegato ad un piccolo strumento (ossimetro) che registra direttamente il livello di saturazione in valori percentuali rispetto alla saturazione assoluta, che è del 100%. Sono considerati valori di buona saturazione quelli superiori al 93-94%: valori inferiori indicano gradi diversi di "desaturazione" e quindi di carenza di ossigeno. Questa misura si applica anche in prove da sforzo (es. il livello di desaturazione che si può avere nel cammino o nella corsa) o durante il sonno (che può accompagnarsi a desaturazione non presente in condizioni di veglia).

COLTURA BATTERICA DI SECRETO BRONCHIALE: per valutare se vi siano batteri patogeni nelle vie aeree si ricorre alla coltivazione (coltura) di materiale proveniente dalle basse vie aeree. Vengono identificate le diverse specie batteriche che crescono in uno speciale terreno di coltura. L'esame consente anche di testare a quali antibiotici i diversi batteri sono sensibili (antibiogramma). L'esame può essere concluso in 2-3 giorni ma spesso può richiedere un periodo più lungo.

Per una buona qualità dell'esame bisogna ottenere materiale il più vicino possibile a quello che risiede nelle vie aeree periferiche. A tale scopo vi sono diverse modalità di prelievo.

Prelievo di escreato con espettorazione spontanea: è la pratica più comune per i soggetti che sono in grado di espettorare. Lo sputo viene raccolto in un vasetto sterile. In alcuni centri, per favorire l'espettorazione in chi vi è poco abituato o ha scarsi secreti espettorabili, si fa precedere un'applicazione di aerosol con soluzione salina ipertonica (3-7%)

Tampone faringeo: vi si ricorre nei soggetti incapaci di espettorare, in genere nei bambini piccoli. Con un bastoncino recante all'estremità del tessuto morbido (tampone) si tocca più volte energicamente la parete posteriore del faringe da tonsilla a tonsilla. Il tampone viene immerso in un tubo contenente terreno di coltura. Il materiale tamponato rappresenta solo parzialmente i secreti profondi e i batteri isolati non sempre

sono gli stessi che si trovano nei bronchi. La pratica si può ottimizzare facendo tossire il bambino prima del prelievo, magari dopo una breve seduta di drenaggio posturale.

Aspirato ipofaringeo: dopo una breve seduta di drenaggio posturale e provocazione di tosse, si introduce un sondino di plastica sterile nella parte profonda del faringe (ipofaringe), facendo contemporaneamente una energica aspirazione con una siringa collegata al sondino. Questo materiale è più rappresentativo dei secreti bronchiali profondi rispetto al semplice tampone faringeo.

Prelievo mediante broncoscopia: è certamente il prelievo più accurato perché si raccoglie materiale nei bronchi profondi non contaminato da saliva. Vi si ricorre in casi particolari e specialmente quando si deve attuare una broncoscopia per altre necessità diagnostiche o terapeutiche. Il prelievo si attua aspirando materiale bronchiale attraverso il tubo broncoscopico introdotto in profondità sotto guida ottica, eventualmente anche dopo aver introdotto della soluzione fisiologica di lavaggio (broncolavaggio endoscopico o BAL).

RX TORACE: è un'indagine radiologica utile per studiare le strutture toraciche: la gabbia toracica con le coste, i polmoni e la pleura, i grandi vasi del mediastino ed il cuore. Un corretto esame richiede che la radiografia sia eseguita in due proiezioni: quella antero-posteriore e quella latero-laterale. In FC l'esame, eseguito periodicamente o al bisogno in caso di esacerbazioni, permette di valutare la presenza e l'estensione di eventuali lesioni: focolai infiammatori, stato dei bronchi (bronchiectasie), fibrosi, collassi di porzioni polmonari (atelettasie), ecc.

TAC (tomografia assiale computerizzata): è una tecnica di esame radiologico del torace che consente di ottenere informazioni più dettagliate rispetto alla radiografia standard, perché attraverso questa tecnica i polmoni vengono scandagliati con numerose sezioni trasversali sulla base di un programma computerizzato. La tecnica viene applicata in alcuni centri per valutazioni periodiche (ogni anno o due) della situazione broncopolmonare. Purtroppo l'esame richiede una notevole dose di radiazione: sono in corso studi per accertare la sua reale utilità e il rapporto costi/benefici.

altre ipotesi per spiegare la tendenza del polmone dei pazienti FC a infettarsi e subire la "colonizzazione" da parte di certi batteri, *Pseudomonas aeruginosa* in particolare: il difetto di proteina CFTR comporterebbe anche un difetto delle difese di prima linea contro i batteri. Ma ciò che rende precaria la condizione broncopolmonare, condizionando la cronicità e la progressione delle lesioni polmonari, sarebbe l'infiammazione che, innescata dall'infezione, è in questa malattia molto esaltata, al di là delle caratteristiche di risposta difensiva, tipica e normale dell'infiammazione stessa.

L'infiammazione, che è un processo importante di difesa in tutti noi e che permette di superare molte infezioni, sarebbe nella FC eccessiva, per una esagerata attivazione e produzione di cellule dell'infiammazione (globuli bianchi o leucociti neutrofili) e di sostanze normalmente legate a questo processo (citochine). La concentrazione dei globuli bianchi nelle vie aeree è molto elevata e caratterizza l'aspetto purulento delle secrezioni. Questa massa di cellule appare comunque inadeguata ad uccidere (**fagocitare**) il grande numero di batteri che si trovano nelle vie aeree. Mano a mano che queste cellule muoiono, liberano sostanze che contribuiscono a rendere ancor più spesso e vischioso il muco (fibre di DNA e actina) e a ledere i tessuti bronchiali,

come enzimi che digeriscono le proteine (proteasi) e sostanze che “bruciano” i tessuti polmonari, i cosiddetti “radicali liberi dell’ossigeno”.

In seguito alle infezioni ripetute alcune parti dei bronchi possono dilatarsi formando **bronchiectasie**, in cui il catarro si raccoglie e ristagna più facilmente. Altre volte alcuni rami bronchiali sono molto ostruiti dal catarro denso cosicché l’aria non può più accedere agli alveoli polmonari: il tessuto polmonare collassa (si affloscia) e smette di funzionare (**atelettasia**). Alcune parti danneggiate del polmone vengono riparate attraverso la produzione di tessuto fibrotico rigido (**fibrosi**), che è escluso dagli scambi gassosi e ostacola l’elasticità polmonare.

I batteri che più frequentemente colonizzano il tratto respiratorio sono inizialmente l’*Haemophilus influenzae* e lo *Staphylococcus aureus*, ma quello più caratteristico della malattia è lo *Pseudomonas aeruginosa*.

Lo *Pseudomonas aeruginosa* produce, alla lunga, un involucro mucoso detto “biofilm”. Si tratta di una sostanza semiliquida, tipo mucillagine, che permette ai batteri di raggrupparsi in colonie; è come se vivessero in una comune “fortezza”, al riparo dagli antibiotici e dalle difese dell’organismo ed è questa struttura di autodifesa che consente al batterio di sopravvivere nell’ambiente bronchiale per mettere in atto le sue capacità aggressive (sostanze tossiche che danneggiano il polmone e che inducono la forte risposta infiammatoria). Lo stato di infezione cronica può essere visto nel sangue attraverso la formazione di anticorpi specifici contro lo *Pseudomonas*.

Una complicanza particolare è l’**Aspergillosi broncopolmonare allergica**. Si manifesta nel 7-8% dei casi ed è una particolare reazione immunitaria contro l’*Aspergillus fumigatus*, un fungo che colonizza facilmente nei polmoni dei malati FC: essa può dare sintomi di tipo asmatico e infiltrazioni polmonari aggiuntive.

Altre complicanze particolari sono l’**emottisi** (sanguinamento nelle vie respiratorie, dovuto alla rottura di vasi arteriosi) e il **pneumotorace** (rottura di bolle superficiali del polmone con entrata di aria nel cavo pleurico). Di fronte a questi quadri particolari, che una volta potevano mettere a rischio la vita del malato, oggi c’è una buona esperienza di terapie mediche e più spesso chirurgiche che si applicano con successo in centri qualificati.

8.1.2 Prime vie aeree

Quasi tutti i pazienti con una forma “classica” di malattia presentano qualche problema di rinite o sinusite, come ad esempio la **sinusite cronica**. Raramente la sinusite (infiammazione delle cavità presenti nel massiccio facciale, detti “seni paranasali”, in stretta comunicazione con le fosse nasali) si presenta con i sintomi classici, come dolore alla fronte e febbre. È abituale un ingorgo di muco e di pus: il timbro della voce può essere modificato da questo disturbo e anche ridotto il senso del gusto. Frequente è la **poliposi** nasale (20-25% dei casi), specie nell’adolescenza. I polipi sono escrescenze infiammatorie che originano dai seni paranasali: quando l’ostruzione nasale che determinano è importante vanno asportati con intervento chirurgico, anche se hanno la tendenza a riformarsi.

8.1.3 Infezione respiratoria: virus, batteri e funghi

Un aspetto importante della fibrosi cistica sono le infezioni polmonari, causa di malattia e giustamente di preoccupazione. Si troveranno di seguito, oltre ad alcuni approfondimenti sui più comuni microbi patogeni implicati in FC, anche alcune raccomandazioni per prevenire e controllare l'acquisizione di questi, elaborate dalla Società Italiana Fibrosi Cistica.

I germi (batteri e non, come i virus e alcuni funghi) sono presenti nell'albero respiratorio già nelle prime fasi della vita. Solitamente stabiliscono con l'organismo una "convivenza" pacifica. In certe condizioni alcuni di essi diventano "**patogeni**" cioè dannosi e responsabili di infezioni, che si manifestano con febbre, tosse, aumento delle secrezioni, calo della funzione respiratoria, ecc. In questi casi si parla di "**esacerbazioni respiratorie**". Per questo, li ricerchiamo con regolarità con l'esame microbiologico del tampone faringeo e dell'escreato. Da ricordare che l'esacerbazione respiratoria può essere scatenata da una infezione virale (es. il virus influenzale) e questa può favorire la virulentazione di batteri in quiescenza.

I batteri presenti nelle vie respiratorie si modificano con il progredire dell'età: **nelle prime fasi della malattia** (primi mesi, primi anni di vita) si ritrovano germi con scarso potere patogeno e presenza transitoria e intermittente, come *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter xilosoxidans*. Ogni tanto vengono segnalati batteri nuovi, dei quali si sa molto poco in quanto è difficile stabilire quanto contribuiscano a danneggiare i polmoni.

Il più frequentemente isolato in seguito è lo *Pseudomonas aeruginosa* (**PA**), che ha una speciale affinità con l'ambiente broncopolmonare dei malati FC e che, dopo alcune fugaci apparizioni iniziali, può **colonizzare** in modo stabile l'albero respiratorio, innescando un processo progressivo di infiammazione che danneggia i polmoni.

Questo batterio, inizialmente innocuo, con il tempo tende a modificarsi diventando più aggressivo (virulento) e resistente agli antibiotici: per questo si cerca di **eradicarlo** (cioè eliminarlo) con trattamenti antibiotici già alla sua prima comparsa, anche in assenza di sintomi, per prevenirne l'attecchimento definitivo. Va anche detto che molti pazienti ospitano lo *Pseudomonas* per mesi e talora per anni senza mostrare danni polmonari.

Un altro gruppo di batteri temuti (si tratta di specie diverse imparentate tra loro), sono quelli appartenenti al cosiddetto *Burkholderia cepacia complex*. La specie più aggressiva sembra essere la *Burkholderia cenocepacia*. Anche questi batteri possono "vivacchiare" a lungo nel tratto respiratorio di alcuni pazienti FC senza apparente danno polmonare.

Occorre **distinguere tra semplice "colonizzazione" e "infezione"**.

La permanenza nel tempo di uno stesso batterio nel tratto respiratorio si definisce abitualmente "**colonizzazione**": il tratto respiratorio può essere abitato da batteri, alcuni dei quali possono rimanere semplicemente degli ospiti "commensali": vivono e mangiano insieme all'organismo che li accoglie.

Alcuni batteri, con il tempo, elaborano le loro armi di attacco verso l'apparato respiratorio, i cosiddetti "fattori di virulenza" (sostanze capaci di indurre una infiammatoria da parte dell'organismo e di danneggiare direttamente i tessuti). Di

fronte all'attacco il polmone si difende, attivando gradualmente i suoi meccanismi infiammatori: afflusso di globuli bianchi "killer" nella sede di presenza del batterio, produzione di anticorpi e di sostanze che mettono in moto una complessa serie di reazioni a catena ("cascata infiammatoria"), per la difesa contro il nemico attaccante. Si parla di "**infezione**" solo quando si mette in moto tale risposta infiammatoria, e di "**infezione cronica**" quando questa risposta infiammatoria si prolunga nel tempo. Non è facile cogliere il passaggio dalla colonizzazione semplice all'infezione perché possono mancare sintomi respiratori evidenti. Possono essere d'aiuto alcuni esami e controlli più frequenti.

Approfondimento

"Carta d'identità" dei principali batteri e funghi in FC

***Pseudomonas aeruginosa* (PA)**

Dove si trova?

È presente nei luoghi della vita quotidiana, predilige quelli umidi e tiepidi con materiale organico o contaminati da rifiuti animali ed umani, le piante, le acque stagnanti, le vasche e le piscine non trattate con cloro. Si ritrova spesso in ambienti ospedalieri o ambulatoriali: nei sifoni dei lavandini, negli scarichi dei water e nei bagni.

Come si prende?

Più comunemente si prende fuori dagli ambienti ospedalieri, più raramente all'interno dell'ospedale. L'attecchimento è agevolato dalle caratteristiche dei polmoni del paziente FC. La trasmissione da un paziente all'altro può avvenire attraverso contatti diretti e ravvicinati (es.: il bacio), ma anche attraverso l'utilizzo in comune di oggetti che siano stati in contatto con la bocca o il naso (ad esempio se si usa la stessa ampolla per aerosol), oppure toccando altre persone con mani contaminate da espettorato. PA può essere anche trasmesso attraverso le goccioline microscopiche espulse con la tosse o lo starnuto, ma solo da distanza ravvicinata (si ritiene a meno di un metro). La più efficace misura di prevenzione, nei confronti di PA, ma anche di altri germi, resta sicuramente una accurata igiene delle mani, congiunta ad una ragionevole separazione fra malati.

Che problemi dà?

Colonizza i polmoni dei pazienti con FC. Generalmente la prima infezione è occasionale e transitoria e si verifica entro i 3- 5 anni di vita; solitamente è seguita da una infezione intermittente, è causata da un tipo di *Pseudomonas* definito "non mucoide", per distinguerlo dalla variante "**mucoide**", responsabile invece della colonizzazione/infezione cronica. Nei polmoni le cellule di PA vivono inglobate in una sostanza gelatinosa e questo insieme di batteri e sostanza mucoide si chiama "biofilm", struttura in grado di proteggere le cellule batteriche dall'attacco del sistema immunitario e dall'azione degli antibiotici.

Si può curare?

Sì, con gli antibiotici, somministrati con varie modalità a seconda dell'antibiotico e degli obiettivi: per via endovenosa ma alcuni anche per via orale nel trattamento delle esacerbazioni, per aerosol nel trattamento continuativo dell'infezione cronica.

- Wood DM, Smyth AR "Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis". Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan; 25(1):CD004197.

- Jones AM "Eradication therapy for early *Pseudomonas aeruginosa* infection in CF: many questions still unanswered". Eur Respir J 2005; 26:373-5.

Staphylococcus aureus e Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA)**Dove si trova?**

Staphylococcus aureus è un germe molto diffuso. Il 25-50% dei soggetti sani possono essere “colonizzati”, in modo transitorio o persistente, da questo germe senza alcun problema clinico (portatori sani). Esso è comune abitatore delle fosse nasali anteriori, della cute e dell'orofaringe. Il suo riscontro è sempre più frequente anche all'interno delle strutture ospedaliere.

Come si prende?

Soprattutto attraverso l'aria e le goccioline emesse parlando o tossendo o starnutendo o soffiandosi il naso; a volte dal contatto diretto con la cute di soggetti portatori sani o affetti da infezioni cutanee

Che problemi dà?

Nella maggior parte dei casi il germe non dà conseguenze speciali o è responsabile di infezioni banali; in condizioni particolari le infezioni da *S. aureus* possono essere anche gravi, a tutte le età. In un modesto numero di malati FC lo Stafilococco diventa meticillino-resistente (MRSA), cioè resistente alla meticillina e ai suoi derivati (che costituiscono un vasto gruppo di antibiotici parenti della penicillina). Non è chiaro se la presenza di MRSA nelle vie aeree possa rappresentare un rischio per il malato FC: alcuni studi indicano una sua responsabilità nel peggiorare la funzione polmonare FC, altri smentiscono questo dato. Nell'attesa di maggiore chiarezza, sicuramente l'MRSA deve essere considerato ai fini del contagio al pari di *Pseudomonas* e devono quindi essere adottate tutte le misure precauzionali necessarie.

Si può curare?

Si può curare in maniera efficace con antibiotici mirati e risultati attivi in base all'antibiogramma. La presenza di ceppi di Stafilococco aureo resistenti agli antibiotici è in aumento nei soggetti con FC.

- Smith A, Walters S “Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis”. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD001912.

Burkholderia cepacia**Dove si trova?**

Nell'ambiente (suolo, acque dolci e salmastre, svariate altre sedi “naturali”: nel terreno in cui si sviluppano le radici di numerose specie vegetali). Sotto il nome di *B. cepacia* sappiamo oggi che è in causa un gruppo (oggi chiamato *Burkholderia cepacia* complex) formato da almeno 10 sottospecie diverse.

Come si prende?

Anche questo batterio viene in prevalenza acquisito casualmente da fonti ambientali. La trasmissione può avvenire peraltro anche da persona a persona, per contatto diretto (da persone colonizzate/infette, per esempio con il bacio o toccandosi le mani contaminate con secrezioni o attività di assistenza che richiedono contatto diretto con il paziente); per contatto indiretto (contatto di un ospite suscettibile con un oggetto che è stato contaminato con secrezioni contenenti l'agente infettivo); o attraverso le “goccioline” (trasmissione da persona a persona di agenti infettivi attraverso grosse particelle generate con la tosse, starnuto, parlando etc, che, proiettate a brevissima distanza nell'aria, si depositano sulla congiuntiva, sulla mucosa nasale o sulla bocca di un ospite suscettibile o nell'ambiente). Importante prevenire l'acquisizione del germe negli ambienti di cura o in occasione di socializzazioni fra pazienti.

Che problemi dà?

In alcuni malati non dà problemi, in altri provoca un progressivo e lento peggioramento delle condizioni generali, in una minoranza di malati causa la “sindrome da Cepacia” (insorgenza acutissima con febbre elevata, grave difficoltà respiratoria, stato generale molto compromesso). Gli sforzi attuali devono essere finalizzati a “intercettare” quanto

prima la colonizzazione, a tentarne l'eradicazione e a mettere in atto procedure di segregazione per prevenire le infezioni crociate all'interno dei centri.

Si può curare?

Non sappiamo ancora con sicurezza quale sia il trattamento antibiotico più efficace nei confronti di *B. cepacia complex*. Contrariamente a quanto si verifica per *P. aeruginosa*, quando le condizioni del paziente sono stabili, non è opportuna una terapia antibiotica cronica.

Funghi

Candida albicans

Dove si trova?

La *Candida* è molto diffusa in natura e può attecchire anche sulle mucose dell'uomo (bocca, ano, mucose genitali, talora intestino). *Candida albicans* è, insieme all'*Aspergillus fumigatus*, il fungo più frequentemente isolato dalle colture di espettorato di persone con fibrosi cistica (circa il 70%).

Come si prende?

La fonte delle spore di *Candida* è l'ambiente e noi inaliamo abitualmente queste spore ed abitualmente le eliminiamo. L'attecchimento di *Candida* nelle vie respiratorie FC è favorito dalla particolare ridotta attitudine dell'albero respiratorio a rimuovere le spore ma anche dall'uso del cortisone e dai ripetuti e prolungati cicli di antibiotici, che alterano il normale equilibrio tra batteri e funghi a livello di tutto l'organismo e non solo delle vie respiratorie (anche ad esempio della flora intestinale). Certamente nei rapporti sessuali la *Candida* può essere trasmessa alle mucose del partner, ma questo può avvenire anche tra persone senza fibrosi cistica.

Che problemi dà?

Generalmente l'infezione da *Candida* non è un evento particolarmente dannoso; provoca infiammazioni localizzate a livello della bocca o delle vie genitali (stomatiti, vulvovaginiti). Nei pazienti con FC il suo riscontro nell'escreato corrisponde in genere ad una colonizzazione e non ad una vera e propria infezione polmonare. Sono rarissimi i casi in cui la *Candida* può dare un'infezione seria (candidosi invasiva) o un'infezione polmonare cronica: questo può avvenire nei soggetti con un difetto delle difese immunitarie, ad esempio nei trapiantati in terapia antirigetto.

Si può curare?

Sì, con terapie locali, anche per bocca, molto semplici ed efficaci. Elementari norme di igiene possono prevenire la trasmissione da persona a persona.

Funghi

Aspergillus

Dove si trova?

Sono diverse le specie di *Aspergillus* ma quella più comunemente in causa in FC è data dall'*Aspergillus fumigatus*. Questo fungo vive e prospera dovunque nell'ambiente, nel terreno, sulle piante, negli ambienti umidi e dall'ambiente il malato FC ne acquisisce le spore, che svilupperanno il fungo.

Come si prende?

Attraverso l'aria, inalando le spore. Anche l'*Aspergillo* trova nelle vie respiratorie dei malati di FC l'ambiente ideale per insediarsi, specialmente a seguito di terapie con antibiotici e cortisone prolungate. L'albero respiratorio di quasi la metà dei pazienti CF (e di conseguenza le colture dell'espettorato) è colonizzato da *Aspergillus fumigatus*.

Che problemi dà?

Può restare a lungo un "ospite" innocente. In alcuni malati (nel 7-8% dei casi) può invece innescare una particolare risposta immunitaria, per cui l'organismo produce gli anticorpi tipici delle condizioni allergiche (immunoglobuline IgE), ma anche altri anticorpi (immunoglobuline IgG) e attiva le risposte specifiche dei linfociti (una classe dei globuli bianchi). Questa complessa reazione immunitaria contro le sostanze prodotte dall'*Aspergillo* può

provocare danni a livello broncopolmonare, attraverso una particolare infiammazione, con comparsa di lesioni polmonari, bronchite e bronchiectasie; si parla di **“Aspergilloso broncopolmonare allergica”** (ABPA). Raramente dà una vera infezione (Aspergilloso invasiva): preferibilmente nei soggetti che hanno ricevuto trapianto d'organo.

Si può curare?

Esiste la terapia antifungina, con buoni risultati. La terapia della ABPA si basa sull'uso prolungato, anche per mesi, di cortisone.

Quali controlli?

Esame dell'escreato per ricerca dei funghi. Inoltre, in caso di sospetta ABPA, si possono misurare nel sangue i livelli di immunoglobuline (IgE totali e IgE e IgG specifiche contro l'Aspergillo).

8.1.4 Prevenzione e controllo delle infezioni respiratorie

Raccomandazioni per la prevenzione ed il controllo delle infezioni da patogeni respiratori in fibrosi cistica (Gruppo di lavoro della Società Italiana Fibrosi Cistica 2006)

■ Misure relative al comportamento dei pazienti e dei loro familiari durante i loro contatti con gli ambienti di cura

1 - Igiene delle mani

- a. I pazienti, i loro familiari e i visitatori devono essere informati sull'importanza dell'igiene delle mani nella prevenzione delle infezioni crociate e devono essere istruiti su come praticare una adeguata igiene delle mani.
- b. I pazienti devono praticare l'igiene delle mani (disinfezione con gel alcolico o lavaggio con acqua e sapone) all'arrivo e all'uscita dal Centro o dal reparto, prima di eseguire un test di funzionalità respiratoria e dopo aver tossito o starnutito.
- c. Per facilitare questa pratica deve essere garantita la disponibilità di gel alcolico per mani nelle sale di attesa dei Centri FC, nelle toilettes, nelle stanze da visita, nelle stanze dove si eseguono i test di funzionalità respiratoria.
- d. Nel caso di lavaggio con acqua e sapone deve essere usato sapone liquido ed asciugamani monouso.

2 - Contenimento delle secrezioni emesse

- a. I pazienti devono essere istruiti a coprirsi naso e bocca utilizzando fazzoletti monouso quando tossiscono o starnutiscono.
- b. Il fazzoletto va gettato subito dopo l'uso in un contenitore per rifiuti sanitari chiuso con apertura non manuale (es. a pedale).
- c. I pazienti devono essere istruiti sull'importanza di tossire ed espettorare lontano da altre persone con FC.
- d. Quando i pazienti espettorano non devono gettare il fazzoletto o il contenitore utilizzato tra i rifiuti normali ma nei contenitori per rifiuti sanitari.
- e. I pazienti devono essere istruiti a non espettorare mai nei lavandini, WC, docce o altri scarichi.

3 - Distanza da altre persone FC

- a. Si raccomanda il mantenimento della distanza minima di un metro (o uno e mezzo) tra i pazienti.
- b. La sala d'attesa dovrebbe essere organizzata in modo da garantire tale distanza.
- c. I pazienti ricoverati devono essere scoraggiati dal frequentare gli spazi comuni del reparto di degenza. I pasti devono essere consumati nella propria camera.
- d. I pazienti ricoverati non devono entrare mai nelle stanze degli altri pazienti FC, anche se presentano lo stesso germe nelle vie respiratorie.

4 - Non condivisione di oggetti con altre persone FC

- a. Le persone con FC non devono condividere oggetti che entrano in contatto anche occasionalmente con le mucose orali e nasali (giocattoli, spazzolini da denti, penne, matite, ecc.), nonché utensili per mangiare e bere.
- b. Una particolare attenzione, a questo riguardo, dovrà essere data ai bambini.
- c. È opportuno che nelle sale di attesa dei centri FC non siano presenti giochi in comune, libri, computers, playstations e telecomandi.
- d. Durante il ricovero i pazienti dovrebbero utilizzare i propri giocattoli ed utensili portati da casa.

5 - Non condivisione di dispositivi per terapia respiratoria

Sono definiti “articoli semicritici” i presidi che vengono a contatto con la mucosa respiratoria dei pazienti FC. Tra di essi, i boccagli usati per prove di funzionalità respiratoria, le maschere PEP e altri dispositivi usati per fisioterapia, i distanziatori per aerosol (aerochamber), i boccagli, le maschere e i nebulizzatori (ampolle) per aerosolterapia.

- a. I nebulizzatori, i dispositivi per la fisioterapia respiratoria e l'ossigenoterapia e tutti i dispositivi che vengono a contatto con le mucose orale e nasale o con le secrezioni respiratorie devono essere di uso strettamente personale o monouso.
- b. I pazienti con FC non devono mai condividere tra loro tali dispositivi a meno che non siano stati sottoposti a sterilizzazione prima di passare dall'uno all'altro.

6 - Uso di mascherine protettive

- a. Non è possibile raccomandare in generale ed in ogni circostanza l'uso o meno della mascherina per i pazienti.
- b. Se un Centro non ha la possibilità, per motivi logistici, strutturali e di dotazione organica di tenere separati i pazienti tra di loro sulla base dello status microbiologico, di ridurre l'affollamento in sala d'attesa e di mantenere una adeguata distanza tra i pazienti, l'uso della mascherina per tutti i pazienti che entrano al centro può essere un provvedimento utile a contrastare la trasmissione delle infezioni da patogeni respiratori, purché non sia ritenuta sostitutiva di tutte le altre precauzioni raccomandate in questo documento, in primo luogo un'accurata igiene delle mani.

■ Misure relative al comportamento dei pazienti e dei loro familiari al di fuori degli ambienti di cura**1 - Disinfezione dei dispositivi per la terapia respiratoria**

- a. I dispositivi personali per aerosolterapia (ampolle, nebulizzatori) e fisioterapia respiratoria devono essere lavati e disinfettati regolarmente.
- b. Prima della disinfezione è necessario sottoporre sempre il dispositivo a lavaggio con acqua e sapone neutro per rimuovere gli eventuali residui organici
- c. I metodi di disinfezione raccomandati sono:
 - bollitura in acqua per 5 minuti
 - lavastoviglie ad almeno 70 °C per 30 minuti
 - immersione per 5 minuti in una soluzione di ipoclorito di sodio al 10% (equivalente, ad esempio, a 1 parte di Amuchina MD in 9 parti di acqua, 11000 ppm).
- d. In questo ultimo caso, i dispositivi devono essere successivamente sciacquati con acqua di rubinetto bollita.
- e. La possibilità di usare acqua di rubinetto non bollita per il risciacquo dipende dal livello di clorazione cui è sottoposta l'acqua della rete idrica urbana
- f. Successivamente, i dispositivi vanno ben asciugati con salviette di carta monouso o panno pulito e vanno conservati dentro un panno o sacchetto che traspiri, all'asciutto.
- g. La disinfezione deve essere eseguita almeno una volta al giorno.
- h. L'acido acetico non deve essere usato per la disinfezione dei dispositivi respiratori.

2 - Evitare situazioni di affollamento e limitare l'incontro con altre persone FC nella vita quotidiana

- a. In generale, le persone con FC dovrebbero evitare le situazioni di contatto ravvicinato o prolungato in ambienti chiusi con altre persone affette da FC.
- b. Qualora non sia possibile evitare di partecipare ad iniziative ove vi sono più persone con FC, si sottolinea l'importanza: dell'igiene delle mani, del contenimento delle secrezioni respiratorie e della tosse, del mantenere una adeguata distanza dalle altre persone con FC.
- c. Deve essere evitata la stretta di mano tra persone con FC.
- d. I pazienti FC portatori di germi dotati di resistenza agli antibiotici intrinseca o acquisita non devono partecipare ad iniziative in cui sono presenti altre persone FC.
- e. Non devono essere organizzati campi estivi riservati a persone FC.
- f. Devono essere evitate forme di sovraffollamento di persone FC in ambienti chiusi (ad esempio: viaggi in macchina insieme) ed i contatti fisici ravvicinati.
- g. Se due pazienti FC frequentano la stessa scuola devono possibilmente stare in classi diverse e svolgere le altre attività non di aula in momenti o luoghi diversi. Lo stesso vale per persone FC che lavorano nello stesso luogo di lavoro.
- h. Fratelli FC conviventi dovrebbero, se possibile, non condividere stanza per dormire, posate, spazzolini, spazi e tempi di fisioterapia.

3 - Precauzioni varie

- a. Se pazienti FC frequentano piscine devono assicurarsi che sia garantita un'adeguata clorazione.
- b. Terme e simili devono essere evitati dai pazienti FC.
- c. Gli idrosanitari di casa devono essere disinfettati con candeggina periodicamente.

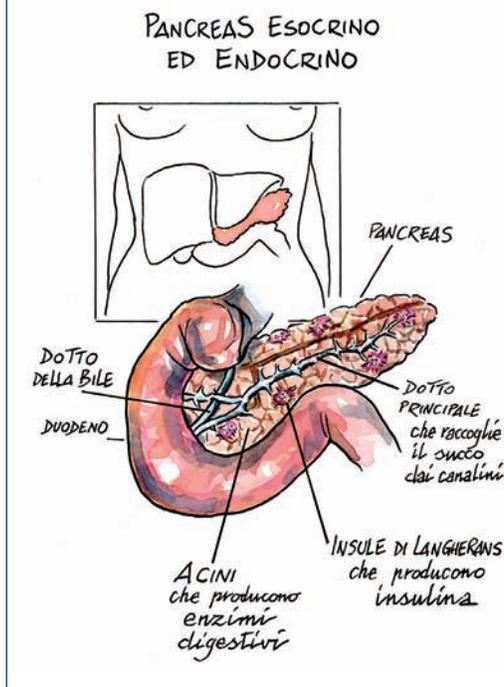
8.2 Ghiandole sudoripare

L'alta concentrazione di sale nel sudore interessa quasi tutti i malati di FC (almeno il 98% dei casi). La continua perdita di sale con il sudore può comportare, soprattutto nel lattante, dei gravi disturbi ("alcalosi metabolica ipocloremica", una condizione spesso difficile da diagnosticare, dovuta ad un impoverimento soprattutto di cloro): inappetenza, vomito, torpore o agitazione, arresto di crescita. Si possono avere episodi acuti di perdita di sali, specie nella stagione estiva in clima caldo-umido, in seguito a sforzi fisici o durante episodi febbrili, specie se in presenza di vomito: queste crisi possono essere anche molto pericolose. Per prevenire il rischio di perdite acute di sale, è importante nelle condizioni dette sopra che il malato assuma una adeguata supplementazione di sale.

8.3 Pancreas esocrino

Il pancreas produce enzimi digestivi e bicarbonato (che serve a rendere meno acido l'ambiente intestinale e quindi a ottimizzare l'azione degli enzimi nell'intestino stesso). Vedere *figura 7 a pag. 148*. Nell'85-90% dei malati FC il pancreas non funziona (**insufficienza pancreatica**). Nel 50% dei casi ciò avviene già alla nascita, negli altri casi può avvenire più lentamente nei primi mesi o anche nei primi anni di vita, raramente più tardi. Se il pancreas non funziona vi è cattiva digestione (**maldigestione**) soprattutto di grassi e proteine: il sintomo più rilevante che fa sospettare la maldigestione è la "**steatorrea**" (presenza di feci abbondanti, in cui sono contenuti molti grassi, di cattivo odore, untuose o saponose). La maldigestione non trattata è causa di **malassorbimento** (incapacità dell'intestino di assorbire grassi e proteine in

figura 7



quanto non trasformate in sostanze semplici e assorbibili dall'azione degli enzimi pancreatici). Il malassorbimento porta a **malnutrizione**, con rallentamento della crescita in peso e altezza e con una serie di conseguenze legate alla carenza di vitamine essenziali. L'insufficienza pancreatica, una volta sospettata, si diagnostica in base alla determinazione di alcuni enzimi pancreatici nelle feci (**chymotripsina o elastasi-1**) o anche nel siero, dove risultano molto bassi o assenti. L'entità del malassorbimento, cioè l'entità di quanto non viene assorbito dall'intestino e perso invece con le feci (che è un dato importante da conoscere anche per decidere la dose di enzimi pancreatici da prendere per bocca), si valuta con la determinazione dei grassi persi con le feci in una raccolta di 3 giorni (**misura della steatorrea**).

Nei soggetti in cui il pancreas funziona (10-15% dei casi) si possono verificare episodi di **pancreatite ricorrente**. Si manifesta con crisi ripetute e protratte di dolori addominali alti a fascia che si propagano anche al dorso, con elevazione dei livelli di enzimi pancreatici nel sangue (amilasi pancreatica, tripsina, lipasi).

I più comuni test di funzionalità pancreatica

ENZIMI PANCREATICI NEL SANGUE: si tratta di esami che permettono di definire la funzionalità pancreatica attraverso un prelievo di sangue. Si dosano in genere tre enzimi pancreatici (o almeno uno di essi): amilasi pancreatica, lipasi, tripsina. Nell'insufficienza pancreatica i loro valori sono molto bassi, molto al di sotto della norma. Un loro aumento è indice invece di infiammazione del pancreas (pancreatite).

STEATORREA: misura la quantità di grassi persi con le feci in una raccolta completa di tre giorni con alimentazione abituale. Sono patologiche le perdite superiori a 3-7 grammi di grassi al giorno, a seconda dell'età.

BILANCIO ALIMENTARE DEI GRASSI: è un esame più accurato della semplice steatorrea, attuato peraltro in pochi centri. Si raccolgono le feci per tre giorni consecutivi e si annotano su di un diario tutti i cibi assunti. In questo modo è possibile calcolare la quantità di grassi assunti. I grassi persi nei tre giorni vengono determinati in laboratorio. Il rapporto percentuale fra i grassi assunti con i cibi e quelli persi nelle feci è chiamato coefficiente di assorbimento dei grassi. Maggiore la steatorrea, maggiore la maldigestione, minore il coefficiente di assorbimento dei grassi.

ELASTASI-1 e CHIMOTRIPSINA FECALE: la presenza nelle feci di questi due enzimi pancreatici nelle feci è molto diminuita o assente in caso di insufficienza pancreatica.

È importante riconoscere questa condizione perché va trattata al più presto con adeguata terapia medica intensiva. Sono possibili casi di pancreatite ricorrente riconducibile a FC senza altri sintomi della malattia.

8.4 Pancreas endocrino

Con il passare del tempo, a partire dall'adolescenza, quella parte di pancreas (costituito dalle isole di Langherans) che produce l'insulina può essere danneggiata e sostituita da tessuto fibroso non funzionante. Riducendosi o venendo a mancare l'insulina, il glucosio non viene consumato correttamente: può comparire quindi una **“intolleranza al glucosio”** o un vero e proprio **“diabete”**: questa complicanza si rende sempre più frequente con l'avanzare dell'età (partendo dai 10-12 anni, raggiunge il 30% fra i malati che hanno più di venti anni).

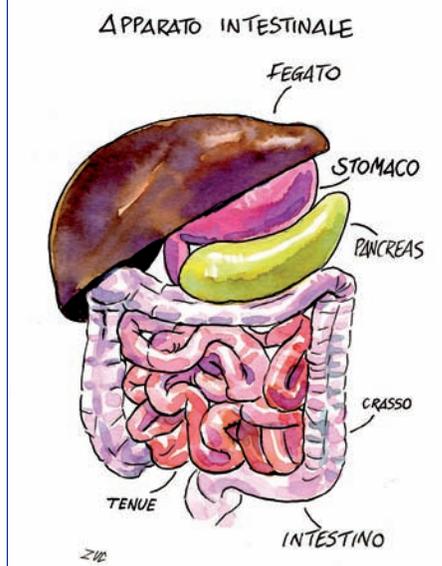
Intolleranza al glucosio e diabete

L'intolleranza al glucosio è una condizione di elevazione del glucosio nel sangue: la glicemia supera i valori normali, ma non è più elevata di un certo limite (180 mg/100 ml), due ore dopo l'assunzione di una dose standard di glucosio, e non si accompagna a perdita di glucosio con le urine. Nel diabete invece la glicemia supera la soglia dei 180 mg/100 ml, dopo la dose standard di glucosio, e può comparire glucosio nelle urine. Il diabete manifesto viene trattato con insulina. L'insorgenza di diabete in FC è in genere subdola: non dà segni di sé inizialmente. Per diagnosticare precocemente sia l'intolleranza al glucosio che il diabete, nei centri FC si usa fare, almeno ogni 2 anni a partire dall'età di 10 anni, appunto un test di “tolleranza al glucosio”. Questo consiste nel far prendere per bocca una quantità standard di glucosio, e nel misurare la glicemia più volte nel tempo: prima del carico e dopo 30, 60, 120 minuti dal carico (o soltanto prima e dopo 120').

8.5 Intestino

A livello intestinale (*figura 8*) i problemi principali sono l'**ileo da meconio** alla nascita e le **ostruzioni** intestinali in età successive. In tutti i casi il problema si collega al ristagno di muco denso e asciutto che impedisce il normale transito delle feci. L'ileo da meconio può richiedere precocemente terapia chirurgica quando non si riesca a sbloccare la situazione con clisteri o enteroclistmi. Le ostruzioni intestinali tardive (non neonatali) si verificano nel 20-25% dei malati (dall'infanzia all'età adulta), si manifestano con stipsi ostinata, dolori addominali. Si risolvono in genere con trattamento medico intensivo (generosi clisteri evacuativi o grandi assunzioni per bocca di soluzioni osmoti-

figura 8



che evacuative). È importante riconoscere il loro legame con la malattia di fondo, anche per evitare inutili interventi chirurgici.

8.6 Fegato e vie biliari

I dotti biliari (i piccoli canali all'interno del fegato) contengono bile densa, disidratata e acida, che tende a non scorrere; questo può portare a complicazioni di varia natura a livello del fegato e delle vie biliari. Nel 20% circa dei casi si può instaurare uno stato di malattia legata a questo ristagno, che può evolvere in **cirrosi biliare**. Quest'ultima complicanza è abbastanza rara (5% di casi), e può dare un danno importante del fegato, fino alla perdita del suo funzionamento (**insufficienza epatica**). Il fegato con cirrosi è un fegato che è diventato rigido e fibrotico e lascia passare con difficoltà il sangue: la pressione all'interno della vena porta (la vena che fa confluire al fegato il sangue dai vari organi addominali, come stomaco, intestino, milza, pancreas) può aumentare e di conseguenza alcuni vasi sanguigni nell'esofago, nello stomaco o all'ano si gonfiano (**varici**) e possono cedere e sanguinare. È importante tenere un accurato controllo della situazione e applicare i presidi medici e/o chirurgici (tra cui la sclerosi delle varici esofagee) che si sono dimostrati efficaci. Nei casi gravi si può arrivare al trapianto di fegato.

8.7 Ossa e articolazioni

Possono verificarsi alterazioni a carico delle **ossa**, che hanno un'impalcatura debole e sono povere di calcio (**osteopenia e osteoporosi**, con rischio di fratture nelle forme avanzate), perché il calcio e il fosforo, che sono alla base della salute delle ossa, hanno una gestione ("metabolismo") difettosa. Possono esserne causa lo stato di malnutrizione e il difetto di assorbimento di vitamina D e calcio, la malattia polmonare, l'inattività, il trattamento con alcuni farmaci (steroidi).

Anche le **articolazioni** possono essere interessate, specie nei casi con malattia polmonare avanzata, da processi infiammatori (**artrite**).

8.8 Organi della riproduzione

La fibrosi cistica non altera le capacità sessuali; può però determinare problemi di infertilità (maschi) o di ridotta fertilità (femmine). Nella maggior parte degli uomini con fibrosi cistica i condotti che portano gli spermatozoi all'esterno non si sono sviluppati perché già ostruiti da secreto denso nella vita fetale (**atresia** o assenza bilaterale congenita dei **dotti deferenti**, definita anche con la sigla CBAVD) e questo provoca **infertilità (da assenza di spermatozoi nello sperma = azoospermia ostruttiva)**. È necessaria una diagnosi precisa, quando il ragazzo inizia una vita sessuale attiva, per diagnosticarla o escluderla: sono necessarie una visita andrologica per valutare la presenza o meno dei dotti deferenti ed un esame del liquido spermatico, soprattutto per valutare la presenza o meno di spermatozoi. La condizione di CBAVD può presentarsi come unica manifestazione della malattia nelle forme atipiche (o "CFTR - correlate").

Nelle donne con fibrosi cistica possono esserci irregolarità del ciclo mestruale e maggiori difficoltà ad avviare una **gravidanza**. Questa difficoltà riguarda una modesta percentuale di donne, perciò tutte quelle sessualmente attive hanno necessità di contraccezione se vogliono evitare gravidanze non programmate. Quelle che vogliono avere un figlio possono farlo senza importanti ripercussioni per il loro stato di salute se la malattia respiratoria FC non è grave ed è tenuta sotto controllo; questa possibilità fa parte dei traguardi ottenuti attraverso le cure, primo fra tutti un aumento sempre maggiore della durata della vita dei malati.

9. Curare la fibrosi cistica

Le cure ai malati FC vengono impostate e monitorate presso **centri specializzati**. In base a una legge nazionale (**legge 548/1993**) ogni regione d'Italia dispone di un Centro specializzato per la diagnosi e la cura della fibrosi cistica. Il Centro regionale dispone quasi sempre di un **team multidisciplinare** di personale specializzato nella malattia: medici, infermieri, fisioterapisti, dietiste, assistenti sociali, psicologi, consulenti per particolari complicanze.

È possibile consultare la lista completa dei Centri FC italiani (e dei Servizi di Supporto ad essi collegati) sul sito della Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC): www.sifc.it.

Le cure attuali della fibrosi cistica consistono principalmente in:

- **Antibioticoterapia**
- **Aerosolterapia**
- **Fisioterapia e riabilitazione respiratoria**
- **Terapia digestivo-nutrizionale**
- **Altre cure**

9.1 Antibioticoterapia

Gli antibiotici sono farmaci capaci di rallentare o arrestare la proliferazione dei batteri o addirittura di ucciderli. Sono uno strumento indispensabile nel trattamento della malattia respiratoria FC, che è caratterizzata da infezioni ricorrenti prima e croniche poi. La terapia antibiotica ideale è quella “mirata”, cioè indirizzata in modo specifico contro i batteri presenti di volta in volta nelle secrezioni bronchiali dei pazienti: per conoscere quali (e quanti) batteri sono presenti vengono periodicamente raccolti campioni delle secrezioni bronchiali (escreato) oppure viene effettuato il tampone faringeo o l'aspirato ipofaringeo.

Il materiale prelevato viene inviato in laboratorio; qui viene eseguita la **coltura**, che individua il tipo di batteri presenti e l'**antibiogramma**, che testa la loro **sensibilità** ai singoli antibiotici (cioè la probabilità che il farmaco sia efficace).

Il medico sceglie l'antibiotico da prescrivere in base all'antibiogramma, sia per il trattamento delle infezioni acute che per quelle croniche. Le prime sono più frequenti nell'età infantile: in questa fase l'uso degli antibiotici è mirato ad eradicare (=eliminare) i batteri e quindi l'infezione. Con il passare degli anni, questo diventa

più difficile ed è possibile l'instaurarsi dell'infezione respiratoria cronica; in questo caso gli antibiotici hanno due scopi: contenere la carica e l'aggressività dei batteri ("terapia di mantenimento") e risolvere le "riacutizzazioni" o esacerbazioni, cioè gli episodi di riaccensione acuta dello stato infettivo e infiammatorio, che è per lo più mantenuto sotto controllo in condizioni di "stabilità".

Gli antibiotici possono essere somministrati con modalità diverse:

Orale (per os=per bocca): sfrutta l'assorbimento dei farmaci attraverso l'intestino; è la forma più semplice ed è impiegata ampiamente nelle infezioni acute e nelle riacutizzazioni più lievi. Purtroppo solo pochi antibiotici attivi contro lo *P. aeruginosa* e altri germi tipici della FC (vedi microbiologia) hanno un buon assorbimento intestinale.

Intramuscolare: in genere inadeguata, perché i dosaggi necessari in FC sono molto elevati e l'iniezione intramuscolare di alte dosi di antibiotico è molto dolorosa e non ripetibile a lungo.

Inalatoria (aerosol): offre il vantaggio di portare farmaci direttamente nelle vie aeree, evitando gli effetti collaterali a livello di altri apparati (reni, apparato uditivo, fegato) legati alla somministrazione per via "generale" o "sistemica" (per bocca o per endovena). È impiegata soprattutto come terapia continuativa per

tab. 6 - **PRINCIPALI ANTIBIOTICI E DOSI RACCOMANDATE PER IL TRATTAMENTO SISTEMICO DELL'INFEZIONE RESPIRATORIA IN FC**

BATTERIO	ANTIBIOTICO	VIA	DOSAGGIO (mg/kg peso/die)	INTERVALLO tra le dosi (ore)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Cefalexina	OS	100-200	6-8
	Flucloxacillina	OS	100-200	6-8
	Cotrimoxazolo	OS	50-70	12
	Azitromicina	OS	250-500 (*)	24
	Teicoplanina	EV	400 mg (**)	24
	Linezolid	EV	600 mg (**)	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ofloxacin	OS	15-30	8
	Ciprofloxacina	OS	15-30	8
	Tobramicina	EV	8-12	6-12
	Ceftazidime	EV	150-200	8
	Piperacillina	EV	150-400	8
	Imipenem	EV	90	8
	Meropenem	EV	90	8
	Aztreonam	EV	100-200	8
<i>Burkholderia cepacia</i>	Ceftazidime	EV	200	8
	Meropenem	EV	90	8

(*) 250 mg/die nel bambino; 500 mg/die nell'adulto.

(**) Indipendente dal peso (salvo piccoli bambini).

Per trattamento sistemico si intende per bocca (OS) o per endovena (EV).

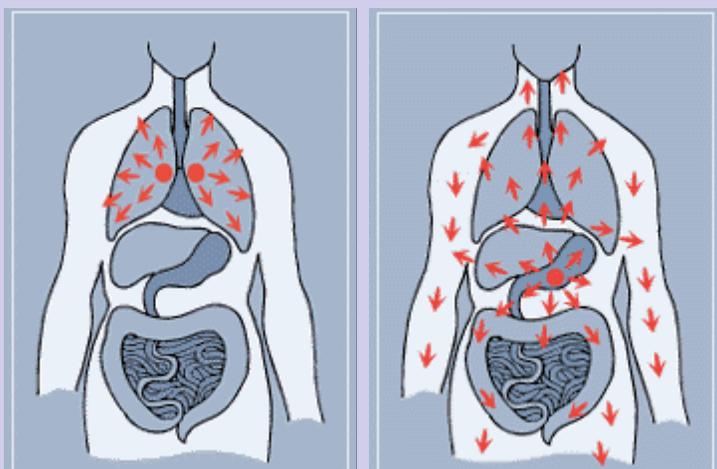
L'elenco è solo indicativo in quanto la scelta dell'antibiotico è guidata dall'antibiogramma. Per altri batteri: *Haemophilus influenzae* di solito cefalexina o cotrimoxazolo; *Achromobacter xylosoxidans* e *Stenotrophomonas maltophilia* stessi antibiotici usati per *Ps aeruginosa*.

il “controllo “ dell’infezione respiratoria cronica (mesi/anni); gli effetti benefici sono stati dimostrati attraverso vari studi: riduzione del numero di esacerbazioni infettive, miglioramento o stabilizzazione della funzionalità respiratoria

Endovenosa: è la modalità più efficace perché consente di ottenere le più elevate concentrazioni di antibiotici nei polmoni, ed è indispensabile soprattutto in caso di lesioni polmonari importanti e nelle esacerbazioni in corso di infezione respiratoria cronica. In alcuni centri la cura della malattia respiratoria “cronica” si basa su cicli di terapia antibiotica per via endovenosa, “programmata” a cadenza trimestrale o quadrimestrale (indipendentemente dai sintomi), eventualmente associata ad aerosol antibiotico continuativo a mesi alterni. Gli antibiotici usati sono, in genere, un’associazione di due, somministrati due o tre volte al giorno, e la durata del ciclo può variare da dieci a quattordici giorni. In alcuni casi la via venosa è obbligata se non sono disponibili, per quel batterio e in quel momento, farmaci attivi per bocca. La somministrazione per via endovenosa prevede la diluizione dell’antibiotico in una soluzione diluente che viene iniettata in un certo arco di tempo (fleboclisi): in genere viene eseguita presso il centro di cura, ma è possibile istruire genitori e/o paziente ad eseguirla a casa, evitando così il ricovero. Il pediatra di base o il medico curante in queste situazioni possono rappresentare un aiuto prezioso.

Per tutte le vie di somministrazione, va ricordato che **il dosaggio degli antibiotici è più elevato (fino al doppio) rispetto a quello utilizzato per pazienti non affetti da fibrosi cistica. Il dosaggio elevato ha soprattutto lo scopo di favorire la penetrazione dell’antibiotico nell’albero respiratorio occupato da secrezioni purulente.** La *tabella 6 (pag. 152)* presenta i principali antibiotici e loro dosaggio.

figura 9 - **Distribuzione dei farmaci nell’organismo a seconda della modalità di somministrazione**



Via inalatoria: solo polmoni

Via sistemica: tutti gli organi

9.2 Aerosolterapia

L'aerosol è una sospensione in aria (“nebbia”) di particelle solide o liquide: le particelle o le goccioline possono essere farmaci (antibiotici, mucolitici, cortisonici, broncodilatatori, ecc.) che in questo modo vengono “inalati”, cioè respirati per andare a depositarsi direttamente nelle vie respiratorie. Il vantaggio dell'aerosol, rispetto alle altre vie di somministrazione, è quello di ottenere una maggiore concentrazione del farmaco nelle vie respiratorie profonde, riducendo al minimo gli effetti collaterali dannosi su altri organi, possibili invece con la somministrazione per via “generale” (per bocca, per via intramuscolare, per via endovenosa) (*figura 9 a pag. 153*). Questo è particolarmente importante per alcuni antibiotici dei quali è nota, ad esempio, una certa tossicità sul rene e sull'apparato uditivo (aminoglicosidi)

L'aerosolterapia è sicuramente una terapia impegnativa: in genere va fatta in più sedute quotidiane (in genere due), richiede nei bambini piccoli la collaborazione di un familiare, nei più grandi è importante l'istruzione all'autogestione degli strumenti e della modalità di esecuzione. Richiede accurata pulizia e disinfezione degli strumenti.

Alcune regole generali:

- prima dell'aerosol con antibiotici si esegue una seduta di fisioterapia respiratoria in modo che le vie respiratorie siano libere da secrezioni e quindi più “ricettive” al farmaco
- se indicato, si esegue prima un bronco-dilatatore per prevenire una eventuale ostruzione bronchiale, indotta dal farmaco in soggetti ipersensibili, e quindi per “aprire” meglio le vie respiratorie
- è necessario lavarsi bene le mani prima di maneggiare il nebulizzatore e disinfettare la strumentazione (ampolla, tubo, boccaglio o mascherina) dopo ogni seduta.

Gli apparecchi utilizzati per l'aerosol sono di diversi tipi, i più diffusi sono quelli a compressione (es. Nebula o Pari LC), meno quelli elettronici (es. e-flow). Per alcuni farmaci (broncodilatatori, cortisonici e anticolinergici) si impiegano abitualmente nebulizzatori spray (bombolette); per gli antibiotici e i mucolitici invece, le concentrazioni polmonari più efficaci si ottengono con alcuni apparecchi a compressione (nebulizzatori jet) o elettronici: quelli elettronici, molto più costosi, hanno il vantaggio di ridurre di molto (circa il 50%), rispetto ai jet, i tempi di somministrazione. La scelta dell'apparecchio più idoneo viene in ogni caso fatta insieme ai medici e ai fisioterapisti del centro caso per caso, tenendo conto di vari fattori: tipo di terapia da effettuare, età, costi, tempi di somministrazione e preferenze dei singoli pazienti. Da ricordare comunque che la performance dei nebulizzatori si riduce nel tempo.

Secondo una regola generale, minore è la grandezza delle particelle del farmaco, tanto maggiore sarà la loro capacità di penetrare nell'albero bronchiale e quindi essere attive; in particolare, perché la nebulizzazione raggiunga le più fini diramazioni dell'albero bronchiale è necessario che le particelle inalate siano del-

le dimensioni di 2-5 micron (1 micron = 1 millesimo di millimetro). Grazie agli apparecchi più moderni questo è fortunatamente possibile per molti dei farmaci impiegati nella fibrosi cistica.

- Gli **antibiotici** maggiormente usati per aerosol sono la colimicina e la tobramicina, quest'ultima ormai di sicura e provata efficacia e tollerabilità nell'infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*. Entrambi richiedono due somministrazioni al giorno; i tempi necessari sono diversi in base all'apparecchio a disposizione e al tipo di soluzione da usare, variando da 10-15 min per i nebulizzatori jet fino a 6-7 minuti per gli "E-flow".
- Altri antibiotici per via aerosolica attivi contro *Pseudomonas aeruginosa* (aztreonam lisina, fluorochinoloni, amikacina), sono in fase di studio o di prossima immissione in commercio.
- Il farmaco **mucolitico** (= capace di rendere le secrezioni bronchiali più fluide e quindi più facilmente eliminabili) più usato è il DNase o alfa-dornase (nome commerciale Pulmozyme). Di recente è stata provata l'efficacia fluidificante anche della "soluzione salina ipertonica": una soluzione di acqua e sale (cloruro di sodio concentrato al 7%), che ha il vantaggio di essere molto economica; può presentare qualche effetto irritante in alcuni soggetti e non è stata ancora largamente sperimentata nei bambini più piccoli.

- Heijerman H et al "Inhaled medication and inhalation device for lung disease in patients with cystic fibrosis: a european consensus". Journal of Cystic Fibrosis 2009; 8: 295-315.

- Dolovich MB et al "Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-Based Guidelines". Chest 2005;127:335-371.

9.3 Fisioterapia e riabilitazione respiratoria

Fisioterapia drenante. La fisioterapia respiratoria è un'importante terapia di supporto, che ha lo scopo di mantenere le vie aeree libere dalle secrezioni: in fibrosi cistica rimuovere il muco denso e appiccicoso dalle vie aeree significa prima di tutto ridurre la possibilità di infezioni (numerosi germi trovano infatti in questi accumuli di muco l'ambiente ideale per svilupparsi). Inoltre mantenere l'albero respiratorio sgombro da secrezioni migliora il respiro e aiuta i farmaci a svolgere al meglio la loro azione.

Esistono varie tecniche di fisioterapia respiratoria e tutte, con meccanismi diversi, aiutano a mobilizzare e rimuovere (= drenare) le secrezioni in eccesso dai polmoni. È molto importante che il programma di fisioterapia sia discusso e adattato al singolo paziente, coinvolgendo nelle scelte il medico, i fisioterapisti, i genitori: il trattamento deve essere individualizzato tenendo conto per i bambini della loro età e capacità di collaborazione, del tipo di danno polmonare, della presenza o meno di complicanze, per gli adulti delle loro preferenze e dello stile di vita.

Alla pagina seguente, elenchiamo le principali tecniche di drenaggio delle secrezioni, ricordando che allo stato attuale non esistono evidenze della superiorità, in termini generali di efficacia, di una tecnica rispetto all'altra.

Lavaggio nasale. Rientra nelle pratiche di terapia respiratoria la toilette delle cavi-

Tecniche di terapia drenante

Drenaggio posturale: è una tecnica di “svuotamento” passivo in cui si sfruttano i cambiamenti della posizione del corpo e la forza di gravità per favorire il drenaggio delle secrezioni da particolari zone del polmone, aiutandosi con la tosse.

Percussioni toraciche: con la mano a coppa si eseguono percussioni ritmiche sul torace per aiutare le secrezioni a “sciogliersi”; viene usata di solito in associazione al drenaggio posturale nei bambini piccoli e, nei momenti di aggravamento, anche in altre età.

Drenaggio autogeno: vengono combinate varie modalità di respirazione per aiutare l’eliminazione del muco; imparando a controllare la respirazione si cerca di migliorare il flusso di aria espirata che trascini con se il muco in eccesso.

Tecnica di espirazione forzata (FET): si tratta di ripetuti atti di espirazione forzata a glottide semi-chiusa che sfrutta la compressione dinamica del torace per far “risalire” il muco.

Ciclo attivo di tecniche respiratorie: è costituito da quattro fasi: respiro rilassato, respiro profondo, sbuffamento, tosse.

Tosse guidata: per mobilizzare le secrezioni è possibile un impiego opportuno della tosse posta sotto il controllo della volontà; infatti, se i colpi di tosse vengono eseguiti in sequenza, sono in grado di drenare porzioni sempre più distali (profonde) delle vie aeree, determinandone una specie di “spremitura progressiva”.

PEP mask: attraverso una maschera viene applicata una resistenza al flusso aereo alla bocca: espirando lentamente contro questa resistenza le vie respiratorie si mantengono “aperte” e viene così facilitata l’eliminazione delle secrezioni. È molto utilizzata, ben tollerata e applicabile a qualsiasi età (con qualche dubbio per il bambino piccolo non collaborante).

Flutter: si espira lentamente contro una resistenza oscillante determinata da una sfera che alternativamente apre o chiude il sistema: si ottengono così variazioni di pressione all’interno dei bronchi utili alla rimozione dei secreti.

Attività fisica: una sostenuta attività fisica va considerata come una modalità di fisioterapia di indiscussa efficacia, purché eseguita con regolarità e associata ad altre tecniche quando necessario. Particolarmente importante è quindi fin dall’infanzia educare a uno stile di vita molto attivo all’aria aperta, anche con pratiche sportive: l’esercizio fisico favorisce da un lato uno sviluppo armonico della persona malata, migliorandone l’immagine di sé e l’attitudine al controllo del proprio corpo, dall’altro facilita la rimozione delle secrezioni e aiuta la funzione respiratoria.

tà nasali. Il frequente ingorgo delle coane e delle cavità paranasali, legato al quadro di rinosinusite ed eventualmente di poliposi, rende necessario che anche il naso, come i bronchi, vengano liberati, per quanto possibile, dalle secrezioni stagnanti. La pratica più comunemente adottata, cui si dovrebbe abituare il malato fin dai primi mesi di vita, è quella dell’irrigazione nasale. Si tratta di introdurre nelle cavità nasali (una per volta) soluzione fisiologica (anche ipertonica) in discreta quantità (20-30 cc per narice), usando una peretta o una siringa e mantenendo il capo inclinato in avanti.

Ci preme sottolineare come, indipendentemente dalla tecnica utilizzata, la pulizia delle vie aeree con la fisioterapia respiratoria, come quella del naso, deve essere prima di tutto eseguita con regolarità, allo scopo di eliminare quotidianamente i secreti bronchiali e nasali, mantenendo una funzione respiratoria, per quanto possibile, stabile.

Attività fisica e sportiva. Non sarà mai raccomandato abbastanza quanto importante sia che il bambino FC venga educato fin da piccolo a giocare e a muoversi liberamente, senza eccedere nei vestiti, per quanto possibile all'aria aperta. Questo creerà attitudine a coltivare l'attività fisica ed anche lo sport nelle età successive. L'attività fisica, anche intensa, ha molteplici azioni benefiche: aiuta a rimuovere le secrezioni bronchiali, tramite lo scuotimento impresso indirettamente al torace, favorisce e rinforza il buon funzionamento cardio-respiratorio, dà sicurezza al controllo del proprio corpo, sviluppa l'autostima e la buona immagine di sé stessi, facilita la socializzazione nel contatto e nel confronto con altri.

- Flume PA, et al "Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies". *Respir Care*. 2009 Apr; 54(4):522-537.
- Wilkes DL, et al "Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis". *Paediatr Respir Rev*. 2009 Sep;10(3):105-9.

9.4 Terapia digestivo-nutrizionale

9.4.1 Trattamento enzimatico sostitutivo

Il trattamento cardine dell'insufficienza pancreatica è rappresentato dalla somministrazione degli enzimi pancreatici (*vedi "Approfondimento" alla pagina 158*).

9.4.2 Nutrizione adeguata

È questo uno dei "cardini" della cura del paziente con FC. Una buona nutrizione è fondamentale, in quanto permette non solo una crescita regolare in peso e statura, ma facilita anche un migliore funzionamento del sistema immunitario, una migliore funzione polmonare, e dunque l'andamento generale della malattia.

Per assicurare una crescita normale, nei casi di bambini con pancreas non funzionante, sono indispensabili: un elevato apporto di calorie (dieta **iper calorica**); un'alimentazione ricca di **grassi** (contenente buona quota di grassi "insaturi", come quelli del pesce e di alcuni semi: mais, girasole), integrata da **vitamine** (importanti quelle "liposolubili", come le vitamine E, A, D, K), supplementata con **sale**, specie nel bambino piccolo, e particolarmente nella stagione calda, nei periodi di febbre e nell'esercizio fisico sostenuto; la somministrazione di **enzimi pancreatici** a ogni pasto, in sostituzione di quelli che il pancreas non produce.

L'elevato apporto di calorie è opportuno anche nei soggetti che hanno pancreas funzionante. Nei bambini è molto importante il controllo periodico della crescita con misurazione del peso e dell'altezza, da comparare con peso e altezza dei bambini della stessa età e dello stesso sesso (*vedi figura 1 a pag. 30 del volume primo "Primi anni ed età della scuola": Curve di crescita in peso e altezza nel grafico dei percentili*).

9.5 Altre cure

L'infiammazione polmonare può essere trattata in alcuni momenti con cortisonici o altri **farmaci antinfiammatori** (ad esempio: ibuprofene). Vi sono poi

Approfondimento

Gli enzimi pancreatici come terapia sostitutiva

Nei malati in cui le indagini hanno dimostrato l'insufficienza pancreatica è necessaria l'assunzione di una terapia "sostitutiva", cioè di un preparato farmaceutico che contiene gli enzimi che il pancreas non produce. Talvolta i dati clinici (presenza di dolori addominali, gonfiore, diarrea, mancata crescita) guidano il medico a iniziare una terapia con enzimi sostitutivi prima di eseguire o di conoscere i risultati dei test di funzionalità pancreatica; ma è comunque buona norma che questi vengano eseguiti quanto prima, onde evitare terapie impegnative, inutili e costose.

Il pancreas produce gli enzimi, che sono delle proteine capaci di ridurre in composti più piccoli i tre principali tipi di sostanze introdotte con gli alimenti: le proteine, i grassi, gli amidi. Solo quando sono state sottoposte all'azione degli enzimi e quindi sono state digerite, queste sostanze possono essere assorbite nell'intestino e utilizzate dal nostro organismo.

Il pancreas è in grado di produrre in tempo reale gli enzimi necessari alla digestione, in base alla quantità e qualità del cibo introdotto. La mancanza di enzimi pancreatici è particolarmente dannosa per la digestione dei grassi. Senza l'azione degli enzimi, i grassi introdotti non vengono digeriti ma persi con le feci, che diventano frequenti, unte, poco solide, abbondanti; inoltre si può avere dolore e gonfiore addominale e rallentamento della crescita.

Gli enzimi pancreatici che l'industria farmaceutica mette in commercio sono attualmente estratti dal pancreas di maiale e sono confezionati in capsule che ne contengono una quantità variabile. Il prodotto più comunemente usato si chiama Creon e viene distinto in Creon 5.000, 10.000 e 25.000: tali numeri sono riferiti alle unità di lipasi contenute in una capsula. Di recente è stato allestito un preparato in cui gli enzimi pancreatici sono prodotti attraverso "ingegneria genetica" (tecnica del DNA ricombinante: il gene che deve produrre l'enzima viene introdotto in un batterio). I vantaggi di questo preparato, non ancora in commercio, dovrebbero essere il grado di purezza e la precisione nel contenuto di enzimi per capsula.

I cibi che non richiedono enzimi pancreatici per essere digeriti e assimilati sono pochi (frutta e verdure, succhi di frutta, miele e zucchero, caramelle, bibite zuccherate, sorbetti e gelati a base di sola frutta).

È importante ricordare che vanno presi gli enzimi pancreatici anche quando si consumano spuntini o merende (brioche, panini, toast, pizzette, merendine del commercio) usando dosi minori rispetto ai pasti principali.

La giusta dose

La quantità necessaria di enzimi da prendere per bocca varia da persona a persona, perché vi sono dei meccanismi di compenso alla maldigestione diversi da caso a caso. Non esiste una formula matematica, ma ci si regola sui test di funzionalità pancreatica e sulla risposta all'assunzione degli enzimi; se la dose è adeguata, i sintomi intestinali scompaiono, le feci sono normali e la crescita è regolare.

Una dose di enzimi troppo scarsa causa soprattutto la perdita di grassi con le feci; un eccesso di enzimi può dare in alcuni casi, a lungo andare, una infiammazione cronica del colon, la cui parete tende ad ispessirsi riducendo la sua pervietà ed elasticità ("colopatia fibrosante"), con il risultato di una più difficoltosa progressione delle feci nell'intestino. Il dosaggio corretto di enzimi è suggerito e verificato dal Centro FC di riferimento. Ci sono alcuni esami che permettono di sapere quanti grassi sono perduti con le feci (vedere test di funzionalità pancreatica). È bene non superare le 8.000-10.000 unità di lipasi per kg di peso corporeo al giorno, o le 2.000-2.500 unità per kg di peso per pasto.

Esempio: bambino di 10 kg, dose massima 80-100.000 unità al giorno (corrispondenti a 8-10 capsule di Creon 10.000) o 20-30.000 unità per pasto (corrispondenti a 2 –3 capsule di Creon 10.000).

Gli enzimi pancreatici vanno assunti secondo la dose prescritta dal centro di cura e ad ogni pasto, frazionati parte a inizio e parte a metà pasto.

Una certa stitichezza può comparire nei primi tempi dopo l'inizio dell'assunzione degli enzimi in quei bambini che presentavano scariche abbondanti e frequenti: è il risultato di un buon effetto della cura enzimatica, dovuto ad una drastica diminuzione di volume del contenuto intestinale. Non bisogna per questo commettere l'errore di ridurre la dose degli estratti pancreatici. Se la stipsi persiste, prima di modificare la dose è bene consultare il medico.

Come conservare gli enzimi

Le capsule contenenti gli enzimi pancreatici debbono essere conservate in luogo fresco e asciutto e utilizzate entro la data di scadenza, altrimenti potrebbero perdere la loro efficacia. Quelle che si pensa di utilizzare nel corso della giornata si possono mettere in un contenitore portapillole (in tasca, nella borsa, nello zainetto), per averle sempre a disposizione quando si mangia fuori casa.

trattamenti specifici per ognuna delle possibili complicanze: “aspergillosi broncopulmonare allergica”; emottisi; pneumotorace; diabete; ostruzioni intestinali; osteoporosi; artrite; malattia epatica e sue complicanze (varici). L'infertilità maschile può essere trattata con tecniche di procreazione medicalmente assistita.

In caso di malattia polmonare molto avanzata, con insufficienza respiratoria irreversibile, il **trapianto di polmoni** offre la possibilità di allungare l'aspettativa di vita. Le probabilità di successo offerte dal trapianto sono notevolmente migliorate negli ultimi anni.

Di queste cure parleremo nei capitoli dedicati alle specifiche fasce di età, in cui le complicanze indicate sono più probabili. Si vedano di seguito alcune note sulle cosiddette **Cure alternative**, quelle cure non ufficiali, cui talora ricorrono, d'accordo o non d'accordo con il proprio curante, molte persone, specialmente quando sono in causa malattie croniche.

Due parole sulle cure alternative

Il bisogno di ricorrere a pratiche curative diverse da quelle ufficialmente raccomandate è molto diffuso, soprattutto in chi ha una malattia cronica. Non è tanto la sfiducia verso le cure tradizionali (che pure può intervenire), quanto il bisogno di affidarsi a rimedi che hanno nella cultura popolare alcune radicate convinzioni, quando sono in gioco malattie che hanno una loro quota di inevitabili incertezze nelle soluzioni terapeutiche. La fibrosi cistica rientra tra queste patologie e crediamo che nessuna persona malata (ma anche persone in salute), prima o poi, poco o tanto, non si sia lasciata tentare da qualche infuso di erbe, da qualche preparato omeopatico, da qualche “prodotto naturale” di vantato significato nel “rinforzare le difese immunitarie”, nello sciogliere le secrezioni ingombranti, nel correggere lo “stress ossidativo” e in molto altro. Il mercato delle cure alternative offre una larga gamma di prodotti, in genere anche parecchio costosi, ciascuno dei quali ha proprietà dichiarate o vantate e indicazioni polivalenti: in genere serve cioè per

IL FASCINO DELLE CURE ALTERNATIVE



... Attenzione: possono essere
pericolose!

molte condizioni patologiche ed è difficile che tra queste non vi sia il problema che interessa al nostro caso. Non è raro poi che alcuni pazienti vogliano provare qualche sostanza (in genere prodotti “naturali”) che potrebbe avere qualche significato terapeutico ma che non è ancora passata al vaglio di rigorosi studi clinici: e talora si convincono che tale sostanza faccia loro bene e lo comunicano ad altri attraverso le catene comunicative di internet, realizzando una specie di sperimentazione terapeutica alternativa autogestita.

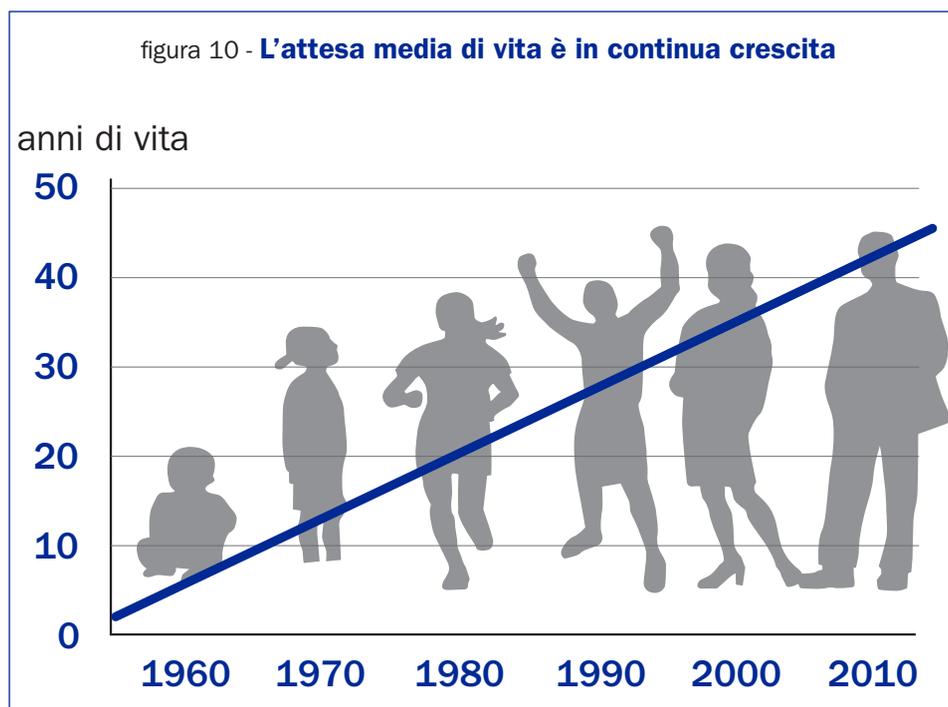
Alcune di queste pratiche curative hanno una tradizione antica e vantano cultori o anche prescrittori professionisti: basterà ricordare l’omeopatia. L’omeopatia è un sistema di cura che utilizza diluizioni infinitesimali di alcune sostanze: i preparati o “rimedi” si basano sulla diluizione (con forte agitazione), per 30 volte successive, ogni volta in una proporzione di 1 a 99, della sostanza terapeutica, il che significa in pratica una soluzione priva di alcuna sostanza. La convinzione che il trattamento omeopatico abbia un’efficacia, al di là del suo eventuale effetto placebo, purtroppo non è supportata da studi scientifici e clinici attendibili. L’idea che sta sotto alla pratica omeopatica è diametralmente opposta rispetto a quella che sta alla base delle moderne conoscenze farmacologiche. La mancanza di evidenze scientifiche e la contraddizione rispetto ai principi scientifici hanno fatto concludere, nell’ambito della medicina ufficiale, che la medicina omeopatica è nel migliore dei casi una placebo-terapia, nel peggiore dei casi puro empirismo. I rimedi omeopatici sono considerati in genere non dannosi, con rare eccezioni dovute eventualmente a sofisticazioni commerciali.

I prescrittori di omeopatia come di qualsiasi altra medicina alternativa (es.: ayurvedica, fitoterapica, macrobiotica, ecc.) sono criticabili quando dovessero consigliare di sospendere la medicina convenzionale perché “incompatibile” con la medicina alternativa. In questi casi possono mettere a rischio lo stato di salute dei pazienti. Purtroppo la cronaca di questi anni ha dovuto segnalare eventi drammatici talora mortali anche per qualche paziente con fibrosi cistica. Bisogna peraltro dire che, secondo indagini epidemiologiche, il ricorso alla medicina alternativa e complementare, in crescita negli ultimi tempi, è motivato non tanto dalla rinuncia alla medicina convenzionale quanto dal bisogno di integrarla (con carattere quindi di terapia “complementare”), specie nelle condizioni di significativa gravità. Spesso alla base di queste situazioni vi è la difficoltà di discutere con i medici “tradizionali” (es. i curanti del centro FC) i successi e gli insuccessi delle cure e di riportare a loro i timori per il futuro. In sostanza, la difficoltà di comunicare sulla cronicità della malattia e sul suo andamento e il bisogno di sperare in qualcosa di “veramente” risolutivo. È invece di fondamentale importanza che il canale della comunicazione sia sempre tenuto aperto, sia da parte dei malati che da parte dei curanti, anche nel caso di scelte diverse da quelle ufficialmente suggerite.

10. Come andrà a finire?

Parecchi studi hanno cercato di dare una risposta a questa domanda, esaminando varie casistiche e popolazioni di malati. I risultati sono espressi in termini di “vita media” e/o “vita mediana” e “curva di sopravvivenza” (figura 10). Sono risultati tutti difficilmente applicabili al singolo individuo, perciò preferiamo dare una risposta generale: **chi nasce oggi con fibrosi cistica è destinato nella larghissima maggioranza dei casi a diventare un adulto. Quanti siano gli anni dell’età adulta non è possibile sapere, ma sicuramente la vita si allunga sempre più, fino ad avvicinarsi all’età matura e alla vecchiaia. Questo non succedeva in passato. Le cure e l’organizzazione dei centri di cura hanno fortemente migliorato l’aspettativa di vita e continuano a farlo**, al punto che oggi molti medici e ricercatori pensano che la malattia FC sia destinata a perdere il suo carattere di malattia dei bambini con decorso successivo inevitabilmente grave e mortale, per diventare una **“malattia cronica dell’età adulta”**. Le cure attualmente disponibili sono complesse, quotidiane, rivolte ai sintomi della malattia e non al difetto genetico di base. Si spera molto nella scoperta di nuove cure radicali che potrebbero invece indirizzarsi a quest’ultimo per risolverlo.

Oltre alla quantità, anche la qualità della vita del malato FC è molto migliorata rispetto al passato. **Oggi, la gran parte dei pazienti va a scuola si inserisce nella vita sociale, lavora, progetta un futuro, può formare una propria**



famiglia. Certamente in condizioni di malattia avanzata, con insufficienza respiratoria grave, questa qualità diventa assai scadente. È allora che si pongono scelte difficili come quella del trapianto polmonare: ma se nel frattempo verranno scoperti farmaci innovativi queste decisioni potranno forse essere evitate o rinviare nel tempo.

11. La ricerca

Nel campo della fibrosi cistica la ricerca scientifica ha due obiettivi fondamentali. Il primo è quello di migliorare e ottimizzare le cure di cui oggi disponiamo. Queste cure “tradizionali” agiscono prevenendo o limitando le conseguenze che il gene difettoso provoca a livello di vari organi. In questo modo allungano la vita dei malati e ne migliorano la qualità. Il secondo obiettivo è quello di trovare cure “risolutive” per guarire dalla fibrosi cistica o per migliorarne l’esito: queste cure sono indirizzate alla causa prima della malattia, il gene CFTR mutato e la proteina CFTR difettosa. Per raggiungere questi obiettivi le aree su cui la ricerca sulla fibrosi cistica si sta applicando, in Italia e all’estero, sono quelle che descriviamo qui di seguito.

Aree di ricerca sulla fibrosi cistica

Area della Ricerca Clinica ed Epidemiologica

Si tratta di ricerche che coinvolgono direttamente le persone malate e riguardano gli aspetti della malattia che sono loro direttamente connessi: le modalità di diagnosi, l’ottimizzazione e il perfezionamento degli interventi terapeutici attuali, il complesso delle misure assistenziali. I malati seguiti nei vari centri sono sottoposti a protocolli terapeutici riguardanti gli antibiotici, la fisioterapia, l’aerosolterapia. Questi protocolli sono costantemente rivisti e confrontati con metodo scientifico, in modo da valutarne gli effetti e studiarne modalità innovative. In questo modo si ricavano informazioni generali sulla malattia, sulla prognosi e sull’efficacia delle cure. In questo si rivela prezioso strumento il **Registro Nazionale** e quello **Europeo** dei malati FC.

Gli studi per nuovi farmaci attivi sul difetto di base della fibrosi cistica procedono con ritmo sempre più intenso, grazie alla formazione di grandi reti di collaborazione fra laboratori, centri di cura, organizzazioni di malati e società scientifiche. Per alcuni farmaci innovativi si sta passando dalla sperimentazione in laboratorio a quella sui malati, dapprima in un piccolo numero e poi, se i buoni risultati sono confermati, su più vasta scala.

Area della Genetica

Quest’area è dedicata all’identificazione delle mutazioni del gene CFTR ancora sconosciute; alla ricerca di geni diversi dal gene CFTR, che possono influire sulla maggiore o minore gravità della malattia (geni modificatori); allo studio delle alterazioni funzionali delle diverse mutazioni (quanto proteina CFTR fanno produrre e quanto funzionante) ed a quello dei rapporti tra mutazioni ed espressione della malattia. E alla messa a punto di test genetici accurati per la diagnosi della malattia e dello stato di portatore.

In particolare la **Genetica di Comunità** si occupa della ricerca di strategie efficaci per diffondere nella popolazione generale la conoscenza della malattia e l’uso del test per il portatore di fibrosi cistica.

Area della Fisiopatologia della Proteina CFTR e nuove terapie del difetto di base

Quest'area di ricerca prevede studi finalizzati a conoscere il funzionamento del gene e della proteina CFTR, normale e difettosa (**fisiopatologia**), per effetto della mutazione genetica. A partire dalla scoperta del gene della fibrosi cistica, avvenuta nel 1989, le conoscenze raggiunte hanno portato all'identificazione di farmaci che, in laboratorio o su modelli animali, si sono mostrati in grado di attivare, potenziare o correggere la proteina CFTR mutata (potenziatori e correttori di CFTR mutata) o di attivare vie alternative a quella del canale CFTR per far secernere in maniera compensatoria elettroliti ed acqua. **Questi farmaci tendono ad essere modellati su misura a seconda del tipo di mutazione genetica.** Attualmente alcuni di essi sono già in diverse fasi di sperimentazione nei malati (**Ataluren o PTC124, Vertex VX-770, VX-809, Moli-1901, Denufosol, Miglustat**).

Vi è poi la ricerca sulla possibilità di trasferire alle cellule del malato il gene CFTR normale, perché produca proteina CFTR normale (terapia genica). Gli studi hanno dimostrato che la **terapia genica** potrà essere efficace quando saranno superati una serie di ostacoli, che oggi consistono soprattutto nell'identificazione di vettori sicuri per il trasferimento e nella possibilità di mantenimento della funzione del gene normale all'interno delle cellule. Le **cellule staminali** sembrano offrire nuove prospettive di ricerca in quest'area. Cellule staminali (dello stesso malato oppure da altre fonti), opportunamente trattate in vitro con terapia genica, potrebbero in futuro essere somministrate e migrare nel polmone del malato, riproducendosi e dando origine ad una popolazione di cellule dell'apparato respiratorio geneticamente corrette e normalmente funzionanti (**terapia genico-cellulare**).

Area dell'Infiammazione

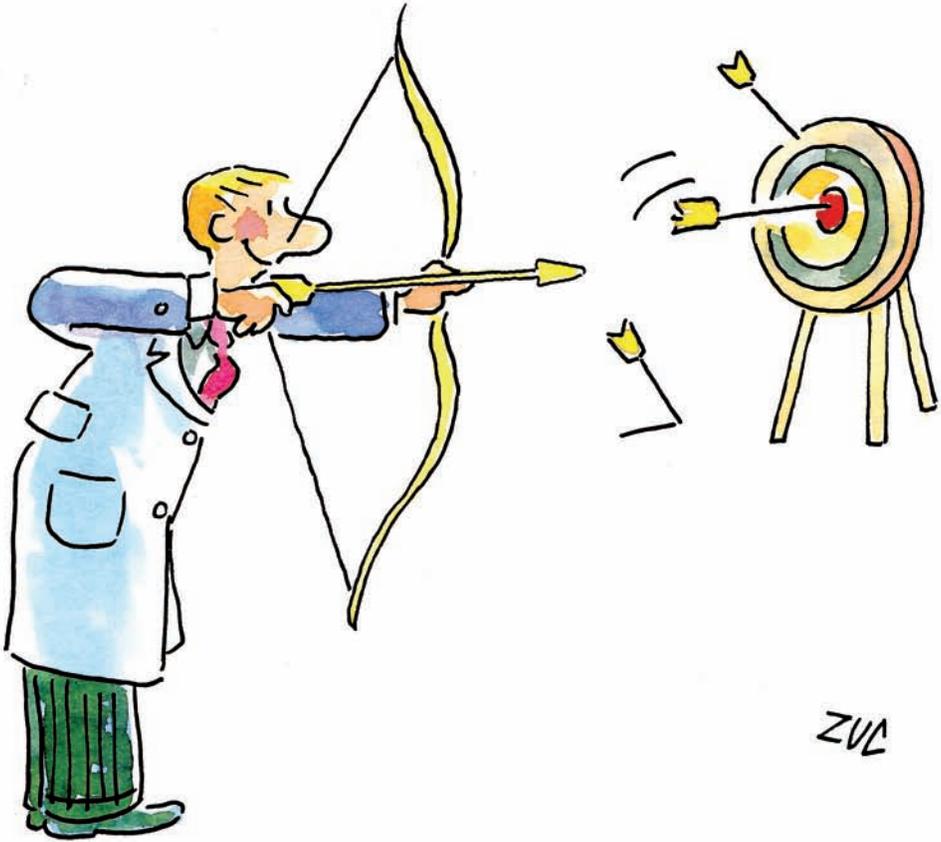
Riguarda la ricerca dei meccanismi che portano all'infiammazione il polmone con fibrosi cistica. L'infiammazione in fibrosi cistica ha caratteri particolari per cui si ritiene che possa essere molto precoce, eccessiva (sproporzionata ai bisogni di difesa) e molto dannosa. L'intento finale è quello di mettere a punto nuovi farmaci efficaci nel contrastarla, in modo da impedire la progressione del danno polmonare, che si mantiene e si aggrava a causa dell'infiammazione stessa.

Area della Microbiologia

Quest'area di ricerca ha lo scopo di conoscere le caratteristiche che permettono ad alcuni particolari batteri di impiantarsi in maniera cronica nel polmone FC, determinando infezione e infiammazione. Studia quindi lo sviluppo, la virulenza, la resistenza dei batteri agli antibiotici (questa è l'area della **Microbiologia di Base**). Si basa su ricerche in vitro e su modelli animali. Ha lo scopo di arrivare a produrre antibiotici nuovi, del tutto diversi da quelli correntemente in uso, o anche vaccini. Altre ricerche riguardano aspetti della microbiologia che hanno più dirette implicazioni nei confronti dei malati: l'efficacia di misure di prevenzione e di cura delle infezioni, il rischio di trasmissione dei batteri (questa è l'area della **Microbiologia Clinica**).

I progetti di ricerca finanziati dalla Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi cistica, conclusi o in corso, per ogni specifica area, si possono trovare alla voce "Progetti di Ricerca" sul sito web www.fibrosicisticaricerca.it. Al finanziamento di questi progetti partecipano molte persone (in prevalenza familiari di malati FC) e molte Aziende, anche attraverso l'iniziativa "Adotta un progetto" (vedere sul sito www.fibrosicisticaricerca.it).

LA RICERCA



*Prima o poi raggiunge
l'obiettivo*

APPENDICI

PRINCIPALI ASPETTI SOCIALI E SOCIO-SANITARI

Normativa italiana

1. ASSISTENZA SANITARIA

■ **Quali sono le facilitazioni previste nel campo dell'assistenza sanitaria per chi è affetto da fibrosi cistica? Esiste una legge particolare che le supporta?**

Dal 1° gennaio 1994, con l'emanazione della legge 548 del 23.12.1993 "Disposizioni per la prevenzione e la cura della Fibrosi cistica", le persone affette da Fibrosi cistica hanno diritto a tutta l'assistenza sanitaria di cui hanno bisogno, senza alcun onere di spesa. Grazie a tale legge, infatti, tutte le regioni hanno l'obbligo di fornire gratuitamente, tramite le Aziende Sanitarie Locali di residenza del paziente, il materiale medico, tecnico e farmaceutico occorrente per l'aerosolterapia, l'ossigenoterapia, l'antibioticoterapia, la fisiochinesiterapia e la riabilitazione, la terapia nutrizionale enterale e parenterale e quanto altro possa essere ritenuto necessario per le cure domiciliari.

■ **Quali sono i contenuti principali di questa legge?**

La legge è rivolta principalmente a:

- favorire la prevenzione, essenzialmente attraverso programmi di screening dei portatori sani, programmi di diagnosi precoce diffusa e programmi di informazione ed educazione sanitaria;
- istituire un Centro specializzato di riferimento (CRR) in ogni regione con compiti di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione dei malati;
- assicurare ai pazienti la completa gratuità di ogni mezzo terapeutico necessario per le cure domiciliari;
- assicurare l'eventuale trapianto di organi ed il servizio di trasporto immediato, anche aereo, gratuitamente;
- sollecitare e sostenere programmi di ricerca rivolti alla conoscenza del difetto di base, alla prevenzione e alla cura della malattia;
- agevolare l'inserimento sociale, scolastico e lavorativo delle persone affette da fibrosi cistica.

2. INVALIDITÀ, HANDICAP, DISABILITÀ

■ **Le parole "invalidità", "handicap" e "disabilità" hanno lo stesso significato?**

Anche se spesso vengono usati come sinonimi, in realtà ognuno di questi termini ha un significato leggermente diverso. "Disabilità" sottolinea la limitazione, anche transitoria, di alcune funzionalità fisiche, psichiche o sensoriali; "handicap" è uno stato di patologia solitamente permanente che comporta riduzioni di abilità (la dis-abilità, appunto); "invalidità" attiene invece al riconoscimento amministrativo di tale situazione. Il riconoscimento di ognuna di queste condizioni permette di usufruire di benefici economici e fiscali differenti: il riconoscimento di invalido civile è necessario per accedere a particolari benefici economico assistenziali, quali ad esempio la cosiddetta pensione di invalidità; ma se si vuole usufruire della riduzione retribuita dell'orario di lavoro è necessario invece ottenere il riconoscimento di portatore di "handicap" grave. Il riconoscimento di persona "disabile" è invece indispensabile per ottenere l'iscrizione nell'elenco unico dei disabili – gestito dai Centri per l'impiego della Provincia di Residenza – utile per ottenere possibili agevolazioni nella ricerca di un lavoro.

Non esiste in realtà una definizione univoca della disabilità. L'organizzazione mondiale della sanità (OMS) offre una lettura molto ampia del concetto, dove disabilità è una qualsiasi condizione di limitazione delle capacità funzionali – intese come fisiologiche e/o psicologiche – e di partecipazione sociale vissuta dall'individuo, nell'ambiente dove vive, in conseguenza al proprio stato di salute (si veda la "classificazione Internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute", "ICF", Maggio 2001). Tuttavia, al di là di questa ampia visione, utilizzabile in determinati ambiti, ai fini del godimento delle agevolazioni di cui trattiamo in questa scheda, sono rilevanti le definizioni della legge italiana.

Legge 104/1992 art. 3

È persona handicappata

1. Colui che presenta una minorazione fisica, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, che è causa di difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione lavorativa e tale da determinare un processo di svantaggio sociale o di emarginazione.
2. La persona handicappata ha diritto alle prestazioni stabilite in suo favore in relazione alla natura e alla consistenza della minorazione, alla capacità complessiva individuale residua e alla efficacia delle terapie riabilitative.
3. Qualora la minorazione, singola o plurima, abbia ridotto l'autonomia personale, correlata all'età, in modo da rendere necessario un intervento assistenziale permanente, continuativo e globale nella sfera individuale o in quella di relazione, la situazione assume connotazione di gravità.

■ Qual è la procedura da seguire per il riconoscimento di queste condizioni?

La procedura per ottenere il riconoscimento di ognuna di queste condizioni è sostanzialmente la stessa ed è analoga sia per i minorenni che per i maggiorenni.

Dal primo gennaio 2010 (art. 20 della Legge 03.08.2009 n. 102) la domanda di accertamento di invalidità, handicap e disabilità si presenta all'INPS (prima di tale data veniva presentata alla propria ASL di residenza).

Per prima cosa bisogna rivolgersi al medico curante (medico certificatore) che dovrà compilare l'apposito modello di certificazione predisposto dall'INPS. Questo certificato va compilato su supporto informatico ed inviato telematicamente. Una volta inviato il certificato, il sistema genera un codice univoco che il medico consegna all'interessato. Il certificato ha validità per 30 giorni: se non si presenta in tempo la domanda, il certificato scade e bisogna richiederlo nuovamente.

Se il medico a cui ci si rivolge non è abilitato o non dispone di un computer e connessione, può compilare la certificazione su carta seguendo il modello dell'INPS. Per l'acquisizione informatica del certificato cartaceo, bisogna rivolgersi ad un patronato sindacale o ad altri soggetti abilitati, che potranno inserire il documento solo se completo di tutti i dati necessari.

Una volta in possesso del certificato, si può presentare la domanda di accertamento presso gli enti abilitati: associazioni di categoria, patronati sindacali, CAAF, ecc. In questa fase si abbina il certificato rilasciato dal medico alla domanda che si va a compilare (sempre per via telematica).

Per ogni domanda inoltrata, il sistema produce una ricevuta con il protocollo della domanda e l'indicazione della data, del luogo e dell'ora della visita. Nella stessa ricevuta vengono indicate alcune informazioni e raccomandazioni utili.

■ Quando è consigliato avviarla?

Quando si è affetti da una patologia che dà o può dar luogo a significative difficoltà nella vita quotidiana, le certificazioni relative al riconoscimento dell'invalidità civile, della situazione di handicap e della disabilità, possono rivelarsi utili in momenti e situazioni diverse della vita. Come precedentemente sottolineato, ognuno di questi riconoscimenti può consentire di usufruire di benefici diversi. È opportuno, pertanto, presentare l'istanza di riconoscimento sin dal momento della diagnosi, anche se in quel momento non si intenda o si possa usufruire delle agevolazioni previste o si possa usufruire solo di alcune.

■ **Quali sono i vantaggi che le agevolazioni previste comportano?**

Variano in funzione dell'età, della gravità e della natura della patologia, del grado di invalidità o di portatore di handicap riconosciuto.

La condizione di **portatore di handicap grave** dà diritto ad **agevolazioni tributarie e fiscali** (detraibilità dei sussidi tecnici e informatici, deducibilità delle spese di assistenza specifica, esenzione dal pagamento del bollo auto se l'handicap è di natura motoria, contributi per la modifica degli strumenti di guida, ecc.) e ad **agevolazioni per i familiari**, per usufruire di permessi e di congedi lavorativi.

La presenza di una **condizione di disabilità** dà diritto ad accedere al sistema che favorisce l'**inserimento e l'integrazione nel mondo del lavoro** (legge 68/1999). Tra le misure previste, vi è il collocamento mirato o la possibilità di usufruire dell'obbligo per un'azienda di assumere una quota fissa di lavoratori disabili.

Il riconoscimento dell'**invalidità civile** è invece il requisito essenziale per il diritto ai **sussidi previdenziali ed assistenziali** per l'invalidità: quali la pensione di invalidità, l'assegno per l'invalidità parziale, l'indennità di frequenza, l'assegno di accompagnamento.

■ **Più precisamente, quali sono le "Provvidenze economiche" per minorenni e per maggiorenni riconosciuti invalidi civili?**

Nel caso di invalidi civili minorenni sono previste due possibili provvidenze. Esse sono:

- indennità di frequenza (minore con difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie dell'età).
- indennità di accompagnamento (invalido totale con necessità di assistenza continua non essendo in grado di compiere gli atti quotidiani della vita o impossibilitato a deambulare senza l'aiuto di un accompagnatore).

Le due indennità sono incompatibili fra loro, pertanto la concessione di una esclude il diritto a percepire l'altra.

Sarà compito della Commissione Medica dell'ASL accertare i requisiti sanitari che permetteranno di stabilire quale delle due prestazioni potrà essere corrisposta.

Dopo i 18 anni viene attribuita una percentuale d'invalidità; in base alla percentuale assegnata è possibile accedere a benefici economico assistenziali differenti:

- i soggetti di età compresa tra 18 e i 65 anni, per i quali sia riconosciuta un'invalidità pari o superiore al 74% hanno diritto ad un assegno di assistenza;
- gli invalidi civili di età compresa tra i 18 e i 65 anni, per i quali sia riconosciuta un'invalidità pari al 100% hanno diritto ad una pensione di invalidità;
- gli invalidi civili di età compresa tra i 18 e i 65 anni, per i quali sia riconosciuta un'invalidità pari al 100% e che necessitano di assistenza continua, non essendo essi in grado di svolgere gli atti quotidiani della vita, e/o che siano impossibilitati a deambulare autonomamente senza l'aiuto permanente di un accompagnatore, hanno diritto a un'indennità di accompagnamento.

Tranne l'indennità di accompagnamento, tutte le altre provvidenze economiche sono subordinate ad un limite di reddito personale.

■ **Dove trovare l'assistente sociale esperta?**

In genere, presso il Centro regionale o Servizio di supporto che ha in cura la persona affetta da FC. Nel caso in cui tale figura professionale non fosse presente presso il Centro suddetto o presso la Direzione Sanitaria del Presidio Ospedaliero in cui si trova il Centro, è possibile rivolgersi all'Ufficio di Servizio Sociale delle ASL di appartenenza, ma anche ad associazioni o sindacati che si occupano a livello locale di Assistenza e Previdenza. È inoltre possibile chiedere una consulenza sociale al seguente indirizzo e-mail: fogazzadonatella@hotmail.com, oppure telefonare al numero verde 800912655.

3. INSERIMENTO SCOLASTICO

■ **Quali agevolazioni possono essere previste in caso di necessità?**

La fibrosi cistica colpisce molti organi, ma non influisce sulle capacità cognitive delle persone affette. Solitamente, pertanto, non sono necessari interventi o agevolazioni particolari per questo aspetto.

Problemi di inserimento scolastico possono tuttavia presentarsi nei casi in cui la gravità della condizione di malattia può indurre molte assenze e di conseguenza carenze didattiche.

La legge più significativa su questa tematica è certamente la legge 5 febbraio 1992, n. 104 “Legge quadro per l’assistenza, l’integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate” e successive modifiche, che affronta in maniera completa tale materia.

Tale legge prevede, ad esempio, l’istituzione di classi per la scuola dell’obbligo nei reparti ospedalieri, la cui frequenza è equiparata ad ogni effetto alla frequenza delle classi alle quali i minori sono iscritti.

Da diversi anni inoltre, è stato istituito il servizio di istruzione domiciliare per quegli alunni, affetti da gravi patologie o patologie croniche, che dopo una degenza in ospedale per gravi cause siano successivamente sottoposti a terapie domiciliari; e queste terapie, a parere dei sanitari, non consentano la frequenza della scuola per un periodo di tempo superiore a 30 giorni.

Altro tipo di problematica è quello relativo alla presenza di studenti che necessitano di effettuare terapie in orario scolastico, siano esse farmacologiche, nutrizionali, ecc.

L’opera di sensibilizzazione svolta in questi anni dalle organizzazioni associative interessate nei riguardi dei Ministeri coinvolti nella problematica (Istruzione e Salute) ha portato alla pubblicazione – nel novembre del 2005 – delle “Linee Guida per la somministrazione di farmaci in orario scolastico”.

Pur non avendo carattere impositivo, tali raccomandazioni indicano chiaramente alle istituzioni scolastiche quali soluzioni organizzative e tecniche poter avviare per garantire agli studenti il diritto alla prosecuzione delle terapie, senza che ciò comporti la necessità di doversi assentare da scuola o di costringere i genitori ad allontanarsi dal proprio posto di lavoro per somministrare al proprio figlio le necessarie terapie all’interno della struttura scolastica: suggeriscono infatti quali operatori scolastici possono essere individuati per la somministrazione delle terapie necessarie, di quale preparazione necessitano ed ancora, nel caso non vi sia personale disponibile all’interno della struttura scolastica, come potersi dotare di personale esterno a ciò specificatamente destinato. Danno inoltre chiare indicazioni sulle modalità che i genitori e gli stessi operatori scolastici devono seguire per avviare tali collaborazioni.

4. AGEVOLAZIONI PER I FAMILIARI

■ *Esistono delle agevolazioni per i genitori che lavorano e hanno bambini piccoli con FC?*

Dal 1992, anno di emanazione della legge n. 104, sono state introdotte agevolazioni, fruibili sul posto di lavoro, esplicitamente dirette ai genitori e ai familiari di persone con handicap in situazione di gravità (non ricoverate in istituti a tempo pieno).

Inoltre, nel corso degli anni, soprattutto con la legge n. 388/2000, sono state previste altre agevolazioni, e nel 2001 è stato pubblicato il Decreto Legislativo 26 marzo 2001, n. 151, “Testo Unico delle disposizioni legislative in materia di tutela e sostegno della maternità e della paternità, a norma dell’art. 15 della legge 8 marzo 2000 n. 53”. Questo testo è oggi il riferimento normativo per tutto ciò che riguarda le agevolazioni sul posto di lavoro per tutti i genitori lavoratori.

Vediamo sinteticamente alcune delle opportunità concesse ai neogenitori in generale e ai genitori dei bambini disabili in particolare.

In primo luogo, dobbiamo ricordare il congedo di maternità: il periodo nel quale la futura mamma, se è lavoratrice dipendente, ha l’obbligo di astenersi dal lavoro.

Dopo la nascita del bambino e per tutto il primo anno della sua vita, la mamma (ma in alternativa anche il padre) può usufruire per legge di due periodi di riposo (noti come “allattamento”), che le vengono accordati dal datore di lavoro in base al suo effettivo orario giornaliero di lavoro. Se sono entrambi lavoratori dipendenti, i genitori possono usufruire del congedo parentale, cioè possono astenersi dal lavoro facoltativamente e anche contemporaneamente finché il bambino non ha compiuto 8 anni, per un periodo massimo di 10 mesi.

Vi è inoltre la possibilità di usufruire di un’astensione facoltativa dal lavoro per malattia del figlio di età inferiore agli 8 anni. Per i figli di età compresa tra i 5 e gli 8 anni l’astensione è nel limite di 5 giorni lavorativi all’anno per ciascun genitore.

Se il bambino viene riconosciuto portatore di handicap in situazione di gravità, i genitori hanno diritto alternativamente al prolungamento fino a tre anni del congedo parentale, oppure a un permesso giornaliero di due ore retribuite, a condizione che il bambino non sia ricoverato a tempo pieno presso istituti specializzati.

Se il bambino ha più di tre anni si ha invece diritto a tre giorni al mese di permesso retribuito e coperto dai contributi figurativi, eventualmente frazionabili. Si ha inoltre diritto a due anni di congedo retribuito e coperto dai contributi figurativi (godibili nell'arco dell'intera vita lavorativa in forma frazionata fino alla singola settimana, non fruibili contemporaneamente ai tre giorni al mese di permesso retribuito), a non essere trasferiti ad altra sede lavorativa senza consenso e a scegliere la sede di lavoro più vicina al luogo di residenza del bimbo, se vi è il posto disponibile.

In ultimo, i lavoratori con familiari disabili, oltre alle agevolazioni sopra citate, possono fruire di ulteriori facilitazioni e di particolari condizioni previste eventualmente nei rispettivi contratti di lavoro.

■ **Esiste la possibilità di chiedere congedi per eventi e cause particolari?**

La legge 53 dell'08.03. 2000 – e il successivo Decreto Ministeriale n. 278, del 21 luglio 2000 (“Regolamento recante disposizioni di attuazione dell'articolo 4 della Legge n. 53/2000, concernente congedi per eventi e cause particolari”) – introduce la possibilità di fruire di 3 giorni di permesso retribuito all'anno in caso, ad esempio, di documentata grave infermità di un soggetto componente la famiglia anagrafica.

I lavoratori pubblici o privati possono inoltre richiedere un periodo di congedo, continuativo o frazionato, non retribuito, non computato nell'anzianità di servizio né ai fini previdenziali (il lavoratore può però procedere al riscatto) non superiore a due anni, per gravi motivi relativi alla situazione personale, della propria famiglia anagrafica, dei soggetti di cui all'art. 433 del Codice Civile (coniuge, figli e in loro mancanza i discendenti prossimi, i genitori e in loro mancanza gli ascendenti prossimi, i generi e le nuore, il suocero e la suocera, i fratelli e le sorelle) anche se non conviventi, nonché dei portatori di handicap, parenti o affini entro il terzo grado, anche se non conviventi.

Tra i gravi motivi vengono ricomprese le situazioni, riferite ai soggetti sopraindicati, ad esclusione del richiedente, derivanti dalle seguenti patologie:

- patologie acute o croniche che determinano temporanea o permanente riduzione o perdita dell'autonomia personale;
- patologie acute o croniche che richiedono assistenza continuativa o frequenti monitoraggi clinici, ematochimici e strumentali;
- patologie acute o croniche che richiedano la partecipazione attiva del familiare nel trattamento sanitario;
- patologie dell'infanzia e dell'età evolutiva aventi le caratteristiche di cui ai precedenti punti 1, 2 e 3 per le quali il programma terapeutico e riabilitativo richiede il coinvolgimento dei genitori o del soggetto che esercita la potestà.

Per quei genitori che hanno i requisiti per godere del congedo di due anni retribuito, la Circolare INPS n. 64/2001 precisa che il diritto è di due anni complessivi, le due diverse agevolazioni quindi non vanno a sommarsi (non è possibile cioè godere dei due anni di congedo retribuito più i due anni di congedo non retribuito).

5. INSERIMENTO LAVORATIVO DEI MALATI

■ **Ci sono leggi che favoriscono l'inserimento nel mondo del lavoro di chi ha la FC?**

Al di là della citata legge 548/93 – che genericamente indica tra i suoi obiettivi anche quello di favorire l'inserimento lavorativo delle persone affette da FC – diverse leggi italiane, pur se poco conosciute o non correttamente applicate, riservano benefici ai soggetti affetti da patologie invalidanti: non solo allo scopo di favorirne l'inserimento nel mondo del lavoro, ma anche per consentirne la permanenza. Per beneficiare delle opportunità previste è tuttavia fondamentale che vengano preventivamente riconosciute le condizioni di “invalido civile”, di “portatore di handicap grave”, di “persona disabile”. A seconda dei casi ne occorre una specifica, a volte tutte.

■ **Quali sono le opportunità e quali agevolazioni prevedono?**

L'ultima legge specifica – in ordine di tempo – è la legge 12 marzo 1999, n. 68 “Norme per il diritto al lavoro dei disabili”, che introduce il principio del collocamento mirato: la predisposizione cioè di “una serie di strumenti tecnici e di supporto che permettono di valutare adeguatamente le persone con disabilità nelle loro capacità lavorative e di inserirle nel posto adatto, attraverso analisi di posti di lavoro, forme di sostegno, azioni positive e soluzioni dei problemi connessi con gli ambienti, gli strumenti e le relazioni interpersonali sui luoghi quotidiani di lavoro e di relazione”. I datori di lavoro pubblici e privati sono tenuti per legge ad avere alle loro dipendenze lavoratori appartenenti alle categorie protette: le quote d’obbligo sono stabilite per legge e l’assunzione può avvenire per chiamata nominativa e/o per chiamata numerica in base al numero di dipendenti dell’azienda.

È possibile ottenere agevolazioni favorevoli anche attraverso il riconoscimento di “portatore di handicap grave” (previsto dalla legge 104/92): chi ottiene tale riconoscimento, infatti, oltre ad aver diritto a scegliere la sede di lavoro più vicina al proprio domicilio e a rifiutare il trasferimento in altra sede, può usufruire, in aggiunta, di 1 o 2 ore di permesso orario giornaliero o – in alternativa – di 3 giorni di permesso mensile.

■ **Quali sono le principali norme da conoscere a proposito dell’assenza dal lavoro per malattia?**

Codice civile, circolari INPS, contratti collettivi nazionali: queste le principali fonti normative contenenti disposizioni relative alla regolamentazione delle assenze dal lavoro per malattia. Brevemente eccone alcune: l’art. 2110 del c.c., ad esempio, stabilisce gli effetti principali della malattia sul rapporto di lavoro, tra cui il divieto di licenziare il lavoratore durante la malattia (cosiddetto periodo di comporto) per un periodo stabilito dalla legge o dai contratti collettivi o dagli usi; circolari INPS stabiliscono in 180 giorni (in un anno solare) il periodo massimo di malattia indennizzabile; varie disposizioni sono inoltre contenute nei CCNL dei vari settori di lavoro.

In alcuni CCNL nel settore del pubblico impiego, è inoltre previsto che – a fronte di patologie gravi che richiedano terapie salvavita – i giorni di ricovero ospedaliero o in day hospital e i giorni di assenza dovuti alle cure vengano esclusi dal computo dei giorni di assenza per malattia e vengano retribuiti interamente.

Ed ancora l’art. 26 della legge 118/1971, successivamente in parte modificato dall’art. 10 del D.L. 509/1988, prevede la possibilità di ottenere ogni anno un “congedo straordinario per cure” non superiore a trenta giorni per i lavoratori con una invalidità lavorativa superiore al 50%, per cure connesse alla loro infermità, diverse da quelle previste dalla legge n. 638/1983 (che riguarda invece le cure idrotermali, elioterapiche, climatiche e psammoterapiche).

GLOSSARIO DEI PRINCIPALI TERMINI

Aerosol: sospensione in aria (“nebbia”) di particelle solide e/o di goccioline di liquido: le particelle o le goccioline possono essere farmaci che in questo modo possono essere “inalati”, cioè respirati per andare a depositarsi direttamente nei polmoni.

Aeruginosa: vedi *Pseudomonas*.

Allele: si dice di ciascuna delle due copie di un gene che regola una caratteristica dell’individuo, come per esempio il colore degli occhi o i capelli lisci piuttosto che ricci. Poichè possediamo 2 copie di ciascun cromosoma, una copia di derivazione paterna e una copia di derivazione materna, possediamo 2 copie di ciascun gene addetto ad una specifica funzione e queste 2 copie sono chiamate “alleli”, ciascuna con caratteristiche particolari individuali.

Aminoacidi: sono particolari acidi organici che costituiscono in lunghe catene e in varia combinazione le proteine (vedi), da cui possono derivare per digestione. Possono trovarsi anche liberi nei liquidi organici.

Antibiogramma: metodica di laboratorio che espone un germe, isolato da un esame colturale, all’azione di un gruppo di antibiotici, valutando se e in che misura ciascuno di questi sia capace di contrastarlo. Un germe può essere sensibile o resistente a ciascuno degli antibiotici testati. In FC è molto usato l’antibiogramma dei germi identificati nell’esame dell’escreato (vedi Escreato).

Antibiotico: farmaco solitamente ricavato da microrganismi (es. muffe) o sintetizzato chimicamente, in grado di distruggere i batteri o di impedirne la crescita.

Artrite: malattia infiammatoria delle articolazioni.

Aspergillo (*Aspergillus*): è un gruppo di funghi molto diffuso in natura e che si può trovare nelle vie respiratorie dei malati di FC; la specie più rilevante è l’*Aspergillus fumigatus* e può causare aspergillosi.

Aspergillosi: complicanza determinata dalla presenza di *Aspergillus fumigatus* nelle vie aeree. La forma più comune è l’aspergillosi bronco-polmonare allergica (ABPA), una complessa reazione allergica cronica verso le sostanze liberate dall’*Aspergillus*.

Aspirato: in FC si usa l’aspirato “ipofaringeo”. È l’aspirazione di un campione delle secrezioni presenti nell’ipofaringe mediante un piccolo tubicino di plastica (sondino). L’ipofaringe è quella parte (invisibile) che sta immediatamente sotto la parte visibile della faringe (“gola”). Nelle secrezioni si cercano i germi responsabili di infezioni respiratorie.

Atelettasia: è una zona del polmone dove non si trova aria; non vi penetra più a causa dell’ostruzione totale di un bronco da parte di tappi di muco denso, e quella prima esistente è stata riassorbita.

Atipica (forma): “diversa dal solito”, anomala, inconsueta. Si dice di quelle forme di FC che, a differenza della forma classica, possono dare manifestazioni a carico di un solo organo o di pochissimi organi; solitamente tendono ad avere un decorso più benigno.

Atresia: assenza congenita di un organo (si chiama anche agenesia). Ad esempio nella FC è nota l’atresia dei dotti deferenti, definita anche con la sigla CBAVD (Atresia Congenita Bilaterale dei Deferenti).

Azoospermia: assenza di spermatozoi nello sperma.

Batteri: organismi unicellulari diffusissimi in natura, regolano migliaia di funzioni e di reazioni chimiche; molti di essi vivono anche all’interno del corpo umano; talvolta vi causano malattie e disturbi (in tal caso sono “patogeni”, vedi).

Bile: secrezione giallo-verdastra prodotta dal fegato, importante per la digestione dei grassi all’interno dell’intestino.

Biofilm: strato mucoso prodotto dallo *Pseudomonas aeruginosa* (vedi). Si tratta di una sostanza semiliquida, tipo mucillagine, che permette ai batteri di raggrupparsi in colonie; è come se vivessero in una comune “fortezza”, al riparo dagli antibiotici e dalle difese dell’organismo.

Bronchite: Infiammazione acuta o cronica dei bronchi.

Bronchiectasia: dilatazione permanente di uno o più bronchi, che perdono la loro elasticità e la loro forma originale, solitamente come conseguenza di continui processi infettivi o infiammatori.

Broncoscopia: esame che permette di osservare direttamente la laringe, la trachea e i bronchi. Un sottile tubo a fibre ottiche viene introdotto attraverso le cavità nasali o la cavità orale per esaminare le vie aeree e prelevare campioni di secrezioni bronchiali o di tessuto broncopolmonare. Nel bambino si esegue di solito in anestesia generale, ma nell’adulto anche in anestesia locale. Iniettando attraverso il tubo solu-

zione fisiologica si può detergere le vie aeree o raccogliere materiale per esami molteplici (BAL = lavaggio bronco-alveolare).

Burkholderia cepacia: gruppo di batteri (definito anche come “Burkholderia cepacia complex” o BCC, comprendente una decina di specie) che possono provocare gravi problemi polmonari nei pazienti con FC. La specie più comune e più virulenta è la Burkholderia cenocepacia.

Candida Albicans: è il fungo più frequentemente isolato dalle colture di espettorato di persone con fibrosi cistica, in genere abbastanza innocente.

CBAVD: Atresia (o agenesia) Bilaterale Congenita dei Vasi Deferenti (Congenital Bilateral Atresia of the Vas Deferens (vedi Atresia).

Centro FC: struttura sanitaria complessa dedicata alla diagnosi, cura, assistenza della FC e talora alla ricerca. La legge 548/93 istituisce un Centro per ogni regione italiana.

Cepacia: vedi Burkholderia.

CFTR: dall'inglese “Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator”, è la sigla di una proteina che in condizioni normali funziona come un “canale” per il cloro, permette cioè il trasporto del cloro dentro o fuori dalla cellula, secondo l'organo interessato. Le sue alterazioni sono alla base della FC.

Cirrosi: alterazione della struttura e delle funzioni del fegato, che porta a un danno importante fino alla perdita del suo funzionamento (insufficienza). La sua conseguenza più importante è la “ipertensione portale” (vedi). Nella FC la cirrosi epatica prende il nome di cirrosi biliare, perché dovuta al ristagno di bile molto densa e poco scorrevole all'interno dei canalicoli biliari.

Clapping: tecnica di drenaggio (svuotamento) delle secrezioni bronchiali che si esegue con percussioni ritmiche delle mani socchiuse a coppa sul torace. Serve a facilitare il distacco delle secrezioni e la loro eliminazione. Nei bambini piccoli di solito si associa al drenaggio posturale (vedi).

Coane (nasali): due cavità terminanti in due orifici nasali posti in prossimità della parte alta della faringe; servono a collegare le cavità nasali con la bocca. Nelle coane nasali si aprono anche i seni paranasali (vedi).

Colonizzazione: la permanenza per un tempo prolungato di uno stesso batterio nel tratto respiratorio o in altri organi.

Coltura: tecnica di laboratorio che permette di far vivere e crescere (“coltivare”, in terreni di coltura liquidi o solidi) cellule prelevate da varie parti dell'organismo, oppure batteri (coltura batterica) o virus, prelevati in varie parti dell'organismo: es. faringe (tampone faringeo), escreato, feci (coprocultura), urine (urocoltura), sangue (emocultura).

Crescita: aumento in quantità e qualità dei vari tessuti, passando dall'età neonatale fino all'età adulta. Nella FC è un parametro di importanza fondamentale, da tenere monitorata nelle sue componenti essenziali (peso e statura), come indicatore di buona nutrizione e di buono stato di salute.

Cromosoma: corpuscolo per lo più a forma di bastoncino presente nel nucleo di tutte le cellule; contiene i geni responsabili dei caratteri ereditari. È costituito da un filamento a doppia elica di DNA e da proteine (attorno alle quali il filamento si avvolge). Nell'uomo si hanno 23 coppie di cromosomi, di cui 22 sono coppie di cromosomi omologhi (hanno forma simile fra di loro e sono detti autosomi) e una coppia è composta dai cromosomi del sesso (o eterocromosomi): X e Y.

Diabete: malattia legata a una diminuita produzione di insulina da parte del pancreas con aumento dello zucchero nel sangue (glicemia oltre i 180mg/100ml dopo 2 ore dall'assunzione di una dose standard di glucosio); inoltre comparsa di glucosio nelle urine. Il diabete comporta sofferenza delle cellule e dei tessuti, e a lungo andare complicanze a carico di vari organi (cuore, circolazione, nervi, reni, retina).

DIOS: sindrome da ostruzione intestinale distale (vedi occlusione intestinale o impatto fecale).

Dispnea: difficoltà di respiro.

DNA (Acido desossiribonucleico): è il materiale che costituisce i geni e contiene quindi il “codice” genetico di ciascuno di noi.

Dotto: tubicino che, in una ghiandola, trasporta le secrezioni prodotte verso l'esterno (es. dotti pancreatici, dotti biliari, dotti delle ghiandole sudoripare).

Drenaggio posturale (“posizionamento gravitazionale assistito”): tecnica fisioterapica di svuotamento passivo dei bronchi, in cui si sfruttano i cambiamenti delle posizioni del corpo (e quindi dei diversi rami bronchiali) e la forza di gravità per favorire il drenaggio delle secrezioni da particolari zone del polmone aiutandosi con la tosse. Nelle zone polmonari “drenate” aumenta il flusso d'aria. Di solito la tecnica viene integrata con battiture (clapping) e compressioni-vibrazioni applicate con le mani su specifiche aree del torace.

Ecografia: esame che utilizza onde ad alta frequenza (ultrasuoni) per esaminare vari organi, registrando la riflessione di tali onde (eco), che varia di intensità a seconda delle diverse strutture normali o patologiche dell'organo. Al contrario della radiografia questo esame non utilizza radiazioni (raggi X).

Elastasi: enzima prodotto dal pancreas. Il dosaggio della elastasi nelle feci (elastasi-1) è un test per valutare lo stato di sufficienza o insufficienza pancreatica: è molto scarsa o assente nell'insufficienza pancreatica.

Emoftoe: vedi emottisi.

Emogasanalisi: esame che misura la concentrazione di anidride carbonica e di ossigeno nel sangue. È indispensabile per la diagnosi di insufficienza respiratoria. Può essere effettuato prelevando un campione di sangue capillare da un dito (poco doloroso ma non molto accurato) o meglio da un'arteria, come quella del polso.

Emottisi (o emoftoe): sanguinamento nelle vie respiratorie, dovuto alla rottura di vasi della circolazione arteriosa bronchiale.

Endocrina: ghiandola i cui prodotti (ormoni) non vengono emessi all'esterno o in cavità comunicanti con l'esterno (vedi esocrina), ma direttamente nel sangue (es. tiroide, ipofisi, surreni, isole di Langherans nel pancreas).

Enzima: proteina che regola la velocità delle reazioni biochimiche. Gli enzimi che intervengono nei processi digestivi aiutano a frammentare gli alimenti in modo che possano essere assorbiti, eliminati o utilizzati.

Enzimi pancreatici: sono gli enzimi (vedi enzima) necessari per la digestione dei grassi, dei carboidrati a lunga catena (amidi) e delle proteine. I principali: tripsina (frammenta le proteine in peptidi e aminoacidi), lipasi (scinde i grassi, chiamati trigliceridi, in acidi grassi e glicerina), amilasi (scinde l'amido in una miscela di zuccheri più piccoli, assorbibili dalla mucosa intestinale).

Epitelio: lo strato di cellule che riveste le cavità ed i canali (dotti) degli organi interni che comunicano in varia misura con l'esterno (mucosa, vedi). Epitelio è detta anche la pellicola più esterna della cute (epidermide). Molte ghiandole (ghiandole a secrezione esterna) hanno i loro canalicoli interni rivestiti da epitelio (pancreas, ghiandole salivari, ghiandole sottomucose bronchiali, vie biliari nel fegato, ghiandole sudoripare, ecc.). Nell'epitelio le cellule sono disposte a tappeto, in uno o più strati sovrapposti. Le funzioni dell'epitelio sono varie: innanzitutto di protezione, e poi altre differenziate a seconda degli organi: la funzione secernente (acqua, muco, enzimi, sali, etc.) è la più comune.

Esacerbazione (riacutizzazione): ripresa con modalità acute di una malattia già presente in situazione di stabilità ("compenso"). In FC sono importanti le esacerbazioni a livello polmonare di una condizione di infezione cronica.

Escreato: secreto prodotto dalle ghiandole delle mucose respiratorie ed emesso con la tosse. In FC è usato per la ricerca dei germi responsabili di infezione. Può essere mucoso (tipo saliva) o purulento (denso, giallo o verdastro, dovuto a presenza di globuli bianchi e altre componenti infiammatorie) o mucopurulento (di aspetto misto mucoso e purulento).

Esocrina: ghiandola le cui secrezioni vengono riversate direttamente all'esterno (es. ghiandole sudoripare) o in cavità comunicanti con l'esterno, come ad esempio l'intestino (fegato, pancreas, ecc) o l'albero bronchiale (ghiandole sottomucose) o la bocca (ghiandole salivari).

Espettorato: vedi escreato.

Espirazione: emissione di aria dai polmoni verso l'esterno; ogni atto respiratorio è composto di due fasi: l'inspirio o inspirazione, quando l'aria viene fatta entrare verso l'interno, e l'esprio o espirazione, quando viene fatta uscire all'esterno.

Essenziali (acidi grassi): si tratta di grassi (o lipidi) che l'organismo non è in grado di sintetizzare e che devono essere introdotti mediante l'alimentazione: es. l'acido linoleico e l'acido linolenico, contenuti in alcuni semi (lino, girasole, mais). Essi costituiscono la base essenziale per la sintesi del colesterolo, per l'idratazione e l'elasticità della pelle, per la produzione di ormoni, etc.

Estratti pancreatici (o enzimi pancreatici): sono preparati contenenti enzimi pancreatici che l'industria farmaceutica "estrae" dal pancreas di maiale e commercializza sotto forma di capsule con vario dosaggio. Servono a sostituire gli enzimi che il pancreas, nell'insufficienza pancreatica, non produce.

Eterozigote: un soggetto eterozigote per un certo gene ha i due alleli (vedi) differenti di quel gene. Nel caso della FC, vi può essere un allele normale accoppiato con un allele mutato ("eterozigote" o portatore sano); oppure vi possono essere due alleli diversi, però entrambi mutati. In questo secondo caso il soggetto ha due mutazioni diverse nel proprio genotipo: si dice "eterozigote" perché il genotipo è composto da due

- mutazioni diverse (si dice anche eterozigote composto), e “malato” perché la presenza di due mutazioni è quella che determina la malattia.
- Faringeo (tampone):** vedi tampone.
- Fenotipo:** è l'insieme delle caratteristiche che l'individuo manifesta. Nella FC indica le caratteristiche principali della malattia e il modo di presentarsi e di combinarsi insieme dei sintomi, ad esempio la presenza o no di insufficienza pancreatica, di frequenti infezioni respiratorie, ecc. Il fenotipo è in relazione più o meno stretta con il genotipo (vedi).
- FEV1:** volume d'aria emesso nel primo secondo di espirazione forzata, dopo una inspirazione profonda completa, misurato all'esame spirometrico: esprime il grado di pervietà (apertura) delle grosse e medie vie aeree.
- Fibrosi cistica:** malattia genetica autosomica recessiva, causata da una mutazione del gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) che codifica per una proteina di 1480 aminoacidi situata sulla membrana cellulare delle cellule epiteliali, la cui funzione, normalmente, è quella di trasportare il cloro (e conseguentemente l'acqua) attraverso le membrane apicali delle cellule epiteliali delle vie aeree, del pancreas, dell'intestino, delle vie biliari, delle ghiandole sudoripare e dei vasi deferenti. Il difetto di base è quindi un'anomalia nel trasporto del cloro nella membrana di dette cellule e quindi di tutte le ghiandole a secrezione esterna connesse agli organi con epitelio sopraindicati. Di conseguenza, questi organi secernono un muco denso e vischioso e quindi poco scorrevole. Negli organi interessati, le secrezioni mucose, essendo anormalmente viscidie, determinano un'ostruzione dei dotti principali, provocando l'insorgenza di gran parte delle manifestazioni cliniche tipiche della malattia, come la comparsa di infezioni polmonari ricorrenti, insufficienza pancreatica, steatorrea, malnutrizione, cirrosi epatica, ostruzione intestinale e infertilità maschile.
- Fisioterapia:** in generale, l'insieme delle tecniche e/o strumenti fisici che si utilizzano per trattare una serie di patologie dovute a disturbi della motricità, delle funzioni corticali superiori, del cuore e del respiro. Nel caso della FC, si attuano tecniche di fisioterapia respiratoria (vedi anche: clapping, drenaggio posturale, flutter, pep-mask). Queste tecniche hanno lo scopo di mantenere i bronchi liberi da secrezioni, rimuovendo il muco denso e appiccicoso caratteristico della malattia. Se le secrezioni sono rimosse, l'aria penetra più facilmente nei bronchi, la respirazione migliora, si riduce la possibilità di infezioni (numerosi germi trovano in questo accumulo di muco l'ambiente ideale per svilupparsi), si facilita la penetrazione dei farmaci per aerosol.
- Flutter:** una tecnica di rimozione (o drenaggio) delle secrezioni bronchiali, praticata con un apparecchio tascabile (Flutter VRR, costituito da un boccaglio, un cono di plastica, una palla d'acciaio ed un coperchio perforato) che, durante la fase espiratoria, genera all'interno dei bronchi una pressione positiva oscillante controllata, attraverso interruzioni intermittenti del flusso d'aria.
- Gastrostomia:** è un'apertura artificiale dello stomaco verso l'esterno, attraverso la quale fornire il cibo, attuata con intervento misto, endoscopico e chirurgico (PEG = Gastrostomia per via percutanea ed endoscopica).
- Geni:** sono sequenze di DNA che si trovano nei cromosomi, a loro volta contenuti nel nucleo di tutte le cellule dell'organismo. Controllano i diversi caratteri ereditari, determinando o influenzando sulle caratteristiche fisiologiche e anatomiche tipiche di ogni soggetto. Il gene responsabile della fibrosi cistica è il gene CFTR mutato (vedi anche alleli).
- Genotipo:** di solito è termine riferito ad uno specifico gene o ad un gruppo di geni con le loro caratteristiche individuali (normali o mutate). Nella fibrosi cistica si intende in genere come genotipo la combinazione di mutazioni del gene CFTR.
- Glucosio:** il più importante dei carboidrati, la principale fonte di energia, di origine sia animale che vegetale. È uno zucchero costituito di una sola molecola (monosaccaride), si scioglie bene nell'acqua, è molto diffuso in natura; una volta ingerito viene rapidamente assorbito, e dunque costituisce un nutrimento prontamente disponibile per tutte le cellule.
- Grassi (o lipidi):** sono grosse molecole costituite da varie combinazioni di glicerolo con acidi grassi. I più comuni, assunti con l'alimentazione, sono i trigliceridi, costituiti da acidi grassi (ac. oleico, palmitico, stearico etc) e glicerolo. I grassi sono i più potenti fornitori di energia per molti processi metabolici. A parità di peso forniscono più del doppio di calorie rispetto a proteine e zuccheri. Alcuni grassi sono chiamati “essenziali” (vedi essenziali).
- Idrosolubile:** sostanza che si scioglie in acqua (ad esempio le vitamine del complesso B e la C).
- Ileo da meconico: occlusione dell'intestino tenue, dovuta ad alterazione del contenuto intestinale del neonato

- (detto “meconio”). Nella FC il meconio particolarmente denso e vischioso ostruisce la parte terminale dell’intestino tenue (l’ileo) e ostacola la fuoriuscita delle prime scariche alla nascita. È una condizione di particolare rischio per il neonato, spesso deve essere risolta chirurgicamente.
- Ileo:** parte finale dell’intestino tenue. Il termine “ileo” è spesso usato anche come sinonimo generico di occlusione intestinale, dovuta a cause varie, tra cui l’ileo da meconio (vedi).
- Impatto intestinale (o fecale):** condizione di ostruzione o subostruzione a livello intestinale, dovuta all’eccessiva densità delle feci, che tendono a stagnare soprattutto alla fine del piccolo intestino (ileo) e all’inizio del grosso intestino, nella cosiddetta “ansa cieca”. Si parla anche di “sindrome di ostruzione intestinale distale (DIOS)”, completa o incompleta.
- Infertilità:** impossibilità di avere un figlio in modo naturale. Può essere a carico di maschi o di femmine. La FC è causa frequente di infertilità maschile, per atresia (vedi) dei dotti deferenti.
- Infezione:** è l’aggressione dell’organismo o di una sua porzione da parte di un agente infettivo in grado di moltiplicarsi e danneggiare il tessuto o l’organo in cui è penetrato. Si accompagna a una risposta di difesa più o meno esaltata dell’organismo, chiamata infiammazione (vedi). L’infezione può essere acuta (limitata nel tempo, giorni o poche settimane) o cronica (molto protratta nel tempo, più di 3-4 settimane).
- Infiammazione:** processo di difesa con il quale l’organismo tenta di proteggersi dal danno provocato da agenti fisici (es. calore, traumi), chimici (es. sostanze tossiche), biologici (es. batteri). Ha lo scopo di eliminare il danno e ripristinare la condizione di normalità. Nella fibrosi cistica l’infiammazione a livello polmonare è in genere eccessiva e tende a diventare cronica.
- Insufficienza epatica:** riduzione o abolizione della funzionalità del fegato.
- Insufficienza pancreatica:** riduzione della funzionalità del pancreas esocrino, che comporta una ridotta o assente digestione di alcuni alimenti (soprattutto i grassi e le proteine), per carenza degli enzimi pancreatici (maldigestione) e di conseguenza un ridotto assorbimento intestinale degli alimenti (malassorbimento). Si manifestano sintomi come diarrea, steatorrea e dolori addominali. Ne è conseguenza l’arresto o il rallentamento della crescita e la compromissione di molte funzioni organiche.
- Intolleranza al glucosio:** condizione in cui è ridotta, per carenza di insulina, la capacità di far entrare il glucosio nelle cellule. Di conseguenza, la glicemia (concentrazione di glucosio nel sangue) supera i valori normali dopo un carico di glucosio, ma non raggiunge i valori del diabete (che sono in genere oltre i 180 mg% 2 ore dopo un carico standard di glucosio): il “test di tolleranza al glucosio” valuta questa condizione.
- Ipercalorica:** alimentazione che fornisce un numero di calorie maggiori del fabbisogno normale.
- Ipertensione portale:** è l’aumento di pressione nel sistema circolatorio della vena porta, che convoglia al fegato il sangue dei visceri addominali; è di solito conseguenza di una cirrosi epatica e può comportare ingrossamento di milza e formazione di varici (con possibile sanguinamento) a livello di esofago, stomaco, ano (vedi anche “varice”).
- Ipertonica:** si riferisce ad una soluzione in cui la concentrazione di elettroliti (in genere sodio e cloro) è superiore a quella presente nel plasma umano (che viene definito come soluzione isotonica). Una soluzione ipertonica introdotta nell’organismo ha la caratteristica di “richiamare” acqua, per un fenomeno detto di “osmosi”. In FC si impiega per aerosol, a scopo fluidificante, la “soluzione salina ipertonica”, che ha una concentrazione di sale 6-7 volte quella della soluzione fisiologica, che è una soluzione isotonica (come quella del plasma).
- Ipossia:** condizione patologica che consiste in una ridotta concentrazione di ossigeno nel sangue arterioso, e che comporta una ridotta disponibilità di ossigeno per gli organi. Si usa il termine “Ipossia” per definire una condizione più generale di ridotta presenza di ossigeno: nell’aria inspirata, nel sangue arterioso e nei tessuti.
- IRT (Tripsina Immuno-Reattiva).** Enzima di origine pancreatica dosabile nel sangue con metodo immunologico (impiego di anticorpi anti-tripsina), utilizzata come test di screening neonatale per FC (in cui è più elevata del normale).
- Langherans (isole di):** gruppi di cellule del pancreas chiamato “endocrino” (=che secerne il prodotto direttamente nel sangue). Producono l’insulina e il glucagone.
- Liposolubile:** sostanza che si scioglie nei grassi ma non nell’acqua (ad esempio le vitamine A, E, D, K).
- Malassorbimento:** condizione di ridotto assorbimento degli alimenti dall’intestino al sangue e alterato trasporto lungo i vasi linfatici. Gli alimenti non assorbiti vengono persi con le feci. Ne sono cause più comuni l’insufficienza pancreatica (fibrosi cistica e altre malattie pancreatiche) o un danno intrinseco della mucosa intestinale (celiachia).

- Maldigestione:** ridotta digestione degli alimenti nell'intestino, solitamente dovuta a carenze di enzimi digestivi di origine pancreatica.
- Malnutrizione:** la conseguenza del cattivo assorbimento dei nutrienti o del mancato o scarso apporto di alimenti; si manifesta con arresto della crescita in peso e altezza e con carenza di varie sostanze essenziali nel sangue e nei tessuti.
- Meconio:** il contenuto dell'intestino del feto e del neonato. È composto di muco e detriti della mucosa intestinale.
- Modificatori (geni):** geni che modificano (aggravando o alleggerendo) gli effetti delle mutazioni del gene CFTR e dunque il decorso della malattia. Sono ereditati in maniera indipendente rispetto al gene CFTR: malati con mutazioni CFTR assolutamente uguali (come per esempio succede nei fratelli) possono avere forme di malattia diverse proprio perché hanno ereditato geni modificatori diversi.
- Muco:** liquido che solitamente mantiene umidificate le vie respiratorie, il naso, la bocca e l'intestino, prodotto dalle ghiandole che si trovano in questi organi. A livello del naso e dei bronchi, questa secrezione, insieme con le ciglia vibratili, contribuisce a rimuovere polveri, inquinanti, batteri e altro. Nella FC, essendo particolarmente denso e poco scorrevole, ristagna, favorendo le infezioni da parte di particolari batteri.
- Mucoide:** nei pazienti con FC lo *Pseudomonas aeruginosa* può essere di tipo "non mucoide", che determina in genere infezione polmonare intermittente, o "mucoide", responsabile invece della colonizzazione/infezione cronica. "Mucoide" sta a indicare il materiale gelatinoso (alginato) prodotto dal batterio a scopo autoprotettivo.
- Mucolitico:** sostanza in grado di rendere più fluido il muco.
- Mucosa:** membrana formata da un insieme di cellule (epitelio, vedi) che riveste gli organi cavi direttamente comunicanti con l'esterno (es. bocca, naso, esofago, stomaco, intestino, laringe, trachea, bronchi, etc).
- Mutazione:** alterazione della sequenza del DNA che compone il gene, tale da renderlo diverso dalla sequenza del gene normale. Altera la funzione di cui quel gene è responsabile.
- Negativo:** si riferisce solitamente al risultato normale di un test diagnostico. Si parla di "vero" negativo nel caso in cui il soggetto che si sottopone al test sia effettivamente libero dalla caratteristica che il test va ricercando (ad esempio privo di un certo batterio o privo di una data malattia); di "falso" negativo nel caso in cui il soggetto che si sottopone al test sia invece solo apparentemente privo di quella caratteristica (e in realtà invece la possiede: batterio, malattia).
- Occlusione intestinale distale (DIOS):** ostruzione dell'ultimo tratto dell'intestino tenue, legata all'eccessiva viscosità-densità del muco intestinale.
- Omozigote:** soggetto che ha due alleli (vedi) uguali per un dato carattere. Nel caso della FC i due alleli (riferiti al gene CFTR) possono essere entrambi normali (senza mutazioni, omozigote sano) o differenti (uno con la mutazione e l'altro no, eterozigote, portatore sano) oppure entrambi mutati (omozigote malato).
- Ossimetria (cutanea), chiamata anche saturimetria:** è un esame che misura la saturazione in ossigeno dell'emoglobina dei globuli rossi. Questa dipende dalla concentrazione di ossigeno nel sangue. È un esame non invasivo rispetto alla emogasanalisi (vedi), perché si attua con un piccolo strumento chiamato "saturimetro" attraverso l'applicazione di una sonda sensibile a molla sul lobulo dell'orecchio o sul polpastrello di un dito.
- Osteoporosi:** condizione caratterizzata da rarefazione dell'architettura delle ossa, con conseguente minore resistenza ai traumi e maggior rischio di fratture. Si usa il termine "osteopenia" (=povertà di osso) per indicare una diminuita calcificazione e densità delle ossa.
- Pancreas:** ghiandola posta nella parte posteriore della cavità addominale in prossimità della porzione iniziale del piccolo intestino (duodeno). È una ghiandola in parte esocrina (vedi) e in parte endocrina (vedi). La parte esocrina produce il succo pancreatico, che viene riversato nel duodeno, e contiene il bicarbonato e gli enzimi necessari per digerire i cibi introdotti, riducendo proteine, grassi e carboidrati in frammenti più piccoli, adatti ad essere assorbiti e utilizzati dall'organismo. La parte endocrina (isole pancreatiche o di Langerhans, vedi) produce insulina (vedi).
- Pancreatite:** infiammazione del pancreas. Nella sua forma acuta si manifesta con dolori addominali alti che si propagano anche al dorso, ed elevazione dei livelli di enzimi pancreatici nel sangue (amilasi pancreatica, tripsina, lipasi).
- Paranasali (seni):** cavità poste all'interno delle ossa facciali centrali e della fronte comunicanti con le fosse nasali. Sono normalmente vuote, e hanno la funzione di riscaldare e umidificare l'aria inspirata, nonché

quella di dare particolare sonorità alla voce. La loro infezione/infiemmazione è detta sinusite.

Patogeno: qualsiasi fattore (fisico, chimico, biologico) capace di provocare una malattia. I batteri capaci di provocare infezione sono chiamati patogeni.

PCR (Proteina C Reattiva): una proteina prodotta dal fegato e presente nel sangue; aumenta in caso di malattie batteriche o infiammatorie: la sua presenza in circolo oltre il valore di 10 mg/ml attesta l'infezione batterica. Il dosaggio viene eseguito sul sangue prelevato da una vena.

PEG (Gastrostomia Endoscopica Percutanea): vedi gastrostomia.

Pep mask (maschera a Pressione Espiratoria Positiva): è una maschera facciale morbida, fornita di una resistenza al passaggio di aria. Applicata al viso del soggetto (coprendo in aderenza bocca e naso) fornisce una piccola pressione di contrasto all'inspirazione: si genera così una maggiore pressione all'interno dei bronchi che ne impedisce la chiusura, facilitando così lo svuotamento delle secrezioni. Fa parte delle tecniche di Fisioterapia (vedi).

Percentili (curve dei): dette anche "curve di crescita". Sono grafici a cui si fa riferimento per valutare se la crescita di un bambino è regolare. Possono essere riferiti a molti parametri, ma più comunemente al peso e alla statura. Mettono in relazione il peso e l'altezza con l'età del bambino in esame e li paragonano a quelli della popolazione di bambini sani della stessa età e dello stesso sesso. Se un bambino è al "25° percentile per statura" significa che fra 100 bambini di quell'età e di quel sesso 25 hanno una statura uguale o inferiore alla sua e 75 una statura superiore. I grafici dei percentili servono soprattutto a seguire nel tempo la crescita e capire quando e quanto peso ed altezza si discostano dalla linea di percentile che caratterizza quel soggetto fin dalla nascita. Normalmente il percentile del peso è simile a quello dell'altezza: se il percentile del peso è molto maggiore rispetto a quello dell'altezza può esserci tendenza all'obesità (eccesso di peso); invece se il percentile del peso è molto inferiore a quello dell'altezza può esserci tendenza alla malnutrizione (difetto di peso rispetto all'altezza).

Percussioni toraciche: vedi clapping.

Pilocarpina: sostanza che stimola la produzione del sudore. Viene per questo impiegata per il test del sudore.

Pneumopatia: termine generico usato per indicare una malattia polmonare.

Pneumotorace: presenza di aria nel cavo pleurico, per traumi o per rottura di bolle superficiali del polmone

Poliposi: in generale, riguarda la formazione di escrescenze (polipi), di solito di forma rotondeggiante, derivanti dalle pareti mucose dell'organo. La poliposi nasale è la presenza di polipi nelle cavità nasali. La poliposi intestinale è la presenza di polipi nell'intestino.

Portatore FC: una persona che ha un gene FC alterato e un gene normale (eterozigote, vedi). Non sviluppa la malattia e non mostra nessun sintomo, ma può trasmettere il gene alterato ai figli (ha il 50% di probabilità di trasmetterlo).

Positivo: si riferisce solitamente al risultato anormale di un test diagnostico. Si parla di "vero" positivo nel caso in cui il soggetto che si sottopone al test presenta effettivamente la caratteristica che il test cerca (la presenza di un batterio, di una malattia); di "falso" positivo quando il soggetto che si sottopone al test risulta apparentemente in possesso di quella caratteristica, e invece ne è privo (batterio, malattia).

Preinatale (diagnosi): analisi che rivela la normalità o la presenza di patologie di vario tipo nel feto. Viene eseguita durante la gravidanza, con amniocentesi (prelievo di liquido amniotico, in fase avanzata di gravidanza) o con prelievo dei villi coriali (vedi villocentesi). Serve per diagnosticare la malattia FC o per escluderla in un feto ad alto rischio di FC.

Proteine: sono grosse molecole costituite da lunghe catene di aminoacidi (vedi). Esse rappresentano i tre quarti della massa secca di tutto l'organismo e sono coinvolte in tutte le sue strutture, negli ormoni, negli enzimi, nella contrazione muscolare, nelle risposte immunitarie ed in tutte le funzioni essenziali della vita.

Pseudomonas aeruginosa: uno dei germi più spesso in causa nelle infezioni polmonari dei pazienti FC. È un germe "opportunista": non crea danni se il soggetto è sano, approfitta di particolari condizioni per diventare patogeno (es. carenza di difese immunitarie). In fibrosi cistica la sua presenza è favorita dalle particolari caratteristiche dell'albero respiratorio FC (muco denso stagnante, proteina CFTR difettosa). Con il tempo tende a modificarsi diventando più aggressivo (virulento) e resistente agli antibiotici.

Riacutizzazione: vedi esacerbazione.

Screening: letteralmente riguarda l'operazione di "filtrare", setacciare una popolazione alla ricerca di una determinata caratteristica. In campo medico è un procedimento che ha lo scopo di sottoporre ad un test o ad un'indagine medica un grande numero di persone, per diagnosticare la presenza di una malattia

importante, prima che questa si renda manifesta attraverso i sintomi, permettendo così di mettere in atto interventi che possano ridurne la gravità (es. screening neonatale per la malattia FC). Nel caso dello screening del portatore FC si vuole identificare non una malattia, ma la condizione di portatore sano del gene della malattia, perché il soggetto, che è sano e non svilupperà mai la malattia, sappia che ha rischio di avere figli affetti da FC.

Secrezione: processo con cui le cellule delle ghiandole producono (secernono) delle sostanze; si usa anche, al pari di “secreto”, per indicare il prodotto della secrezione (es. le “secrezioni mucose a livello respiratorio” indicano le secrezioni prodotte dalle ghiandole mucose dei bronchi).

Sinusite: processo infiammatorio acuto o cronico della mucosa dei seni paranasali (vedi).

Spirometria: esame che misura i volumi di aria che una persona riesce a far entrare ed uscire dai polmoni nelle varie fasi di un atto respiratorio (misure di volume) e la modalità di spostare questi volumi d'aria (misure di flusso).

Staphylococcus aureus: germe molto diffuso, comune abitatore delle fosse nasali anteriori, della cute e dell'orofaringe, anche in soggetti del tutto sani. Può dare infezioni in tutte le età. È responsabile di alcune infezioni polmonari nei pazienti con FC. Lo Staphylococcus resistente alle penicilline prende il nome di MRSA (Meticillino-Resistente St. Aureus).

Steatorrea: condizione patologica caratterizzata da presenza di grassi non digeriti nelle feci che appaiono untuose. È la conseguenza di un pancreas che non produce sufficienti enzimi per digerire i grassi.

Steroidi: classe di composti organici, presenti in natura ed anche sintetizzati industrialmente per ottenere sostanze farmacologiche (es. cortisone). Gli steroidi derivano principalmente dal colesterolo, componente fondamentale delle membrane biologiche. Tra gli steroidi vi sono gli acidi biliari, gli ormoni sessuali, gli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali (cortisolo, cortisone, aldosterone), i precursori della vitamina D.

Sudore (test del): esame che misura la concentrazione di cloro e sodio nel sudore. Si esegue stimolando la produzione di sudore grazie all'azione della pilocarpina (vedi). È il test fondamentale per la diagnosi di FC.

Sudoripare (ghiandole): ghiandole esocrine deputate alla produzione del sudore, e dunque alla regolazione della temperatura corporea.

TAC (Tomografia Assiale Computerizzata): metodica diagnostica che sfrutta i raggi X. Questi vengono fatti passare attraverso il corpo da angolazioni diverse (e su sezioni diverse trasversali all'asse del corpo) e raccolti da uno strumento (rilevatore), che invia segnali ad un computer, che a sua volta traduce tali segnali in immagini. Per il polmone si usa di solito una TAC ad alta risoluzione (HRCT).

Tampone faringeo: esame che consiste nel prelevare le secrezioni presenti nella faringe, toccando con l'aiuto di un bastoncino terminante in un tampone di cotone la parete posteriore del faringe e la superficie delle tonsille. Serve a evidenziare la presenza di germi attraverso coltura del materiale così raccolto.

Tripsina: enzima prodotto dal pancreas esocrino, digerisce le proteine riducendole ad aminoacidi (vedi), rendendole così assorbibili dall'intestino.

Varice: dilatazione permanente della parete delle vene. Molto comuni quelle degli arti inferiori, ma esistono anche altre localizzazioni: emorroidi, varici del setto nasale, varici esofagee (queste ultime sono la conseguenza, nella FC, della cirrosi epatica e del conseguente aumento di pressione nel circolo della vena porta).

VES: esame di laboratorio che valuta la velocità con la quale i componenti corpuscolari del sangue (globuli rossi) si separano dal plasma. Il suo valore aumenta in corso di infezioni e infiammazioni. Si esegue tramite un prelievo venoso periferico.

Vibrocompressione: tecnica di drenaggio (svuotamento) passivo delle secrezioni bronchiali, attuata con vibrazioni e compressioni delle mani sul torace.

Villocentesi: esame che consiste nel prelievo di un frammento di placenta (=villi coriali) in genere in epoca precoce di gravidanza (decima- dodicesima settimana). È utilizzato nella diagnosi prenatale di parecchie malattie tra cui la FC.

Virulenza: capacità di un agente patogeno (virus, batteri, ecc.) di superare i sistemi di difesa di un organismo ospite e di moltiplicarsi al suo interno, producendo sostanze tossiche e provocando infiammazione e danni più o meno gravi.

Vitamine: composti organici presenti in natura, essenziali per il normale funzionamento dell'organismo. Devono essere assunti quotidianamente con l'alimentazione poiché non vengono prodotti dall'organismo umano. Vi sono vitamine solubili in acqua (idrosolubili, vedi) e altre solubili nei grassi ma non in acqua (liposolubili, vedi).

ORGANIZZAZIONI CHE OPERANO IN ITALIA PER LA FIBROSI CISTICA

Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica - Onlus (FFC)

- Organizzazione privata non lucrativa di utilità sociale (Onlus). Suoi scopi fondamentali:
- Promuovere e supportare economicamente la ricerca scientifica per la fibrosi cistica.
 - Promuovere e sostenere la formazione di giovani ricercatori e personale sanitario.
 - Diffondere nella popolazione conoscenze sulla fibrosi cistica.

La Fondazione propone alla comunità scientifica italiana (anche con collaborazioni internazionali) alcune linee di ricerca sulla fibrosi cistica entro le quali far afferire, attraverso bando pubblico, progetti, che vengono valutati su base competitiva da un comitato scientifico dedicato, assieme ad esperti internazionali indipendenti. Questi progetti vengono finanziati con risorse provenienti da privati e con l'attività territoriale di raccolta fondi da parte di delegazioni e gruppi di volontari che operano per conto della Fondazione e sono distribuiti in tutte le regioni italiane. La Fondazione è orientata ad una stretta interazione con le strutture di ricerca italiane ed europee nonché con la Società Italiana FC e la Lega Italiana FC. Ha contribuito a sviluppare una rete di oltre 1660 laboratori e gruppi di ricerca ed ha finanziato, dal 2002 al 2011, 192 progetti di ricerca. Essa ha istituito anche servizi tecnici specializzati (facilities) che mette a disposizione di tutta la rete italiana di ricerca.

Sede:

Verona, presso Ospedale Civile Maggiore, Piazzale Stefani 1

Tel. 39 045 8123438; Fax 39 045 8123568

Sito web: www.fibrosicisticaricerca.it

E-mail: fondazione.ricercafc@ospedaleuniverona.it

Lega Italiana Fibrosi Cistica - Onlus (LIFC)

Federazione delle Associazioni Regionali per la lotta contro la fibrosi cistica. Persegue finalità di solidarietà sociale, civile e culturale e opera nel campo dell'assistenza socio-sanitaria e nel campo sociale a favore dei soggetti affetti da Fibrosi Cistica e delle loro famiglie. Ha come scopi principali:

- Stimolare il miglioramento costante dell'assistenza medica fornita dalle istituzioni, Centri regionali e Servizi di Supporto FC in particolare, alle persone affette da fibrosi cistica, nonché la loro istruzione ed educazione e quella delle loro famiglie in relazione alla patologia.
- Migliorare l'accesso alle cure e renderlo diffuso e omogeneo su tutto il territorio nazionale.
- Incoraggiare l'inserimento scolastico, lavorativo e sociale delle persone con fibrosi cistica e creare ogni premessa per il miglioramento della loro qualità di vita.
- Promuovere e sostenere la ricerca scientifica come base imprescindibile per la lotta contro la fibrosi cistica, in alleanza con altre organizzazioni che perseguono lo stesso fine in Italia e all'estero.

Sede legale:

Viale Regina Margherita 306, 00198 Roma

Tel. e Fax 39 06 44254836

Sito web: www.fibrosicistica.it

E-mail: info@fibrosicistica.it

Società Italiana Fibrosi Cistica – SIFC

Società scientifica multidisciplinare e multiprofessionale. I soci ordinari sono infatti rappresentati dagli operatori sanitari che svolgono attività assistenziale e scientifica nell'ambito della fibrosi cistica e delle patologie associate ad essa o professionisti che hanno interesse clinico e/o di ricerca per tale patologia, operando nei Centri di cura per FC, in strutture e settori di attività del Servizio Sanitario Nazionale, dell'Università, dei Centri di ricerca o in regime libero professionale. Ha come scopi principali:

- Diffondere la cultura e le conoscenze sulla FC e le patologie associate attraverso attività di aggiornamento professionale e di formazione nei confronti degli associati.
- Promuovere studi e ricerche finalizzate alla FC e patologie associate, con forte impulso ai rapporti inter ed intradisciplinari e alla cooperazione multicentrica.
- Favorire lo sviluppo e la standardizzazione di metodologie innovative di diagnosi, cura e ricerca.
- Favorire l'elaborazione e l'applicazione di linee guida condivise fra i Centri di Riferimento Regionale e i Servizi di Supporto per la FC e le figure professionali che vi svolgono la loro attività.
- Collaborare con il Ministero della Salute, le Regioni, l'Università, gli Ospedali e altri organismi e istituzioni pubbliche allo scopo di sviluppare le potenzialità relative ad assistenza, insegnamento, ricerca.
- Sviluppare rapporti scientifici con altre Società ed organismi scientifici italiani e internazionali.

Sede legale:

Via Sannio 4, 20137 Milano

Tel. 39 02 5990320; Fax 39 02 59900758

Sito web: www.sifc.it

E-mail: segreteria@sifc.it

Centri per la cura della Fibrosi Cistica

Esistono in Italia 19 Centri Regionali per la cura della Fibrosi Cistica e 24 Servizi di Supporto. Dettagli informativi sui centri e i servizi si trovano sul sito web: www.sifc.it.

INDIRIZZI WEB DELLE PRINCIPALI ASSOCIAZIONI, FONDAZIONI E SOCIETÀ SCIENTIFICHE FC ITALIANE E STRANIERE

- **Association Gregory Lemarchal**
Il sito dell'Associazione francese "Association Gregory Lemarchal"
www.association-gregorylemarchal.com
- **Associazione germanica per la fibrosi cistica**
Il sito dell'Associazione germanica per la fibrosi cistica
<http://muko.info>
- **Cystic Fibrosis Foundation (CFF)**
Il sito della Fondazione nordamericana per la fibrosi cistica (Cystic Fibrosis Foundation)
www.cff.org
- **Cystic Fibrosis Trust**
Il sito dell'organizzazione inglese per la lotta alla fibrosi cistica (Cystic Fibrosis Trust)
www.cftrust.org.uk
- **Cystic Fibrosis Worldwide**
Il sito dell'Associazione mondiale Fibrosi Cistica
www.cfw.org
- **Fondazione Fibrosi Cistica Australia**
Il sito della Fondazione australiana per la fibrosi cistica
www.cysticfibrosis.org.au
- **Fondazione Fibrosi Cistica Canada**
Il sito della Fondazione canadese per la fibrosi cistica
www.cysticfibrosis.ca
- **Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica (FFC)**
Il sito della Fondazione Italiana per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica
www.fibrosicisticaricerca.it
- **Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC)**
Il sito della Lega Italiana Fibrosi Cistica. Contiene tra l'altro informazioni sui Centri italiani di cura per la fibrosi cistica e sulle Associazioni regionali di volontariato aderenti alla Lega
www.fibrosicistica.it
- **Società Europea Fibrosi Cistica (ECFS)**
Il sito della Società Europea Fibrosi Cistica
www.ecfs.eu
- **Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)**
Il sito della Società Italiana di Genetica Umana
www.sigu.net
- **Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC)**
Il sito della Società medico-scientifica italiana, che riporta anche il bollettino periodico della Società "Orizzonti FC" e informazioni sui centri di cura italiani.
www.sifc.it
- **Vaincre La Mucoviscidose**
Il sito dell'Associazione francese per la lotta alla fibrosi cistica (Vaincre La Mucoviscidose)
www.vaincrelamuco.org/index.php

Per avere copia del libro contattare:

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

tel. 045 8123597

e-mail: fondazione.ricercafc@ospedaleuniverona.it

www.fibrosicisticaricerca.it

€ 15,00

copia omaggio



*fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus*
Italian Cystic Fibrosis Research Foundation

Con il patrocinio di



L'edizione è stata resa possibile grazie al contributo di

