



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Sistema Sanitario  Regione  
Lombardia



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

# **CENTRO DI RIFERIMENTO PER LA FIBROSI CISTICA DELLA REGIONE LOMBARDIA**

**Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico**

**Clinica Pediatrica De Marchi  
Università degli Studi di Milano**

**Report annuale delle attività**

**Anno 2010 - Numero 3**

# SOMMARIO

Introduzione .....	3
Il Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Lombardia.....	3
Popolazione FC residente in Lombardia .....	4
Attività del CRRFC.....	4
Sistema Qualità.....	5
Informatica.....	5
Attività assistenziali .....	6
Attività assistenziali del CRRFC .....	7
Attività di Pneumologia e Gastroenterologia pediatrica .....	8
Organigramma Funzionale del CRRFC.....	9
Attività peculiari della Sezione Adulti .....	9
Personale del CRRFC e della Sezione Adulti.....	10
Partecipazione attiva a organismi scientifici nazionali e internazionali negli ultimi anni .....	12
Caratteristiche cliniche dei pazienti seguiti presso il CRRFC e la Sezione Adulti.....	13
Funzione respiratoria.....	13
Microbiologia.....	14
Stato nutrizionale.....	15
Forme atipiche di FC (CFTR Related Disorders).....	16
Trasferimento dei pazienti dal CRRFC alla Sezione Adulti o al Centro di supporto di Brescia.....	17
Attività ambulatoriali.....	18
Ricoveri ordinari e terapia domiciliare .....	18
Programma trapianto di organi.....	19
Sezioni del CRRFC.....	20
Fisioterapia .....	20
Dietetica e nutrizione .....	21
Psicologia.....	21
Assistenza Sociale.....	22
Microbiologia dedicata alla FC.....	23
Altre attività di laboratorio .....	24
Consulenza Diabetologica .....	24
Consulenza ORL .....	25
Consulenza genetica.....	25
Attività in collaborazione con il Laboratorio di genetica molecolare.....	26
Attività in collaborazione con l'U.O. di Radiologia pediatrica .....	28
Attività di ricerca.....	29
Principali pubblicazioni scientifiche degli ultimi 5 anni.....	31

**A cura di:**

**Prof. Carla Colombo**

**Direttore del CRRFC**

Questo documento è stato redatto con la collaborazione di tutti gli operatori del CRRFC (Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica) e della Sezione Adulti.

Un particolare ringraziamento a Gianfranco Alicandro e Silvana Loi per la realizzazione dei grafici e all'azienda Grafiche Parole Nuove per il generoso contributo offerto per la stampa e la rilegatura del report.

## Introduzione

La Fibrosi Cistica (FC), la più frequente malattia genetica grave della popolazione Caucasica, è una malattia congenita, cronica, progressiva, che per la sua complessità è stata riconosciuta sin dagli anni '60 come malattia ad elevato impatto sociale con la necessità di istituire, in ogni regione, un centro di riferimento dedicato (Legge 548/93 "Disposizioni per la prevenzione e la cura della Fibrosi Cistica" (GU 30/12/1993, n°305)).

La malattia è caratterizzata da una notevole eterogeneità clinica, a causa del diverso interessamento dei vari organi (ghiandole salivari e sudoripare, vie aeree, pancreas, fegato, intestino, dotti deferenti). La compromissione polmonare è presente in più del 90% dei pazienti e rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità.

Il difetto di base consiste nell'assenza o disfunzione della proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), che svolge principalmente funzione di canale del Cloro, con conseguente alterazione del trasporto di elettroliti a livello delle cellule degli epitelii secernenti, produzione di secrezioni abnormemente ispessite che ostruiscono i dotti ghiandolari e progressivo danno d'organo.

Non esiste ancora una terapia risolutiva, ma sono in corso di valutazione la terapia genica e varie terapie farmacologiche tese a correggere il difetto della proteina CFTR o a potenziare la funzione di canali del Cloro alternativi. Negli ultimi 20 anni si è verificato comunque un notevole miglioramento dell'approccio terapeutico, e ciò ha portato a una significativa riduzione della mortalità: nei paesi industrializzati l'età media di sopravvivenza si avvicina ai 40 anni, con un consistente e progressivo aumento dei pazienti adulti. Per esempio, i dati del Registro Nord Americano della FC del 2009, indicano che l'età mediana di sopravvivenza è pari a 36 anni, e che la percentuale di pazienti adulti è pari a più del 47%, rispetto al 30% nel 1990 (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2009 Annual Data Report, Bethesda, Maryland).

A questo miglioramento della prognosi ha contribuito in modo determinante l'aver adottato il modello assistenziale più idoneo a una malattia cronica ad andamento progressivo come la FC. I pazienti vengono seguiti nei Centri di Riferimento da un'equipe multidisciplinare integrata, composta da medici, infermieri, fisioterapisti, dietisti, psicologi e assistenti sociali, che si ispira al principio della presa in carico globale e continuativa dei pazienti da parte di personale dedicato. L'assistenza medica ai pazienti FC è stata definita ad "altissima specializzazione" e comporta un notevole carico assistenziale e oneri altrettanto pesanti per i pazienti e le famiglie in termini psicologici e di adesione alle prescrizioni terapeutiche.

## Il Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica della Regione Lombardia

Il Centro per la FC di Milano è stato fondato agli inizi degli anni '70 presso la Clinica Pediatrica De Marchi dalla Prof.ssa Annamaria Giunta, che lo ha diretto per 30 anni; a partire dal 1995, con DGR n°V/62942 del 30/12/1994 in ottemperanza alle disposizioni della legge 548/93, è stato riconosciuto come Centro di Riferimento per la FC della Regione Lombardia (CRRFC) e come Unità Operativa complessa a direzione universitaria, nell'ambito degli Istituti Clinici di Perfezionamento (ICP).

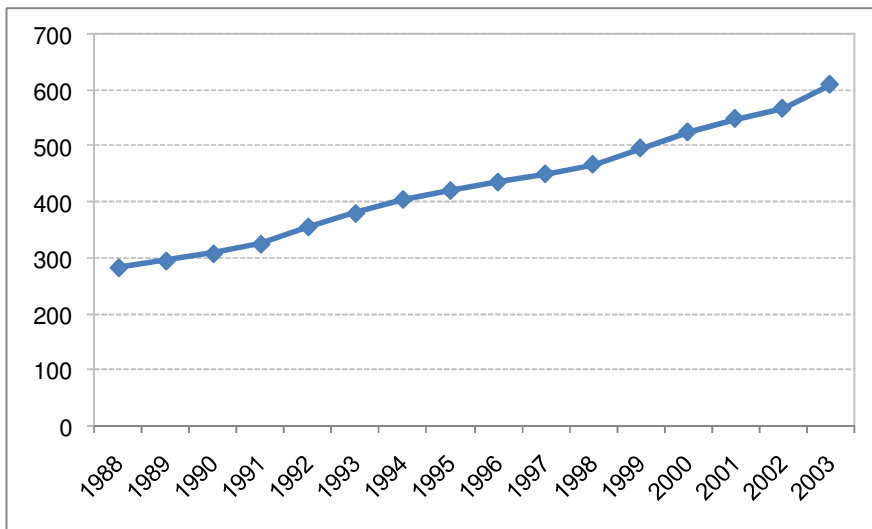
Attualmente il CRRFC è inserito nell'ambito della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico ed è riconosciuto per le sue competenze in Italia ed all'estero; è il secondo Centro per numerosità di casistica in Italia, e ad esso afferiscono situazioni complesse sia dal punto di vista clinico che diagnostico anche da altre Regioni.

I compiti del Centro includono la diagnosi, la presa in carico globale dei pazienti affetti, la ricerca clinica e sperimentale, la formazione degli operatori, l'aggiornamento dei pazienti e delle famiglie.

Il CRRFC ha anche il compito di coordinare una Sezione per i pazienti adulti (nella stessa Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, presso l'UOC Broncopneumologia) e un Centro di Supporto attivato nel 2003 a Brescia presso la Clinica Pediatrica dell'AO Spedali Civili.

## Popolazione FC residente in Lombardia

La popolazione dei pazienti FC residenti in Lombardia è da anni in progressivo aumento. I dati riportati in **Figura 1** mostrano che nel periodo compreso tra il 1988 e il 2003 tale popolazione è più che raddoppiata, portandosi da 282 a 610 pazienti e si ritiene che essa sia attualmente pari a circa 900 pazienti.



**Figura 1 - Popolazione FC residente in Lombardia dal 1988 al 2003 (Fonte: Registro Italiano Fibrosi Cistica, Report anno 2004)**

Grazie a un efficiente programma di screening neonatale per la FC (che nella regione Lombardia è attivo dal 1983), l'età mediana alla diagnosi si è progressivamente ridotta (è attualmente inferiore a 1 mese), mentre è aumentata l'età di sopravvivenza.

Con il miglioramento della prognosi dei pazienti FC, anche in Lombardia è aumentato progressivamente il numero di pazienti che raggiungono l'età adulta e ciò si è verificato. Il CRRFC di Milano è stato il primo Centro italiano a divenire consapevole di questo cambiamento epidemiologico e a cercare di soddisfare le esigenze assistenziali dei pazienti adulti. Già a partire dal 1993 a Milano, fu deciso di istituire, presso la Divisione di Medicina Generale della AO ICP, una sezione adulti del CRRFC. La fase preparatoria ha avuto luogo dal 1992 al 1994, anno di apertura ufficiale della Sezione Adulti. Fu individuato un internista con indiscusse competenze cliniche quale medico responsabile della Sezione Adulti. La sua formazione specifica ha incluso la partecipazione alle riunioni di équipe del CRRFC e alle visite in reparto di degenza ordinaria ai pazienti adulti o adolescenti potenzialmente trasferibili alla Sezione Adulti.

Nell'aprile 2006, la Sezione Adulti è stata trasferita presso il Padiglione Sacco nell'ambito dell'UOC Broncopneumologia della Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, ha in carico 203 pazienti e dal 2010 ne è responsabile la Dott.ssa Giovanna Pizzamiglio.

Il CRRFC ha invece in carico 519 pazienti, per un totale di 722 pazienti FC seguiti presso la Fondazione.

Circa altri 100 pazienti vengono seguiti presso il Centro di supporto di Brescia.

In questo terzo numero del Report vengono riportate le attività del CRRFC relative all'anno 2010, e le caratteristiche di tutti i pazienti seguiti presso la Fondazione nel corso dello stesso anno.

## Attività del CRRFC

Come detto, sia presso il CRRFC che presso la Sezione Adulti, l'attività assistenziale viene svolta da un team multidisciplinare, composto da medici (pediatra, pneumologo, internista, gastroenterologo), fisioterapisti, dietisti, psicologi, assistenti sociali, infermieri. Tutte queste figure professionali si dedicano alla cura della malattia, per

quanto di loro specifica competenza, in relazione con tutti gli altri componenti del team, allo scopo di limitare la progressione del danno nei vari organi interessati e migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti affetti. L'attività assistenziale si articola in ricoveri in regime ordinario e di day hospital, in visite e prestazioni ambulatoriali di tipo diagnostico, terapeutico e riabilitativo da parte di diverse sezioni dedicate.

La Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico riceve un finanziamento annuale dalla Regione Lombardia per sostenere le complesse attività assistenziali necessarie ai pazienti con FC (legge 548/93), che viene utilizzato per retribuire contrattisti, borsisti, consulenti, attuare l'assistenza domiciliare, promuovere la formazione e l'aggiornamento e acquistare apparecchiature e reattivi per complesse analisi di laboratorio. Dalla Regione Lombardia sono anche stanziati periodicamente fondi per la Ricerca.

Viene eseguita ricerca soprattutto clinica, e frequente è la partecipazione a trial multicentrici. Sono attive collaborazioni di ricerca con vari Centri di eccellenza a livello nazionale e internazionale.

Il personale del CRRFC e della Sezione Adulti partecipa a network nazionali e internazionali, soprattutto all'interno della Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC) e della European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Attiva è anche la partecipazione nell'ambito di altre Società scientifiche (European Respiratory Society, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Associazione Microbiologi Clinici Italiani), Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica.

Il CRRFC ha partecipato attivamente a EuroCareCF (European Coordination Action for Research in Cystic Fibrosis), azione coordinata della Comunità Europea (VI programma Quadro) tesa a tradurre i risultati della ricerca sulla FC in cure più efficaci per i pazienti. In particolare Carla Colombo ha coordinato il gruppo di lavoro che ha avuto l'obiettivo di ottimizzare la cura dei pazienti e il lavoro del team multidisciplinare, assicurando parità ed equità di accesso alle cure a tutti i cittadini dei Paesi Europei. Nell'ambito di questa attività il CRRFC ha ospitato per un periodo di training due pediatri provenienti da Bulgaria e Macedonia, e un componente del team del CRRFC (Dr.ssa Rita Nobili) ha fatto parte del team virtuale che si è recato in Slovakia per un periodo di addestramento.

Il CRRFC e la Sezione Adulti hanno fornito i dati dei pazienti in follow-up al **Registro Italiano Fibrosi Cistica** fino al 2004 e riprenderanno a fornirli da quest'anno, con la ripresa del Registro nell'ambito dell'Istituto Superiore di Sanità dopo 6 anni di interruzione. Il Registro costituisce uno strumento indispensabile per monitorare a livello nazionale l'andamento della malattia nel tempo, gli effetti di nuove terapie e anche l'efficacia delle cure prestate dal singolo Centro, rispetto ad altri Centri che operano in Italia.

I dati dei pazienti seguiti presso la Fondazione verranno inviati anche al Registro Europeo, che è recentemente stato istituito nell'ambito della Società Europea per la FC (ECFS).

Infine, il CRRFC, con il supporto dell'Ufficio Formazione della Fondazione, organizza periodicamente attività di formazione per il personale con seminari accreditati per i programmi ECM. Un incontro di aggiornamento per i pazienti e le famiglie viene organizzato con frequenza annuale in collaborazione con l'Associazione Lombarda per la Fibrosi Cistica.

## Sistema Qualità

Il CRRFC e la Sezione Adulti sono certificati secondo la norma ISO 9001:2000 da Bureau Veritas, come tutte le unità operative della Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico.

## Informatica

CRRFC e Sezione Adulti sono in rete con la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, per le funzioni della routine assistenziale.

Il CRRFC è collegato anche alla rete dell'Università degli Studi di Milano fin dal 1997, il che consente di accedere ai

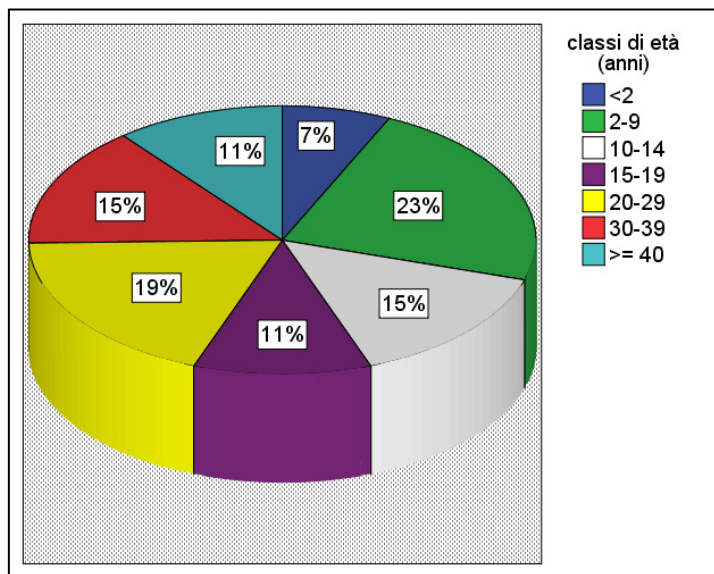
servizi messi a disposizione dall'Università (accesso alle caselle di posta elettronica, banche dati d'Ateneo), supporto insostituibile per lo studio e l'aggiornamento.

## Attività assistenziali

Come detto, al 01/01/2010 risultano in regolare follow-up presso la Fondazione 722 pazienti con FC in un range di età compreso tra 1 mese e 70 anni (**Figura 2**).

Il CRRFC segue 519 pazienti di età mediana pari a 11.6 anni (range 1 mese - 49 anni), con un incremento di oltre 78 pazienti (circa il 20%) rispetto al 2005 (quando erano seguiti 441 pazienti).

La Sezione Adulti ha in carico 203 pazienti (77% dei quali ha più di 30 anni), con un incremento di 62 pazienti, pari ad oltre il 40% in 5 anni (erano 141 nel 2005). Anche l'età media dei pazienti seguiti presso la Sezione Adulti è progressivamente aumentata passando da 32.4 anni nel 2005 a 36.7 anni nel 2010.



**Figura 2 - Pazienti in carico nel 2010 presso CRRFC e Sezione Adulti divisi per classi di età**

Il CRRFC e la Sezione Adulti sono in grado di affrontare tutte le problematiche assistenziali che, con l'aumento dell'età di sopravvivenza, sono divenute più complesse e con valenza specialistica sempre più elevata. A questo scopo sono state attivate o consolidate collaborazioni con diverse Unità Operative della Fondazione, sia in ambito pediatrico (Radiologia Pediatrica, Terapia Intensiva Pediatrica, Pronto Soccorso Pediatrico, Chirurgia Pediatrica, Patologia Neonatale, Cardiologia Pediatrica), che dell'adulto (Broncopneumologia, Gastroenterologia, Otorinolaringoiatria, Chirurgia Toracica e dei Trapianti di Polmone, Chirurgia Generale e dei Trapianti di Fegato, Ostetricia e Ginecologia, Andrologia, Ematologia, Radiologia e Radiologia Interventistica), oltre che con i Laboratori di Biochimica Clinica e di Genetica Molecolare.

Vengono eseguiti accertamenti diagnostici, che attualmente includono il test del sudore, l'analisi genetica, la diagnosi prenatale per le famiglie a rischio.

Fanno parte del monitoraggio clinico esami biochimici, microbiologici, radiologici (radiografie, TAC) e strumentali (ecografia, pHmetria, endoscopia, scintigrafia epatobiliare, mineralometria ossea), eseguiti anch'essi con cadenza regolare; vengono prescritti programmi di fisioterapia mirata, e forniti supporto psicologico e consulenze specialistiche varie (nutrizionale, diabetologica, ORL, chirurgica, ostetrico-ginecologica, andrologica). Cicli di antibiotico-terapia endovenosa mirata vengono eseguiti in regime di degenza ordinaria o domiciliare. Trapianti di organo (polmone, fegato, rene) vengono eseguiti presso la stessa Fondazione, così come interventi di embolizzazione dell'arteria polmonare in caso di emottisi, posizionamento di TIPS e legatura di varici esofagee in caso di ipertensione portale severa con complicanze.

Il CRRFC consta delle seguenti aree di attività: Ambulatori, Day Hospital, Reparto Degenza con 10 posti letto accreditati in camere singole con bagno, indispensabili per evitare infezioni crociate tra pazienti.

La Sezione Adulti dispone di 6 letti. I ricoveri sono al momento garantiti anche dalla disponibilità offerta dalla UOC Broncopneumologia dove già vengono ricoverati i pazienti con germi particolarmente virulenti e/o resistenti.

Il numero di ambulatori è pari a 2 per il CRRFC e 2 per la Sezione Adulti. Per quanto riguarda l'attività ambulatoriale, viene seguita una rigida strategia di segregazione dei pazienti in base alle caratteristiche microbiologiche dell'espettorato, per evitare che la frequentazione del Centro possa rappresentare occasione di acquisizione di infezioni crociate. Ciascun paziente accede quindi all'ambulatorio su appuntamento, concordato individualmente con il personale medico, in una data compatibile dal punto di vista microbiologico.

Per urgenze è attivo il Pronto Soccorso del Policlinico (di cui è disponibile anche una sezione pediatrica sita in Clinica De Marchi) presso il quale i medici del CRRFC e della Sezione Adulti effettuano consulenza specialistica.

## Attività assistenziali del CRRFC

Il CRRFC ha in carico pazienti di età pediatrica e anche diversi pazienti adulti che non è stato ancora possibile trasferire alla Sezione adulti. Ogni anno presso il CRRFC vengono effettuate più di 25 nuove diagnosi (**Figura 3**). Nel corso del 2010 le nuove diagnosi sono state 32, mentre presso la Sezione Adulti sono state 5.

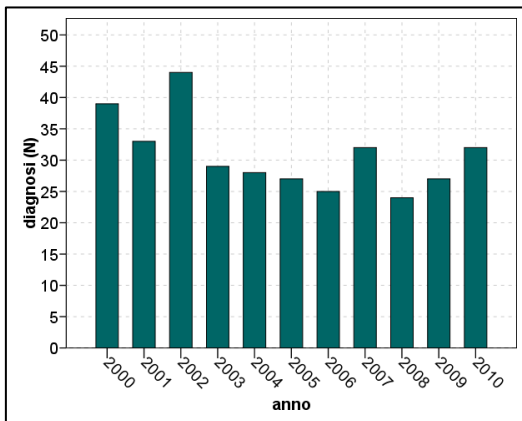


Figura 3 - Nuove diagnosi di FC presso il CRRFC dal 2000 al 2010

La maggior parte dei pazienti (73% nel corso del 2010) giungono al Centro all'età di circa un mese in seguito a una diagnosi per screening neonatale che nella Regione Lombardia è attivo dal 1983. Vi è infatti ormai chiara evidenza che la diagnosi precoce e l'avvio altrettanto precoce di un adeguato trattamento siano fondamentali per rallentare la progressione del danno polmonare. Il programma terapeutico deve quindi iniziare sin dal momento della diagnosi, che, proprio grazie al programma di screening neonatale, avviene nella maggior parte dei casi entro le prime settimane di vita.

Il programma di screening neonatale per la FC viene gestito dalla UOC Laboratorio di Riferimento Regionale per lo Screening Neonatale dell'AO Istituti Clinici di Perfezionamento nella sua sede dell'Ospedale Vittore Buzzi (Responsabile Dr Carlo Corbetta). La Regione Lombardia è stata una tra le prime regioni ad attivare in Italia un programma di screening neonatale per la FC mediante dosaggio della Tripsina Immunoreattiva (b-IRT) nei campioni (Guthrie card) già utilizzati per lo screening della fenilchetonuria e dell'ipotiroidismo congenito. Il protocollo è stato migliorato negli anni e attualmente la determinazione della tripsina immunoreattiva è stata integrata con il test genetico, che utilizza un pannello molecolare a 57 mutazioni. Le analisi molecolari sono eseguite presso il Laboratorio di Genetica Molecolare della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico.

Secondo le più recenti raccomandazioni, i pazienti di età pediatrica devono essere sottoposti precocemente a trattamento intensivo di prevenzione mirata, allo scopo di rallentare la compromissione di vari organi. Particolare attenzione va posta alle problematiche respiratorie, nutrizionali ed epatiche.

Per quanto riguarda la malattia polmonare, si è recentemente affermato il concetto di "punto di non ritorno", come il momento in cui si è instaurato uno stato di infezione cronica delle vie respiratorie da parte di germi Gram negativi (soprattutto *Pseudomonas aeruginosa*) non più eradicabile, a partire dal quale si verifica un inevitabile deterioramento della funzione respiratoria, la cui velocità dipende dall'intensità e dalla qualità del trattamento. Le conseguenze di diagnosi tardive o di trattamenti non ottimali in età pediatrica si rendono più spesso manifeste in età adulta. Se a ciò si aggiunge che nell'ambito di diversi centri FC è stata ben documentata l'esistenza di una relazione tra differenze nella qualità delle cure e funzionalità respiratoria e prognosi, emerge chiaramente l'importanza della qualità della assistenza in età pediatrica. Il compito del CRRFC è quindi fondamentale per consentire ai pazienti di giungere in età adulta con grado non avanzato di malattia. Importanti ai fini prognostici sono risultati la frequenza dei controlli clinici e l'intensità del trattamento (numero e giorni di terapia antibiotica endovenosa) cui il paziente è sottoposto.

### **Attività di Pneumologia e Gastroenterologia pediatrica**

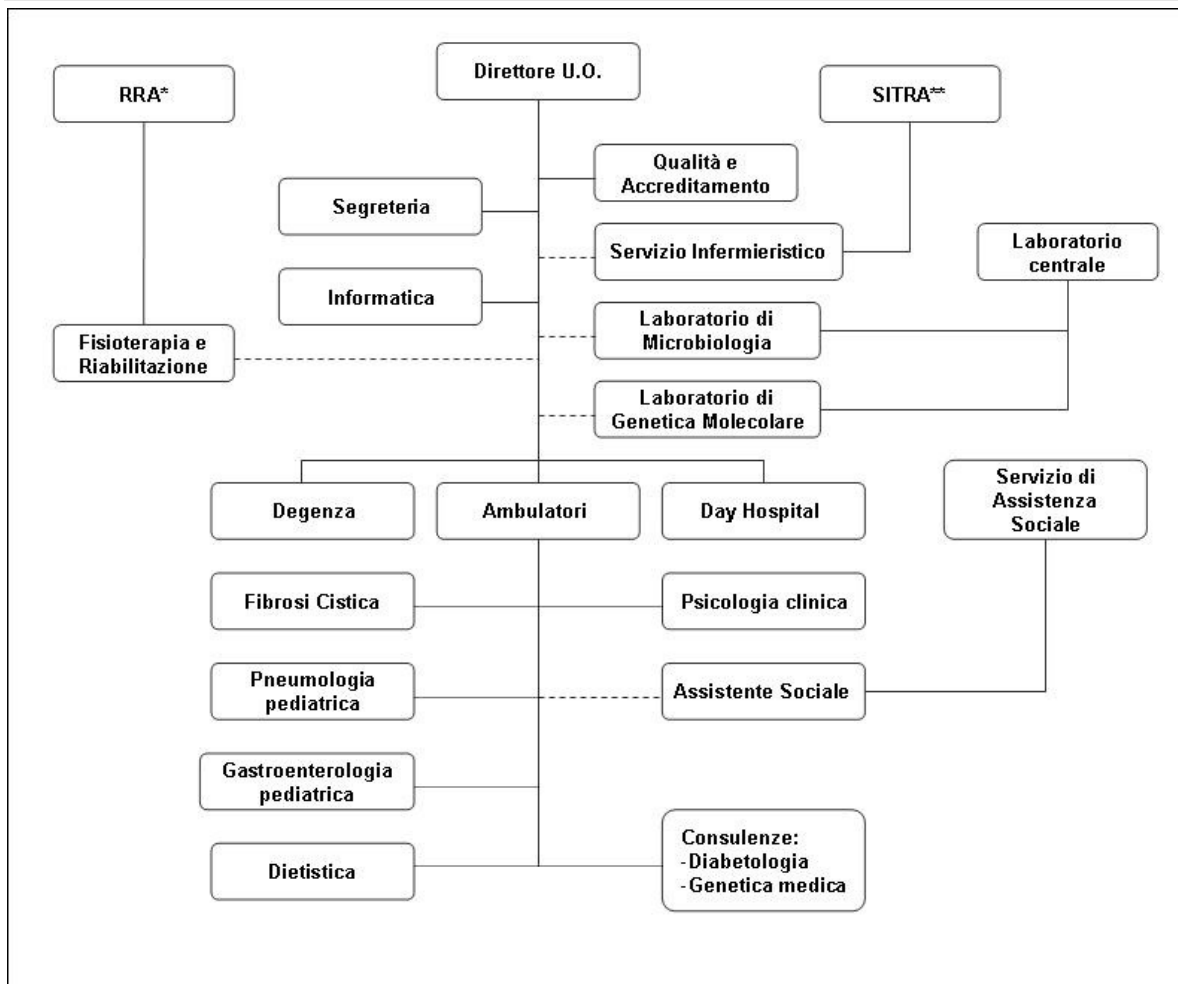
L'esperienza accumulata nella cura dei pazienti con FC presso il CRRFC nell'arco di oltre 30 anni si riflette positivamente nella cura di altre malattie polmonari con esordio nell'infanzia e nell'adolescenza. Da più di 15 anni nell'ambito del CRRFC (UOC Pediatria 3 Fibrosi Cistica) è attivo un ambulatorio di Pneumologia pediatrica a cui afferiscono bambini con problematiche respiratorie di diversa natura. L'ambulatorio, insieme al servizio di fisioterapia respiratoria, costituisce un punto di riferimento in Clinica pediatrica per numerose patologie specialistiche tanto che molti pazienti vengono inviati da altri ospedali o strutture territoriali proprio per essere valutati e seguiti anche dal punto di vista fisioterapico.

Il servizio ha in carico oltre 300 bambini (di età compresa tra 0 e 18 anni) con patologia respiratoria cronica, la maggior parte dei quali vengono inseriti in un programma di follow-up periodico (principalmente in regime ambulatoriale o di DH, più raramente in regime di degenza ordinaria).

Da anni è anche attivo un ambulatorio di Gastroenterologia ed Epatologia pediatrica, per la diagnosi e follow-up delle più comuni patologie gastrointestinali, incluse la celiachia, le malattie infiammatorie croniche intestinali, le sindromi di malassorbimento, le malattie del fegato del bambino e dell'adolescente.

Gli ambulatori di pneumologia e di gastroenterologia pediatrica nel 2010 hanno effettuato oltre 900 visite specialistiche.

## Organigramma Funzionale del CRRFC



\* Responsabile Riabilitativo di Area

\*\* Servizio Infermieristico Tecnico Riabilitativo Aziendale

## Attività assistenziali della Sezione Adulti

### Unità Operativa Semplice di FC dell'Adulto, responsabile Dott.ssa Giovanna Pizzamiglio

La Sezione Adulti, attiva dall'aprile 1994, è nata per garantire una naturale prosecuzione di cure ai pazienti FC, ormai divenuti adulti, seguiti dal momento della diagnosi presso il CRRFC. Essa costituisce la risposta fisiologica non solo al progressivo incremento della vita media dei pazienti, ma anche alle diverse esigenze di una popolazione di pazienti più vecchia e mediamente più malata, che può andare incontro a problematiche cliniche complesse legate sia alla progressione della malattia sia alla sovrapposizione di patologie associate all'invecchiamento. Oltre al compito "istituzionale" di accogliere i pazienti trasferiti dal CRRFC, la Sezione Adulti è divenuta con gli anni un punto di riferimento per tutta la Lombardia a cui indirizzare casi di sospetta FC (diagnosi tardive o forme paucisintomatiche).

Come detto, la Sezione Adulti opera attualmente nell'ambito della UOC di Broncopneumologia, attualmente diretta dal Prof. Francesco Blasi.

Dei 203 pazienti in carico nel 2010, 114 (56,4%) sono stati trasferiti dal CRRFC, 74 (36,3%) sono stati diagnosticati presso la Sezione Adulti e 15 provengono da altri Centri (7,3%).

Il maggior impegno clinico e assistenziale è ovviamente assorbito dal gruppo di pazienti più compromessi, che hanno raggiunto l'età adulta con una storia di malattia che risale all'infanzia.

Esiste tuttavia un gruppo di pazienti nei quali sono presenti quadri sfumati di malattia, oppure il coinvolgimento di un unico apparato: in essi l'esito del test del sudore è borderline o negativo e l'assetto genetico presenta spesso

una sola mutazione. Si tratta delle cosiddette forme atipiche (ora più propriamente denominate CFTR-related disorders), ossia di quadri clinici nei quali il difetto di funzione del gene CFTR è solo parziale e l'espressione di malattia limitata. Sarà particolarmente interessante seguire nel tempo questi pazienti (attualmente 9 pazienti presso la Sezione Adulti) per monitorare un'eventuale evoluzione della patologia.

L'aumento dell'aspettativa di vita, il miglioramento delle condizioni di salute e della qualità di vita dei pazienti FC hanno reso sempre più attuali le problematiche legate alla procreazione: gravidanza a rischio per le donne e infertilità per gli uomini.

Il problema dell'infertilità maschile è stato affrontato, e in molti casi superato, ricorrendo a tecniche chirurgiche sempre più avanzate avendo come alternativa l'adozione. Sono 25 i pazienti seguiti presso la Sezione Adulti che nel corso degli anni sono divenuti papà e per altri quattro si prospetta il lieto evento nei prossimi mesi. Questi risultati aprono grandi speranze per il futuro e sono motivo di orgoglio per il Centro e per i pazienti che qui vengono seguiti.

Dal 1960, anno in cui è stata pubblicata la descrizione del primo caso di gravidanza portata a termine con successo in una paziente affetta da FC, le cose sono profondamente cambiate. Il miglioramento generale delle condizioni cliniche delle pazienti FC in età fertile, in particolare del quadro nutrizionale e della funzione respiratoria, hanno reso la gravidanza un evento sempre più comune. La gravidanza nelle pazienti affette da FC rimane tuttavia una condizione a rischio ed è quindi necessario mettere in atto una serie di misure che riducano le possibili complicanze: dalla scelta consapevole alla pianificazione, allo stretto monitoraggio clinico, all'intensificazione delle cure, al tempestivo trattamento delle riacutizzazioni respiratorie e delle complicanze. Un attento follow-up delle pazienti gravide è da sempre stato un chiaro obiettivo della Sezione Adulti che, con il tempo e l'esperienza acquisita, ha messo a punto un protocollo per cercare di affrontare, mese dopo mese, nel modo più sicuro un evento tanto naturale quanto delicato e rischioso nelle pazienti affette da FC. Tra le pazienti che nel corso degli anni sono state seguite presso la Sezione Adulti, 24 hanno portato a termine una o più gravidanze (10 prima della diagnosi di FC, 14 dopo la diagnosi); in altri tre casi è stata scelta l'adozione.

## Personale del CRRFC e della Sezione Adulti

La situazione attuale inerente la dotazione del personale sanitario del CRRFC e della Sezione Adulti è riportata nella **Tabella 1**. Va precisato che molte prestazioni da parte delle diverse figure professionali del team multidisciplinare vengono erogate da personale non strutturato, retribuito con i Fondi Regionali della legge 548/93, che nella Tabella 1 viene riportato tra parentesi. Con questi Fondi nel corso del 2010 sono stati istituiti diversi contratti di collaborazione (1 biologo, 2 biologi molecolari, 1 tecnico di laboratorio, 2 dietisti, 1 assistente sociale, 1 psicologo) e borse di studio (1 medico, 1 informatico, 2 tecnici di laboratorio, 1 research coordinator). Senza il contributo di questo personale precario, che in molti casi lavora al CRRFC da molti anni con grande impegno e passione, non sarebbe possibile portare avanti tutte le nostre attività.

**Tabella 1 - Dotazione organica del CRRFC e della Sezione Adulti nel 2010. Tra parentesi è indicato il personale non strutturato (Borsisti o Titolari di contratto a progetto retribuiti con i fondi della legge 548/93).**

MEMBRO DELLO STAFF	DOTAZIONE CRRFC	DOTAZIONE SEZIONE ADULTI
MEDICI	6 (0.5)	2
INFERMIERI*	2	1
FISIOTERAPISTI	3	1 (1)
DIETISTI	1 <sup>x</sup> (1.5)	0 (0.5)
ASSISTENTE SOCIALE	1 <sup>o</sup>	0 (1)
PSICOLOGO	1 (1)	0
SEGRETARIA	1	0 (1)
MICROBIOLOGO	(0.5)	(0.5)
BIOLOGI	(1.5)	(1.5)

\*per attività ambulatoriale e di Day Hospital

<sup>x</sup> dipendente dall'Università, non in convenzione con la Fondazione

<sup>o</sup> a disposizione di altre UO

Per quanto riguarda il personale medico del CRRFC, la Fondazione Imation Onlus e la Associazione Lombarda FC hanno finanziato anche nel 2010 gli emulamenti di 3 dirigenti medici pediatri (Dott.ssa Maria Chiara Russo, Dott.ssa Nadia Faelli, Dott.ssa Laura Claut). La dotazione organica attualmente arriva quasi a rispettare i requisiti di Standard di cura raccomandati (1 medico ogni 50 pazienti) (J Cystic Fibrosis 2005;4:7-26), passando dalla disponibilità di 1 medico ogni 153 pazienti fino al 2008 alla attuale disponibilità di 1 medico ogni 85 pazienti. La Sezione Adulti, con due medici in organico, ha una disponibilità di 1 medico ogni 102 pazienti, ma a partire dal 2011 è stato istituito un contratto di collaborazione coordinata e continuativa con i Fondi della legge 548/93 (Dott.ssa Alice D'Adda).

Nel corso del 2010 la Fisioterapista in servizio presso la Sezione Adulti con un contratto finanziato dall'Associazione Lombarda FC (Dott.ssa Cristina Martorana) è stata assunta a tempo indeterminato.

## Partecipazione attiva a organismi scientifici nazionali e internazionali negli ultimi anni

<b>Carla Colombo</b> Professore Associato di Pediatria	Presidente Società Italiana Fibrosi Cistica ( <b>SIFC</b> )  Leader - Workpackage 1 - EuroCareCF (Coordinated Action VI Programma Quadro dell'Unione Europea). Standard of Care in CF  Membro del panel di esperti della European Cystic Fibrosis Society per le Consensus europee relative alla Nutrizione (J Cystic Fibrosis 2002;1:51-75) e agli Standard di Cura (J Cystic Fibrosis 2005;4:7-26)  Componente del Diagnostic Network della European Society for CF (ESCF)  Membro del Working Group on CF della European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGHAN)  Coordinatore Gruppo di lavoro sulle Colestasi Genetiche della Società Italiana di Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP)  Editorial Board Digestive and Liver Diseases
<b>Diana Costantini</b> Medico Universitario Ricercatore	Membro del panel di esperti della European Cystic Fibrosis Society per le Consensus europee relative alla terapia delle Infezioni Respiratorie da Pseudomonas (Eur Respir J. 2000;16:749-67), alla Nutrizione (J Cystic Fibrosis 2002;1:51-75) e agli Standard di Cura (J Cystic Fibrosis 2005;4:7-26)  Membro del Gruppo Europeo per lo Studio di un Vaccino anti- <i>Pseudomonas</i> (Flagella Vaccine Study Group)  Associate Editor, Rivista Italiana di Fisioterapia e Riabilitazione respiratoria
<b>Maria Chiara Russo</b> Medico	Membro Gruppo di Lavoro Funzione Respiratoria della <b>SIFC</b>
<b>Laura Claut</b> Medico	Coordinatore del gruppo di lavoro sul processo comunicativo nella Fibrosi Cistica della Fondazione per la ricerca sulla fibrosi cistica (FFC).
<b>Rita Nobili</b> Psicologo	Socio fondatore Società Italiana Psicologia e Psichiatria Trapianti d'Organo - S.I.PSI.T.O.  Componente Workpackage 1 - EuroCareCF (Coordinated Action VI Programma Quadro Unione Europea)  Coordinatore Gruppo di lavoro Psicologi della <b>SIFC</b>  Componente dei seguenti Gruppi di Lavoro permanenti del NITp (Nord Italia Transplant program): "Aspetti psicologici legati all'attività di prelievo e trapianto di organi e tessuti"; "Aggiornamento permanente sull'attività di reperimento e trapianto di organi e tessuti".  Componente esperto di bioetica della "Commissione Sanitaria Lombarda per la Valutazione di Parte III dei trapianti di rene e parte di fegato tra viventi"
<b>Lisa Cariani</b> Microbiologo	Coordinatore (dal 2011) del Gruppo di Lavoro dei Microbiologi della <b>SIFC</b>  Membro Gruppo di lavoro sulla Microbiologia della Fibrosi Cistica dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI)
<b>Anna Brivio</b> Fisioterapista	Membro del Consiglio Direttivo Associazione Riabilitatori Insufficienza Respiratoria  Membro del Consiglio Direttivo della SIFC per il triennio 2011-2013  Membro Gruppo di lavoro Fisioterapisti della <b>SIFC</b>  Associate Editor, Rivista Italiana di Fisioterapia e Riabilitazione respiratoria  Segreteria organizzativa ERCA (European Respiratory Care Association)
<b>Rossella Valmarana</b> Dietista	Presidente Associazione Italiana Celiachia Lombardia Onlus  Membro del gruppo di lavoro Food Associazione Italiana Celiachia (AIC)  Membro Gruppo di lavoro Dietisti della <b>SIFC</b>
<b>Lauretta Valmarana</b> Dietista	Membro Gruppo di lavoro Dietisti della <b>SIFC</b>
<b>Carmen Zappa</b> Assistente Sociale	Coordinatrice del Gruppo di lavoro Assistenti Sociali della <b>SIFC</b>

## Caratteristiche cliniche dei pazienti seguiti presso il CRRFC e la Sezione Adulti

Presso la Fondazione vengono seguiti 722 pazienti con FC (340F/382M), e la percentuale di adulti è pari al 48.9% (Figura 4)

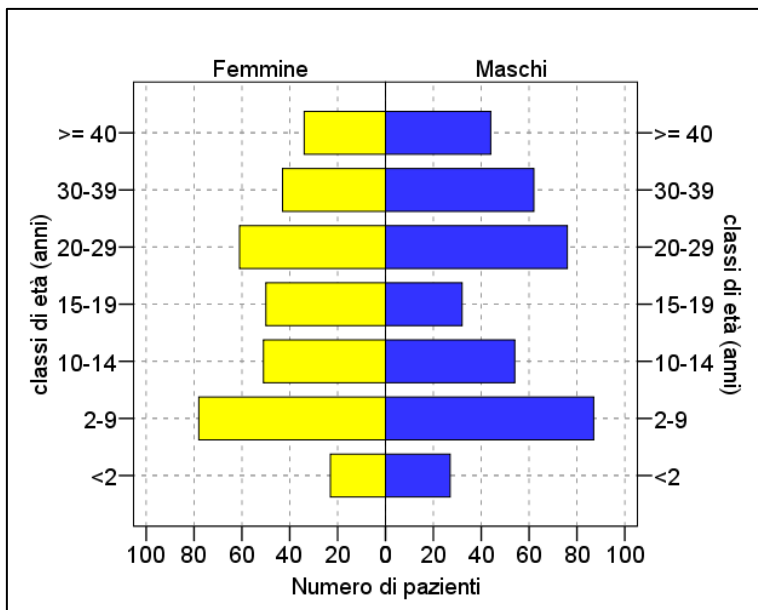


Figura 4 - Pazienti in carico nel 2010 presso CRRFC e Sezione Adulti divisi per classi di età e sesso

Qui di seguito vengono riportate le loro caratteristiche cliniche principali.

### Funzione respiratoria

Nella Figura 5 sono riportati i valori medi del FEV1 dei pazienti di età superiore ai 6 anni (quelli in grado di eseguire spirometria o pletismografia). Si può notare che nei pazienti di età inferiore ai 20 anni i valori di FEV1 possono considerarsi soddisfacenti (sono superiori o vicini al 90%), ma in età adulta si verifica una riduzione significativa della funzione respiratoria (valore mediano del FEV1 pari al 74% del predetto).

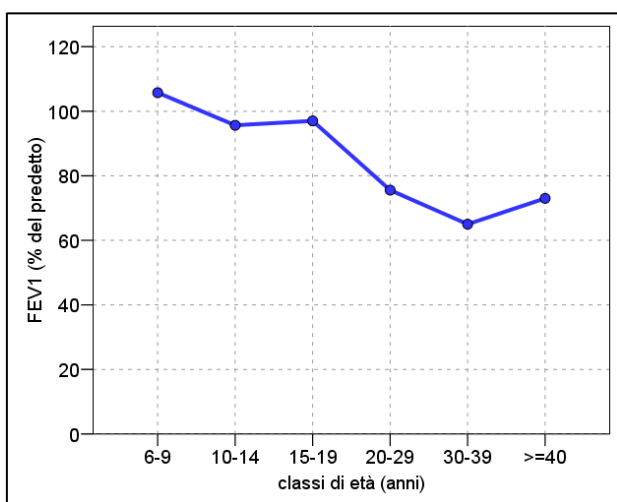


Figura 5 - Valore mediano del FEV1 dei pazienti in carico nel 2010, in relazione all'età

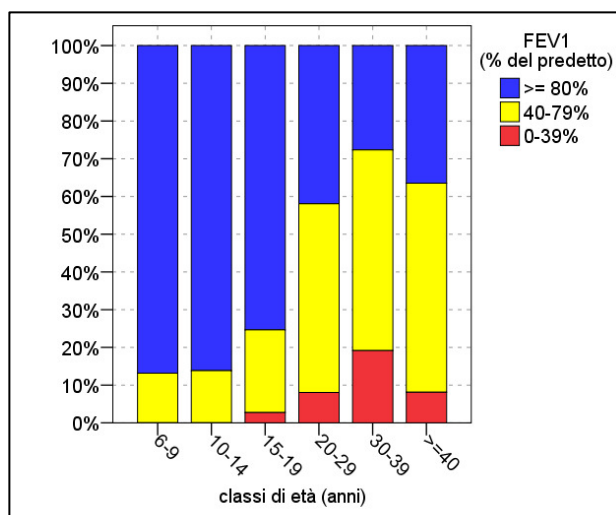
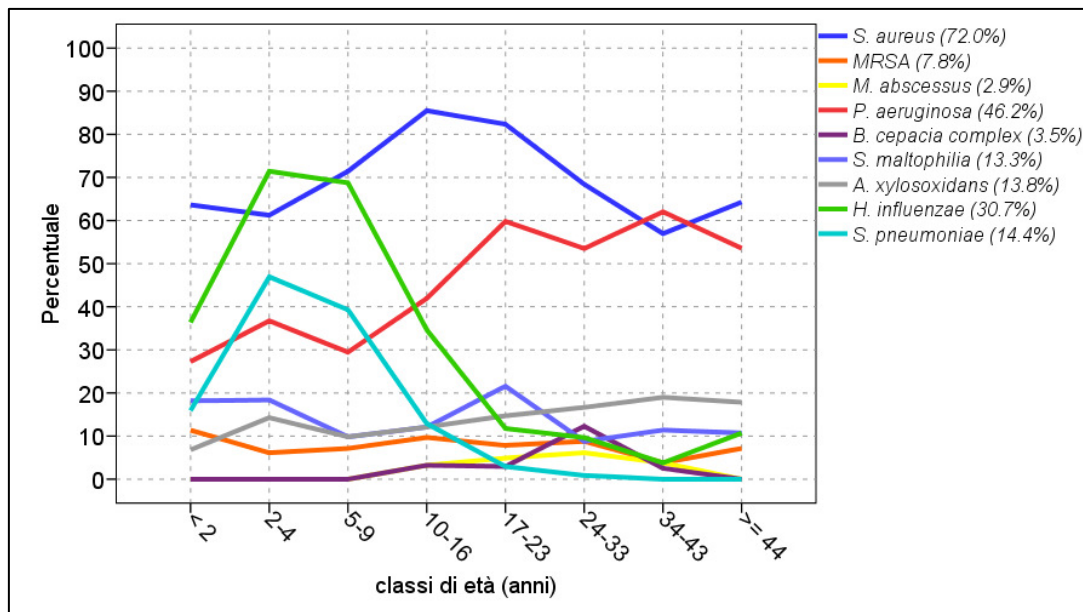


Figura 6 - Percentuale di pazienti con FEV1 <40%, tra 40% e 80% e  $\geq$  80% del predetto, divisi per classi di età

La **Figura 6** illustra chiaramente che la percentuale di pazienti con funzione respiratoria nella norma ( $\geq 80\%$ ) diminuisce progressivamente con l'età, e che la percentuale di pazienti con compromissione respiratoria severa ( $FEV1 < 40\%$ ) è limitata in età pediatrica, ma aumenta progressivamente nella 3° e 4° decade di vita. Nella 5° decade la percentuale di pazienti con grave compromissione respiratoria si riduce sensibilmente per la maggior frequenza in questa fascia di età di forme atipiche di malattia, spesso paucisintomatiche.

## Microbiologia

La prevalenza dei microrganismi isolati dalle vie respiratorie dei pazienti afferenti al CRRFC e alla Sezione Adulti e il suo andamento nelle diverse fasce di età è illustrata nella **Figura 7**.



**Figura 7 - Pazienti con almeno una coltura positiva per germi gram + e gram - nelle vie respiratorie in relazione all'età nel corso del 2010.** Tra parentesi è riportata la frequenza relativa dei pazienti con almeno una coltura positiva.

Durante la prima decade di vita i patogeni maggiormente presenti nelle vie respiratorie sono l'*Haemophilus influenzae* e lo *Staphylococcus aureus*, e questo si verifica anche nella nostra popolazione di pazienti.

L'isolamento di *Pseudomonas aeruginosa* diviene progressivamente più frequente con l'età e dai 18 anni in poi più del 50% (58.6%) dei pazienti è colonizzato. La frequenza di infezione cronica è però sensibilmente inferiore e pari al 15% nei pazienti di età inferiore a 18 anni e al 38% nell'adulto. Questo è verosimilmente imputabile al fatto che da anni si fa ricorso a schemi di trattamento aggressivo della prima infezione.

L'isolamento di *Burkholderia cepacia* complex, così come quello di diversi microrganismi emergenti (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Mycobacterium abscessus* complex) è meno frequente (< 20%)

I miceti *A.flavus*, *A.terreus* e *Scedosporium spp* sono presenti in bassa prevalenza, senza rilevanti variazioni con l'età; mentre la frequenza di *Aspergillus fumigatus*, aumenta con l'età (**Figura 8**).

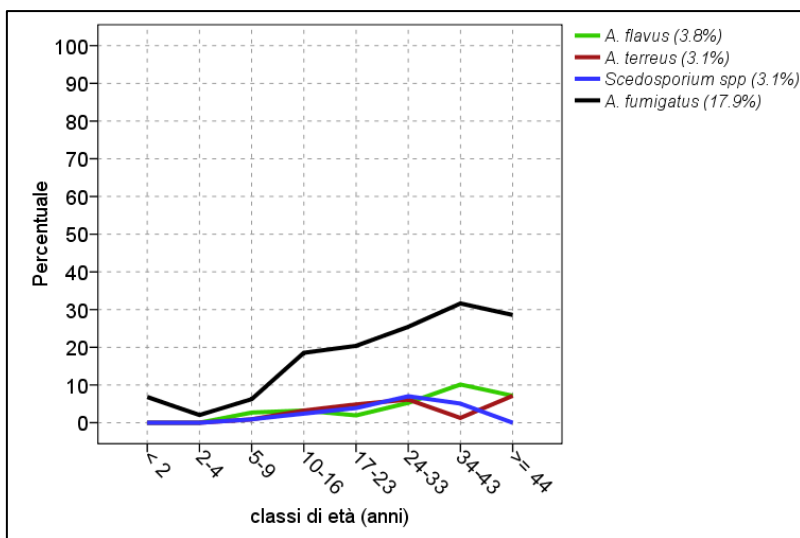


Figura 8 - Prevalenza di miceti filamentosi e *Scedosporium* spp nelle vie respiratorie in relazione all'età

### Stato nutrizionale

I pazienti con FC possono raggiungere uno stato nutrizionale normale e una crescita adeguata al loro potenziale genetico. E' divenuto chiaro che la malnutrizione e il deficit di crescita sono complicanze iatrogene (dovute cioè a un trattamento inadeguato, come per esempio è stato in passato per le diete ipolipidiche prescritte per controllare i sintomi di malassorbimento), e non complicanze intrinseche della malattia.

Lo stato di nutrizione è stato identificato come uno dei più importanti fattori prognostici in questi pazienti e viene attentamente monitorato ad ogni visita. La Cystic Fibrosis Foundation raccomanda che in ogni paziente vengano raggiunti parametri nutrizionali ottimali, che sono stati ben definiti per le diverse classi di età (vedi Figura 9). L'obiettivo nutrizionale si è recentemente spostato dalla prevenzione della malnutrizione a quello più ambizioso di raggiungere uno stato nutrizionale ottimale, in quanto associato a migliori condizioni cliniche, in particolare a una migliore funzione respiratoria.

Nella Figura 9 sono riportati i parametri nutrizionali dei pazienti FC seguiti presso la Fondazione. Sono quindi illustrati i valori medi del W/L per i bambini di età inferiore a 2 anni, quelli del percentile del BMI per i pazienti di età compresa tra 2 e 20 anni, e quelli del BMI per i pazienti con età maggiore di 20 anni.

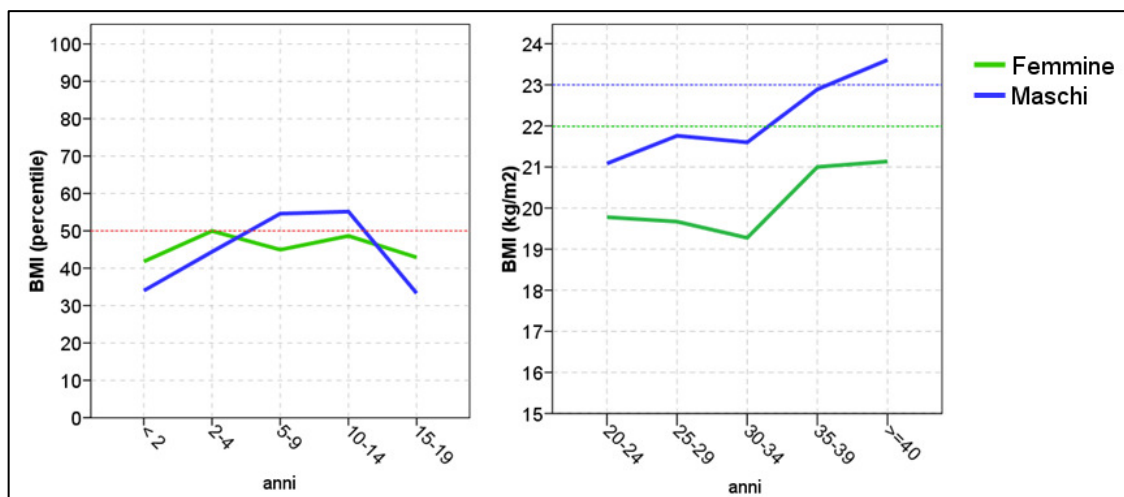
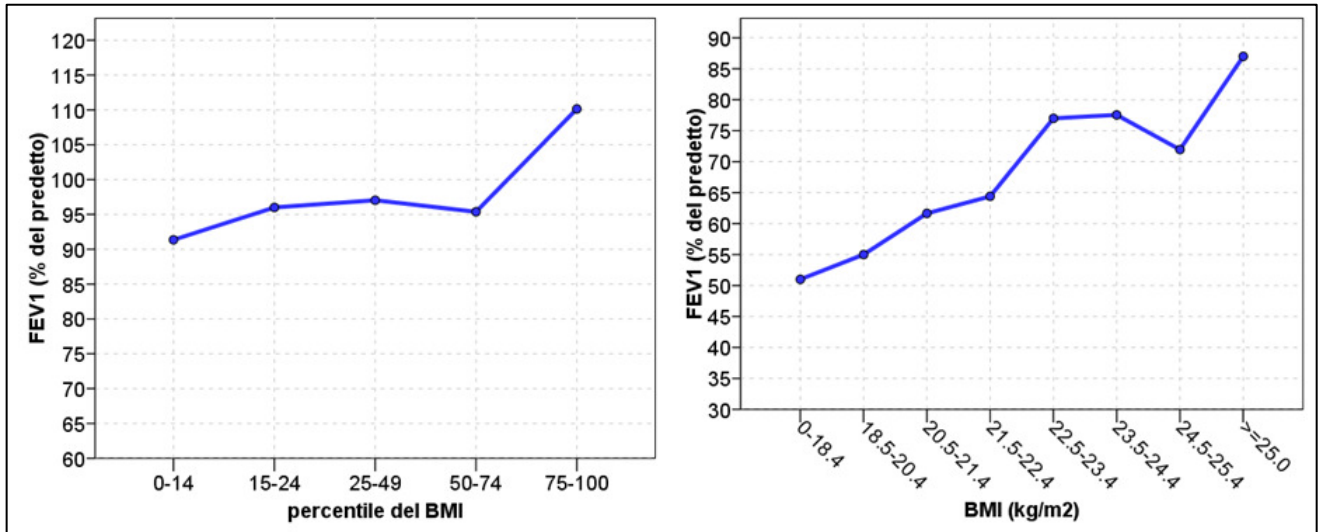


Figura 9 - Mediana dei parametri nutrizionali in relazione all'età e al sesso: percentile di peso per la lunghezza (W/L), percentile di BMI e BMI. La linea tratteggiata indica l'obiettivo nutrizionale indicato dalla Cystic Fibrosis Foundation (CFF Nutritional Goal): Peso per Lunghezza > 50° percentile (pz con età <2a), BMI > 50° percentile (pz con età compresa tra 2 e 20a), BMI > 23 kg/m<sup>2</sup> (Maschi di età > 20 a) e BMI > 22 kg/m<sup>2</sup> (Femmine di età > 20 a).

Mentre tra i 2 e i 15 anni l'obiettivo nutrizionale ottimale viene mediamente raggiunto dai nostri pazienti, le età più a rischio di malnutrizione sono rappresentate dai primi 2 anni di vita (subito dopo la diagnosi), l'adolescenza e l'età adulta. In età adulta è interessato soprattutto il sesso femminile. Questi dati sottolineano l'importanza di uno stretto monitoraggio della dieta e dello stato nutrizionale anche nei pazienti adulti. Come osservato anche per la funzione respiratoria, nella 5° decade di vita l'obiettivo nutrizionale viene generalmente raggiunto per la maggiore frequenza in questo gruppo di pazienti di forme atipiche di malattia associate a sufficienza pancreatica.

Anche nei nostri pazienti la funzione respiratoria è correlata allo stato nutrizionale, sia in età pediatrica che in età adulta (**Figura 10**) e ciò sottolinea l'importanza di una buona nutrizione per migliori condizioni respiratorie.



**Figura 10 - Relazione tra funzione respiratoria e stato nutrizionale: sono mostrati i valori medi del FEV1 in relazione al percentile di BMI (pz di età compresa tra 2 e 20 anni) e BMI (pz di età > di 20 anni).**

### Forme atipiche di FC (CFTR Related Disorders)

I pazienti con FC di età pediatrica sono in aumento anche a causa del problema emergente dei bambini identificati mediante screening neonatale (ipertripsinemia), che hanno genotipi non frequenti e test del sudore borderline. Questi soggetti, affetti da forme atipiche di FC, giungono alla nostra osservazione con espressività clinica della malattia spesso non trascurabile, e sono destinati a una valutazione clinica a lungo termine che produrrà un significativo aumento della nostra casistica in follow-up.

Attualmente sono in follow-up 92 con forme atipiche di FC (83 presso il CRRFC pazienti e 9 presso la Sezione Adulti); vengono utilizzati specifici protocolli al fine di bilanciare il rischio di una eccessiva medicalizzazione in soggetti che non hanno disturbi e che potrebbero sviluppare sintomi solo in età avanzata, con il beneficio ottenuto attraverso il monitoraggio delle condizioni cliniche e la prevenzione di eventuali complicanze. Anche presso la Sezione Adulti vengono diagnosticate forme atipiche di FC, soprattutto tra i soggetti di sesso maschile inviati dai Centri Sterilità e i soggetti con forme mono sintomatiche e sufficienza pancreatica. Nella **Figura 11** si può notare come le forme atipiche di FC costituiscono il 13% dei pazienti con FC seguiti presso la Fondazione.

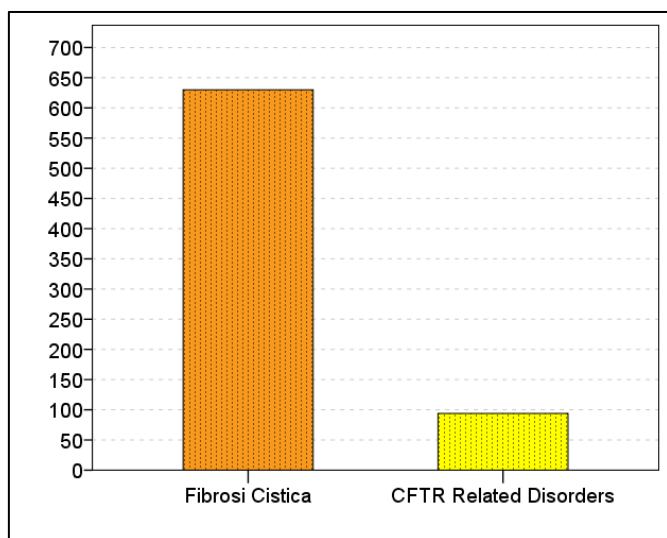


Figura 11 - Pazienti del CRRFC e Sezione Adulti con FC classica e forme non classiche (CFTR Related Disorders)

### Trasferimento dei pazienti dal CRRFC alla Sezione Adulti o al Centro di supporto di Brescia

Il CRRFC ha attualmente in carico oltre 100 pazienti adulti. Il processo di transizione di questi pazienti si era arrestato vista la scarsa recettività della Sezione Adulti, fino all'aprile 2006 sita presso la Divisione di Medicina generale della AO ICP, ed è ripreso negli ultimi 3 anni. E' stato redatto un protocollo di passaggio in carico graduale, che descrive i requisiti di inclusione ed esclusione, le tappe e le metodologie del processo di transizione con i compiti dettagliati di ciascuna delle figure professionali coinvolte. L'esperienza maturata dal CRRFC in tema di transizione rappresenta un modello importante per la Fondazione che è attualmente impegnata a definire protocolli di transizione per diverse malattie rare. Nostro obiettivo è quello di trasferire i pazienti adulti (in condizioni di stabilità e privi di problematiche che ne rendano necessaria la continuità della presa in carico presso il CRRFC) alla Sezione Adulti compatibilmente con la sua recettività. Il fatto che CRRFC e Sezione Adulti siano operativi nell'ambito della stessa Fondazione, consente di condividere protocolli diagnostici e terapeutici comuni, garantendo continuità assistenziale.

Nella **Figura 12** è riportato il numero di pazienti trasferiti negli ultimi anni. Si può notare che la maggior parte dei pazienti sono stati trasferiti alla Sezione Adulti o al Centro di Supporto di Brescia.

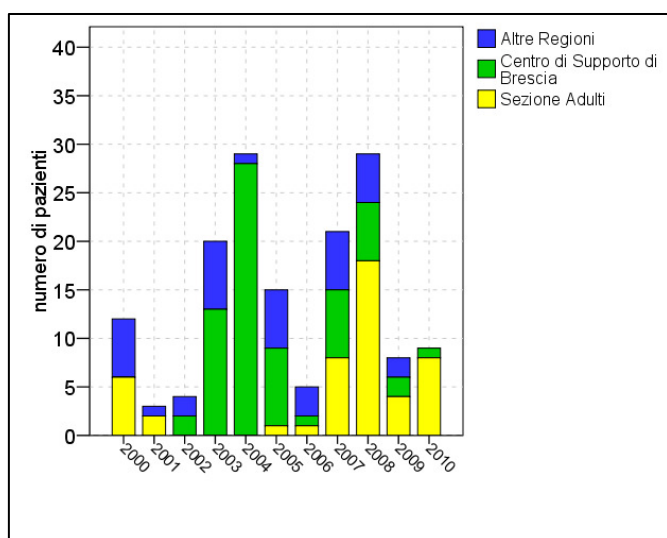


Figura 12 - Pazienti del CRRFC trasferiti dal 2000 al 2010

## Attività ambulatoriali

Una volta posta diagnosi di FC, i pazienti vengono sottoposti a controlli ambulatoriali regolari (mensili nel corso del primo anno di vita, ogni 2-3 mesi successivamente). Nel corso del 2010 globalmente sono state effettuate 3114 visite (2478 presso il CRRFC e 636 presso la Sezione Adulti) (Figura 13)

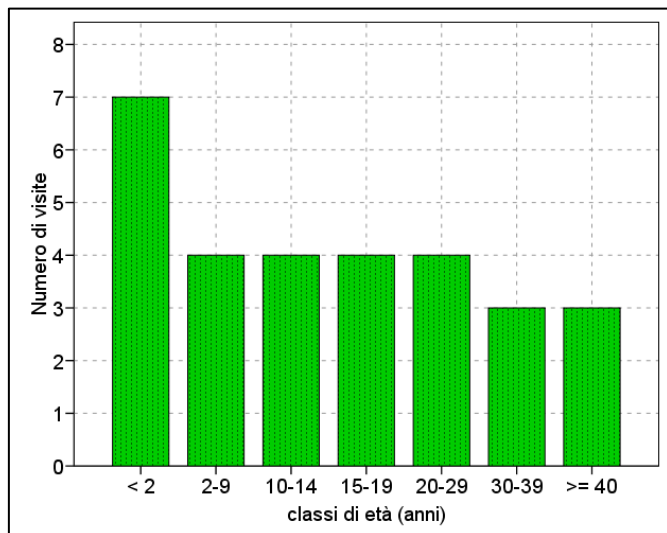


Figura 13 - Numero di visite effettuate (valore mediano) nel corso del 2010 in pazienti con FC in relazione all'età

La Tabella 2 riporta la percentuale di pazienti per i quali nel 2010 sono state rispettate le raccomandazioni della CFF americana. Nella stessa tabella vengono riportati per confronto i valori relativi al Registro Americano nell'anno 2009 (CF Foundation Patients Registry annual data report 2009).

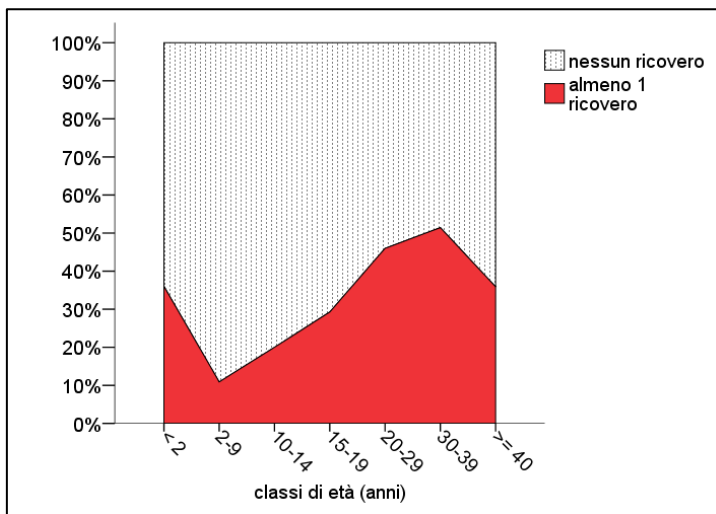
Tabella 2 - Percentuale dei pazienti in carico nel 2010 che hanno eseguito gli accertamenti raccomandati dalle Linee Guida della Cystic Fibrosis Foundation (CFF) Americana

Linee guida CF Care	Pazienti in carico al CRRFC e alla Sezione Adulti	CF Foundation Patients Registry annual data report 2009
≥ 4 visite	61%	65%
≥ 3 culture da espettorato o aspirato nasofaringeo	69%	43%
≥ 2 prove di funzionalità respiratoria (pz con età ≥ di 6 a)	77%	84%
Vaccino influenzale (pz con età ≥ di 6 mesi)	90%	69,5%
Test da carico di glucosio (OGTT) (pz con età ≥ di 10 anni)	14%	14,6%
Test di funzionalità epatica	86%	78,5%

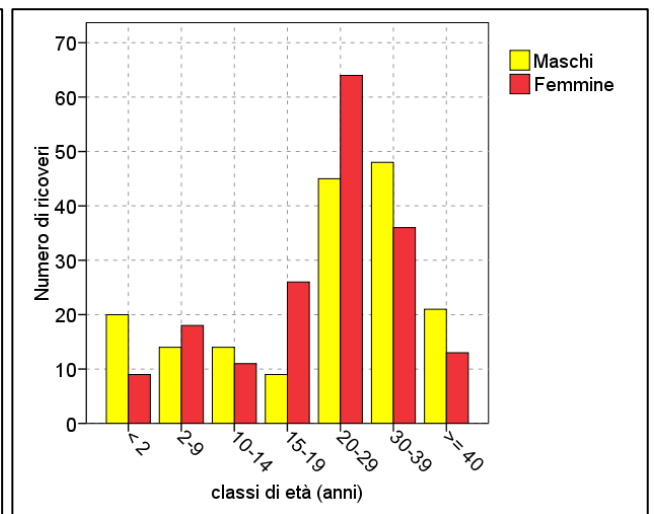
## Ricoveri ordinari e terapia domiciliare

Nella figura 15 è riportata la percentuale di pazienti che ha avuto almeno un ricovero nel corso del 2010 presso il CRRFC o Sezione Adulti. Complessivamente sono stati effettuati 356 ricoveri. Il 50% dei pazienti di età inferiore ad 1 anno è stato ricoverato almeno una volta e ciò testimonia l'elevato impatto della malattia nel bambino piccolo. Tale percentuale si riduce a circa il 10% per i bambini di età compresa tra 2 e 9 anni. Successivamente la

percentuale dei pazienti che ha avuto almeno un ricovero aumenta progressivamente con l'età e nei pazienti adulti è pari al 45%. Ciò è in relazione alla natura progressiva della malattia. La **figura 16** mostra anche che la maggior frequenza di ricoveri si verifica nella 3° e 4° decade di vita (33% dei ricoveri).



**Figura 15 - Percentuale dei pazienti che hanno avuto almeno un ricovero nel corso del 2010 in relazione all'età**



**Figura 16 - Ricoveri nel corso del 2010 presso il CRRFC e Sezione Adulti in relazione all'età e al sesso**

La **terapia domiciliare** consente di limitare la durata dei ricoveri ospedalieri e quindi i costi delle degenze, e di preservare, almeno in parte, la vita privata e di relazione dei pazienti. A questo scopo, presso il CRRFC i pazienti e/o i loro familiari vengono istruiti sin dai primi giorni di degenza alla gestione della terapia antibiotica per via endovenosa. Il trattamento domiciliare viene attivato dai medici del CRRFC per la prescrizione dei farmaci e dei presidi necessari a domicilio e, attraverso il Medico di Medicina Generale o il Pediatra di Libera Scelta, la famiglia può usufruire, con il supporto degli operatori del CRRFC, del Servizio di Assistenza Domiciliare Integrata della propria ASL di residenza (voucher socio-sanitario). Il CRRFC si avvale per l'assistenza domiciliare anche dell'operato della Fondazione Maddalena Grassi (ente privato, non a scopo di lucro), che offre assistenza sanitaria a domicilio.

Nel corso del 2010 sono stati effettuati 114 cicli di terapia antibiotica e.v. domiciliare per 60 pazienti, 23 dei quali hanno effettuato più cicli.

L'esperienza in terapia domiciliare (antibiotica e ventilazione non invasiva) consolidata da decenni presso il CRRFC in collaborazione con i servizi territoriali delle ASL di appartenenza dei pazienti, andrà implementata anche dalla Sezione Adulti, che peraltro nel corso del 2010 ha concluso la parte teorica e organizzativa del progetto di ricerca "Da due percorsi emblematici con pazienti cronici: un modello di orientamento e valutazione della pratica clinica", in collaborazione con la Direzione Scientifica della Fondazione. Per il 2011 è previsto l'inizio della fase pilota che porterà all'adozione della procedura nella pratica clinica della Sezione Adulti.

## Programma trapianto di organi

L'attività inerente i trapianti di organi è attiva da oltre 20 anni. Il programma per il trapianto di fegato è attivo dal 1990, in collaborazione con la Chirurgia Generale e dei Trapianti di fegato della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico (Direttore Prof. Giorgio Rossi). I trapianti di polmone, invece, sono stati effettuati fino al 2007 prevalentemente presso l'UO di Cardiocirurgia del Policlinico San Matteo di Pavia, anno in cui è iniziata la collaborazione con l'UOC di Chirurgia Toracica e dei Trapianti di Polmone della Fondazione (Direttore Prof. Luigi Santambrogio). Ciò ha sicuramente contribuito in maniera positiva sia quantitativamente che,

qualitativamente al programma di trapianto polmonare. Nell'anno 2010 sono stati eseguiti 10 trapianti di polmone. La stretta collaborazione tra i due Centri ha permesso di ottimizzare il percorso terapeutico, il timing al trapianto e la gestione perioperatoria, in situazioni di particolari gravità. Infatti, sono stati sottoposti ad ECMO (Extra-Corporeal Membrane Oxigenation) come "bridge" pre trapianto polmonare, 6 pazienti affetti da FC con insufficienza respiratoria terminale.

Attualmente vengono seguiti 31 pazienti FC trapiantati (**Figura 17**): 23 di polmone (dei quali 3 ritrapiantati e 1 sottoposto successivamente anche a trapianto di rene) e 8 di fegato. Sei pazienti trapiantati di polmone e 5 trapiantati di fegato sono seguiti da più di 10 anni dal trapianto.

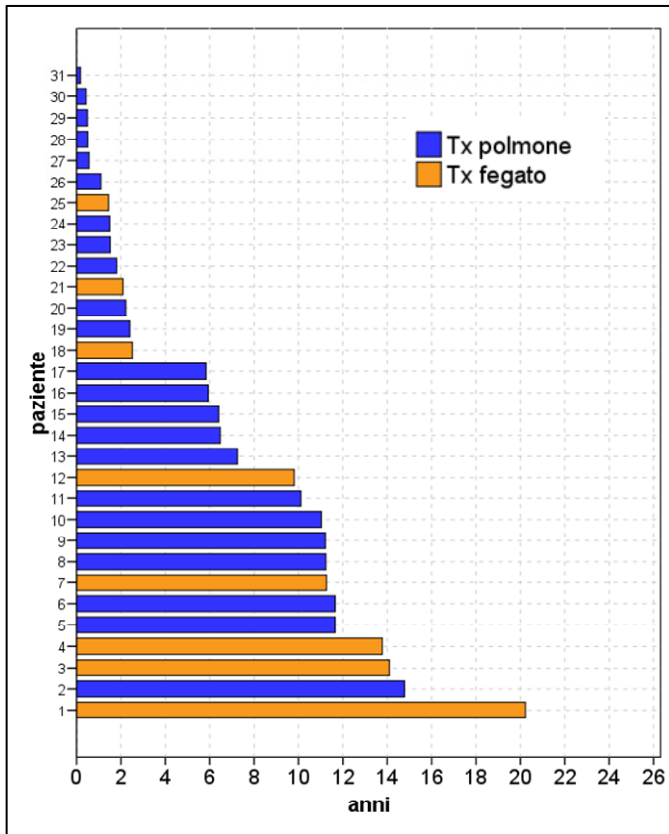


Figura 17 - Durata del follow-up dei pazienti trapiantati seguiti presso il CRRFC

## Sezioni del CRRFC

### Fisioterapia

**Responsabile Anna Brivio**

Il Servizio di fisioterapia è situato nel sotterraneo della Clinica De Marchi, ed include il laboratorio di fisiopatologia respiratoria e la palestra per la riabilitazione; è attivo tutti i giorni feriali dalle 8 alle 16 e nei giorni di sabato, domenica e festivi vi è un servizio di reperibilità dalle 8,00 alle 14,30.

L'attività assistenziale consiste nella valutazione del paziente, l'identificazione della tecnica fisioterapica più idonea, la stesura del piano di trattamento e relativo addestramento, valutazione, prescrizione e collaudo di ausili e protesi respiratorie e periodico follow-up. I fisioterapisti intervengono nella fase di adattamento e impostazione della ventilazione non invasiva. Il Servizio inoltre fornisce interventi di tipo educativo per la gestione del programma domiciliare, supportando i pazienti e le famiglie mediante consulenze telefoniche o via posta elettronica.

Presso il Servizio di Fisioterapia vengono inoltre eseguiti il test del cammino di 6 minuti, il monitoraggio della

saturazione di ossigeno, l'esame spirometrico e pletismografico e il test da sforzo.

Nel 2010 sono state effettuate 6102 prestazioni, di cui 253 valutazioni di protesi e ausili, 478 interventi educazionali, 2498 sedute di esercizi respiratori, 1460 spirometrie e 462 monitoraggi della saturazione di O<sub>2</sub>.

#### **Ricerca e studio**

Nel corso del 2010 i fisioterapisti hanno preso parte alla stesura di protocolli per la gestione della qualità e sono stati coinvolti in sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci.

#### **Didattica**

Viene svolta attività didattica e di tutoraggio per gli studenti del corso di Laurea di Fisioterapia dell'Università dell'Insubria di Varese e di Rovereto, Master di I livello in Riabilitazione Respiratoria dell'Università degli Studi di Milano e per i fisioterapisti frequentatori provenienti da altre Aziende ospedaliere.

## **Dietetica e nutrizione**

### **Responsabili Rossella Valmarana e Lauletta Valmarana**

Vengono gestiti gli aspetti nutrizionali della malattia, fornendo ai pazienti e ai familiari consigli e prescrizioni tesi al raggiungimento di uno stato nutrizionale ottimale.

Gli specifici ambiti di competenza consistono nella valutazione dello stato nutrizionale (antropometria, plicometria e bioimpedenziometria), degli apporti di nutrienti, (mediante anamnesi, diario alimentare, recall alimentare) e dei fabbisogni energetici (misurazione del metabolismo di base tramite calorimetria indiretta e valutazione dell'attività fisica mediante Holter metabolico); l'educazione alimentare e i consigli dietetici sono mirati a consentire il recupero e il mantenimento di un buono stato di nutrizione, se necessario ricorrendo all'uso di integratori calorici o alla nutrizione artificiale, con relativo addestramento per la gestione domiciliare.

I pazienti e i genitori vengono istruiti sulla gestione degli enzimi pancreatici in rapporto agli alimenti assunti, come pure sulla supplementazione con sodio cloruro e vitamine sin dal momento della diagnosi.

I dietisti collaborano con le altre figure professionali al trattamento multidisciplinare dei disturbi del comportamento alimentare. Mantengono, quando necessario, i contatti con le ASL di residenza dei pazienti per l'avvio di pratiche necessarie per l'erogazione di prodotti dietetici.

Viene assicurato un costante rapporto tramite contatti telefonici/posta elettronica con i pazienti e le famiglie, le ASL del territorio.

Per quanto riguarda le altre patologie che vengono gestite presso il CRRFC (intolleranza al glutine, altre intolleranze o allergie alimentari, deficit di accrescimento, sindrome dismetabolica, malattia di Wilson, epatopatie croniche colestatiche, ecc.), vengono forniti consigli e schemi dietetici appropriati e l'eventuale certificazione di prodotti dietetici, quando necessario.

#### **Ricerca e studio**

Nel corso del 2010 i dietisti hanno partecipato ad uno studio multicentrico italiano sugli effetti a lungo termine della supplementazione di acido docosaesaenoico (DHA) in pazienti FC.

#### **Didattica**

Attività didattica e di tutoraggio per il Corso di Laurea in dietistica (Università degli Studi di Milano).

## **Psicologia**

### **Responsabile Dott.ssa Rita Nobili**

Il Servizio di Psicologia Clinica opera all'interno dell'équipe multidisciplinare, offrendo sostegno psicologico ai pazienti e alle loro famiglie lungo tutto il percorso diagnostico e terapeutico.

Viene svolta un'attività clinica diretta con il paziente e/o la famiglia, che possono trovare aiuto nell'elaborazione del disagio emotivo che può accompagnare gli eventi della vita, i momenti critici e le preoccupazioni per la salute.

L'intervento, adattato alle diverse fasi evolutive, si articola in momenti che distinguono vari livelli di complessità (dal supporto alla psicoterapia); deve sempre essere pianificato in modo personalizzato ed è finalizzato al raggiungimento di cinque obiettivi principali:

- a) Migliore comprensione delle implicazioni della malattia e dal punto di vista clinico e prognostico per permettere una adeguata elaborazione emotiva volta, oltre che all'accettazione di sé, al raggiungimento di una migliore aderenza terapeutica;
- b) Aumento del bagaglio di strategie di adattamento alla malattia del paziente e dei suoi familiari, consolidando e valorizzando le risorse già presenti nella famiglia e colmando, per quanto possibile, i deficit che si vengono evidenziando.
- c) Pianificazione e coordinamento degli eventuali interventi pedagogici e psicoeducativi, sia all'interno che all'esterno dell'ospedale (scuola, centri territoriali), a sostegno del programma terapeutico individualizzato.
- d) Monitoraggio annuale concernente la qualità di vita ed i livelli di ansia e depressione nei pazienti e nei loro familiari, in ottemperanza alle indicazioni europee sulla buona pratica clinica in FC.
- e) Trattamento terapeutico di problematiche psicologiche che coinvolgono il sistema famiglia e che, possono interferire negativamente con il programma terapeutico quotidiano e peggiorare il clima familiare.

Lo psicologo clinico può operare anche per migliorare la gestione delle risorse umane e il lavoro d'équipe, per attivare processi riguardanti qualità e umanizzazione dell'assistenza, sensibilizzando gli operatori alle esigenze e alla soddisfazione dei pazienti e delle loro famiglie, all'accreditamento e alla promozione dei processi di qualità.

### **Ricerca e studio**

Nel corso del 2010, gli psicologi del CRRFC hanno proseguito la sorveglianza della frequenza di ansia e depressione tra i pazienti e familiari seguiti presso il Centro nell'ambito di uno studio multicentrico internazionale (Coordinatore Prof. Alexandra L. Quittner, Miami USA) e hanno anche attivamente partecipato ai Gruppi Permanenti del NITp riguardanti rispettivamente "Trapianto di organi da cadavere e da vivente: il follow-up in area psicologico-psichiatrica" e "Aggiornamento permanente sull'attività di reperimento e trapianto di organi e tessuti".

## **Assistenza Sociale**

### **Responsabile Dott.ssa Carmen Zappa**

L'assistente sociale offre una relazione di aiuto ai genitori per costruire insieme un progetto di accudimento del bambino e li accompagna a riconoscere e a utilizzare le proprie risorse e quelle offerte dal sistema di welfare (sistema di protezione del cittadino). L'Assistente Sociale accompagna la famiglia lungo tutto il processo di crescita del bambino, aiutandola a mettere in relazione lo stato clinico del figlio con il proprio contesto di vita, favorendo l'inserimento scolastico e sociale e quello lavorativo del giovane adulto. In tutti questi aspetti di relazione con le risorse offerte dal territorio è fondamentale il lavoro di rete con i servizi pubblici e del privato sociale.

La cura di una patologia cronica presenta inoltre la necessità di conciliare i tempi da dedicare alla cura con i tempi del lavoro e delle relazioni sociali. A fronte di un impegno assistenziale particolarmente importante, occorre individuare quelle variabili "protettive" la cui presenza può favorire l'aderenza del paziente al trattamento indicato e la continuità assistenziale nel momento in cui lascia l'ospedale, assicurando una "dimissione protetta". L'Assistente Sociale opera in rete con i servizi territoriali di assistenza domiciliare integrata e con la fondazione "Maddalena Grassi" convenzionata con il Centro.

L'intervento sociale è dedicato inoltre alla cura dei pazienti e delle famiglie che, oltre al problema clinico, presentano problemi legati a una condizione sociale problematica o svantaggiata. In questi casi l'assistente sociale, valuta la condizione particolare del nucleo familiare e formula un progetto che promuova gli interventi utili a tutelare il paziente e la famiglia nelle sue esigenze assistenziali. A questo proposito, dal 2008 è iniziata una proficua collaborazione con la Fondazione Imation Onlus che sostiene alcuni progetti socio-assistenziali a favore di famiglie che versano in situazione, anche temporanea, di disagio economico proponendo:

- soggiorni climatici gratuiti per un periodo di 15 giorni in località marina durante i mesi estivi: dal 2008 al 2010 hanno usufruito di questa possibilità 72 famiglie
- soggiorni climatico-terapeutici durante l'anno scolastico, su indicazione medica, per completare un trattamento terapeutico-riabilitativo: dal 2009 al 2010 hanno usufruito di questa possibilità 8 bambini
- incentivazione dell'attività sportiva per bambini in età scolare: durante l'anno scolastico 2010 sono stati finanziati corsi vari per 10 bambini

### Ricerca e studio

Nel corso del 2010 è stata effettuata una ricerca sull'occupazione materna dei bambini diagnosticati dal 1999 al 2010, che ha evidenziato che la percentuale delle mamme che lavorano è passata dal 63% nel periodo 1999-2004 al 75% nel 2010. Sono dunque in aumento le famiglie che devono riconsiderare il progetto di accudimento del figlio nei primi anni di vita rispetto all'impegno assistenziale proposto dai medici.

## Microbiologia dedicata alla FC

### Responsabile Dr.ssa Lisa Cariani

Nell'ambito del Laboratorio Centrale di Analisi Chimico Cliniche e Microbiologiche della Fondazione è attivo il laboratorio di "Microbiologia della Fibrosi Cistica", del quale è responsabile la Dr.ssa Lisa Cariani, biologo che da oltre 5 anni gestisce le specifiche procedure microbiologiche dei pazienti FC secondo le specifiche raccomandazioni internazionali e fa da tramite tra personale del Laboratorio e CRRFC e Sezione Adulti.

Utilizzando i fondi regionali della legge 548/93, sono stati istituiti 3 contratti a progetto (un microbiologo dedicato, un biologo e un tecnico di laboratorio).

Il laboratorio, oltre alle comuni procedure microbiologiche per l'identificazione dei batteri e la determinazione della loro sensibilità ai diversi antibiotici, esegue anche attività che hanno grande rilevanza dal punto di vista terapeutico e epidemiologico. In particolare:

- determinazione della minima concentrazione inibente (MIC) degli antibiotici verso i batteri multi resistenti;
- determinazione dell'attività derivante dall'associazione di più farmaci antibatterici (sinergismo);
- dosaggio di anticorpi anti - *Pseudomonas aeruginosa* nel siero mediante tecnica ELISA;
- identificazione mediante biologia molecolare di Micobatteri a rapida crescita, in particolare *Mycobacterium abscessus* complex;
- sierotipizzazione dei ceppi di *Streptococcus pneumoniae* isolati dalle basse vie aeree;
- genotipizzazione di diversi microrganismi isolati dalle basse vie respiratorie per valutarne la possibile correlazione genetica (Rep- PCR);
- identificazione di specie di miceti;

### Ricerca e studio

Nel corso del 2010 l'attività di ricerca del laboratorio ha avuto come principale interesse l'utilizzo di metodiche di biologia molecolare. Tali metodiche sono state applicate a:

- Genotipizzazione di *Pseudomonas aeruginosa* per la valutazione dell'efficacia della terapia eradicante nelle prime infezioni ed il monitoraggio delle infezioni nosocomiali;
- Identificazione e genotipizzazione di micobatteri a rapida crescita.
- Valutazione della correlazione genetica tra i ceppi batterici isolati nelle vie respiratorie dei pazienti mediante genotipizzazione (Es: MRSA e *Stenotrophomonas maltophilia*)

### Didattica

Attività didattica e di tutoraggio a specializzandi della Scuola di Specializzazione in Microbiologia e Virologia della facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Milano.

## Altre attività di laboratorio

Con il supporto di personale precario, retribuito con i fondi regionali, sono state messe a punto e vengono eseguite altre attività di laboratorio, molte delle quali non eseguite nei laboratori della Fondazione. In particolare:

- dosaggio delle vitamine liposolubili (A-E) mediante metodica HPLC;
- dosaggio della calprotectina fecale con metodica ELISA per la valutazione dell'infiammazione intestinale;
- steatocrito ed elastasi fecale;
- bilancio dei grassi (coefficiente di assorbimento lipidico);
- test del sudore
- breath test all'idrogeno per la contaminazione batterica intestinale e l'intolleranza al lattosio.

## Consulenza Diabetologica

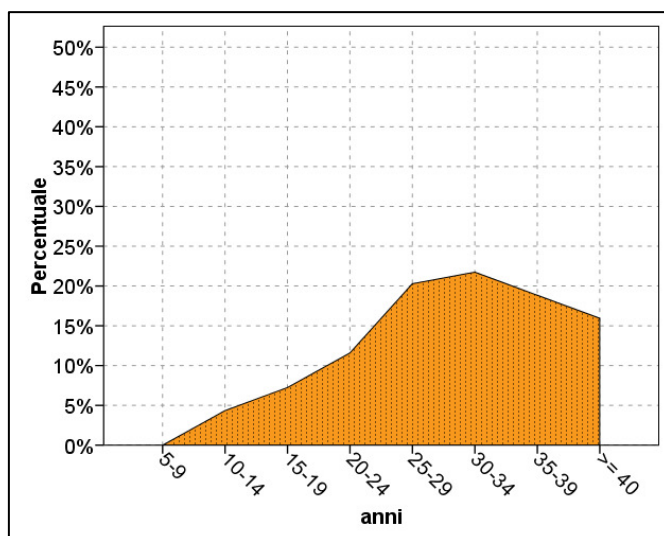
**Responsabile Prof. Alberto Battezzati**

Il Centro è fornito di un consulente diabetologo, come raccomandato dalle linee guida internazionali (J Cystic Fibrosis 2005;4:7-26), che svolge la sua attività presso il CRRFC con frequenza settimanale.

Il monitoraggio della tolleranza al glucosio mediante test da carico orale con glucosio viene raccomandato su tutta la popolazione di pazienti FC di età > 10 anni con frequenza annuale, in quanto la prevalenza di diabete e intolleranza al glucosio aumenta con l'età. Il numero di test eseguiti presso il CRRFC e la Sezione Adulti non è ottimale, ma in linea con quanto riportato dalla CF Foundation per i Centri americani. Questa attività dovrà essere implementata.

Il ruolo del consulente diabetologo consiste nel controllo del quadro glicometabolico e lipidico di tutti i pazienti con intolleranza al glucosio e loro follow-up, viene impostata terapia antidiabetica, quando indicata, ed attuato il monitoraggio delle complicanze micro e macrovascolari nei pazienti diabetici, nonché degli episodi ipoglicemici. Tra le criticità peculiari del diabete associato a FC stanno la suscettibilità all'ipoglicemia e la necessità di assicurare un adeguato apporto calorico in pazienti frequentemente malnutriti, ricorrendo se necessario anche al consumo di carboidrati ad alto indice glicemico. Tale attività diventa maggiormente critica in tutti i pazienti che hanno ricevuto trapianto di polmone o di fegato, tra i quali la prevalenza di diabete è molto elevata e nei quali la terapia immunosoppressiva costituisce una importante causa di insulino-resistenza.

Attualmente i pazienti FC con diabete in terapia insulinica seguiti presso la Fondazione sono 68; come mostrato in **Figura 18**, la prevalenza di questa complicanza della malattia aumenta con l'età.



**Figura 18** - Prevalenza dei pazienti in trattamento insulinico presso la Fondazione divisi per classi di età.

## Ricerca e studio

L'attività di ricerca è finalizzata a:

- studio e sviluppo di parametri per individuare precocemente e monitorare la progressione del deficit di secrezione insulinica ed insulino-resistenza;
- predizione dello sviluppo di diabete e descrizione della storia naturale del diabete in FC con particolare riguardo alla sua relazione con il deterioramento della funzionalità respiratoria e stato di nutrizione;
- sviluppo di schemi di somministrazione insulinica mediante monitoraggio della glicemia nelle 24 ore con Holter glicemico.

## Collaborazioni esterne

Modellizzazione di secrezione insulinica e sensibilità insulinica in collaborazione con il Dott. Andrea Mari dell'Istituto di Ingegneria Biomedica del CNR, Padova.

## Consulenza ORL

### Responsabile Dott. Maurizio Di Cicco

La consulenza Otorinolaringoiatrica (ORL) viene attuata in un ambulatorio specialistico dedicato di secondo livello che si tiene una volta alla settimana presso gli ambulatori pediatrici (padiglione Alfieri) della UO di Otorinolaringoiatria della Fondazione. Otologia, neuro-otologia, chirurgia della testa e del collo, nasale e sinusale, disturbi della voce e della deglutizione, audiologia e problemi ostruttivi delle vie aeree superiori sono gli ambiti in cui si svolge l'attività assistenziale ORL. Nel corso delle visite vengono effettuati approfondimenti diagnostici quali videorinoscopia, otomicroscopia, brushing nasale, rinocitogramma, test per la clearance muco ciliare, prelievi di campioni per esami cito/istologici e colturali.

Nel corso del 2010 sono state eseguite 287 visite specialistiche ORL e 6 interventi chirurgici in ESS (endoscopia nasosinusale) per patologie naso paranasali.

La diagnosi precoce delle complicanze naso paranasali legate alla formazione di mucocele e pseudopiomucoceli nei primi anni di vita rappresenta un'attività di eccellenza del CRRFC e richiama pazienti da altri Centri in consulenza.

### Ricerca e studio

Nel corso del 2010 è stato completato uno studio pilota sulla tollerabilità locale e l'efficacia di una formulazione spray nasale di acido ialuronico e tobramicina al 3% nel ridurre la carica batterica di *Pseudomonas Aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* in pazienti FC con infezione rinosinusale.

Il Dott. Maurizio Di Cicco continua a essere coordinatore del Gruppo di lavoro ORL della Società Italiana Fibrosi Cistica ed in tale ambito sta portando avanti progetti di ricerca inerenti l'approccio diagnostico e terapeutico delle complicanze ORL della FC. Sta per partire uno studio multicentrico che coinvolgerà vari Centri FC Regionali Italiani sulle metodiche di prelievo delle secrezioni rinosinusal e sulla relativa loro analisi microbiologica. Sono in corso di definizione gli "Standard of care" per la poliposi nasale e i mucoceli nella FC.

## Consulenza genetica

### Responsabili Dott.ssa Vera Bianchi e Dott.ssa Faustina Lalatta, UOD Genetica Medica

La consulenza genetica viene effettuata presso il CRRFC con cadenza settimanale. Nell'anno 2010 sono state effettuate 101 consulenze genetiche, che hanno riguardato essenzialmente i seguenti gruppi (Figura 19):

- persone con familiarità positiva per FC
- singoli o coppie inviate dal centro sterilità della Fondazione dopo con test molecolare prescritto dal ginecologo o andrologo risultato positivo
- coppie in gravidanza con familiarità per FC
- adulti affetti da FC inviati dalla Sezione Adulti

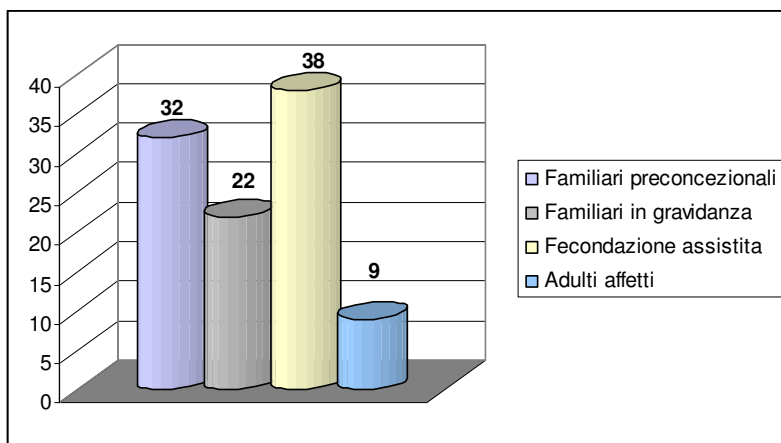


Figura 19 - Numero di consulenze genetiche effettuate nel 2010 per tipo

Al fine di incrementare l'attività di consulenza dei genitori di bambini affetti in età riproduttiva abbiamo previsto il loro incontro con il medico genetista a circa 1 anno dalla diagnosi. La consulenza approfondirà con la coppia la modalità di trasmissione della patologia e le possibili opzioni procreative disponibili presso la Fondazione.

### Attività in collaborazione con il Laboratorio di genetica molecolare

Responsabile Dott.ssa Manuela Seia

Il Laboratorio di Genetica Molecolare della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico si occupa dell'analisi molecolare del gene CFTR sin dal 1986.

Ogni anno vengono effettuati circa 3300 test.

La tipologia dei soggetti analizzati comprende tutti i nati nella regione Lombardia positivi al programma di screening neonatale, pazienti affetti o soggetti con quadri clinici sospetti di malattia [assenza bilaterale congenita dei vasi deferenti (CBAVD), pancreatite cronica, sinusite, bronchiectasie diffuse, polipi nasali], coppie che si rivolgono ai centri di fecondazione medicalmente assistita, pazienti con storia familiare positiva e coppie di portatori sani che richiedono la diagnosi prenatale.

L'analisi molecolare del gene CFTR prevede 3 livelli di analisi:

- 1° livello: screening delle 57 mutazioni più frequenti mediante tecnica Reverse Dot Blot (RDB);
- 2° livello: screening delle 27 regioni codificanti e parte delle regioni non codificanti del gene CFTR mediante sequenziamento, che permette l'identificazione di qualunque variazione di sequenza (mutazioni missense, nonsense, frameshift) presente nelle regioni analizzate e non evidenziabile con la RDB;
- 3° livello: screening di estesi riarrangiamenti (delezioni/duplicazioni) a carico di ampie porzioni del gene mediante tecnica MLPA (Multiplex Ligation Probe Assay), che utilizza sonde specifiche per le singole regioni codificanti del gene CFTR.

Il 1° livello viene applicato a tutte le tipologie di pazienti poiché consente di ottenere un'elevata copertura dei difetti detta "detection rate" (85%), riducendo notevolmente il rischio residuo di essere portatore in caso di esito negativo del test. I livelli successivi vengono eseguiti solo in caso di soggetto affetto da forma classica di malattia o con forme atipiche (CFTR-related disorders) e/o sospetto clinico fino alla loro completa genotipizzazione.

Nell'anno 2010 sono state effettuate 2427 analisi di 1° livello, di cui 1377 in neonati positivi allo screening neonatale, e 104 analisi di 2°- 3° livello.

Nella **Figura 20** è riportata la frequenza delle mutazioni più frequentemente identificate in un totale di 939 pazienti affetti e 1878 alleli. Nella **Tabella 3** le mutazioni identificate, quando possibile, sono state classificate in base alla natura del difetto molecolare.

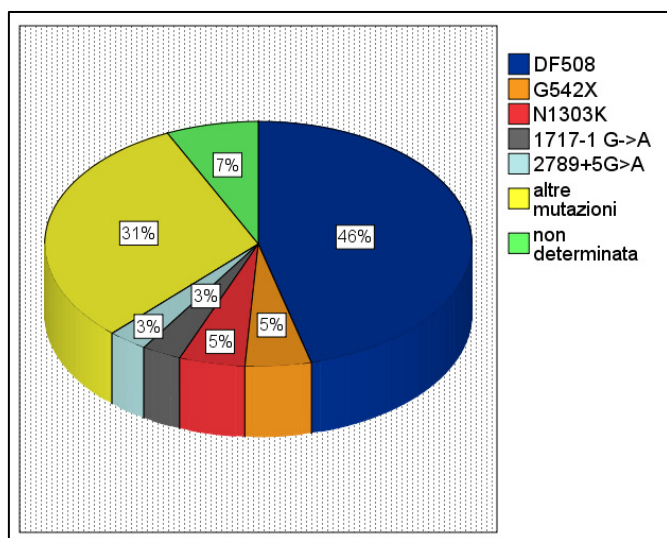


Figura 20 - Frequenza delle mutazioni nella casistica del CRRFC e Sezione Adulti

Tabella 3 - Frequenza delle diverse classi di mutazioni nella casistica del CRRFC di Milano

CLASSE	MUTAZIONI	N(%)
<b>Classe I</b>	1078delT, 1248+1G>A, 1259insA, 1782delA, 1784delG, 1845delAG or GA, 2118del4, 2143delT, 2185insC, 2909delT, 3659delC, 3878delG, 394delTT, 4015delA, 4016insT, 541delC, 546insCTA, 1677delTA, 711+1G>T, 852del22bp, 875+1G>A, E1473X, E585X, E822X, E831X, G542X, G673X, K598X, Q39X, Q552X, R1158X, R1162X, R553X, R851X, S1206X, S1455X, W1145X, W1282X, W882X, Y563X, Q720X, V1153X, R785X, Q1476X	<b>226 (12)</b>
<b>Classe II</b>	DF508, N1303K, 1717-1G>A, S549N	<b>1024 (54,5)</b>
<b>Classe III</b>	2183AA>G, L1077P, G1349D, H609R, I148T+H609R	<b>46 (2,4)</b>
<b>Classe IV</b>	D1152H, R334W, R347P, T338I, D110E, E193K, R347H, V1153E, Y1032C, R117C, D614G, R117L, R334Q, S1251N, Y1073C	<b>95 (5)</b>
<b>Classe V</b>	2789+5G>A, 3849+10Kb C>T, G85E, R117H, 711+5G>A, 711+3A>G, 621+1G>T, 3272-26A>G, 621+3A>G	<b>116 (6,2)</b>
<b>Classe VI</b>	4382delA	<b>6 (0,3)</b>
<b>Non classificate</b>	R1066H, R1066C, R352Q, P5L, 1898+1G>A, G1244E, G178R, D579G, M1V, 4547TAT>G, H139R, S945L, V562I, 1249-1G>A, 186-13C>G, 1898+3A>G, 1898+5G>T, 296+2T>G, 406-1G>C, 5T-TG13, A120T, A234D-I1027T, A309D, A613T, D1170N/R74W,, E504X-1898+73T>G, E92K, G126D, G463N, G970F, H1054D, H1375P, K95E, L1096R-L967F, L15P, L260W, L571S, M1110K, M1210K, R74W-D1270N, S434P, S549R, S977F, L977F-R1438W, T1263I, V57G, W1282G, W57G, Y1032N, Y161C, Y89C, K464N, S13F, H620P, P205S, H199R, UN	<b>326 (17,4)</b>
<b>Delezioni/ Riarrangiamenti</b>	del es.22-23, del.es.2, 3120+1Kb del1.6KB, del. es.14b-17b, del.es. 22-24, 1949del84(boo) CFTRdel2,3(21Kb), del. es 2,3, del. es.11, del.es.17a-18, del.es.17b, del.es.21, del.es.4, del.es.4-10, I507del, dupl. es. 1-3, dupl. es. 6b-16, del. es.1	<b>38 (2)</b>
<b>Totale</b>		<b>1878</b>

La mutazione più frequente è la F508del (46%), seguita dalla N1303K (5%), G542X (5%) e 1717-1G>A (3 %).

Per quanto riguarda le classi di mutazioni, questa classificazione è importante ai fini terapeutici in quanto si prospettano nuove terapie indirizzate a correggere il difetto di base, diverse a seconda della natura del difetto molecolare. Nella nostra casistica più della metà delle mutazioni è di classe II, mutazioni che potrebbero beneficiare della somministrazione di farmaci correttori e/o potenziatori. La frequenza di mutazioni di stop è pari al 9.42%, e in questo caso sono allo studio farmaci che permetterebbero comunque di recuperare la sintesi

dell'intera proteina.

L'analisi estesa del gene CFTR a livello di DNA basata sull'utilizzo di Kit commerciali per la ricerca delle mutazioni più frequenti, sequenziamento e ricerca di riarrangiamenti (delezioni e/duplicazioni) permette di raggiungere una copertura dei difetti molecolari (detection rate) pari al 93,9% nella diagnostica di routine. Rimane quindi una percentuale di alleli CF (6%) che risultano ancora non caratterizzati dopo l'analisi di 3° livello, nei quali è indicata la ricerca di trascritti aberranti. A questo scopo viene effettuato lo studio dell' RNA messaggero (mRNA), ottenuto da cellule epiteliali respiratorie prelevate dai pazienti mediante la tecnica del brushing nasale. L'epitelio nasale, infatti, mantenendo le caratteristiche fisiologiche tipiche dell'epitelio respiratorio delle basse vie aeree, rappresenta il tessuto più facilmente utilizzabile e prelevabile in modo non invasivo per eseguire l'analisi dell'mRNA del CFTR. Ad oggi sono stati collezionati 36 brushing nasali di cui 15 completamente processati. In questi casi il test di 4° livello ha permesso di identificare nuovi riarrangiamenti a carico dell'mRNA dovuti a variazioni di sequenza presenti in regioni del gene CFTR che non vengono analizzate di routine con le tecniche adottate nei livelli precedenti.

**Analisi del globulo polare.** L'analisi del primo globulo polare permette di identificare, in donne portatrici di una malattia genetica, quegli ovociti che non presentano la specifica mutazione genica materna. Infatti, poiché il primo globulo polare possiede un assetto genetico speculare a quello dell'ovocita, se il primo globulo polare presenta la mutazione materna ne consegue che l'ovocita risulterà privo della mutazione (e quindi normale) e viceversa.

Nell'ambito del progetto di ricerca "Analisi molecolare del gene CFTR: sviluppo della diagnostica qualitativa e quantitativa automatizzata" finanziato dalla regione Lombardia è stato possibile garantire un training all'estero alla Dott.ssa Valentina Paracchini presso il Reproductive Genetics Institute di Chicago. Ciò ha permesso di attivare un progetto di Diagnosi Preimpianto utilizzando il primo globulo polare, in corso di validazione presso il Laboratorio di Genetica Molecolare ed in collaborazione con il Centro di Sterilità di coppia della Fondazione. La disponibilità di questa tecnica permetterà di implementare un protocollo di diagnosi genetica preimpianto.

## **Attività in collaborazione con l'U.O. di Radiologia pediatrica**

**Responsabile Dott.ssa Maria Angela Pavesi**

Il reparto di radiologia pediatrica lavora da anni in stretto rapporto con il CRRFC, fornendo il supporto di imaging per il follow-up dei pazienti. Ogni giorno parte della programmazione radiologica in tutti gli ambiti disponibili (radiologia tradizionale, TC, ecografia e radiologia contrastografica) è dedicata specificamente ai pazienti FC.

Il costante confronto clinico-radiologico consente di monitorare i pazienti in modo completo, mettendo loro a disposizione tutte le conoscenze acquisite nel lungo periodo di collaborazione e inoltre favorisce una verifica costante sulla qualità dell'attività svolta quotidianamente.

La radiologia pediatrica si occupa inoltre del controllo della dose di radiazioni e dell'appropriatezza diagnostica degli esami richiesti ed è particolarmente attenta verso i pazienti con patologie croniche come la FC che richiedono controlli ripetuti.

Il personale medico della radiologia pediatrica collabora attivamente con il CRRFC anche a livello scientifico, per mantenere la qualità diagnostica sempre all'avanguardia rispetto alle nuove direttive nazionali e internazionali.

Nel corso del 2009 il CRRFC ha supportato uno stage della Dott.ssa Irene Borzani presso il CF center del Sophia Children's Hospital- EMC di Rotterdam per apprendere il sistema di "score" secondo Brody per la refertazione della TAC del torace.

Al 2010 proprio grazie a questo specifico interesse della Dott.ssa Borzani per la FC, all'interno della SIFC si è formato il gruppo dei radiologi, che comprende i radiologi di riferimento di ogni centro FC, coordinato dalla, con lo scopo di confrontare i percorsi diagnostici e i protocolli di esame nei diversi centri FC e di sviluppare iniziative scientifiche condivise.

Le attività principali attualmente sono rivolte:

- alla stesura di un "referto strutturato" per le TC del torace condiviso, per uniformare le informazioni e rendere confrontabili gli esami su tutto il territorio nazionale
- alla creazione di linee guida generali per la corretta esecuzione degli esami TC del torace, con particolare attenzione al controllo della dose di radiazioni ionizzanti
- a produrre articoli informativi sia per i clinici sia per piccoli pazienti e loro genitori, per illustrare rischi e benefici degli esami radiologici proposti per il follow-up dei pazienti FC

## Attività di ricerca

L'attività di ricerca è parte integrante dell'attività assistenziale, in quanto è fondamentale per individuare le risposte a quesiti rilevanti sollevati dai bisogni di salute dei pazienti. Viene svolta in svariati settori:

- **Gastroenterologia ed Epatologia.** Sono stati condotti diversi studi (che hanno avuto riconoscimento internazionale) per definire storia naturale e approccio terapeutico dell'epatopatia associata alla FC, che era stata in passato poco considerata. Più recentemente abbiamo condotto studi sul ruolo di alcuni geni modificatori nella patogenesi dell'epatopatia e dell'ileo da meconio in collaborazione con centri nazionali (Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli "Federico II") e internazionali (Department of Pediatric Gastroenterology, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands e Cystic Fibrosis-Pulmonary Research and Treatment Center, School of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill).

Nel corso del 2010, è partito uno studio randomizzato controllato finanziato dalla CF Foundation americana che ha lo scopo di valutare i possibili effetti dei probiotici (*Lactobacillus GG*) sull'infiammazione intestinale e le infezioni polmonari; nell'ambito delle attività di EuroCare CF, sono state redatte le linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'epatopatia associata a FC e del DIOS (Distal Intestinal Obstructive Syndrome).

- **Nutrizione.** Sono stati condotti studi sulla osteoporosi (tra cui anche uno studio multicentrico italiano sull'osteoporosi nella FC, coordinato dall'Istituto Auxologico Italiano e finanziato da Telethon), sui benefici dell'allattamento al seno nei bambini con FC, sul deficit di acidi grassi essenziali, e sulla supplementazione con acido docosoesanoico (DHA). Nel 2010 i dietisti si sono dedicati alla ricerca di equazioni di predizione della composizione corporea specifiche per i pazienti FC, in modo da rendere accurate metodiche di facile utilizzo, quali la bioimpedenza e la plicometria. Lo sviluppo di equazioni specifiche contribuirà a rendere lo studio della composizione corporea parte integrante della valutazione dello stato nutrizionale del paziente FC.
- **Diabetologia.** Sono stati intrapresi studi sulla storia naturale del diabete associato a FC, caratterizzazione della patogenesi e dei fattori di rischio e misurazione dei difetti precoci di sensibilità e secrezione insulinica.
- **Pneumologia.** Nel corso del 2010 abbiamo coordinato uno studio italiano sugli effetti dell'infezione da virus influenzale H1N1 in pazienti con FC. Continuiamo a essere impegnati nella ricerca di markers sensibili d'infiammazione delle vie respiratorie, citochine, chemochine e fattori di crescita, come pure nella valutazione di nuove terapie (farmaci muco attivi, nuove formulazioni di antibiotici), nell'ambito di trial multicentrici nazionali e internazionali. Verrà tra poco inaugurato nell'ambito del CRRFC un Ambulatorio di Fisiopatologia della FC dove eseguire tecniche diagnostiche avanzate, tra le quali la misurazione dei potenziali nasali, per la valutazione dell'attività della proteina CFTR le cui alterazioni sono alla base delle manifestazioni cliniche caratteristiche della malattia. Questo test serve sia per diagnosticare la malattia in forme cliniche di difficile inquadramento, sia per valutare l'efficacia di nuove terapie farmacologiche tese a correggere il difetto di base nell'ambito di trial clinici internazionali (correttori, potenziatori).
- **Genetica.** Gli studi genetici, condotti in collaborazione con il Laboratorio di Genetica Molecolare della Fondazione e con il laboratorio del prof. Duga (Dipartimento di Biologia e Genetica per le scienze mediche, Università degli Studi di Milano), sono attualmente focalizzati all'identificazione e alla caratterizzazione funzionale di nuove mutazioni individuate a livello dell'RNA messaggero ottenuto da brushing nasale. Il ruolo patogenetico dei riarrangiamenti viene studiato mediante lo sviluppo di minigeni che vengono trasfettati in

culture cellulari umane per valutare l'effetto della mutazione in modelli in vitro. Inoltre vengono condotti studi sulla stabilità della popolazione di RNA messengeri portatori di mutazioni di splicing e/o nonsense, potenziali induttori dei meccanismi di degradazione (Nonsense Mediated Decay, NMD).

- **Questionario di valutazione della qualità di vita.** Presso il CRRFC è stata eseguita la validazione in lingua italiana dello strumento di misurazione della qualità di vita (CFQ-R) più largamente diffuso e con il maggior numero di adattamenti culturali in diverse lingue. Il questionario da noi validato viene già utilizzato in tutti i trial clinici multicentrici condotti in Italia.
- **Ricerca di base.** In tema di terapia cellulare abbiamo avviato ricerche inerenti l'utilizzo di cellule staminali isolate da placenta a termine per la cura del difetto polmonare ed epatico della malattia. Il progetto vede coinvolti il Laboratorio di Citometria ed Epatologia Sperimentale (Dott.ssa Laura Porretti, Dipartimento di Medicina Rigenerativa, UO Centro di Medicina Trasmfusionale, Terapia Cellulare e Criobiologia della Fondazione) che si occupa della caratterizzazione citometrica delle cellule staminali e dei differenziamenti verso la linea epatica, il laboratorio di Genetica Medica (Dott.ssa Valentina Paracchini e Dott.ssa Marina Di Segni) che si occupa della caratterizzazione a livello molecolare e citogenetico delle cellule, e il Laboratorio di Patologia Generale dell'Università di Foggia (Prof. Massimo Conese) che si occupa dei differenziamenti verso la linea polmonare nonché dei saggi di funzionalità delle cellule differenziate. Ad oggi questa collaborazione ha permesso di identificare nella membrana amniotica delle placente analizzate, una popolazione di cellule mesenchimali con caratteristiche di staminalità che hanno dimostrato potenzialità di differenziamento verso l'epitelio polmonare e di parziale correzione del difetto della FC.

Nella **Tabella 4** sono riportati gli studi clinici attualmente in corso presso il CRRFC.

**Tabella 4 - Protocolli in corso presso il CRRFC**

<b>Studio in corso presso il CRRFC</b>	<b>Sigla</b>	<b>Fase dello studio</b>	<b>Pazienti (N)</b>
Trial randomizzato, multicentrico, eradicazione <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	FFC# 17/2007	In corso	52
Trial in doppio cieco con placebo per valutare utilità supplementazione con DHA	Studio multicentrico (centro coordinatore)	Concluso	39
Modellizzazione di OGTT e predizione di diabete in CF	Studio prospettico	In corso	234
Geni modificatori per malattia polmonare	Studio multicentrico	In corso	101
Farmacoeconomia	Studio prospettico di valutazione dei costi sanitari diretti	Concluso	165
Anticorpi anti-IgE monoclonali ricombinanti - Omalizumab	CIGE025A2437	Concluso	1
Efficacia della supplementazione di vitamine liposolubili con un'unica formulazione (ADEK, SteveJones)	Trial clinico	In corso	20
Impatto sullo stato clinico dei pazienti FC di infezioni polmonari persistenti da <i>S. aureus</i> meticillino-resistente acquisito in comunità (CA-MRSA) o in ospedale (HA-MRSA): studio longitudinale multicentrico.	FFC#11/2009	In corso	85
Ruolo dei probiotici nei pazienti con FC	Trial clinico (CF001)	Arruolamento pz	36
<b>Studio in corso presso la Sezione Adulti</b>			
Test da sforzo cardio-polmonare in soggetti affetti da FC con normali indici spirometrici: ruolo clinico e prognostico	Studio prospettico	In corso	26
Infezione broncopolmonare cronica in adulti affetti da FC e valutazione ecocardiografica di disfunzione ventricolare destra ed ipertensione polmonare	Studio retrospettivo	In corso	101

## Principali pubblicazioni scientifiche degli ultimi 5 anni

- 1) Bianchi MI, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. Bone mass and body composition in children and young patients affected by Cystic Fibrosis. *J of Bone and Mineral Research* 2006;21(3):388-96.
- 2) Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(1 Suppl):S49-55.
- 3) De Marco G, Sordino G, Bruzzese E, Di Caro S, Mambretti D, Tramontano A, Colombo C, Simoni P and Guarino A. Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):387-94.
- 4) Melzi ML, Kelly DA, Colombo C, Jara P, Manzanares J, Colledan M, Strazzabosco M, De Lorenzo P, Valsecchi MG, Adam R, Gridelli B and Assael BM for the EGSLTCF\* and on behalf of the European Liver Transplant Association (ELTA) and European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Liver transplant in cystic fibrosis: a poll among European centers. A study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Transplant International* 2006;19(9):726-31.
- 5) Colombo C, Bennato V, Daccò V, Costantini D, Valmarana L, Ghisleni D, Bruzzese MG, Scaglioni S, Riva E, Agostoni C. Dietary and circulating polyunsaturated fatty acids in cystic fibrosis: are they related to clinical outcomes? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(5):660-5.+
- 6) Esposito S, Colombo C, Faelli N, Tagliabue C, Corti F, Costantini D, Principi N, Ravaglia R. *Mycoplasma pneumoniae* Pericarditis and Cardiac Tamponade in a 7-Year-Old Girl with Cystic Fibrosis. *Infection* 2006;34(6):355-6.
- 7) Tirelli AS, Colombo C, Torresani E, Cariani L, Arnaboldi E, Conese M. Validation of an automated sensitive immunoassay for quantitation of cytokines in the sputum of cystic fibrosis patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2007;45(1):108-11.
- 8) Battezzati A, Battezzati PM, Costantini D, Seia M, Zazzeron L, Russo M, Daccò V, Bertoli S, Crosignani A and Colombo C. Spontaneous hypoglycemia in patients with Cystic Fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2007;156(3):369-376.
- 9) Minicucci L, Lorini R, Giannattasio A, Colombo C, Iapichino L, Reali M, Padoan R, Calevo M, Casciaro R, De Alessandri A, Haupt R. Liver disease as risk factor for cystic fibrosis-related diabetes development. *Acta Paediatr.* 2007;96(5):736-9.
- 10) Colombo C, Costantini D, Porcaro L, Claut L, Nobili R. Is early identification of asymptomatic infants with "mild" CFTR genotypes clinically useful? *Acta Paediatr* 2007;96(3):477-479.
- 11) Montanari S, Oliver A, Salerno P, Mena A, Bertoni G, Tummler B, Cariani L, Conese M, Doring G and Bragonzi A. Biological cost of hypermutation in *Pseudomonas aeruginosa* strains from patients with cystic fibrosis. *Microbiology*, 2007;153(Pt5): 1445-54.
- 12) Colombo C, Costantini D, Zazzeron L, Faelli N, Russo M, Ghisleni D, Gatelli I, Marcello Giovannini M, Riva E and Agostoni C Breast-feeding in Cystic Fibrosis: an Italian single center follow-up survey. *Acta Paediatr* 2007;96(8):1228-32.
- 13) Döring G, Meisner C, Stern M; for the Flagella Vaccine Trial Study Group. A double-blind randomized placebo-controlled phase III study of a *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine in cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(26):11020-5.
- 14) Degiorgio D, Colombo C, Seia M, Porcaro M, Costantino L, Zazzeron L, Bordo D, Coviello DA. Molecular characterization and structural implications of 25 New ABCB4 Mutations in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 3 (PFIC3). *Eur J Hum Genet.* 2007;15(12):1230-8.
- 15) Colombo C. Liver disease in Cystic Fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13(6):529-36.
- 16) Paracchini V, Seia M, Coviello D, Porcaro L, Costantino L, Capasso P, Degiorgio D, Padoan R, Corbetta C, Claut L, Costantini D, Colombo C. Molecular And Clinical Features Associated With Cftr Gene Rearrangements In Italian Population: Identification Of A New Duplication And Recurrent Deletions. *Clin Genet.* 2008;73(4):346-52.
- 17) Di Gioia S, Rejman J, Carrabino S, De Fino I, Rudolph C, Doherty A, Hyndman L, Di Cicco M, Copreni E, Bragonzi A, Colombo C, Boyd AC, Conese M. Role of Biophysical Parameters on ex Vivo and in Vivo Gene Transfer to the Airway Epithelium by Polyethylenimine/Albumin Complexes. *Biomacromolecules* 2008;9(3):859-66.
- 18) Crosignani A, Del Puppo M, De Fabiani E, Caruso D, Gallisai D, Mela MG, Melzi ML, Galli Kienle M, Colombo C. Plasma oxysterols in normal and cholestatic children as indicators of the two pathways of bile acid synthesis. *Clin Chim Acta.* 2008;395(1-2):84-8.
- 19) Seia M, Costantino L, Paracchini V, Porcaro L, Capasso P, Coviello D, Corbetta C, Torresani E, Magazzù D, Consalvo V, Monti A, Costantini D and Colombo C. Borderline sweat test: Utility and limits of genetic analysis for the diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Biochem.* 2009;42(7-8):611-6.
- 20) Rejman I, Colombo C, and Conese M. Engraftment of Bone Marrow-Derived Stem Cells to the Lung in a Model of Acute Respiratory Infection by *Pseudomonas Aeruginosa*. *Molecular Therapy* 2009;17(7):1257-65.
- 21) Colombo C, Costantini D, Faelli N, Motta V, Valmarana R, Longo L, Schiavon S, D'Orazio C. Efficacy and tolerability of Creon® for

- children in infants and toddlers with pancreatic insufficiency caused by cystic fibrosis. *Pancreas* 2009;38(6):693-9.
- 22) Lucidi V, Alghisi F, Raia V, Russo B, Valmarana L, Valmarana R, Coruzzo A, Beschi S, Dester S, Rinaldi D, Maglieri M, Giudotti ML, Ravaioli E, Pesola M, De Alessandri A, Padoan R, Grynzech L, Ratclif L, Repetto T, Ambroni M, Provenzano E, Tozzi A and Colombo C. A growth assessment of Italian CF patients: a multicenter study regarding epidemiology and clinical relevance. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2009;49(3):335-42.
- 23) Tomaiuolo R, Degiorgio D, Baccarelli A, Coviello D, Elce A, Raria V, Russ MC, Seia M, Castaldo G, Colombo C. An MBL2 haplotype and ABCB4 variants modulate the risk of liver disease in cystic fibrosis patients: a multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2009;41(11):817-22.
- 24) Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Bell SC, Bourke B, Castaldo G, Castellani C, Cipolli M, Colombo C, Colombo JL, Debray D, Fernandez A, Lacaille F, Macek M Jr, Rowland M, Salvatore F, Taylor CJ, Wainwright C, Wilschanski M, Zemková D, Hannah WB, Phillips MJ, Corey M, Zielenski J, Dorfman R, Wang Y, Zou F, Silverman LM, Drumm ML, Wright FA, Lange EM, Durie PR, Knowles MR; Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA.* 2009;302(10):1076-83.
- 25) Copreni E, Castellani S, Bagnacani A, Colombo A, Rizzuti T, Di Gioia S, Colombo C, Conese M. Bacterial internalization is not sufficient to clear *Pseudomonas aeruginosa* infection in human fetal airway xenografts. *Med Sci Monit.* 2010;16(12):BR361-6.
- 26) Costantino L, Claut L, Paracchini V, Coviello DA, Colombo C, Porcaro L, Capasso P, Zanardelli M, Pizzamiglio G, Degiorgio D, Seia M. A novel donor splice site characterized by CFTR mRNA analysis induces a new pseudo-exon in CF patients. *J Cyst Fibros.* 2010;9(6):411-8.
- 27) Nosotti M, Rosso L, Palleschi A, Lissoni A, Crotti S, Marengi C, Colombo C, Costantini D, Santambrogio L. Bridge to lung transplantation by venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a lesson learned on the first four cases. *Transplant Proc.* 2010;42(4):1259-61.
- 28) Esposito S, Molteni CG, Colombo C, Daleno C, Daccò V, Lackenby A, Principi. Oseltamivir-induced resistant pandemic A/H1N1 influenza virus in a child with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Virol.* 2010 May;48(1):62-5.
- 29) van der Doef HP, Slieker MG, Staab D, Alizadeh BZ, Seia M, Colombo C, van der Ent CK, Nickel R, Witt H, Houwen RH. Association of the CLCA1 p.S357N variant with meconium ileus in European patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(3):347-9.
- 30) Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, Robberecht E, Colombo C, Sinaasappel M, Wilschanski M; ESPGHAN Cystic Fibrosis Working Group. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 J;50(1):38-42.