

# **FIBROSI CISTICA**

## **contributo tecnico-scientifico per l'accertamento degli stati invalidanti**

### **1 – Premessa**

La presente comunicazione, elaborata e condivisa con LIFC (Lega Italiana Fibrosi Cistica) e SIFC (Società Italiana Fibrosi Cistica), si prefigge l'obiettivo di promuovere un'appropriate conoscenza delle problematiche cliniche e sociali della malattia al fine di garantire adeguatezza e omogeneità nelle relative valutazioni, tabellari (riduzione della capacità lavorativa) e non tabellari (indennità di frequenza e accompagnamento, condizione di handicap).

La Fibrosi Cistica è la più frequente tra le malattie genetiche.

Per l'esordio in età pediatrica, la caratteristica compromissione multiorgano ad andamento evolutivo, la sintomatologia variabile ed ingravescente, la prognosi sfavorevole, con aspettativa di vita media pari a 40 anni, è considerata, a norma di legge (art.1 della Legge 548/93 "Disposizioni per la prevenzione e cura della fibrosi cistica"), "malattia di alto interesse sociale" che impegna la collettività (art. 2 della Legge citata) ad "agevolare l'inserimento sociale, scolastico, lavorativo e sportivo" dei pazienti che ne sono affetti.

Con circolare attuativa del 15 aprile 1994 Prot.500.4/D M. 1 - 407- "Prime indicazioni per l'applicazione della legge 548 del 23.12.1993", il Ministero della Salute sottolinea come con la norma in questione il Legislatore abbia inteso rispondere all'esigenza di "coprire un'area particolare del bisogno di salute, relativa ad una malattia genetica, la Fibrosi Cistica, di considerevole rilevanza sociale, per la sua incidenza, per la sua gravità, per la complessità di manifestazioni cliniche e di bisogni di cure, per gli elevati costi assistenziali ed i complessi bisogni organizzativi, ed infine per la necessità d'investimenti di ricerca scientifica qualificata".

Come patologia multisistemica, cronica, evolutiva e ancora oggi non guaribile, la Fibrosi Cistica presuppone di necessità la presa in carico globale del paziente presso centri di riferimento di alta specializzazione in grado di seguirlo dalla diagnosi e per tutta la vita con cure personalizzate che impegnano il paziente e la sua famiglia quotidianamente anche negli stadi iniziali della malattia, allorché particolarmente netto è il contrasto tra lo stato apparente del paziente e la reale compromissione della sua qualità di vita.

### **2 - Eziopatogenesi e Fisiopatologia**

La fibrosi cistica è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva con incidenza pari, nel nostro paese, a 1:2.500 nati vivi ma con variazioni significative da regione a regione. Essa è causata da una mutazione di un singolo gene, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7, che codifica per una proteina denominata *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR).

Il gene CFTR determina la produzione di una proteina presente sulla membrana di tutte le cellule epiteliali dell'organismo, responsabile della formazione e dell'attivazione del canale del cloro di cui garantisce il trasporto.

L'alterazione di tale canale ionico comporta un'alterazione dello scambio di cloro, sodio e conseguentemente di acqua attraverso le membrane cellulari. Ciò causa la produzione di secrezioni dense e vischiose in tutti gli organi interessati e favorisce le infezioni e la loro cronicizzazione nell'apparato respiratorio.

Si conoscono oggi più di 1800 mutazioni del gene CFTR. La più frequente in tutte le popolazioni è la mutazione DF508 (F508del).

Le mutazioni di cui si conosce l'effetto sono state suddivise in VI classi. Le mutazioni di classe I comportano la mancata produzione della proteina; quelle di classe II una maturazione difettosa e degradazione prematura; quelle di classe III una alterata regolazione; in quelle di classe IV c'è un difetto di apertura del canale del cloro; in quelle di classe V una riduzione quantitativa delle proteine trascritte in quelle di classe VI un'accelerata rimozione dalla superficie cellulare.

Gli effetti di tali diverse mutazioni sono ben noti sul pancreas: le mutazioni di classe I, II e III determinano insufficienza pancreatica; quelle di classe IV, V e VI permettono (con qualche eccezione) che il pancreas funzioni.

Non si conoscono invece ancora sufficientemente le relazioni fra le mutazioni e l'interessamento di altri organi (polmoni, fegato, intestino, apparato riproduttivo), sebbene sia noto che gli effetti fenotipici dipendano, oltre che dall'interazione della coppia di mutazioni CFTR (nel caso di mutazioni di classe diversa nei due alleli), anche dall'influsso di geni modificatori (diversi dal CFTR e allocati su altri cromosomi) che possono rinforzare o ridurre l'effetto delle mutazioni CFTR.

Inoltre sull'evoluzione della malattia polmonare incidono anche fattori extragenetici: precocità della diagnosi (una quota crescente di malati viene oggi diagnosticata entro i primi due mesi di vita grazie allo screening neonatale previsto dall'art. 6 della L. 104/92), tempestività, adeguatezza e *compliance* alla terapia, l'ambiente (famiglia, scuola, gioco, sport, lavoro, socializzazione, clima) e lo stile di vita.

Pertanto non è possibile prevedere, su adeguate basi scientifiche, l'andamento individuale della malattia né tantomeno la durata della vita.

Negli ultimi decenni, grazie soprattutto all'istituzione di centri specialistici e multidisciplinari (Centri di Riferimento Regionale) ed al globale miglioramento della terapia, si è registrato un significativo incremento della sopravvivenza, anche se ancora oggi l'attesa media di vita non supera i 40 anni e la malattia resta "inguaribile".

### **3- Clinica**

La Fibrosi cistica è una malattia multisistemica caratterizzata principalmente da ostruzione ed infezione delle vie aeree e da maldigestione, con le relative conseguenze. Rappresenta la principale causa di pneumopatia severa e di insufficienza pancreatica esocrina nelle prime fasi di vita.

#### **Apparato digerente**

L'ileo da meconio, presente nel 10-20% dei pazienti, è la più precoce manifestazione clinica dell'assenza di enzimi pancreatici già nel periodo fetale.

Si manifesta nelle prime 24-48 ore di vita con distensione addominale, emesi e mancato transito del meconio.

La radiografia dell'addome mostra anse intestinali dilatate e con livelli idroaerei e spesso, una raccolta di materiale granulare "a vetro smerigliato" nell'ipogastrio. La rottura di un tratto intestinale, riconoscibile radiograficamente dalla presenza di calcificazioni peritoneali o scrotali, può dar luogo ad una peritonite da meconio.

In genere correla ad un andamento clinico meno favorevole, una più alta incidenza di complicazioni (malnutrizione, broncopneumopatia, epatopatia) e maggior mortalità.

I lattanti presentano spesso la sindrome da tappo di meconio; nelle età successive l'ostruzione ileale da parte di materiale fecale comporta la sindrome dell'occlusione intestinale distale, o equivalente dell'ileo da meconio, che si manifesta con dolori addominale crampiformi e distensione addominale.

Manifestazioni gastrointestinali meno comuni sono l'intussuscezione, l'ingombro fecale nel cieco, con massa asintomatica nel quadrante addominale inferiore dx e dolore epigastrico, l'esofagite da reflusso acido o biliare, comune nei bambini più grandi e negli adulti, il prolasso rettale, oggi raro in virtù della precocità della diagnosi e dell'inizio della terapia sostitutiva con enzimi pancreatici.

L'interessamento del pancreas si manifesta con disturbi digestivi riconducibili all'insufficienza della componente esocrina nell' 85-90% dei bambini affetti e nel 50% dei casi compare già in epoca neonatale. Il danno pancreatico progredisce fino alla distruzione pressoché completa della struttura esocrina con progressiva sostituzione degli acini da parte di tessuto fibroadiposo.

I sintomi, secondari alla maldigestione e al malassorbimento di nutrienti (lipidi, proteine e carboidrati) e delle vitamine liposolubili, comprendono steatorrea, flatulenza, addome globoso, deficit nutrizionali con mancato incremento ponderale, crescita stentata, ritardo puberale, riduzione della massa muscolare.

La condizione di malnutrizione influenza negativamente l'evoluzione della patologia polmonare causando perdita significativa di tessuto muscolare, con conseguente riduzione della forza respiratoria, alterando l'elasticità polmonare e riducendo le difese immunitarie del soggetto; tutto ciò attiva un circolo vizioso che inevitabilmente contribuisce al progressivo peggioramento della funzione polmonare fino all'insufficienza respiratoria.

Occasionalmente nei lattanti malnutriti si assiste alla comparsa di anasarca da ipoproteinemia.

La componente endocrina appare inizialmente risparmiata, ma a partire dalla seconda decade di vita le isole di Langerhans possono presentare un progressivo sovvertimento architetturale con evoluzione in fibrosi e sviluppo di diabete mellito insulinodipendente, caratteristico e non riconducibile al diabete di tipo 1 o 2, con poliuria, calo ponderale, iperglicemia e glicosuria. Di solito non si verifica chetoacidosi, ma sono state riportate complicanze oculari, renali e vascolari nei pazienti che sopravvivono per più di 10 anni dalla comparsa dell' iperglicemia. L'insorgenza del diabete comporta un notevole peggioramento della funzione respiratoria, dello stato nutrizionale ed una significativa riduzione della sopravvivenza media.

La pancreatite acuta ricorrente si verifica occasionalmente nei pazienti con funzione pancreatica residua.

In circa il 30% dei pazienti possono manifestarsi, più frequentemente nei primi 15 anni di vita, segni di disfunzione epatica. La cirrosi biliare focale, secondaria al blocco dei dotti biliari intraepatici, può essere presente fin dai primi mesi di vita, e può essere responsabile di ittero neonatale prolungato. La cirrosi biliare diviene francamente sintomatica solo nel 2-3% dei pazienti con manifestazioni tardive di ascite, ematemesi e ipersplenismo.

La colecisti è spesso ipoplasica e ripiena di materiale mucoide; possono essere presenti litiasi biliare, atresia del dotto cistico e stenosi del dotto biliare comuni. Le coliche biliari da colelitiasi possono insorgere nella seconda decade di vita o successivamente.

### **Apparato Respiratorio**

L'esordio della patologia polmonare è quanto mai variabile sia per età che per gravità. Tale variabilità, come detto, dipende solo parzialmente dalla classe di mutazione genetica, correlando anche con altri fattori, genetici (geni modulatori) e ambientali. La velocità di progressione della malattia polmonare è la principale causa di morbilità e mortalità.

La mutazione CFTR crea uno stato proinfiammatorio ed amplifica la risposta flogistica alle infezioni virali che in genere aprono la strada a quelle batteriche. Particolare rilievo sul decorso clinico e sulla prognosi assume l'infezione da *pseudomonas aeruginosa*, specie allorché cronicizza (colonizzazione), comportando deterioramento della funzione respiratoria, progressione del quadro bronchiectasico diffuso e un peggioramento dello stato nutrizionale. Non meno pericolose sono le colonizzazioni polmonari da *burkholderia cepacia* e *stafilococco aureo*. Recentemente è stata rilevata l'emergenza di nuovi patogeni come *stenotrophomonas maltophilia*, *alcaligenes xilosoxidans*, *aspergillus flavus* e micobatteri atipici che probabilmente trovano nel polmone del paziente con fibrosi cistica (qualunque sia la forma genetica) condizioni favorevoli al loro sviluppo. La colonizzazione da parte di *burkholderia cepacia* e di altri microrganismi multiresistenti ai farmaci si può associare a un deterioramento polmonare particolarmente rapido.

La tosse è il sintomo più costante e precoce del coinvolgimento polmonare. Dapprima secca e stizzosa, può diventare poi grassa e produttiva. Nei bambini più grandi la tosse peggiora al risveglio mattutino e dopo l'attività fisica. Il muco espettorato è di solito purulento.

Alcuni pazienti possono restare asintomatici per lunghi intervalli o andare incontro a infezioni respiratorie acute prolungate ma intermittenti, altri sviluppano una tosse cronica sin dalla prima settimana di vita o presentano polmoniti recidivanti. La bronchiolite diffusa, frequente durante il primo anno di vita, è contraddistinta da sibili respiratori. Le esacerbazioni dei sintomi polmonari richiedono frequenti e ripetuti ricoveri ospedalieri.

Possono manifestarsi inaspettatamente ed indipendentemente dal genotipo, mettendo a repentaglio la vita del paziente ed imponendo interventi urgenti, eventi acuti come pneumotorace, emottisi, e insufficienza respiratoria acuta, di solito imputabile ad un'infezione virale severa o da altri microrganismi.

La progressione della pneumopatia determina inoltre intolleranza allo sforzo, dispnea e deficit dell'accrescimento staturale-ponderale.

L'insufficienza respiratoria cronica, possibile in ogni età ma più frequente nei pazienti adulti, si concluda all'esito di un deterioramento progressivo della funzione polmonare.

Quando la performance respiratoria è gravemente compromessa è indicato il trapianto polmonare che tuttavia se risolve le problematiche della broncopneumopatia polmonare espone il paziente, a causa della terapia antirigetto, a "infezioni opportunistiche".

I pazienti, in particolare quelli con malattia polmonare avanzata e durante le esacerbazioni respiratorie, possono andare incontro a disturbi del sonno con risvegli notturni ripetuti, accorciamento della fase REM, ipossiemia notturna, ipercapnia e alterazioni neuro-comportamentali associate. L'ipossiemia notturna può accelerare l'esordio dell'ipertensione polmonare e dello scompenso cardiaco sinistro. In tali casi occorre considerare la somministrazione notturna di ossigeno o il supporto con pressione positiva a due livelli delle vie aeree (BiPAP).

Le indagini radiologiche sul torace dimostrano, già in fase relativamente precoce, un aumento sia dello spessore della parete delle vie aeree, sia dell'area di sezione del lume. L'ispessimento e l'ostruzione bronchiale e le ombre ad anello, che suggeriscono lo sviluppo di bronchiectasie, di solito compaiono in un primo tempo nei lobi superiori. L'iperinflazione polmonare può essere sottostimata in assenza di infiltrati o di strie di iperdensità. In seguito si assiste alla formazione di densità nodulari, atelectasie focali e infiltrati confluenti. I linfonodi ilari possono essere ingranditi. Nella malattia in stadio avanzato si osserva un'iperinflazione considerevole, con diaframma notevolmente appiattito, incurvamento anteriore dello sterno e assottigliamento dell'ombra cardiaca.

Con la progressione della patologia spesso si evidenzia la formazione di cisti bronchiectasiche estese, atelectasie lobari o segmentarie e bolle enfisematose o subpleuriche, anch'esse perlopiù a carico dei lobi superiori, possibile causa di pneumotorace. L'interessamento interstiziale non è in genere pronunciato, sebbene negli stadi avanzati possano comparire aree di fibrosi. Le arterie bronchiali sono dilatate e tortuose, contribuendo a favorire il sanguinamento nelle vie aeree bronchiectasiche e l'emottisi. Le piccole arterie polmonari finiscono per presentare ipertrofia della tonaca media, segno tipico dell'ipertensione polmonare secondaria.

In molti bambini con funzione polmonare normale (valori di FEV1 nel range di normalità) la TC svela la presenza di bronchiectasie.

Segni comuni dell'interessamento dei seni paranasali sono l'ostruzione nasale e la rinorrea. I seni sono diffusamente ripieni di secrezione, spesso con presenza di polipi voluminosi o multipli, di solito a partenza dall'ostio dei seni paranasali mascellari ed etmoidali. Si evidenziano inoltre mucopioceli ed erosioni ossee.

### **Apparato Genitourinario**

Lo sviluppo sessuale è spesso ritardato (in media di 2 anni). Le adolescenti possono andare incontro ad amenorrea secondaria, specialmente con le esacerbazioni della malattia polmonare. Le ghiandole della cervice uterina sono distese da muco che si raccoglie in grande quantità nel canale cervicale. L'endocervicite è comune nelle

adolescenti e nelle giovani donne. La fertilità femminile è ridotta. Il progresso ottenuto, grazie all'approccio multidisciplinare ed al follow-up adeguato, ha permesso la gravidanza, un tempo ritenuta sempre controindicata, anche in donne con FEV<sub>1</sub> inferiore al 40%; si segnala peraltro un miglioramento clinico indotto dalla gravidanza che si protrae anche dopo il parto.

Più del 95% dei maschi presenta azoospermia, poiché il corpo e la coda dell'epididimo, i vasi deferenti e le vescicole seminali sono obliterate o atresici.

L'incidenza di ernia inguinale, idrocele e testicolo ritenuto è maggiore dell'atteso.

### **Ghiandole Sudoripare**

L'eccessiva perdita di sali con il sudore predispone i bambini più piccoli alla deplezione salina, in particolare durante episodi di gastroenterite e nella stagione calda. Ne può conseguire alcalosi ipocloremica.

### **Apparato Osteo-Articolare**

L'osteoartrite ipertrofica causa un sollevamento del periostio a livello della porzione distale delle ossa lunghe, con versamenti endoarticolari, edema e dolore articolare.

Occasionalmente può insorgere un'artropatia intermittente non correlata ad altri disturbi reumatologici, che non ha una patogenesi riconosciuta e risponde agli antinfiammatori non steroidei.

I dolori alla colonna o le fratture costali da tosse vigorosa, possono richiedere la terapia del dolore per consentire un'adeguata clearance delle vie aeree.

Queste ed altre fratture possono essere dovute ad una riduzione della mineralizzazione ossea, a sua volta imputabile sia al ridotto assorbimento di vitamina D, sia alla broncopneumopatia cronica che, con l'eccesso di citochine, determina ridotta apposizione di matrice ossea e quindi osteopenia ed osteoporosi anche in giovane età.

Deve pertanto essere limitata la terapia corticosteroidica sistemica ed incentivata l'attività fisica all'aria aperta.

## **4- Diagnosi**

Lo screening neonatale (determinazione del tripsinogeno immunoreattivo e un test del DNA limitato su *blood spot*, unitamente al test del sudore e/o test genetico di conferma) ha una sensibilità pari a circa il 95%.

La diagnosi di Fibrosi Cistica si basa sulla positività del test del sudore associata ad uno o più dei seguenti criteri: malattia polmonare cronica ostruttiva tipica con modesta risposta ai broncodilatatori, insufficienza pancreatica (la misurazione quantitativa dell'attività dell'elastasi-1 in un campione fresco di feci è un utile test di screening), anamnesi familiare positiva, test di screening neonatale positivo, identificazione di due mutazioni del gene CFTR.

I reperti radiologici polmonari suggeriscono la diagnosi senza tuttavia essere specifici. La TC del torace, da eseguire con cadenza biennale dopo i 12 anni e in ogni caso per la soluzione di quesiti clinici urgenti e gli studi standard di funzionalità polmonare ( in particolare FEV<sub>1</sub>) a partire dai 4-6 anni di età, consentono la valutazione precoce della progressione polmonare e un intervento terapeutico tempestivo.

Le indagini microbiologiche sono fondamentali per la diagnosi precoce di infezione e l'instaurazione di terapia antibiotica mirata sull'antibiogramma, per tentare di prevenire la colonizzazione.

## **5 - Impegno richiesto nella attuazione dei programmi terapeutici**

La Fibrosi cistica, patologia multisistemica ed evolutiva, presuppone di necessità la presa in carico globale del paziente presso centri di riferimento di alta specializzazione in grado di seguirlo dalla diagnosi (perlopiù nell'infanzia o addirittura nel periodo neonatale) e per tutta la vita fino all'età adulta, con cure personalizzate, tenendo conto di tutti i numerosi aspetti della patologia e delle conseguenze di questa sulla vita del paziente.

I pazienti affetti da Fibrosi Cistica anche in stadi non gravi della malattia devono sottoporsi quotidianamente ad un programma terapeutico particolarmente impegnativo che coinvolge, specie nei minori, anche la famiglia del paziente:

- la terapia con aerosol, effettuata con più sedute nell'arco della giornata ha lo scopo di idratare le vie aeree e di veicolarvi diverse classi di farmaci (broncodilatatori e corticosteroidi, antibiotici, Dnasi umana ricombinante, soluzione salina ipertonica ed altri idratanti);

- ripetuti lavaggi nasali con soluzione fisiologica o soluzione salina ipertonica;

- la fisioterapia respiratoria è indispensabile per i pazienti con Fibrosi Cistica, nelle cui vie aeree di piccolo calibro le secrezioni iniziano ad accumularsi ancor prima dell'esordio dei sintomi.

Essa ha lo scopo di mantenere i polmoni liberi dalle secrezioni: nella Fibrosi Cistica rimuovere il muco denso e vischioso dalle vie aeree significa prima di tutto ridurre la possibilità di infezioni. Inoltre mantenere l'albero respiratorio sgombro da secrezioni migliora il respiro e aiuta i farmaci a svolgere al meglio la loro azione.

Le tecniche usate e l'impegno temporale richiesto vanno individualizzati. I programmi di fisioterapia respiratoria vanno differenziati sia per il modo che per il tempo di svolgimento a seconda dell'età del paziente e del grado di compromissione polmonare. Vengono in parte praticati da personale qualificato e in parte dal malato stesso o dai suoi familiari opportunamente istruiti.

Si è visto che la sospensione della fisioterapia respiratoria nei bambini con limitazione del flusso lieve o moderata provoca un deterioramento della funzione polmonare nell'arco di 3 settimane e per contro, la sua ripresa da luogo ad un rapido miglioramento.

La fisioterapia respiratoria è consigliata da 1 a 4 volte al giorno.

Dopo il drenaggio di ogni segmento polmonare si incoraggia il paziente a tossire, soffiare e compiere espirazioni forzate. Per eliminare il muco possono essere utili anche la tosse volontaria, le ripetute manovre di espirazione forzata con pressione espiratoria positiva ( PEP-mask) praticate per almeno 15 - 30 minuti.

Subito dopo la diagnosi occorre che il paziente e i suoi familiari imparino a conoscere l'anatomia e la fisiologia polmonare nonché le tecniche di fisioterapia respiratoria. Il paziente e la sua famiglia devono essere istruiti a riconoscere i sintomi respiratori in modo da sapere quando intensificare la frequenza e/o la durata del trattamento.

Le tecniche di fisioterapia respiratoria includono :

- drenaggio posturale e percussione;
- ciclo attivo di tecniche di respirazione,
- pressione espiratoria positiva (PEP);
- pressione espiratoria positiva oscillatoria;
- drenaggio autogeno;
- drenaggio autogeno modificato;
- oscillazioni della parete toracica ad alta frequenza;
- ventilazione percussiva polmonare.

Gli esercizi aerobici praticati di routine per almeno un'ora al giorno sembrano rallentare il declino della funzione polmonare, consentono ai polmoni di realizzare ampie escursioni respiratorie che facilitano la mobilizzazione dei secreti, inducono una benefica tosse che rimuove il catarro ( clearance delle vie aeree) e agiscono sul FEV1, sulla forza e resistenza muscolare e sulla mobilità toracica.

Va sottolineato che l'attività fisica e sportiva sono un valido aiuto alla salute respiratoria, ma non possono sostituire le tecniche di fisioterapia.

- la terapia antibiotica è finalizzata di volta in volta alla eradicazione della prima infezione, alla profilassi delle riacutizzazioni in colonizzati cronici e alla terapia delle riacutizzazioni.

Occorre tener presente che nei pazienti con Fibrosi Cistica i segni abituali delle infezioni respiratorie acute come febbre, tachipnea o dolore toracico, sono spesso assenti. Di conseguenza, per stabilire la frequenza e la durata della terapia antibiotica è necessario basarsi su tutti gli aspetti dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, compresi l'anoressia, il calo ponderale e la riduzione dell'attività, nonché la deflessione della performance respiratoria.

Lo schema di trattamento farmacologico varia da brevi cicli intermittenti con un solo antibiotico alla somministrazione quasi ininterrotta di uno o più antibiotici.

Il dosaggio di alcuni di essi spesso risulta superiore di 2-3 volte alla dose raccomandata per le infezioni minori, poiché i pazienti con Fibrosi Cistica hanno in proporzione più massa magra e maggiore velocità di clearance per molti antibiotici. Inoltre, per molti antibiotici è difficile ottenere livelli farmacologici efficaci nelle secrezioni respiratorie.

- terapia nutrizionale: nei ragazzi con fibrosi cistica il fabbisogno energetico è maggiore a causa delle infezioni polmonari e del diminuito assorbimento intestinale anche in presenza di un'adeguata assunzione di enzimi pancreatici.

La dieta deve essere ipercalorica (mediamente pari al 120-150% dei livelli normalmente raccomandati per soggetti di pari sesso ed età), iperlipidica (è auspicabile che il 40% delle calorie totali derivi dai lipidi), ed iperproteica (2-3 gr/kg/die). La quota dei glucidi deve favorire l'apporto di amidi con una percentuale di zuccheri a rapido assorbimento non superiore al 10%.

Occorre inoltre garantire un adeguato apporto di sali minerali e in particolare di sodio, specialmente nella stagione calda o in corso di gastroenterite, di vitamine liposolubili e nei soggetti che abbiano avuto resezioni intestinali estese, di vitamina B12.

Nel caso in cui gli interventi nutrizionali non diano risultati entro tre mesi è necessario ricorrere ad un trattamento nutrizionale riabilitativo, ossia a tecniche più invasive come la nutrizione enterale, che solitamente viene attuata tramite sondino nasogastrico o gastrostomia percutanea, durante le ore notturne;

- Sostituzione di enzimi pancreatici: i pazienti con Fibrosi Cistica con insufficienza pancreatica devono assumere, ogni volta che mangiano, gli enzimi pancreatici sostitutivi. La dose va calcolata in base al contenuto di grassi dell'alimento ingerito e al grado di insufficienza pancreatica del soggetto;

- Antinfiammatori: *corticosteroidi* (utili soprattutto nel trattamento dell'aspergillosi broncopulmonare allergica) e *ibuprofene*;

-Ossigeno-terapia notturna e supporto con Ventilazione Non Invasiva (NIV): è necessaria per i pazienti affetti da malattia polmonare avanzata, che vanno incontro a ipossiemia notturna e ipercapnia, soprattutto in occasione di riacutizzazioni infettive della broncopneumopatia.

Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica, poiché una PaO<sub>2</sub> costantemente <50 mmHg predispone allo sviluppo di scompenso cardiaco destro, è importante la somministrazione di O<sub>2</sub> a basso flusso finché la PaO<sub>2</sub> arteriosa non sale a  $\geq 55$  mmHg.

Un supporto ventilatorio non invasivo, oltre a favorire lo scambio gassoso, può essere particolarmente utile nei pazienti in attesa di trapianto polmonare.

Il trapianto resta l'unica possibilità terapeutica per i pazienti con malattia polmonare terminale. Nei pazienti in attesa di trapianto, in caso di ipercapnia, un "bridge" è costituito dall'ECMO (tecnica invasiva che permette l'eliminazione di CO<sub>2</sub>);

-ricoveri in ambiente ospedaliero: il paziente con Fibrosi Cistica va incontro di regola a frequenti ricoveri in regime semintensivo presso i Centri di Riferimento Regionali, con importanti ripercussioni sul piano socio-relazionale nonché sull'aspetto lavorativo del malato stesso e dei suoi familiari;

-stile di vita: i pazienti devono vivere il più possibile all'aria aperta, abitare in ambienti salubri e non umidi, evitare ambienti particolarmente inquinati ed affollati, effettuare molta attività fisica.

## **6. La valutazione degli stati invalidanti nei pazienti con Fibrosi Cistica**

La valutazione medico legale dei pazienti con Fibrosi Cistica, a prescindere dall'età e dalla variante genetica della patologia, non può risolversi in un mero calcolo algebrico basato sul solo apprezzamento, per quanto corretto e completo, dei parametri morfologici (peso ,altezza) funzionali (PFR) e strumentali(Rx,Tc,etc..).

In tutti i casi, infatti, occorrerà tener conto dell'inevitabile compromissione globale della qualità di vita e delle ripercussioni psico-relazionali che la malattia comporta anche quando il paziente risulti all'esame clinico in condizioni apparenti del tutto simili a quelle dei propri coetanei e l'anamnesi induca a pensare ad una sufficiente *performance* scolastica o lavorativa.

In sostanza, nelle valutazioni "tabellari" e soprattutto "non tabellari" (a fini di indennità di frequenza, indennità di accompagnamento, handicap) occorre comunque tener ben presente che la fibrosi cistica:

- è una malattia complessa, che interessa molti organi ed apparati ed influisce, con i suoi sintomi e le terapie necessarie a contrastarli, su numerose attività quotidiane della vita del paziente;

- è una malattia cronica e non guaribile gravata da un considerevole peso psicologico e sociale;

- ha un impatto psicopatologico importante in ogni fascia d'età: per dinamiche di iperprotezione da parte della famiglia, per carenze affettive da ripetute ospedalizzazioni, per lo sviluppo di sentimenti di autosvalutazione, idee depressive, pensieri di morte e isolamento dal contesto sociale e dall'ambito familiare;

- è una malattia degenerativa, che tende invariabilmente a peggiorare e che abbrevia la durata della vita, influenzando in modo determinante le scelte più importanti di chi ne soffre (studi, matrimonio, lavoro, procreazione);

- nonostante la sopravvivenza negli ultimi anni sia molto migliorata e la gran parte dei pazienti raggiunga l'età adulta, ha decorso estremamente imprevedibile e talora improvviso;

- comporta un impegno notevole per il paziente e la sua famiglia e necessita di un elevato livello di attività assistenziale in larga misura indipendente dalla fase evolutiva della patologia;

- la gravità della malattia, sin dal momento della diagnosi richiede un approccio terapeutico-riabilitativo multidisciplinare continuativo, attuato tutti i giorni per più ore al giorno, da effettuarsi per tutto l'arco di vita del paziente.

-in caso di aggravamento, anche minimo, l'impegno terapeutico aumenta vertiginosamente sia in termini di tempo dedicato alla terapia ( aerosol, fisioterapia respiratoria) che per ciò che riguarda l'assunzione di farmaci e il ricorso a ricoveri ospedalieri;

- la particolare caratteristica di malattia a carattere progressivo fa sì che fin dalla nascita il paziente affetto da Fibrosi Cistica, qualunque sia la forma clinica, necessiti di un follow-up diagnostico estremamente individualizzato e teso al precoce riconoscimento (soprattutto in epoca presintomatica) delle innumerevoli complicanze della malattia che indipendentemente dal genotipo, incidono pesantemente sul decorso clinico e possono risultare potenzialmente letali;

-particolare attenzione va posta nel follow-up terapeutico che deve essere continuamente aggiornato e verificato.

### **La valutazione nel minore**

Come illustrato, nella fascia d'età neonatale e pre-scolare il bambino è quotidianamente chiamato ad una serie di azioni terapeutiche difficili, per le quali necessita dell'affiancamento e dell'intervento dell'adulto che lo aiuti e lo istruisca ad una graduale autonomia.

L'aerosol-terapia e la manipolazione degli strumenti atti alla somministrazione (preparazione, dosaggio, pulizia), l'assunzione di enzimi pancreatici e farmaci (dosaggio esatto), la pratica della fisioterapia e della riabilitazione respiratoria (tecnica specifica insegnata dal fisioterapista respiratorio), la preparazione e somministrazione di una dieta alimentare particolarmente curata, l'accompagnamento periodico al CRR, sono solo alcune delle attività per le quali risulta indispensabile la presenza e l'aiuto di una figura adulta (di solito la madre) capace anche di riconoscere eventuali sintomi di miglioramento/peggioramento e formata sulle tecniche fisioterapiche specifiche.

Nella fanciullezza-adolescenza il bambino acquisisce importanti e graduali autonomie che gli consentono in parte un'autogestione delle cure e di alcune terapie, pur mantenendo la necessità della vigilanza e dell'affiancamento dell'adulto esperto. L'adulto assume in particolare il ruolo di "controllo e stimolazione", richiamando all'aderenza alle terapie e monitorando il giusto utilizzo delle apparecchiature durante i trattamenti, nonché adoperandosi per la gestione di tutti gli aspetti burocratici e di controllo (accompagnamento al CRR, rapporti con le istituzioni, reperimento farmaci) e mantenendo infine un ruolo fondamentale nella cura e nella preparazione della dieta alimentare.

E' evidente, dunque, come il minore con Fibrosi Cistica presenti non solo "difficoltà persistenti a svolgere i compiti e funzioni proprie dell'età" ma necessiti di un intervento assistenziale "straordinario" rispetto ad un coetaneo standard in buona salute (cfr Sentenza Corte Cassazione n.11525 del 2006).

Ne deriva quindi che la condizione di minore affetto da Fibrosi Cistica deve considerarsi, in ogni caso, tale da perfezionare il requisito medico legale per il diritto all'indennità di accompagnamento.

### **La valutazione nell'adulto**

Con l'età adulta, alla conclusione del percorso di studi e all'ingresso nel mondo del lavoro, i malati di Fibrosi Cistica incontrano frequentemente difficoltà di occupazione, sia per la necessità di dedicare molto tempo alle terapie ed alla cura della propria persona, sia per la necessità che l'ambiente lavorativo sia salubre, curato ed adeguato alle esigenze del singolo malato.

Occorre premettere che l'applicazione delle vigenti tabelle indicative delle percentuali di invalidità per la valutazione della capacità lavorativa di cui al D.M. 5 febbraio 1992, nel paziente con Fibrosi Cistica, non esaurisce la valutazione del complessivo danno biologico e quindi della capacità lavorativa specie per quel che riguarda le forme ad espressione prevalentemente o esclusivamente polmonare.

Il codice di riferimento comunemente utilizzato per tali quadri (*cod. 6406: bronchiectasia congenita a associata a mucoviscidosi: 80%*) risulterebbe infatti correttamente applicabile solo nei casi di mucoviscidosi con bronchiectasie presenti già alla nascita, mentre di regola le bronchiectasie, pur nel quadro di una patologia geneticamente determinata, si sviluppano nel paziente con Fibrosi Cistica solo successivamente, per in noti meccanismi ostruttivi ed infiammatori.

Tale previsione tabellare affiderebbe tutti gli altri casi di pneumopatia da Fibrosi Cistica alla generica valutazione della correlata compromissione funzionale polmonare prevista dai codici 6455 e 6456 per le bronco-pneumopatie in senso lato. Una simile prassi valutativa finirebbe per non tener conto del fatto che nel paziente con Fibrosi Cistica polmonare il mantenimento di accettabili parametri di funzionalità respiratoria è pur sempre il risultato di un impegno terapeutico, preventivo e riabilitativo quotidiano che di per sé stesso incide pesantemente sulla capacità lavorativa.

Su tale presupposto si ritiene che, anche in presenza di interessamento polmonare esclusivo, al pari di quanto previsto in forza del cod. 6430: fibrosi cistica del pancreas con pneumopatia cronica: 100%, debba riconoscersi una condizione di totale invalidità nella misura del 100%.

### **Il collocamento mirato**

Per quanto attiene alla valutazione medico legale inerente la L. 68/99 è necessario che le Commissioni competenti pongano la massima attenzione nell'indicare tutte le eventuali condizioni lavorative che possano concausare una evoluzione sfavorevole della patologia ( ad esempio, ambienti lavorativi con presenza di agenti infettivi patogeni, contatto con animali, mansioni di front-office, turnazioni con lavoro notturno...) od ostacolare le necessità terapeutiche quotidiane del paziente.

### **Lo svantaggio sociale**

Le considerazioni già espresse fanno sì che risulti di tutta evidenza come il paziente con Fibrosi Cistica, a prescindere dall'età e dalla variante genetica, sia da considerarsi in ogni caso portatore di handicap con connotazione di gravità.

### **La previsione di revisioni**

La Fibrosi Cistica costituisce, senza dubbio, una patologia genetica con manifestazioni cliniche croniche ed ingravescenti sicché rientra a pieno titolo nell'ambito delle "Patologie cromosomiche e/o genetiche e/o congenite con compromissione d'organo e/o d'apparato" di cui al punto 9 dell'allegato al DM 2 agosto 2007.

Pertanto, alla luce di quanto previsto dall'art. 6 comma 3 della L. 9 marzo 2006, n.80 e dai commi 7 e 8 dell'art.25 della Legge 19 agosto 2014, n.114, per i pazienti con Fibrosi Cistica deve essere esclusa in ogni caso la previsione di revisioni medico-legali.

### **Precauzioni nel corso dell'accertamento Medico Legale**

Si ritiene da ultimo necessario fornire alcune raccomandazioni sull'espletamento dell'accertamento medico legale nei confronti di malati di Fibrosi Cistica.

Occorre tener presente, infatti, che tali pazienti necessitano di accedere in ambienti igienicamente sicuri, ovvero privi di possibili agenti patogeni.

Sarà pertanto opportuno evitare una loro permanenza prolungata in sala di attesa e prevedere, ove necessario, l'uso della mascherina da parte del personale sanitario che venga a contatto con il paziente.

In ogni caso, in presenza di documentazione clinica probante, dovranno essere evitati accertamenti specialistici superflui o inutili duplicazioni di visita.

**Il Presidente della Commissione Medica Superiore  
Prof. Massimo Piccioni**

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Legge n.548/93 "Disposizioni per la prevenzione e la cura della fibrosi cistica"
2. Circolare Attuativa del 15 aprile 1994 - "Prime indicazioni per l'applicazione della legge 548 del 23.12.1993"
3. Decreto Ministeriale - Ministero della Sanità - 5 febbraio 1992 "Approvazione della nuova tabella indicativa delle percentuali d'invalidità per le minorazioni e malattie invalidanti."
4. Linee Guida I.N.P.S. per l'accertamento degli stati invalidanti - 2012
5. Farrel PM et al Bronchopulmonary Disease in Children with Cystic Fibrosis after Early or Delayed Diagnosis *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(9):1100–8
6. Bronstein MN et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J. Pediatr.*1992;120(4):533–40
7. Wang SS, O'Leary LA, Ftzsimmons SC, Koury MJ The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children *J. Pediatr.* 2002;141 (6): 804--10
8. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice *J. Cyst.Fibros.* 2008 May; 7(3):179-196
9. Farrel PM et al Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis *Pediatr. Pulmonol* 2003; 36(3):230–240
10. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J.Pediatr* 2005;147:S37-41
11. Brennan AL et al Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J. Cystic Fibrosis* 2004; 209–22
12. UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working Group. Management of Cystic Fibrosis related diabetes mellitus. Report of UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working Group, London 2004
13. Dakin CJ, Numa AH, Wang H, Morton JR, Vertzyas CC, Henry LR . Inflammation, Infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. *Am.J.Respir. Crit. Care Med* 2002Apr. 1; 165(7):904-10
14. Booucher RC An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002;54:1359–71
15. Ahluwalia M, Hoag JB, Hadah A, Ferrin M, Hadjiliadis D. Cystic fibrosis and pregnancy in the modern era: a case control study. 2014 Jan;13(1):69-73.
16. Aris RM, Merkel PA, Bachrack LK et al Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2005 Mar;90(3):1888-96.
17. Rigillo N, Manca A Sopravvivenza e destino dei bambini mucoviscidotici *Riv.Ital.Ped.* 1988; 14(5):580-584
18. Pfeffer PE, Pfeffer JM, Hodson ME. The psychosocial and psychiatric side of cystic fibrosis in adolescents and adults. *J. Cyst. Fibr.*2003 Jun;2(2):61-8