

Proceedings e report

107

Azienda
Ospedaliero-Universitaria Meyer

Attività sanitaria e scientifica
2012-2013

FIRENZE UNIVERSITY PRESS

2015

Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer : attività sanitaria e scientifica 2012-2013 / a cura di Luigi Sirianni, Katalin Lelle Majer. – Firenze : Firenze University Press, 2015.
(Proceedings e report ; 107)

<http://digital.casalini.it/9788866558316>

ISBN 978-88-6655-830-9 (print)
ISBN 978-88-6655-831-6 (online)

Progetto grafico di Alberto Pizarro Fernández, Pagina Maestra
Immagine di copertina di Giulia Righi

Certificazione scientifica delle Opere

Tutti i volumi pubblicati sono soggetti ad un processo di referaggio esterno di cui sono responsabili il Consiglio editoriale della FUP e i Consigli scientifici delle singole collane. Le opere pubblicate nel catalogo della FUP sono valutate e approvate dal Consiglio editoriale della casa editrice. Per una descrizione più analitica del processo di referaggio si rimanda ai documenti ufficiali pubblicati sul sito-catalogo della casa editrice (<http://www.fupress.com>).

Consiglio editoriale Firenze University Press

G. Nigro (Coordinatore), M.T. Bartoli, M. Boddi, R. Casalbuoni, C. Ciappei, R. Del Punta, A. Dolfi, V. Fargion, S. Ferrone, M. Garzaniti, P. Guarnieri, A. Mariani, M. Marini, A. Novelli, M. Verga, A. Zorzi.

© 2015 Firenze University Press
Università degli Studi di Firenze
Firenze University Press
Borgo Albizi, 28, 50122 Firenze, Italy
www.fupress.com
Printed in Italy

SOMMARIO

PREFAZIONE <i>Prof. Alberto Tesi</i>	7
PREFAZIONE <i>Dott. Alberto Zanobini</i>	9
PREFAZIONE <i>Dr. Lorenzo Genitori</i>	11
PARTE I IL MEYER ALLO SPECCHIO: CHI SIAMO	
LE NOSTRE NOVITÀ <i>Roberta Rezoalli, Giulia Righi</i>	15
LE NOSTRE STORIE <i>Roberta Rezoalli, Giulia Righi</i>	19
PARTE II ATTIVITÀ SANITARIA	
CRUSCOTTO INFORMATIVO ED ANALISI DELLE ATTIVITÀ EROGATE NEL BIENNIO 2012-2013 <i>Luigi Sirianni</i>	23
L'ATTIVITÀ DEL MEYER NEL CONTESTO DELL'OSPEDALIZZAZIONE PEDIATRICA NAZIONALE E REGIONALE <i>Luigi Sirianni</i>	41

PARTE III

ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2012-2013

LA RICERCA SCIENTIFICA NEL MEYER: RISULTATI CONSEGUITI, SINTESI QUALITATIVA E QUANTITATIVA, TREND TEMPORALI	57
<i>Katalin Majer, Lorenzo Genitori</i>	
LA VALUTAZIONE DEL COMITATO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE	61
<i>Lorenzo Moretta, Alan Flake, Luigi Notarangelo, Giuseppe Pantaleo</i>	
REPORT SULLE ATTIVITÀ DEL COMITATO ETICO PEDIATRICO REGIONALE - ANNI 2012 E 2013	63
<i>Anna Zappulla, Maria Carmela Leo, Salvatore De Masi, Alessandro Mugelli</i>	
IL PROGRAMMA GIOVANI RICERCATORI	65
<i>Katalin Majer, Roberta Rezoalli, Giulia Righi</i>	

PREFAZIONE

Prof. Alberto Tesi
Magnifico Rettore dell'Università degli Studi di Firenze

La relazione clinico-scientifica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer è un'occasione ormai consolidata e importante per poter valutare i risultati ottenuti e riflettere sugli aspetti che emergono come punti di forza e criticità nella ricerca scientifica e pratica clinica dell'ospedale, con l'obiettivo finale di un continuo miglioramento del servizio di cura dei piccoli pazienti. In questo contesto viene naturale cogliere lo spunto per riflettere anche sul valore di un lavoro collaborativo tra università e ospedale, sulle conoscenze e amicizie nate dal lavoro spalla a spalla, uniti da obiettivi comuni. I risultati descritti nelle pagine di questa quarta edizione della relazione sono anche dovuti al grande impulso che il Dr. Tommaso Langiano, Direttore Generale dell'AOU Meyer andato in pensione nell'ottobre del 2014, ha voluto dare alle attività di ricerca e alta formazione nei sei anni di servizio presso l'ospedale. È stato un mio grande onore poter interagire con il Dr. Langiano, un uomo di poche parole ma sempre coerente con le decisioni condivise, proprio in un'ottica d'integrazione e collaborazione fra i nostri rispettivi.

L'integrazione che si raggiunge in un contesto come quello offerto dal Meyer, infatti, rappresenta il valore aggiunto dato dalla compresenza di uno spirito clinico e assistenziale unito al contributo accademico legato alla ricerca, al metodo scientifico e alla formazione; il tutto a vantaggio dell'offerta di cura per il bambino e la sua famiglia. Non di meno, una spinta sempre più forte all'integrazione rappresenta quel volano indispensabile per mantenere e ulteriormente sviluppare l'immagine del Meyer a livello nazionale e internazionale come centro di riferimento pediatrico, così come dimostrato dalle numerose collaborazioni sviluppate in ambito di ricerca dall'ospedale.

I risultati raggiunti fino ad oggi costituiscono il terreno fertile dove seminare quelle attività che nel futuro contribuiranno a mantenere alto il nome dell'ospedale, facendone sempre più un punto di riferimento per le buone pratiche in ambito pediatrico. Sono certo che nel futuro i livelli di integrazione raggiunti potranno essere mantenuti e ulteriormente implementati in un'ottica di supporto a tutto tondo alla ricerca,

alla formazione delle nuove generazioni di medici e alla pratica clinica, perché il valore della nostra università, legato a quello dell'ospedale, possa contribuire al più generale benessere per la cittadinanza e per la crescita del nostro territorio.

PREFAZIONE

Dott. Alberto Zanolini

Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer

I risultati raggiunti nel corso degli ultimi anni nell'ambito delle attività sanitarie e scientifiche messe in atto dall'AOU Meyer rappresentano una base consolidata e di valore per poter continuare sul percorso tracciato dalle precedenti direzioni dell'ospedale verso il riconoscimento del Meyer come ospedale pediatrico di rilievo internazionale. Un'attenta analisi dei contenuti di questa relazione lascia emergere chiaramente come gli investimenti compiuti nel recente passato abbiano contribuito alla creazione di un contesto in cui i nostri piccoli pazienti possono beneficiare dei più alti livelli di competenze cliniche, in cui i loro familiari possono trovare un ambiente accogliente e affidabile, in cui i nostri operatori possano sviluppare al massimo la loro professionalità, e in cui agli studenti sia garantita un'offerta formativa altamente professionalizzante. Se il Meyer può vantare una posizione di rilievo è anche grazie a tutte le risorse umane che contribuiscono all'operatività dell'ospedale ed alla comunità che lo sostiene, al contributo fondamentale della Fondazione Meyer e di tutte le associazioni che a vario titolo ruotano intorno all'ospedale; e in questo quadro un ringraziamento particolare va senz'altro al lavoro e al percorso tracciato dalla precedente direzione, che nel corso del suo mandato ha contribuito in maniera decisiva e visionaria al raggiungimento degli obiettivi di ricerca e assistenza, come si evince dalla presente relazione. L'ospedale è particolarmente grato al Dr. Tommaso Langiano per aver colto l'importanza della ricerca scientifica, che sta alla base dello sviluppo della miglior pratica clinica, e per averla sostenuta e resa elemento costitutivo delle attività dell'ospedale. Negli ultimi anni, infatti, il valore della ricerca scientifica del Meyer ha raggiunto livelli di tutto rispetto in termini sia qualitativi che quantitativi, ricevendo apprezzamento e riconoscimento nelle diverse aree di assistenza e ricerca in un contesto nazionale ed internazionale.

Un'ulteriore indicatore di eccellenza raggiunta dal nostro ospedale è rappresentato dalla complessità delle patologie che siamo in grado di trattare, che fa il paio con il notevole miglioramento dell'appropriatezza organizzativa che siamo stati in grado di garantire. Gli indicatori di performance più rilevanti come quelli che riguardano l'ospedalizzazio-

ne ordinaria, il peso medio della casistica per acuti, e i tempi di ospedalizzazione e pre-ospedalizzazione pongono il Meyer ai primi posti in confronto con altre realtà nazionali e regionali, a testimonianza di un'eccellente capacità di utilizzo efficiente delle risorse.

Tutto questo ha sicuramente concorso ad un aumento sostanziale del gradimento espresso dalle famiglie dei degenti, e contribuito al raggiungimento dei livelli di attrazione regionale ed extra-regionale che il nostro ospedale vanta. Il Meyer ha saputo far tesoro di questi suoi intrinseci valori, crescendo nel tempo fino a raggiungere una notevolissima massa critica ed un rilevante tenore delle attività offerte che hanno portato, tra l'altro, alla necessità di spazi di crescita, che potranno rappresentare per noi un ulteriore momento di arricchimento e consolidamento. In questo quadro, l'acquisizione del complesso in Via Cosimo il Vecchio offrirà senz'altro quel respiro necessario perché l'integrazione tra ricerca, didattica e assistenza possa trovare una collocazione ancor più consona, in un contesto altamente innovativo e al passo con le migliori pratiche sviluppate a livello internazionale.

L'ospedale continuerà quindi sulla linea ormai consolidata, rafforzando ulteriormente la propria produzione scientifica e l'efficienza dell'assistenza erogata, ricercando una sempre maggiore integrazione tra i livelli assistenziali e quelli di ricerca, con un occhio sempre attento all'innovazione e alle più efficaci pratiche gestionali. Questo trend è chiaramente osservabile, ad esempio, in ambito di sperimentazione clinica, ambito in cui la quantità e la qualità degli studi continua nella sua crescita sia per le sperimentazioni profit che per le sperimentazioni non-profit. Infine, sempre nel solco impostato dalla precedente direzione, l'ospedale riconosce come fondamentale il sostegno e lo sviluppo dei giovani ricercatori, sostegno che verrà ulteriormente allargato ad infermieri, tecnici sanitari e di riabilitazione, assi portanti per il mantenimento degli alti livelli raggiunti dal nostro ospedale anche nel futuro.

A fronte degli ottimi risultati ottenuti, che ci riempiono di orgoglio, siamo tutti consapevoli delle criticità e delle lacune di cui ancora soffriamo, ma sarà proprio attraverso il lavoro di squadra e il rafforzamento del senso di appartenenza che riusciremo a trasformare tali sfide in nuove opportunità per il miglioramento dei livelli di accoglienza e di assistenza che il nostro ospedale è capace di offrire ai nostri piccoli pazienti e alle loro famiglie.

PREFAZIONE

Dr. Lorenzo Genitori

Coordinatore Scientifico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer

Con grande piacere ho letto la nuova edizione della *Relazione sulle attività sanitarie e scientifiche* relative agli anni 2012 e 2013 dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer.

Qualche anno fa, insieme al Dr Tommaso Langiano, precedente Direttore Generale, ci siamo 'inventati' il ruolo del Coordinatore Scientifico, già previsto in Azienda, ma poco utilizzato nel tempo. Ci siamo anche chiesti come si doveva interpretare un tal ruolo e che vantaggi si potevano ottenere dalla sua interrelazione con le altre posizioni dell'ospedale.

Il primo passo è stato quello di organizzare i cosiddetti 'Seminari di Ricerca e Clinica' mensili, che avevano ed hanno lo scopo di far conoscere all'interno dell'ospedale ed alle varie figure professionali 'chi fa che cosa', sia dal punto di vista assistenziale che dal punto di vista della ricerca. Ciò per favorire e migliorare l'integrazione fra i diversi mondi che gravitano all'interno della struttura. È stato un primo passo che, seppur con partecipazione non sempre importante, ha permesso di raggiungere lo scopo che ci eravamo prefissati. In tutti i casi ha migliorato il dialogo fra specialisti ed evitato, in qualche caso, il sovrapporsi di assi di ricerca analoghi con pericolose competizioni all'interno della stessa Azienda e spreco di risorse collettive.

È in tal senso che troverete anche il rationale della Relazione dell'attività Sanitaria e Scientifica. Con lo stesso impulso sono nati i due programmi 'Giovani Ricercatori', oggi alla terza edizione, che hanno riscosso un grande successo all'interno dell'Azienda e che hanno permesso in molti casi l'attivazione di attività assistenziali nuove in ospedale con richiamo di casistica complessa dalle altre regioni d'Italia e dall'estero. Ma c'è di più. Le ricerche scientifiche hanno portato a brevetti già in fase attuativa. Inoltre l'impulso indotto da questo programma ha creato un dialogo multidisciplinare coeso e frequente fra i giovani under 40 che ha permesso di finalizzare molte delle ricerche anche in ambiti non previsti all'inizio dalla programmazione scientifica.

È un fatto interessante che fra i vincitori della prima edizione del Programma Giovani Ricercatori vi siano persone oggi salite nella Top Ten degli scienziati della nostra Azienda. Questi risultati sono stati ottenuti

anche grazie all'impulso datoci dal Comitato Scientifico Internazionale di cui troverete l'analisi leggendo il prossimo contributo.

E in quest'ottica di sana competizione che l'Ospedale Pediatrico Meyer si pone insieme agli altri competitor – Gaslini, Bambino Gesù, Burlo Garofalo, Regina Margherita e Santobono – al primo posto in Italia per complessità della casistica trattata (peso medio dei DRG) ed ai primi per IF ed h-index dei suoi ricercatori. Auspichiamo che il tempo ci consenta di raggiungere migliori risultati non soltanto in termini di qualità dell'assistenza e produzione scientifica, ma anche in una migliore compartecipazione degli operatori che lavorano ogni giorno al Meyer, di cui sono l'asse portante. Pensiamo soprattutto ai programmi di ricerca infermieristica e di organizzazione trasversale dei ricoveri che, se sviluppati nel tempo, potranno dare frutti importantissimi in termini di appropriatezza delle cure, gradimento da parte dell'utenza e come conseguenza diretta, grande ricerca clinica.

PARTE I

IL MEYER ALLO SPECCHIO: CHI SIAMO

LE NOSTRE NOVITÀ

Roberta Rezoalli, Giulia Righi

In questa relazione abbiamo pensato di inserire un nuovo capitolo, con l'intento di guardarci allo specchio e raccontarci attraverso quello che vediamo. Vorremmo condividere con voi lettori le nostre notizie più rilevanti e alcune storie selezionate degli ultimi due anni, che riportiamo per la loro importanza, nel pieno rispetto della privacy personale, con alcune vicende dei piccoli pazienti curati al Meyer.

Le nostre notizie

Le notizie con cui il Meyer ha scelto di raccontare di sé ai media e all'opinione pubblica sono la rappresentazione di una crescita qualitativa degli studi scientifici di elevata rilevanza. Gli anni 2012-2013 ne sono la dimostrazione più diretta.

È firmato Meyer lo studio che apre nuove strade nella cura del diabete giovanile di tipo 1.

Ci sono quattro firme dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer nello studio pubblicato il 29 ottobre del 2013 sull'edizione online di «Nature Nutrition and Diabetes», che disegna nuove prospettive nella cura del diabete di tipo 1: sono quelle di Giancarlo la Marca, direttore del Laboratorio screening neonatale allargato, della sua collaboratrice Sabrina Malvagia, di Sonia Toni Direttore del Centro regionale di Riferimento di Diabetologia pediatrica e della sua collaboratrice Barbara Piccini. Importantissimo il ruolo degli specialisti dell'AOU Meyer, dovuto a un'elevata casistica di bambini con questo tipo di diabete, i cui profili sono in un vero registro di diabetologia, che ha permesso di incrociare i dati con quelli dello screening neonatale allargato, che solo al Meyer viene realizzato per conto della Regione Toscana. La ricerca indica la possibilità di individuare nella popolazione i markers che potrebbero aprire la strada all'insorgenza del diabete di tipo 1 già in epoca neonatale. Intervenire su questi marcatori precoci potrebbe quindi impedire la reazione autoimmune che poi scatenerà il diabete.

Ipoplasia alla trachea in bimbi con un solo polmone: prima assoluta con la tecnica endoscopica.

Primato mondiale all'AOU Meyer: per la prima volta è stata utilizzata una tecnica endoscopica mini-invasiva per salvare la vita a un bambino di pochi mesi, affetto da una rarissima forma di ipoplasia della trachea (ridotto o incompleto sviluppo di un organo), complicata dalla totale assenza di un polmone. Ma c'è di più. Sempre al Meyer, per una bambina con un quadro clinico analogo, è stato portato a termine un intervento che rappresenta un assoluto primato per l'Italia. Così due eccezionali interventi hanno restituito alla vita due bambini di pochi mesi, affetti da una patologia incompatibile con la vita. Ad effettuarli sono stati lo staff di Endoscopia Respiratoria e Chirurgia Neonatale dell'AOU Meyer e lo staff di Cardiocirurgia della Fondazione Monasterio Ospedale Pa-squinucci di Massa. Si dà annuncio della notizia il 16 giugno del 2013. Il doppio intervento conferma come il Centro di Endoscopia Respiratoria Diagnostica Terapeutica del Meyer sia da tempo un punto di riferimento europeo e internazionale.

DH di Neuro-Oncologia e Malattie metaboliche.

È il 27 novembre del 2012 quando, alla presenza di Luigi Marroni, Assessore per il Diritto alla Salute della Regione Toscana e di Alberto Tesi, Rettore dell'Università di Firenze, si inaugurano i Day Hospital (DH) di Neuro-Oncologia per i bambini con tumori al sistema nervoso e quello di Malattie metaboliche per le terapie infusionali enzimatiche sostitutive. In particolare, si tratta di 4 posti letto dove opera il neonato Team multidisciplinare di Neuro-Oncologia (composto da neurologi, neurochirurghi, pediatri e team del trapianto) al fine di erogare il più appropriato percorso diagnostico terapeutico ai pazienti con queste patologie. I restanti 2 posti letto sono invece dedicati ai bambini con patologie metaboliche che necessitano di trattamenti da somministrare sotto monitoraggio clinico.

Scoperto al Meyer il gene che causa una forma di epilessia.

Il Team di Neurologia e del Dipartimento di Neuroscienze del Meyer svelano le cause genetiche di una forma di epilessia infantile su cui i neurologi di tutto il mondo indagavano da 15 anni. È il 4 novembre 2012 quando si dà notizia della scoperta della mutazione di un gene PRRT2. Si tratta di un tipo di epilessia 'a tempo' che inizia nei primi mesi di vita con manifestazioni convulsive ripetute e che cessa entro l'età scolare ma che non è inizialmente distinguibile da altri tipi di epilessia, che tendono invece a persistere per molti anni. La scoperta, che ha ricadute scientifiche e pratiche sensazionali, faciliterà la diagnosi precoce, la scelta del

tipo e della durata della terapia. In particolare, come spiega il professor Guerrini, Direttore del DAI Neuroscienze dell'AOU Meyer, diviene molto più facile, ora che la diagnosi può essere confermata con un test genetico, pianificare un trattamento farmacologico di breve durata e formulare una prognosi benigna. Della scoperta ne dà notizia «Neurology», autorevole rivista internazionale dell'American Academy of Neurology.

Al Meyer un Centro Jeffrey Modell.

Dal 1 ottobre 2012 il Centro di Immunologia Pediatrica del Meyer entra a far parte della rete dei Centri Jeffrey Modell, il network per la diagnosi, la cura e la ricerca delle immunodeficienze primitive (IDP) che raccoglie i Centri di eccellenza per l'Immunologia in tutto il mondo. L'accesso alla rete Jeffrey Modell è molto selettivo e limitato. In Italia appartiene a questa rete solo un centro di immunologia dell'adulto e quello dell'AOU Meyer è il primo Centro Pediatrico italiano. Il riconoscimento dell'Organizzazione internazionale consente alla struttura del Meyer di centrare un triplice obiettivo. Il Centro fiorentino non solo può sviluppare ulteriormente la cura e la gestione delle immunodeficienze primitive (IDP), ma forte dell'esperienza accumulata negli anni, che ha portato allo sviluppo del brevetto internazionale di cui è titolare, intende porsi come fulcro nazionale per lo screening neonatale delle immunodeficienze, fornendo consulenze alle strutture pediatriche che ne hanno necessità. Inoltre, questo riconoscimento consente al Centro di intensificare la ricerca per estendere il test precoce a uno spettro più ampio di immunodeficienze e di malattie rare. Il riconoscimento della Fondazione Jeffrey Modell (JMF) ha premiato la stretta collaborazione esistente tra l'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer e l'Università di Firenze, consentendo il raggiungimento di importanti risultati, frutto dell'integrazione tra ricerca scientifica e attività clinica.

Scoperto al Meyer e brevettato il test precoce diagnosi neonatale del difetto di adenosina deaminasi (Ada).

È veloce, poco costoso e si è rivelato il più efficace al mondo. È il test precoce che permette, a sole 48 ore di vita, di diagnosticare il difetto di adenosina-deaminasi (ADA), una delle più gravi immunodeficienze congenite. Il test, sviluppato da tre ricercatori dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer e dell'Università di Firenze, si è rilevato nel tempo unico nello scenario internazionale per l'elevata precisione di diagnosi. Il test, già diventato brevetto registrato in tutti i paesi del mondo, sta rivoluzionando a tal punto la diagnostica da essersi guadagnato diverse pubblicazioni su una delle più prestigiose riviste di Immunologia internazionali, il «Journal of Allergy and Clinical Immunology» a firma di

Chiara Azzari, Giancarlo la Marca e Massimo Resti. Venerdì 11 maggio 2012 i tre ricercatori ne danno annuncio nel corso del Congresso della SIP (Società Italiana di Pediatria) che si è svolto a Roma. A quella data il test diagnostico precoce nato per dare risposta immediata a questa malattia rara era uno screening già attivo. La Regione Toscana aveva infatti iniziato, come studio pilota, lo screening per difetto di ADA dal 2011.

LE NOSTRE STORIE

Roberta Rezoalli, Giulia Righi

Andrea, Giulia, Davide: sono solo alcuni dei nomi dei bambini dal difficile e grave quadro clinico, di cui il Meyer ha raccontato la storia, nel rispetto della privacy personale. La vicenda di questi piccoli pazienti ha permesso di far comprendere al grande pubblico l'elevato tasso di complessità dei casi in cura al Meyer e i risultati spesso positivi dei più innovativi approcci chirurgici o terapeutici. Casi il cui numero, ogni anno, cresce sempre di più.

Davide è un adolescente arrivato al Meyer in condizioni gravissime con un volo del 118. Il diciassettenne non sapeva di essere affetto da una malattia rara. Una sindrome, quella di Peutz-Jeghers, rara quanto pericolosa. La patologia, causata da una mutazione genetica, causa la produzione di polipi nello stomaco del ragazzo. Come a volte accade, anche gli esami che fa di routine svelano solo piccoli indizi della malattia, ma non il quadro completo. Grazie alla esperienza accumulata in anni di lavoro e alla capacità diagnostica dovuta all'approccio multidisciplinare, il team di Chirurgia pediatrica del professor Antonio Messineo è riuscito non solo a salvare Davide ma a dargli una buona qualità di vita. Ora il giovane conduce un'esistenza come quella dei suoi coetanei. «Adesso mio figlio si nutre per bocca e può finalmente fare i bagni al mare», commenta la mamma. Il problema che ha attaccato Davide ha il nome fatto di lettere e cifre: il gene STK11. È una sindrome extra-familiare che al 70% si trasmette dai genitori e al 30% a causa di una mutazione. Nel caso del diciassettenne è dovuta alla seconda ipotesi. «Ora posso dire che mio figlio è nato due volte: la seconda è stato il 29 giugno del 2012, con quell'operazione fatta in extremis – continua la mamma – con lui in choc settico e con il rischio che andasse in blocco multiorgano».

Giulia è arrivata in coma al Meyer nel dicembre 2013 colpita da un'emiparesi alla parte sinistra del corpo e un'emorragia del cervelletto. Poco dopo, la diagnosi: cavernoma cerebrale, grave malformazione vascolare dal tronco dell'encefalo che se non operata subito provoca danni permanenti al cervello. La malformazione non era affiorante all'esterno del tronco e dunque non era raggiungibile con l'approccio chirurgico stan-

dard. Per la prima volta in Italia il team di Neurochirurgia guidato dal dottor Lorenzo Genitori ha proceduto con un intervento mai eseguito prima nel nostro paese, almeno in età pediatrica. L'area sede della malformazione cavernomatosa, la regione pontina del tronco dell'encefalo, è stata raggiunta attraverso un approccio endoscopico trans naso sfenoidale e transclivale con un primo intervento. Questo ha permesso di raggiungere la sede della malformazione, che si era lesionata sanguinando e provocando danni neurologici, e di 'svuotarla' del sangue. Fatto questo, è stato eseguito un secondo intervento, con il medesimo approccio e utilizzando una moderna tecnologia HD, grazie al quale si è potuto procedere alla rimozione della malformazione, recuperando completamente tutti i deficit che aveva causato, come dimostra anche la risonanza post-operatoria. L'intervento è stato eseguito a doppio team, in collaborazione con la Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Università La Sapienza di Roma.

Andrea è un bambino nato bello come il sole e in apparenza sano. In realtà il piccolo è affetto da una rara patologia metabolica che, se scoperta alla nascita, evita gravi conseguenze a chi ne è affetto. Andrea è uno di quei bambini la cui rara malattia è stata scoperta grazie al test neonatale precoce realizzato con la Spettrometria di Massa. Grazie alla goccia di sangue prelevata dal suo tallone il team del Meyer ha scoperto che il bambino aveva una malattia metabolica dal nome lunghissimo 'metilmalonico aciduria con omocistinuria'. Il piccolo è stato subito sottoposto a una terapia specifica e nei giorni successivi gli è stata prescritta una dieta ad hoc. «Le dietiste del Meyer ci hanno insegnato a fare le pappe vegetali, i frullati, le minestrine prive di proteine. Andrea deve alimentarsi con cibi aproteici – spiegano i genitori –. Da allora Andrea cresce bene».

PARTE II
ATTIVITÀ SANITARIA

CRUSCOTTO INFORMATIVO ED ANALISI DELLE ATTIVITÀ EROGATE NEL BIENNIO 2012-2013

Luigi Sirianni

Il cruscotto riportato di seguito (tabella 1) illustra i principali indicatori di attività dell'Ospedale e la loro evoluzione nel corso dell'ultimo quadriennio.

Tabella 1. Cruscotto Informativo (quadriennio 2013-2010)

RICOVERI ORDINARI	anno 2013	anno 2012	anno 2011	anno 2010	diff% quadriennio
numero dimessi	8.875	9.035	8.937	9.060	-2,1
degenza media	5,7	5,6	5,6	5,7	-0,5
peso medio*	1,44	1,44	1,43	1,42	1,4
% ricoveri chirurgici sul totale	42,2	44,0	44,8	44,3	-4,7
degenza media ricoveri di tipo chirurgico	6,3	6,2	5,9	5,8	8,6
peso medio ricoveri di tipo chirurgico*	1,96	1,93	1,89	1,87	4,8
% ricoveri chirurgici con peso relativo >2,5	29,2	27,2	26,3	27,1	7,8
% ricoveri medici sul totale	57,8	56,0	55,2	55,7	3,8
degenza media ricoveri di tipo medico	5,2	5,2	5,3	5,6	-7,1
peso medio ricoveri di tipo medico*	1,06	1,06	1,06	1,07	-0,9
% ricoveri totali con peso relativo >2,5	15,0	14,4	14,1	14,3	4,9
% attrazione extraregionale	24,1	23,9	24,8	22,2	8,6

RICOVERI DIURNI	anno 2013	anno 2012	anno 2011	anno 2010	diff% quadriennio
casi day surgery	2.361	2.289	2.229	1.760	34,1
casi day hospital	21.340	20.384	20.765	18.678	14,3
accessi day hospital	32.703	31.949	32.147	32.952	-0,8
% casi DH diagnostico/ follow-up	57,8	58,4	66,6	79,1	-26,9

ALTRE ATTIVITÀ	anno 2013	anno 2012	anno 2011	anno 2010	diff% quadriennio
accessi di Pronto Soccorso	42.722	42.955	46.058	44.315	-3,6
osservazione breve	9.280	8.907	9.349	8.804	5,4
prestazioni ambulatoriali	713.455	731.311	769.118	699.553	2,0
interventi di sala operatoria	7.713	8.008	8.081	7.685	0,4

* Pesi Relativi DRG versione 24a – Regione Toscana

In pratica si è realizzata una stabilizzazione dei volumi erogati in regime di ricovero ordinario, con un crescente aumento della complessità della casistica trattata, testimoniato sia dall'incremento del peso medio complessivo (+1.4%) che della quota di ricoveri caratterizzati da un peso relativo DRG-specifico ≥ 2.5 (+4.9%).

La flessione della quota di ricoveri ordinari di tipo chirurgico, il forte incremento del loro peso medio (+4,8%) e la consistente crescita dell'attività erogata in regime di day surgery (+34,1%), testimoniano invece un notevole miglioramento dell'appropriatezza organizzativa di tali ricoveri, con spostamento della casistica meno complessa in regime diurno.

Complessivamente, la casistica chirurgica, ordinaria e diurna, nell'ultimo quadriennio è aumentata del 5.8%.

Continua a crescere anche l'attrazione extraregionale. Quella complessiva, relativa sia ai ricoveri ordinari che ai ricoveri diurni, ha fatto osservare un incremento, a partire dal 2010, del 16% circa, mentre quella relativa ai soli ricoveri ordinari è aumentata di circa il 9%.

Relativamente ai ricoveri diurni, oltre al già citato aumento dei casi di day surgery, si osserva un incremento dei casi di day hospital medico (anche se gli accessi restano pressoché costanti) con contestuale riduzione della quota dei casi potenzialmente inappropriati, caratterizzati da prestazioni diagnostiche (il decremento, iniziato nel 2010, ha raggiunto un valore del 27% circa).

Alla riduzione degli accessi in Pronto Soccorso si associa un incremento dell'attività dell'osservazione breve; mentre le attività ambulatoriali e gli interventi di sala operatoria presentano lievi incrementi se si considera il quadriennio.

Relativamente ai ricoveri ordinari, la tabella 2 illustra la distribuzione della casistica trattata nel 2013 per Major Diagnostic Categories (MDC) ed il confronto con gli anni precedenti.

Tabella 2. Distribuzione dei ricoveri ordinari per MDC

Major Diagnostic Categories	casi 2013	rango 2013	rango 2012	rango 2011	rango 2010
01-Malattie e disturbi sistema nervoso	1.509	1	1	1	1
08-Malattie e disturbi apparato osteomuscolare e tessuto connettivo	1.188	2	2	2	2
06-Malattie e disturbi apparato digerente	979	3	3	3	3
04-Malattie e disturbi apparato respiratorio	840	4	4	4	4
17-Malattie e disturbi mieloproliferativi e neoplasie scarsamente differenziate	580	5	6	5	6
12-Malattie e disturbi apparato riproduttivo maschile	499	6	5	6	5
19-Malattie e disturbi mentali	364	7	9	10	12
23-Fattori influenzanti lo stato di salute ed il ricorso ai servizi sanitari	338	8	13	13	15
18-Malattie infettive e parassitarie	335	9	10	12	13
03-Malattie e disturbi orecchio, naso e gola	329	10	7	7	9
16-Malattie e disturbi sangue ed organi ematopoietici e sistema immunitario	327	11	11	11	11
11-Malattie e disturbi rene e vie urinarie	313	12	8	8	7
10-Malattie e disturbi endocrini, metabolici e nutrizionali	276	13	12	9	8
02-Malattie e disturbi occhio	173	14	14	14	10
15-Malattie e disturbi periodo perinatale	168	15	17	17	16
09-Malattie e disturbi pelle, tessuto sottocutaneo e mammella	163	16	16	15	14
05-Malattie e disturbi sistema cardiocircolatorio	143	17	15	16	17
21-Traumatismi, avvelenamenti ed effetti tossici dei farmaci	139	18	18	18	18
22-Ustioni	62	19	19	19	19
07-Malattie e disturbi epatobiliari e pancreas	60	20	20	20	20
13-Malattie e disturbi apparato riproduttivo femminile	32	21	22	23	21
Altre MDC	58				

Restano invariate le posizioni delle prime 4 MDC, mentre si assiste ad un avanzamento di rango per la MDC 17 (Malattie e disturbi mieloproliferativi e neoplasie scarsamente differenziate), la MDC 19 (Malattie e disturbi mentali), la MDC 23 (Fattori influenzanti lo stato di salute ed il ricorso ai servizi sanitari) e la MDC 18 (Malattie infettive e parassitarie). Tra quelle più rappresentate, in termini di volumi, subiscono degli arretramenti di posizione, invece, la MDC 12 (Malattie e disturbi dell'apparato riproduttivo maschile), la MDC 03 (Malattie e disturbi di orecchio, naso e gola), la MDC 10 (Malattie e disturbi endocrini, metabolici e nutrizionali) e la MDC 11 (Malattie e disturbi rene e vie urinarie).

La distribuzione per DRG della casistica erogata in regime ordinario (tabella 3) illustra in maniera più specifica l'evoluzione che la casistica trattata dal Meyer ha subito nell'ultimo quadriennio e riesce a spiegare meglio alcuni dei movimenti già evidenziati dalla tabella 2.

Tabella 3. Distribuzione dei ricoveri ordinari per DRG (primi 20 DRG)

DRG	casi	% cumulo		rango	rango	rango	rango
	2013	%	cumul	2013	2012	2011	2010
003-Craniotomia, età < 18 anni	402	4,5	4,5	1	1	2	2
410-Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	329	3,7	8,2	2	2	1	1
341-Interventi sul pene	235	2,6	10,9	3	6	4	4
035-Altre malattie del sistema nervoso senza CC	233	2,6	13,5	4	3	3	3
026-Convulsioni e cefalea, età < 18 anni	215	2,4	15,9	5	8	7	7
220-Interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età < 18 anni	189	2,1	18,1	6	10	13	13
340-Interventi sul testicolo non per neoplasie maligne, età < 18 anni	187	2,1	20,2	7	4	5	6
429-Disturbi organici e ritardo mentale	186	2,1	22,3	8	7	8	12
467-Altri fattori che influenzano lo stato di salute	163	1,8	24,1	9	11	16	14
234-Altri interventi su sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo senza CC	158	1,8	25,9	10	9	9	9
422-Malattie di origine virale e febbre di origine sconosciuta, età < 18 anni	137	1,5	27,4	11	15	19	23
012-Malattie degenerative del sistema nervoso	135	1,5	28,9	12	12	10	17

DRG	casi 2013	% %	% cumul	rango 2013	rango 2012	rango 2011	rango 2010
184-Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'ap- parato digerente, età < 18 anni	133	1,5	30,4	13	14	18	11
224-Interventi su spalla, gomito o avambraccio eccetto interventi maggiori su articolazioni senza CC	133	1,5	31,9	14	13	21	21
091-Polmonite semplice e pleurite, età < 18 anni	130	1,5	33,4	15	20	17	5
100-Segni e sintomi respiratori senza CC	128	1,4	34,9	16	38	36	31
574-Diagnosi ematologiche/ immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	127	1,4	36,3	17	18	15	15
060-Tonsillectomia e/o adenoidectomia, età < 18 anni	124	1,4	37,7	18	5	6	30
163-Interventi per ernia, età < 18 anni	124	1,4	39,1	19	17	12	8
167-Appendicectomia con diagnosi principale non complicata senza CC	119	1,3	40,4	20	35	31	35

Innanzitutto, nel biennio 2012-2013, il primo DRG erogato è diventato quello della Craniotomia, età <18 anni, che ha scalzato dalla prima posizione il DRG 410 (Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta).

Hanno subito incrementi di rango e volumi il DRG 341 (Interventi sul pene), il DRG 220 (Interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età < 18 anni), il DRG 26 (Convulsioni e cefalea, età < 18 anni). Importanti riduzioni di rango e di casi si sono invece verificate relativamente ad alcuni DRG che hanno trovato collocazione nel più appropriato regime diurno: il DRG 340 (Interventi sul testicolo non per neoplasie maligne, età < 18 anni) e il DRG 60 (Tonsillectomia e/o adenoidectomia, età < 18 anni).

Come accennato in precedenza, sono aumentati i DRG ad elevata complessità (con peso relativo ≥ 2.5); in particolare, si è realizzato un incremento dei DRG a più elevata complessità (con peso relativo ≥ 3.0) che si attestano su valori di poco superiori al 13% (nel 2013 rispetto al 2012 si è realizzato un loro incremento pari al 2.4%).

La tabella 4 mostra la distribuzione dei primi 20 DRG con peso ≥ 3.0 (che spengono il 95% di questa particolare quota di casistica).

Tabella 4. Distribuzione dei primi 20 DRG ad elevata complessità (peso relativo ≥ 3.0) nel 2013 e rango 2012.

Rango DRG		tipo DRG	peso*	casi 2013	rango 2012
1	003-Craniotomia, età < 18 anni	C	4,06	402	1
2	075-Interventi maggiori sul torace	C	3,61	87	3
3	304-Interventi su rene e uretere, non per neoplasia con CC	C	3,15	87	2
4	406-Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con interventi maggiori con CC	C	4,87	72	6
5	532-Interventi sul midollo spinale senza CC	C	3,09	61	5
6	386-Neonati gravemente immaturi o con sindrome da distress respiratorio	M	5,31	52	7
7	569-Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC con diagnosi gastrointestinale maggiore	C	4,1	49	11
8	570-Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore	C	4,1	37	4
9	076-Altri interventi sull'apparato respiratorio con CC	C	3,33	37	8
10	566-Diagnosi relative all'apparato respiratorio con respirazione assistita < 96 ore	M	3,11	37	9
11	578-Malattie infettive e parassitarie con intervento chirurgico	C	3,26	30	14
12	565-Diagnosi relative all'apparato respiratorio con respirazione assistita \geq 96 ore	M	3,11	26	12
13	387-Prematurità con affezioni maggiori	M	3,03	26	16
14	507-Ustioni estese a tutto spessore con innesto di cute o lesione da inalazione senza CC o trauma significativo	C	3,4	23	13
15	481-Trapianto di midollo osseo	C	20,72	19	10
16	146-Resezione rettale con CC	C	3,9	14	15
17	007-Interventi su nervi periferici e cranici e altri interventi su sistema nervoso con CC	C	3,43	14	30
18	170-Altri interventi sull'apparato digerente con CC	C	3,35	13	24
19	541-Ossigenazione extracorporea a membrane o tracheostomia con ventilazione meccanica \geq 96 ore o diagnosi principale non relativa a faccia, bocca e collo con intervento chirurgico maggiore	C	13,22	9	19
20	442-Altri interventi chirurgici per traumatismo con CC	C	3,24	9	21

* il peso (tab. DRG Regione Toscana) attribuito al DRG 481 (caratterizzato da differenti pesi relativi in base al tipo di trapianto effettuato) rappresenta la media dei pesi dei ricoveri effettuati

Una particolare modalità per descrivere la casistica di ricovero ordinario trattata nel 2013 dal Meyer, che tiene conto contemporaneamente dei volumi e della complessità dei casi trattati, è descritta nella tabella 5; in essa sono elencati i primi 20 DRG sulla base all'indicatore di sintesi rappresentato dai volumi 'pesati' (o casistica 'pesata'), che sono il risultato del prodotto dei casi trattati per il peso relativo DRG-specifico.

Tabella 5. Distribuzione dei primi 20 DRG del 2013 in base ai volumi 'pesati'

DRG	valore casistica pesata
003-Craniotomia, età < 18 anni	1.630,28
481-Trapianto di midollo osseo	393,65
406-Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con interventi maggiori con CC	350,29
075-Interventi maggiori sul torace	313,79
386-Neonati gravemente immaturi o con sindrome da distress respiratorio	276,11
304-Interventi su rene e uretere, non per neoplasia con CC	274,32
341-Interventi sul pene	270,28
410-Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	263,18
492-Chemioterapia associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta o con uso di alte dosi di agenti chemioterapici	257,10
035-Altre malattie del sistema nervoso senza CC	235,82
220-Interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età < 18 anni	209,44
569-Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC con diagnosi gastrointestinale maggiore	201,12
012-Malattie degenerative del sistema nervoso	196,93
532-Interventi sul midollo spinale senza CC	188,49
429-Disturbi organici e ritardo mentale	179,21
234-Altri interventi su sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo senza CC	170,07
026-Convulsioni e cefalea, età < 18 anni	161,03
570-Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore	151,86
423-Altre diagnosi relative a malattie infettive e parassitarie	137,77
149-Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC	133,86

Estendendo questa modalità di calcolo a tutta la casistica trattata dall'ospedale (ricoveri ordinari e diurni) e considerando l'ultimo triennio, si

possono individuare le attività assistenziali che, nel periodo considerato, hanno maggiormente caratterizzato il nostro Ospedale in termini di specificità.

- Neurochirurgia
- Neurologia
- Onco-ematologia
- Nefro-urologia
- Malattie Metaboliche e Rare
- Immuno-allergologia
- Neonatologia e Diagnostica Feto-Neonatale
- Reumatologia

L'attività di ricovero diurno effettuata nell'anno 2103 è riassunta nelle tabelle 6-7, dove sono riportate, rispettivamente per la day surgery ed il day hospital medico, le distribuzioni di frequenza dei primi 20 DRG erogati.

Tabella 6. Distribuzione dei casi di day surgery. Primi 20 DRG, anno 2013 e rango 2012

Rango	DRG	casi 2013	%	% cumul	rango 2012
1	340-Interventi sul testicolo non per neoplasie maligne, età < 18 anni	326	13,8	13,8	1
2	041-Interventi sulle strutture extraoculari eccetto l'orbita, età < 18 anni	276	11,7	25,5	2
3	163-Interventi per ernia, età < 18 anni	254	10,8	36,3	4
4	343-Circoncisione, età < 18 anni	243	10,3	46,5	5
5	060-Tonsillectomia e/o adenoidectomia, età < 18 anni	201	8,5	55,1	3
6	169-Interventi sulla bocca senza CC	129	5,5	60,5	6
7	341-Interventi sul pene	125	5,3	65,8	8
8	076-Altri interventi sull'apparato respiratorio con CC	124	5,3	71,1	14
9	075-Interventi maggiori sul torace	82	3,5	74,5	10
10	461-Intervento con diagnosi di altro contatto con i servizi sanitari	64	2,7	77,3	49
11	042-Interventi sulle strutture intraoculari eccetto retina, iride e cristallino	60	2,5	79,8	12
12	270-Altri interventi su pelle, tessuto sottocutaneo e mammella senza CC	51	2,2	82,0	11
13	266-Trapianti di pelle e/o sbrigliamenti eccetto per ulcere della pelle/cellulite senza CC	48	2,0	84,0	9

14	227-Interventi sui tessuti molli senza CC	38	1,6	85,6	13
15	062-Miringotomia con inserzione di tubo, età < 18 anni	35	1,5	87,1	15
16	077-Altri interventi sull'apparato respiratorio senza CC	29	1,2	88,3	7
17	335-Interventi maggiori sulla pelvi maschile senza CC	27	1,1	89,5	16
18	229-Interventi su mano o polso eccetto interventi maggiori sulle articolazioni, senza CC	23	1,0	90,4	18
19	308-Interventi minori sulla vescica con CC	20	0,8	91,3	19
20	407-Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con interventi maggiori senza CC	20	0,8	92,1	51

Tabella 7. Distribuzione dei casi di day hospital. Primi 20 DRG, anno 2013 e rango 2012

Rango	DRG	casi	%	% cumul	rango 2012
1	048-Altre malattie dell'occhio, età < 18 anni	1.999	9,4	9,4	1
2	423-Altre diagnosi relative a malattie infettive e parassitarie	1.188	5,6	14,9	5
3	301-Malattie endocrine senza CC	1.180	5,5	20,5	3
4	467-Altri fattori che influenzano lo stato di salute	1.172	5,5	26,0	2
5	256-Altre diagnosi del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	1.013	4,7	30,7	4
6	295-Diabete, età < 36 anni	972	4,6	35,3	6
7	299-Difetti congeniti del metabolismo	962	4,5	39,8	8
8	333-Altre diagnosi relative a rene e vie urinarie, età < 18 anni	871	4,1	43,8	7
9	298-Disturbi della nutrizione e miscelanea di disturbi del metabolismo, età < 18 anni	860	4,0	47,9	9
10	429-Disturbi organici e ritardo mentale	677	3,2	51,0	11
11	035-Altre malattie del sistema nervoso senza CC	669	3,1	54,2	12
12	184-Esofagite, gastroenterite e miscelanea di malattie dell'apparato digerente, età < 18 anni	606	2,8	57,0	10
13	284-Malattie minori della pelle senza CC	545	2,6	59,6	14
14	026-Convulsioni e cefalea, età < 18 anni	536	2,5	62,1	13

Rango	DRG	casi	%	% cumul	rango 2012
15	410-Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	507	2,4	64,5	15
16	179-Malattie infiammatorie dell'intestino	491	2,3	66,8	19
17	399-Disturbi sistema reticoloendoteliale e immunitario senza CC	439	2,1	68,8	18
18	451-Avvelenamenti ed effetti tossici dei farmaci, età < 18 anni	436	2,0	70,9	16
19	241-Malattie del tessuto connettivo senza CC	400	1,9	72,7	17
20	422-Malattie di origine virale e febbre di origine sconosciuta, età < 18 anni	294	1,4	74,1	21

Per quel che riguarda l'attività di day surgery, rispetto al 2012, i principali incrementi, sia numeri che percentuali, hanno riguardato il DRG 461-Intervento con diagnosi di altro contatto con i servizi sanitari (98.4%), il DRG 163-Interventi per ernia, età < 18 anni (+22.1%) e il DRG 343-Circoncisione, età < 18 anni (+16.8%) e sono stati realizzati in virtù del trasferimento in tale setting assistenziale di importanti quote di casistica dal regime ordinario.

Rispetto al 2010, gli incrementi in regime diurno di alcuni DRG chirurgici sono particolarmente importanti: oltre ai già citati DRG 163-Interventi per ernia, età < 18 anni (+39.6%) e DRG 343-Circoncisione, età < 18 anni (+38.1%), abbiamo il DRG 041-Interventi sulle strutture extraoculari eccetto l'orbita, età < 18 anni che è più che raddoppiato (+104%), il DRG 341-Interventi sul pene (+83.8%), il DRG 169-Interventi sulla bocca senza CC (46.6%) e il DRG 340-Interventi sul testicolo non per neoplasie maligne, età < 18 anni (+20.7%).

Per quel che riguarda, invece, i DRG medici, l'attività erogata in regime diurno è particolarmente cresciuta nel quadriennio per i seguenti:

- 048-Altre malattie dell'occhio, età < 18 anni (+ 61,7 %);
- 256-Altre diagnosi del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo (+47,9%);
- 299-Difetti congeniti del metabolismo (+34,4%);
- 295-Diabete, età < 36 anni (+26,1%);
- 298-Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età < 18 anni (+18.0%);
- 467-Altri fattori che influenzano lo stato di salute (+5,8 %).

Come già ricordato in precedenza, l'attrazione extraregionale di pazienti è cresciuta nel corso del quadriennio (+8.6% per quel che riguarda i ricoveri ordinari e +22.7% per quanto concerne i ricoveri diurni).

Le tabelle 8-9 mostrano, per i due regimi di ricovero, l'evoluzione della mobilità attiva nel corso degli ultimi 7 anni.

Tabella 8. Attrazione extraregionale. Ricoveri ordinari

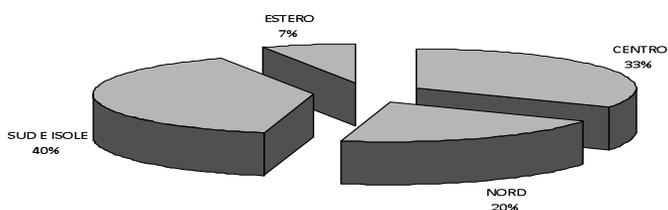
anni	n. ricoveri pz da fuori regione	% attrazione	suddivisione % attrazione per tipo DRG	
			C	M
2013	2.134	24,1	C	39,1
			M	60,9
2012	2.159	23,9	C	41,0
			M	59,0
2011	2.219	24,8	C	38,5
			M	61,5
2010	2.015	22,2	C	42,4
			M	57,6
2009	1.723	21,7	C	40,3
			M	59,7
2008	1.379	21,8	C	38,9
			M	61,1
2007	1.318	18,0	C	36,1
			M	63,9

Tabella 9. Attrazione extraregionale. Ricoveri diurni

anni	n. ricoveri pz da fuori regione	% attrazione	quota chirurgici	quota medici
2013	4.412	18,6	6,5	93,5
2012	3.953	17,4	5,4	94,6
2011	3.706	16,1	3,4	96,6
2010	3.100	15,2	3,8	96,2
2009	1.898	13,1	7,7	92,3
2008	1.702	13,4	9,0	91,0
2007	1.438	12,6	7,6	92,4

La distribuzione geografica dei pazienti fuori regione, relativamente ai ricoveri ordinari, mostra una provenienza prevalente dalle regioni del centro-nord Italia (53%), mentre la quota di pazienti stranieri si attesta intorno al 7%. Di particolare rilevanza è l'incremento della quota di pazienti proveniente da regioni del Nord (20%).

Grafico 1. Distribuzione per area geografica dei pazienti fuori regione. Ricoveri ordinari (anno 2013)



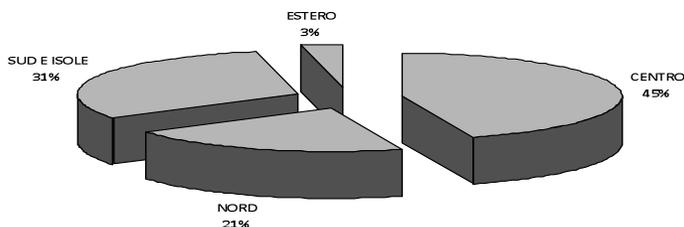
La tabella 10, relativamente ai soli dimessi in mobilità attiva, mostra il dettaglio della provenienza dei pazienti in base alla regione di residenza.

Tabella 10. Attrazione extraregionale 2013. Ricoveri ordinari (dettaglio provenienza dei pazienti)

regione	% attrazione	regione	% attrazione
Sicilia	13,0	Sardegna	4,1
Umbria	10,3	Liguria	4,0
Emilia-Romagna	9,2	Veneto	2,9
Campania	7,8	Abruzzo	2,8
Estero	7,0	Friuli V.G.	0,9
Calabria	6,7	Basilicata	0,8
Lombardia	6,7	Prov. Aut. Trento	0,5
Puglia	6,6	Molise	0,4
Marche	6,1	Prov. Aut. Bolzano	0,4
Lazio	4,8	Valle d'Aosta	0,1
Piemonte	4,8		

Anche per quel che riguarda i ricoveri diurni, la quota principale di pazienti extraregione proviene dal Centro-Nord (66%).

Grafico 2. Distribuzione per area geografica dei pazienti fuori regione. Ricoveri diurni (anno 2013)



Il dettaglio della provenienza dei pazienti in base alla regione di residenza, per quel che riguarda i ricoveri diurni, è descritto nella tabella 11.

Tabella 11. Attrazione extraregionale 2013. Ricoveri diurni (dettaglio provenienza dei pazienti)

regione	% attrazione	regione	% attrazione
Umbria	14,46	Veneto	3,42
Emilia-Romagna	13,56	Abruzzo	3,22
Campania	9,18	Estero	2,92
Lazio	7,55	Sardegna	2,74
Lombardia	7,37	Friuli V.G.	1,11
Sicilia	6,55	Molise	0,84
Marche	6,23	Basilicata	0,77
Calabria	6,01	Prov. Aut. Trento	0,23
Liguria	5,10	Valle d'Aosta	0,18
Puglia	4,90	Prov. Aut. Bolzano	0,05
Piemonte	3,60		

Relativamente ai ricoveri ordinari in mobilità attiva, la tabella 12 mostra la distribuzione dei primi 20 DRG erogati nel 2013.

Tabella 12. Attrazione extraregionale 2013. Ricoveri ordinari – Primi 20 DRG

DRG	tipo	peso	dimessi	%	% cumul
003-Craniotomia, età < 18 anni	C	4,06	222	10,4	10,4
410-Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	M	0,80	185	8,7	19,1
035-Altre malattie del sistema nervoso senza CC	M	1,01	116	5,4	24,5
429-Disturbi organici e ritardo mentale	M	0,96	103	4,8	29,3
026-Convulsioni e cefalea, età < 18 anni	M	0,75	76	3,6	32,9
012-Malattie degenerative del sistema nervoso	M	1,46	64	3,0	35,9
034-Altre malattie del sistema nervoso con CC	M	1,37	56	2,6	38,5

DRG	tipo	peso	dimessi	%	% cumul
075-Interventi maggiori sul torace	C	3,61	46	2,2	40,7
467-Altri fattori che influenzano lo stato di salute	M	0,59	44	2,1	42,7
574-Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie	M	0,97	44	2,1	44,8
009-Malattie e traumatismi del midollo spinale	M	1,41	40	1,9	46,7
532-Interventi sul midollo spinale senza CC	C	3,09	37	1,7	48,4
077-Altri interventi sull'apparato respiratorio senza CC	C	1,18	34	1,6	50,0
299-Difetti congeniti del metabolismo	M	0,99	31	1,5	51,4
087-Edema polmonare e insufficienza respiratoria	M	1,15	30	1,4	52,8
406-Alterazioni mieloproliferative o neoplasie poco differenziate con interventi maggiori con CC	M	4,87	28	1,3	54,1
011-Neoplasie del sistema nervoso senza CC	M	1,16	27	1,3	55,4
341-Interventi sul pene	C	1,15	26	1,2	56,6
076-Altri interventi sull'apparato respiratorio con CC	C	3,33	22	1,0	57,7
234-Altri interventi su sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo senza CC	C	1,08	22	1,0	58,7

La Craniotomia, età <18 anni è tornato ad essere il primo DRG erogato in regime ordinario per i pazienti fuori Regione, facendo arretrare al secondo posto il DRG 410 (Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta), mentre importanti incrementi di attività hanno riguardato il DRG 026-Convulsioni e cefalea, età < 18 anni, il DRG 009-Malattie e traumatismi del midollo spinale ed il DRG 532-Interventi sul midollo spinale senza CC.

La complessità della casistica di ricovero ordinario dei pazienti fuori Regione si conferma sempre molto elevata (peso medio = 1.71) ed al di sopra del valore medio di complessità riferito all'intera casistica dell'ospedale.

Per quel che concerne i ricoveri diurni, la tabella 13 illustra i primi 10 DRG erogati per pazienti fuori Regione nel 2013 in regime di day hospital chirurgico e medico.

Tabella 13. Attrazione extraregionale 2013. Ricoveri diurni, chirurgici e medici – Primi 10 DRG

DRG – day surgery	casi	%	DRG – day hospital	casi	%
076-Altri interventi sull'apparato respiratorio con CC	65	22,6	048-Altre malattie dell'occhio, età < 18 anni	962	23,3
075-Interventi maggiori sul torace	57	19,8	299-Difetti congeniti del metabolismo	211	5,1
041-Interventi sulle strutture extraoculari eccetto l'orbita, età < 18 anni	44	15,3	410-Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	201	4,9
461-Intervento con diagnosi di altro contatto con i servizi sanitari	31	10,8	423-Altre diagnosi relative a malattie infettive e parassitarie	187	4,5
077-Altri interventi sull'apparato respiratorio senza CC	27	9,4	566-Diagnosi relative all'apparato respiratorio con respirazione assistita < 96 ore	144	3,5
060-Tonsillectomia e/o adenoidectomia, età < 18 anni	10	3,5	429-Disturbi organici e ritardo mentale	141	3,4
340-Interventi sul testicolo non per neoplasie maligne, età < 18 anni	10	3,5	284-Malattie minori della pelle senza CC	138	3,3
169-Interventi sulla bocca senza CC	8	2,8	295-Diabete, età < 36 anni	133	3,2
042-Interventi sulle strutture intraoculari eccetto retina, iride e cristallino	7	2,4	467-Altri fattori che influenzano lo stato di salute	122	3,0
163-Interventi per ernia, età < 18 anni	7	2,4	035-Altre malattie del sistema nervoso senza CC	114	2,8
	266	92,4		2.353	57,1

Per quel che riguarda i residenti in Toscana, la tabella 14 mostra la distribuzione per Area Vasta di provenienza dei pazienti relativa al 2013. Rispetto agli anni precedenti è leggermente aumentata la quota di pazienti provenienti dall'Area Vasta Centro.

Tabella 14. Distribuzione dei pazienti toscani per Area Vasta di provenienza (anno 2013)

anno 2013	ordinari		diurni	
	dimessi	%	casi	%
AV Centro	4.619	68,5	12.319	63,9
AV Nord-Ovest	1.278	19,0	3.934	20,4
AV Sud-Est	843	12,5	3.036	15,7
	6.740		19.289	

La tabella 15 mostra la distribuzione di frequenza dei primi 20 DRG erogati nel 2013 in regime di ricovero ordinario per i pazienti toscani.

Tabella 15. Pazienti toscani. Ricoveri ordinari 2013 – Primi 20 DRG

rango DRG		casi	%	% cumul
1	341-Interventi sul pene	209	3,10	3,1
2	003-Craniotomia, età < 18 anni	180	2,67	5,8
3	220-Interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età < 18 anni	170	2,52	8,3
4	340-Interventi sul testicolo non per neoplasie maligne, età < 18 anni	167	2,48	10,8
5	410-Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta	144	2,14	12,9
6	026-Convulsioni e cefalea, età < 18 anni	139	2,06	15,0
7	234-Altri interventi su sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo senza CC	136	2,02	17,0
8	184-Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente, età < 18 anni	129	1,91	18,9
9	091-Polmonite semplice e pleurite, età < 18 anni	127	1,88	20,8
10	422-Malattie di origine virale e febbre di origine sconosciuta, età < 18 anni	124	1,84	22,6
11	224-Interventi su spalla, gomito o avambraccio eccetto interventi maggiori su articolazioni senza CC	123	1,82	24,5
12	467-Altri fattori che influenzano lo stato di salute	119	1,77	26,2
13	035-Altre malattie del sistema nervoso senza CC	117	1,74	28,0
14	100-Segni e sintomi respiratori senza CC	115	1,71	29,7
15	167-Appendicectomia con diagnosi principale non complicata senza CC	115	1,71	31,4
16	163-Interventi per ernia, età < 18 anni	112	1,66	33,0
17	060-Tonsillectomia e/o adenoidectomia, età < 18 anni	109	1,62	34,6
18	423-Altre diagnosi relative a malattie infettive e parassitarie	108	1,60	36,2
19	252-Fratture, distorsioni, stiramenti e lussazioni di avambraccio, mano e piede, età < 18 anni	100	1,48	37,7
20	099-Segni e sintomi respiratori con CC	99	1,47	39,2

Nel corso degli ultimi 4 anni i più significativi cambiamenti di rango hanno riguardato:

- il DRG 003 (Craniotomia, età < 18 anni), il DRG 220 (Interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età < 18 anni)

ed il DRG 167 (Appendicectomia con diagnosi principale non complicata senza CC), che hanno subito importanti variazioni in senso incrementale;

- il DRG 410 (Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta), il DRG 091 (Polmonite semplice e pleurite, età < 18 anni), il DRG 163 (Interventi per ernia, età < 18 anni) ed il DRG 060 (Tonsillectomia e/o adenoidectomia, età < 18 anni), caratterizzati invece da un movimento di senso opposto rispetto al gruppo di DRG ricordati precedentemente; tali decrementi si sono realizzati in funzione della maggior appropriatezza del setting assistenziale scelto per trattare la casistica che raggruppano.

A questi movimenti di casistica è principalmente legato l'incremento (+2.5%) della complessità dei ricoveri relativa ai pazienti toscani, realizzati nell'ultimo quadriennio.

Dal punto di vista demografico, nel corso degli anni non si è assistito a significative variazioni della composizione della popolazione trattata, come si evince dalle tabelle 16 e 17 che mostrano le distribuzioni per sesso ed età dei ricoveri ordinari e diurni.

Tabella 16. Distribuzione percentuale per sesso dell'attività di ricovero ordinario e diurno

anni	ricoveri ordinari		ricoveri diurni	
	M	F	M	F
2010	60,8	39,2	55,7	44,3
2011	60,1	39,9	56,0	44,0
2012	60,8	39,2	56,0	44,0
2013	60,1	39,9	55,9	44,1

Tabella 17. Distribuzione percentuale per fasce di età dell'attività di ricovero ordinario e diurno

fasce di età	ricoveri ordinari				ricoveri diurni			
	anno 2013	anno 2012	anno 2011	anno 2010	anno 2013	anno 2012	anno 2011	anno 2010
< 1 anno	19,3	19,4	19,0	20,8	7,0	8,0	7,7	9,2
1-4 anni	29,3	29,7	29,2	30,3	24,0	24,9	25,8	25,4
5-14 anni	42,0	42,2	42,7	40,2	52,2	51,9	51,6	50,5
15-18 anni	7,0	6,1	6,0	6,0	9,9	9,0	8,8	8,8
> 18 anni	2,5	2,5	3,1	2,7	6,8	6,2	6,1	6,1

A completamento del capitolo, sono riportate tre tabelle (tabelle 18, 19 e 20) che illustrano sinteticamente i dati relativi alle attività di ricovero

effettuate dai singoli Dipartimenti (*nella loro configurazione 2013*) e alla loro capacità attrattiva nei confronti dei pazienti residenti in altre regioni.

Tabella 18. Attività dei Dipartimenti anno 2013. Ricoveri ordinari

dipartimenti	dimessi	% dimessi sul totale	peso medio	degenza media
Pediatria Internistica	2.272	25,6	1,16	7,2
Neuroscienze	2.206	24,9	1,62	4,1
Pediatria Chirurgica	2.016	22,7	1,19	3,2
Emergenza accettazione e area critica	971	10,9	1,29	4,9
Medico Chirurgico feto-neonatale	718	8,1	2,04	12,6
Oncoematologia	692	7,8	2,09	7,0

Tabella 19. Attività dei Dipartimenti anno 2013. Ricoveri diurni

dipartimenti	casi DRG medico	% sul totale	casi DRG chirurgico	% sul totale
Pediatria Internistica	14.122	66,2	36	1,5
Neuroscienze	3.823	17,9	637	27,0
Pediatria Chirurgica	1.769	8,3	1.387	58,7
Oncoematologia	909	4,3	26	1,1
Emergenza accettazione e area critica	394	1,8	270	11,4
Medico Chirurgico feto-neonatale	283	1,3	7	0,3
Direzione sanitaria (DH terapia del dolore)	40	0,2	-	-

Tabella 20. Attività dei Dipartimenti anno 2013. Attrazione extraregionale

dipartimenti	% attrazione extraregionale
Neuroscienze	44,4
Oncoematologia	40,7
Emergenza accettazione e area critica	18,3
Pediatria Chirurgica	14,8
Pediatria Internistica	13,1
Medico Chirurgico feto-neonatale	9,9

L'ATTIVITÀ DEL MEYER NEL CONTESTO DELL'OSPEDALIZZAZIONE PEDIATRICA NAZIONALE E REGIONALE

Luigi Sirianni

Le elaborazioni seguenti sono state effettuate utilizzando i dati disponibili più recenti a livello nazionale¹ e regionale².

I dati del rapporto SDO del Ministero della Salute confermano, anche per il 2012, una continua riduzione dell'attività complessiva di ricovero per acuti, iniziata intorno al 2004 (se si considera come punto di partenza questo anno, il decremento dei dimessi da ricovero ordinario è stato pari a circa il 21%).

Il trend nazionale dei dimessi, considerando il triennio 2010-2012, mostra una riduzione dei ricoveri ordinari pari al 7.2% (con decremento delle giornate di degenza del 9.5%): la riduzione interessa sia i ricoveri chirurgici (-3.3%) che quelli medici (-9.8%). Relativamente ai ricoveri diurni, la diminuzione dei casi è pari al 12.2% (-15.4% se consideriamo le giornate); anche in questo caso sono interessati sia i ricoveri chirurgici (-8.6%) che quelli medici (-21.9%).

La Regione Toscana è quasi completamente allineata alla tendenza nazionale, con qualche piccola eccezione. I ricoveri ordinari si sono ridotti, nel triennio considerato, del 6% (le giornate del 7%) e ciò ha riguardato sia i ricoveri chirurgici (-4%) che quelli medici (-7.5%). Per quel che riguarda i ricoveri diurni, si assiste comunque ad una riduzione complessiva sia dei casi (-10.2%) che delle giornate (-15.4%); tuttavia, la riduzione riguarda esclusivamente i ricoveri medici (-19.7%), mentre l'attività di day surgery mostra una tendenza alla ripresa (+2.1%).

I tassi di ospedalizzazione per acuti (per 1.000 abitanti) nazionali si attestano nel 2012 su valori di 113,29 (per i ricoveri ordinari) e di 42,37

¹ Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero – SDO 2012 – Ministero della Salute. Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, Ufficio VI; Archivio Nazionale dati SDO 2011 – Ministero della Salute. Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, Ufficio VI; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Attività Sanitaria e Scientifica 2013 – Sintesi; Istituto Giannina Gaslini – Annual Report 2013.

² MeS – Laboratorio di Management e Sanità – Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa – Portale del Sistema di Valutazione della Performance della Sanità Toscana, <http://performance.sssup.it/toscana/>; Regione Toscana e MeS – Laboratorio di Management e Sanità – Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa – Il Sistema di Valutazione della Performance della Sanità Toscana – Report 2013.

(per i ricoveri diurni). I corrispettivi valori della Regione Toscana sono pari a 109,50 e 35,26; quello dei ricoveri ordinari è uno dei più contenuti d'Italia (condivide con la Sicilia il quintultimo posto, seguita da Piemonte, Basilicata, P.A. di Trento e infine Veneto, che presenta il tasso più basso); per quel che riguarda i ricoveri diurni, si colloca al quartultimo posto, preceduta da Umbria, Veneto e Lombardia.

Prendendo in considerazione l'età pediatrica (*in tal senso le tabelle del Report SDO del Ministero permettono confronti solo per fasce di età e fino ai 14 anni*), i tassi di ospedalizzazione della Regione Toscana, confrontati con quelli nazionali, presentano la situazione seguente (tabella 1).

Tabella 1. Tassi di ospedalizzazione (per 1.000 abitanti) per fasce di età. Ricoveri per acuti anno 2012

	meno di 1 anno	da 1 a 4 anni	da 5 a 14 anni
ricoveri ordinari			
Toscana	380,18	53,34	31,61
Italia	441,35	73,16	37,31
ricoveri diurni			
Toscana	65,92	48,85	44,06
Italia	49,94	37,64	34,38

Anche in questo caso la Regione Toscana si conferma tra le Regioni italiane che hanno ridotto maggiormente il ricorso all'ospedalizzazione ordinaria: considerando sempre i valori ordinati in maniera decrescente per tasso di ospedalizzazione, relativamente ai ricoveri ordinari, è sestultima per la classe <1 anno, quintultima per la classe da 1 a 4 anni e quartultima per la classe da 5 a 14 anni.

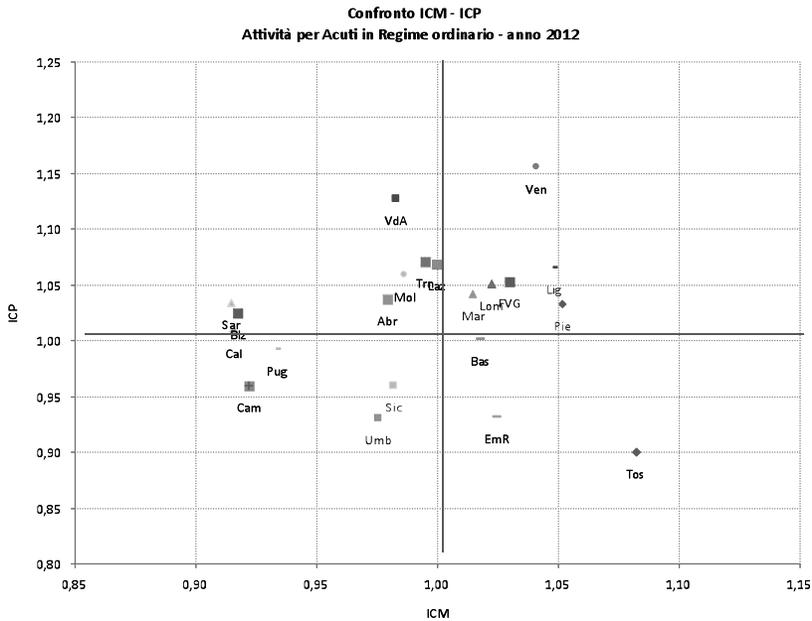
Il dato relativo ai ricoveri diurni contrasta con quello dei ricoveri ordinari, in quanto la Toscana si trova, al 6° posto (per quanto riguarda la età <1 anno) ed al 5° (per quel che riguarda le altre due fasce, da 1 a 4 e da 5 a 14). Tuttavia presenta ottimi valori (bassi) nel confronto con le altre Regioni in cui sono collocati i principali ospedali pediatrici italiani, come evidenziato dalla tabella 2.

Tabella 2. Tassi di ospedalizzazione regionali (per 1.000 abitanti) per fasce di età. Ricoveri diurni, anno 2012

	età < 1 anno	età 1-4 anni	età 5-14 anni
Friuli Venezia Giulia	34,26	Friuli Venezia Giulia 30,54	Friuli Venezia Giulia 25,38
Toscana	65,92	Toscana 48,85	Toscana 44,06
Liguria	89,26	Campania 61,41	Campania 48,44
Campania	100,44	Liguria 62,03	Liguria 55,24
Lazio	126,89	Lazio 85,1	Lazio 78,37

Relativamente alla performance ed all'efficienza, la Regione Toscana si conferma al primo posto anche nel 2012.

Grafico 1. Complessità ed Efficienza. Confronto Regionale



Il grafico precedente mette a confronto le italiane attraverso i due principali indicatori di complessità ed efficienza, rappresentati da:

- l'indice di case-mix (ICM), calcolato come rapporto fra il peso medio della casistica per acuti in regime ordinario dell'erogatore (regione) e del riferimento (Italia); più alto è il risultato del rapporto, migliore è la performance regionale;
- l'indice comparativo di performance (ICP), calcolato come rapporto fra la degenza media per acuti in regime ordinario standardizzata per case-mix dell'erogatore (regione) e del riferimento (Italia); più basso è il risultato del rapporto, migliore è la performance regionale.

La Regione Toscana si colloca nel quadrante migliore del grafico, presentando il più elevato valore di ICM (1.08) ed il più basso di ICP (0.90).

Relativamente all'età pediatrica (0-14), le tabelle del Report SDO 2012 del Ministero ci permettono di evidenziare i seguenti risultati.

La Regione Toscana, relativamente ai ricoveri ordinari dei pazienti con età compresa tra 0 e 14 anni, fa registrare il 3° peso più elevato d'Italia, come evidenziato nella tabella 3.

Tabella 3. Peso medio ricoveri ordinari 0-14 anni. Confronto tra regioni

regione	peso medio
Veneto	0,93
Liguria	0,92
Toscana	0,91
Friuli V.G.	0,83
Lazio	0,83
Campania	0,82
Emilia Romagna	0,81
Marche	0,80
Piemonte	0,78
P.A. Trento	0,76
Lombardia	0,76
Sicilia	0,73
Valle d'Aosta	0,71
Umbria	0,70
P.A. Bolzano	0,69
Puglia	0,68
Basilicata	0,66
Calabria	0,65
Sardegna	0,64
Abruzzo	0,63
Molise	0,60
ITALIA	0,78

Relativamente alla degenza media, i valori della Regione Toscana sono di tutto rispetto, se il confronto viene effettuato con quelle regioni che la precedono in termini di complessità di casistica trattata. La tabella 4 fornisce il quadro complessivo della situazione.

Tabella 4. Degenza media per fasce di età dei ricoveri ordinari: confronto tra regioni

rango	età < 1 anno		età 1-4 anni		età 5-14 anni	
1	Molise	4,7	Umbria	2,9	Valle d'Aosta	2,9
2	Valle d'Aosta	5,4	Valle d'Aosta	3,1	Umbria	3
3	Calabria	5,4	Molise	3,1	Friuli V.G.	3,2
4	Umbria	5,5	Calabria	3,3	P.A. Trento	3,3
5	Abruzzo	5,6	P.A. Bolzano	3,4	Molise	3,3
6	Basilicata	5,7	Friuli V.G.	3,4	P.A. Bolzano	3,4
7	Puglia	5,9	Basilicata	3,5	Calabria	3,6
8	P.A. Trento	6	P.A. Trento	3,5	Basilicata	3,6
9	Piemonte	6,1	Emilia Romagna	3,7	Campania	3,7

rango	età < 1 anno		età 1-4 anni		età 5-14 anni	
10	Emilia Romagna	6,5	Puglia	3,7	Lombardia	3,8
11	Sardegna	6,7	Sardegna	3,7	Marche	3,8
12	P.A. Bolzano	6,9	Campania	3,9	Emilia Romagna	3,8
13	Friuli V.G.	7,1	Sicilia	4	Abruzzo	3,9
14	Liguria	7,1	Abruzzo	4	Sardegna	3,9
15	Lombardia	7,2	Lombardia	4	Puglia	3,9
16	Sicilia	7,2	Piemonte	4,1	Piemonte	3,9
17	Campania	7,3	Toscana	4,2	Toscana	3,9
18	Marche	7,6	Marche	4,2	Veneto	4,2
19	Toscana	7,6	Veneto	4,4	Sicilia	4,2
20	Lazio	7,6	Lazio	4,4	Lazio	4,5
21	Veneto	7,8	Liguria	5,2	Liguria	5,0
	ITALIA	6,9	ITALIA	4,0	ITALIA	3,9

Tramite l'applicazione dei pesi relativi DRG-specifici nazionali (ex DM 18/12/2008) alla casistica (totale e relativa ai pazienti con età di 0-14 anni) erogata nel 2012 e nel 2013 dal Meyer, è possibile costruire la tabella 5, che permette un confronto con i dati nazionali e regionali precedentemente illustrati.

Tabella 5. Peso medio (ex DM 18/12/2008) e degenze medie

	Meyer 2013	Meyer 2012
peso medio casi totali	1,17	1,18
peso medio casi 0-14	1,16	1,17
degenza media casi totali	5,7	5,6
degenza media casi 0-14	5,7	5,7
degenza media casi <1 anno	10,3	10,0
degenza media casi da 1 a 4 anni	5,0	5,0
degenza media casi da 5 a 14 anni	4,2	4,2

Attraverso l'interrogazione del database nazionale SDO 2011, reso disponibile dal Ministero della Salute – Direzione Generale della Programmazione Sanitaria – Ufficio VI, è possibile confrontare i dati Meyer 2013 con quelli nazionali e regionali 2011, relativamente alla distribuzione della casistica trattata per i pazienti pediatrici (0-18) sulla base della complessità della stessa.

Tabella 6. Distribuzione dei ricoveri ordinari pediatrici sulla base della complessità della casistica

distribuzione dei ricoveri pediatrici sulla base della complessità della casistica			
range peso relativo	% RO Meyer 2013	% RO Toscana 2011	% RO Italia 2011
<0,5	5,5	9,7	12,4
0,5-1,0	45,5	60,5	65,2
1,0-2,5	34,2	22,8	17,3
> 2,5	15,0	7,1	5,1

Un'altra e più specifica comparazione tra casistiche può essere effettuata tra il Meyer e altre due importanti realtà ospedaliere pediatriche italiane che rendono disponibili in rete i propri dati di attività: Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e Istituto "Giannina Gaslini" di Genova.

La tabella 7 illustra e confronta brevemente i principali dati di attività dei tre ospedali riferiti all'anno 2013.

Tabella 7. Principali dati di attività 2013. Meyer, OPBG e Gaslini

dati di attività	Meyer	OPBG	Gaslini
RO acuti	8.875	26.164	14.749
peso medio RO acuti	1,17	1,04	1,02
degenza media RO acuti	5,7	6,1	5,4
% attrazione extraregionale RO	24,1	29,0	40,9
accessi DH	32.703	77.698	25.123
casi day surgery	2.361	5.400	3.212

Un altro importante confronto che può essere fatto, utilizzando i dati del Report SDO 2012 del Ministero della Salute, riguarda il versante dell'appropriatezza organizzativa. Anche se i dati ministeriali non permettono una quantificazione della quota di potenziale inappropriatezza erogata dalle singole regioni distinta per fasce di età, è possibile confrontare la casistica del Meyer con quella regionale e quella nazionale relativamente ai soli DRG a rischio di inappropriatezza propriamente 'pediatrici' (relativi alle età < 18 anni, con la sola aggiunta del DRG 295 – Diabete, età < 36 anni).

Come si può notare, in quasi tutti i casi, la casistica Meyer erogata in regime diurno supera, in termini di valore percentuale, quella erogata nello stesso regime a livello regionale e nazionale. Fanno eccezione il DRG 252 Fratture, distorsioni, stiramenti e lussazioni di avambraccio, mano e piede, età < 18 anni (in questo caso la casistica erogata in regime diurno dal Meyer è superiore a quella regionale ma è leggermente al di sotto di quella nazionale) ed il DRG 343 Circoncisione, età < 18 anni (relativa-

mente al quale abbiamo il fenomeno opposto: la casistica in regime diurno del Meyer è superiore a quella nazionale ma è inferiore a quella regionale).

Tabella 8. DRG 'pediatrici' a rischio di inappropriata. % erogazione in day hospital anno 2012

DRG	descrizione	tipo DRG	% day hospital Italia	% day hospital Toscana	% day hospital Meyer
041	Interventi sulle strutture extraoculari eccetto l'orbita, età < 18 anni	C	67,0	73,1	74,5
060	Tonsillectomia e/o adenoidectomia, età < 18 anni	C	39,4	38,7	54,8
062	Miringotomia con inserzione di tubo, età < 18 anni	C	47,1	32,2	56,5
070	Otite media e infezioni alte vie respiratorie, età < 18 anni	M	17,8	22,8	86,1
074	Altre diagnosi relative a orecchio, naso, bocca e gola, età < 18 anni	M	57,6	52,7	75,7
163	Interventi per ernia, età < 18 anni	C	55,3	58,2	64,2
184	Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente, età < 18 anni	M	26,5	50,8	82,5
252	Fratture, distorsioni, stiramenti e lussazioni di avambraccio, mano e piede, età < 18 anni	M	32,8	19,8	27,0
282	Traumi della pelle, del tessuto sottocutaneo e della mammella, età < 18 anni	M	3,7	10,9	25,9
295	Diabete, età < 36 anni	M	73,3	85,6	94,7
327	Segni e sintomi relativi a rene e vie urinarie, età < 18 anni	M	69,7	79,5	96,0
333	Altre diagnosi relative a rene e vie urinarie, età < 18 anni	M	71,6	87,4	94,3
340	Interventi sul testicolo non per neoplasie maligne, età < 18 anni	C	50,6	49,4	63,4
343	Circoncisione, età < 18 anni	C	75,0	84,7	79,4
396	Anomalie dei globuli rossi, età < 18 anni	M	58,4	67,1	78,3

Per quel che riguarda la posizione del Meyer nell'ambito del contesto dell'ospedalizzazione pediatrica regionale sono stati utilizzati, per i confronti, i dati pubblicati dal MeS – Laboratorio di Management e Sanità – Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa sulla performance delle strutture toscane relativa al 2013.

Il Meyer si conferma un polo di attrazione a livello nazionale, soprattutto per quanto riguarda le prestazioni ad alta complessità (B12.2.2.2) per le quali si conferma, anche per il 2013, best practice regionale, con un ulteriore incremento rispetto al valore del 2012, che era pari a 38.1%.

Tabella 9. Indicatore B12.2.2.2. Percentuale di attrazioni extra regione per DRG ad alta complessità

azienda	valore
Aou Meyer	40,3
Fond. Monasterio	18,5
Aou Senese	13,5
Aou Pisana	13,1
Aou Careggi	9,0
Toscana	14,0

L'Azienda conferma un'ottima capacità di utilizzo efficiente delle risorse: è in grado infatti di contenere i tempi di ospedalizzazione (l'indice di performance della degenza media per i ricoveri programmati – C2a.1 – continua ad essere il più basso della Toscana) e di pre-ospedalizzazione (tra i valori più bassi della Regione sugli indicatori relativi alla degenza media pre-operatoria – C3a).

Grafico 2. C2a.1 Indice di performance degenza media: ricoveri programmati 2013 [Fonte: modificato da <http://performance.sssup.it/>]

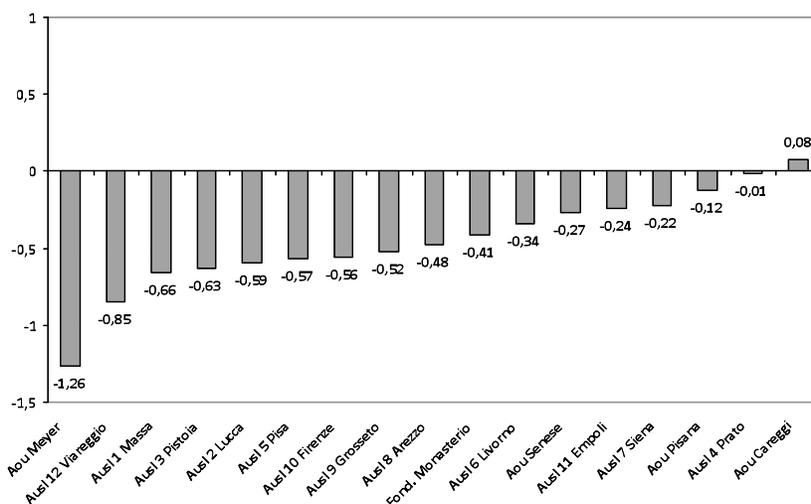
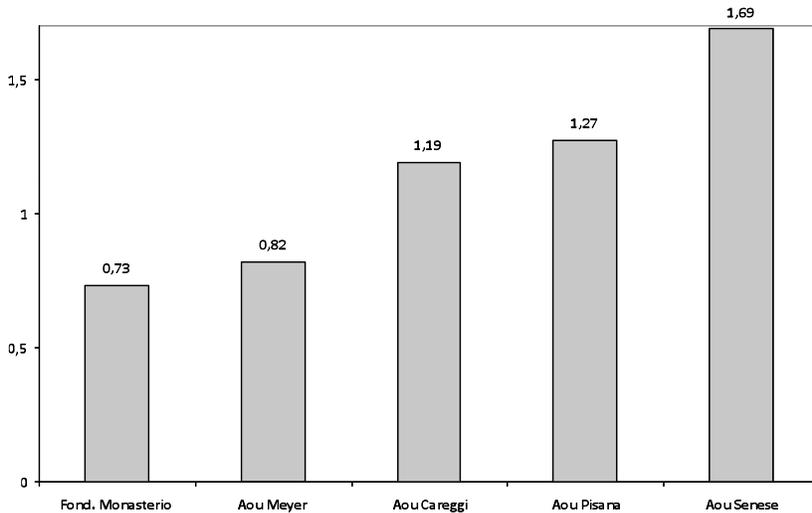


Grafico 3. C3.1 Degenza media pre-operatoria per ricoveri maggiori di 1 giorno (2013)



Fonte: modificato da <http://performance.sssup.it/>

Relativamente all’appropriatezza si osserva una performance positiva sul versante della chirurgia (C4a), sia per basse percentuali di DRG medici dimessi da reparti chirurgici, sia per l’elevata quota di standard raggiunti per i DRG LEA chirurgici.

Grafico 4. C4a.1 % DRG medici dimessi da reparti chirurgici (Patto per la salute 2010-2012) [Fonte: modificato da <http://performance.sssup.it/>]

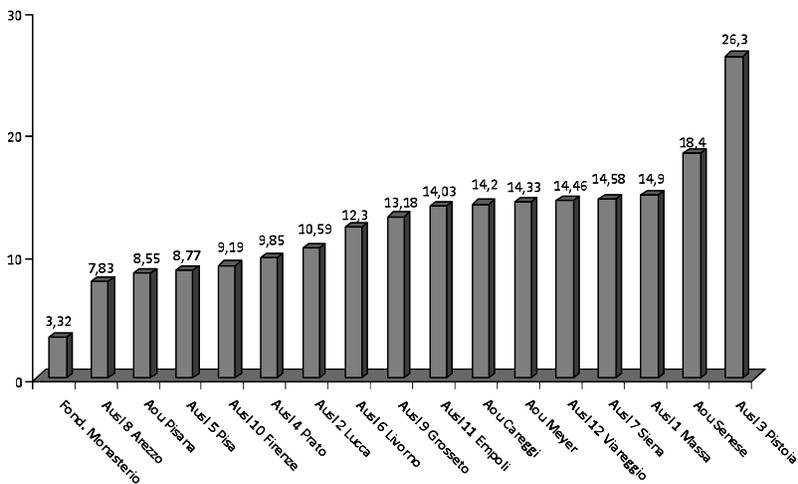
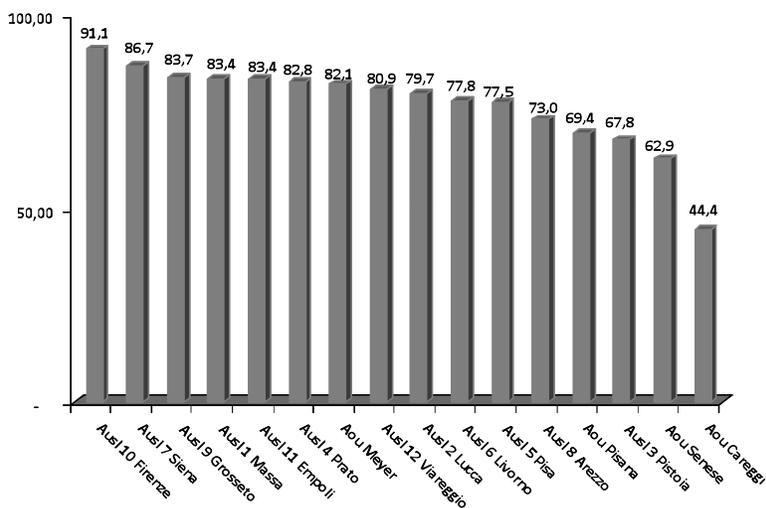


Grafico 5. C4.12 DRG LEA Chirurgici: % standard raggiunti per % Day Surgery (Patto per la Salute 2010-2012) [Fonte: modificato da <http://performance.sssup.it/>]



Particolarmente importante è il miglioramento che si è realizzato per quest'ultimo indicatore: il Meyer è passato da valori pari a 66.8 del 2010 a valori di 82.1 nel 2013 (con un incremento percentuale nel periodo considerato di +22.9%) e presenta la migliore performance tra le Aziende Ospedaliere.

Dal lato dell'appropriatezza medica, oltre alla già citata riduzione della percentuale di ricoveri in DH medico con finalità diagnostica (C14.2), si registra ancora una elevata percentuale di ricoveri ordinari medici brevi (C14.3). A questo proposito, tuttavia, il confronto con i dati dei soli ricoveri pediatrici delle altre aziende toscane e con quelli delle altre realtà pediatriche di rilevanza nazionale ridimensiona il significato critico di questo indicatore, in quanto si tratta di comportamento specificamente pediatrico.

Le dimissioni volontarie dal ricovero ospedaliero – D18 – (indicatore *proxy* della qualità dell'assistenza) sono le più basse della Toscana, con ulteriore diminuzione rispetto al 2012 (-12%).

Il Pronto Soccorso rimane un punto di forza dell'Azienda, come emerge dai dati di attività. L'indicatore illustrato nel grafico 9 (indicatore C16a), riassume il punteggio medio dei sottoindicatori C16.1 (% pazienti con codice giallo visitati entro 30 minuti), C16.2 (% pazienti con codice verde visitati entro 1 ora), C16.3 (% pazienti con codice verde non inviati a ricovero con tempi di permanenza inferiori a 4 ore), C16.7 (% ricoveri da PS in reparti chirurgici con DRG chirurgico alla dimissione), C16.10 (% di accessi ripetuti in Pronto Soccorso entro 72 ore). Il Meyer presenta la migliore performance tra le Aziende Ospedaliere.

Grafico 6. D18 – Percentuale di pazienti che si dimettono volontariamente da ricovero ospedaliero [Fonte: modificato da <http://performance.sssup.it/>]

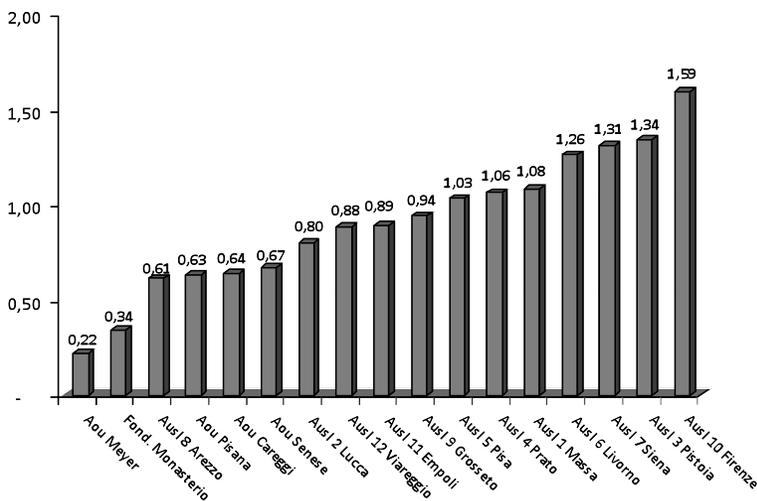
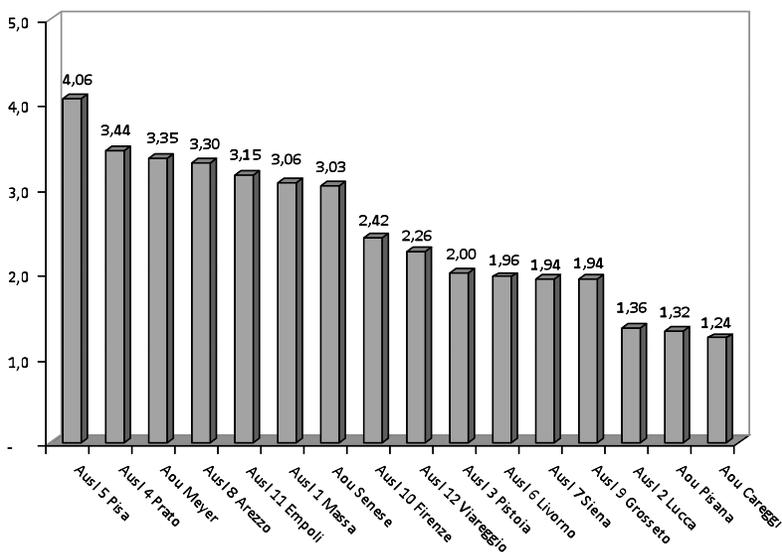


Grafico 7. C16a Percorso Emergenza-Urgenza [Fonte: modificato da <http://performance.sssup.it/>]



Gli ottimi risultati in quest'area sono confermati anche dal limitato numero di abbandoni (D9a) e giudizio degli utenti (D8a), che risulta il più positivo a livello regionale.

Grafico 8. D9a Abbandoni dal Pronto Soccorso [Fonte: modificato da <http://performance.sssup.it/>]

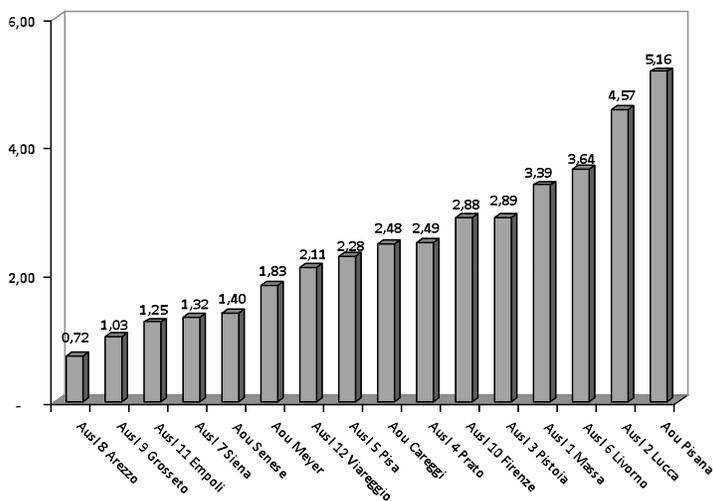
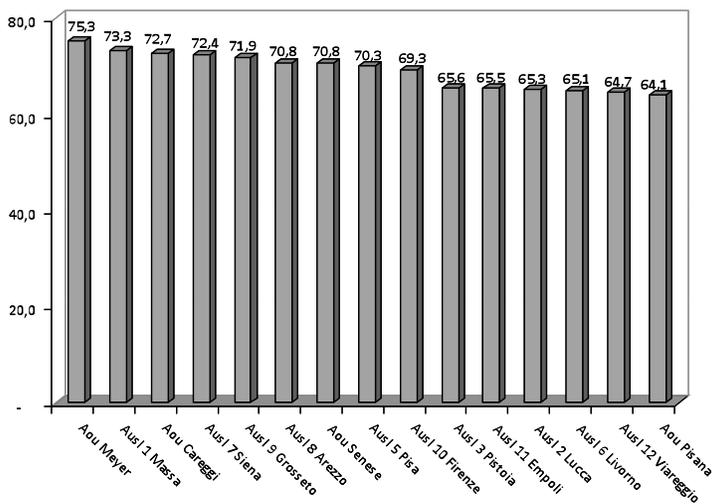


Grafico 9. D8a Soddisfazione Utenti Pronto Soccorso [Fonte: modificato da <http://performance.sssup.it/>]



A conclusione, vengono riportati i dati relativi alla valutazione dell'appropriatezza medica stabiliti dalla Delibera di Giunta Regionale della Toscana 877/2013, che individua per i DRG medici a rischio di inappropriatezza del Patto Salute 2010-2012 delle soglie minime di erogabilità in regime diurno.

La tabella 10 evidenzia come, relativamente all'anno 2013, nessuno dei DRG potenzialmente inappropriati erogati dal Meyer presenta valori di erogabilità in day hospital inferiori alle soglie minime regionali.

Tabella 10. Valori % di erogazione in regime diurno dei DRG medici a rischio di inappropriatazza – anno 2013

DRG	descrizione	soglia regionale	casi RO	casi DH	casi Totali	% erogato in DH
19	Malattie dei nervi cranici e periferici senza CC	42,0	7	78	85	91,8
73	Altre diagnosi relative a orecchio, naso, bocca e gola, età > 17 anni	65,0	1	2	3	66,7
134	Ipertensione	38,0	1	28	29	96,6
184	Esofagite, gastroenterite e miscelanea di malattie dell'apparato digerente, età < 18 anni	51,0	35	607	642	94,5
206	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC	59,0	25	280	305	91,8
241	Malattie del tessuto connettivo senza CC	58,0	31	400	431	92,8
243	Affezioni mediche del dorso	20,0	4	26	30	86,7
245	Malattie dell'osso e artropatie specifiche senza CC	35,0	7	40	47	85,1
256	Altre diagnosi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	26,0	31	1.013	1.044	97,0
284	Malattie minori della pelle senza CC	74,0	19	545	564	96,6
294	Diabete, età > 35 anni	42,0	-	4	4	100,0
295	Diabete, età < 36 anni	86,0	47	972	1.019	95,4
301	Malattie endocrine senza CC	82,0	9	1.180	1.189	99,2
323	Calcolosi urinaria con CC e/o litotripsia mediante ultrasuoni	67,0	-	1	1	100,0
332	Altre diagnosi relative a rene e vie urinarie, età > 17 anni senza CC	46,0	1	30	31	96,8
369	Disturbi mestruali e altri disturbi dell'apparato riproduttivo femminile	52,0	4	100	104	96,2
395	Anomalie dei globuli rossi, età > 17 anni	34,0	1	118	119	99,2
411	Anamnesi di neoplasia maligna senza endoscopia	76,0	9	68	77	88,3
429	Disturbi organici e ritardo mentale	40,0	186	677	863	78,4
467	Altri fattori che influenzano lo stato di salute	54,0	145	1.172	1.317	89,0

PARTE III

ATTIVITÀ SCIENTIFICA 2012-2013

LA RICERCA SCIENTIFICA NEL MEYER: RISULTATI CONSEGUITI, SINTESI QUALITATIVA E QUANTITATIVA, TREND TEMPORALI

Katalin Majer, Lorenzo Genitori

«Il Meyer è senza dubbio un centro di eccellenza riconosciuto a livello nazionale e internazionale in diverse aree di assistenza e di ricerca». È questa la conclusione a cui è giunto il Comitato Scientifico Internazionale al termine del report che ha redatto nel 2013 dopo aver interrogato tutti i team che fanno ricerca al Meyer.

Un riconoscimento che è il risultato della constatazione di un forte sviluppo della ricerca scientifica, conseguente ad una serie di iniziative realizzate negli ultimi anni: la Giornata annuale della Ricerca, la relazione periodica sulle attività sanitarie e di ricerca, i seminari mensili *Ricerca e Clinica*, il premio “Anna Meyer” per i giovani ricercatori, le due edizioni del programma triennale *Giovani Ricercatori*, la rivista scientifica «Molto Meyer», le collaborazioni con i più importanti ospedali pediatrici di rilievo internazionale e anche le stesse visite con scadenza annuale del Comitato Scientifico Internazionale.

Di seguito si elencano più in dettaglio queste iniziative realizzate per la promozione e il supporto all’attività di ricerca.

- *Giornate della Ricerca*: appuntamento annuale, rivolto al pubblico interno ed esterno, che rappresenta un momento di confronto e riflessione sui risultati prodotti dalla ricerca scientifica del Meyer e sui suoi sviluppi.
- *Relazione annuale sulle attività sanitarie e scientifiche*: è uno strumento di condivisione e diffusione delle informazioni che sintetizza il modo di lavorare, i risultati e le linee di miglioramento dell’Azienda.
- *Seminari mensili Ricerca & Clinica*: sono stati avviati nell’ottobre 2010, con un doppio focus su linee di ricerca e casi clinici selezionati correlati.
- *Programma aziendale Giovani Ricercatori edizioni I e II*: un investimento importante, avviato per promuovere le capacità di ricerca dei professionisti con meno di 40 anni, ha visto una prima edizione nel triennio 2010–2012 mentre la seconda è in corso dal gennaio 2013. L’AOU Meyer, tramite la sua Fondazione, finora ha finanziato oltre 20 progetti. I ricercatori sono stati selezionati per merito e per qualità del pro-

getto da parte del Comitato Scientifico Internazionale. Attualmente è in fase di avvio il Progetto *Giovani Ricerca Azione*, rivolto al personale infermieristico, tecnico sanitario e di riabilitazione, con l'obiettivo di promuovere la loro ulteriore crescita professionale.

- *Premio "Anna Meyer" per Giovani Ricercatori*: grazie al sostegno della Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer ONLUS è stato possibile istituire il Premio "Anna Meyer" per i Giovani Ricercatori. Sono stati indetti due bandi (edizione 2011 e 2013), con 3 premi per ogni edizione, assegnati agli autori under 40 delle migliori pubblicazioni scientifiche.
- *Rivista «Molto Meyer»*: l'AOU Meyer pubblica una propria rivista di informazione scientifica indirizzata ai pediatri di famiglia ed ai pediatri ospedalieri di tutta Italia.
- *Collaborazioni con ospedali pediatrici internazionali*: sono numerose le attività di collaborazione internazionale sia nell'ambito clinico-assistenziale, che nell'ambito della ricerca scientifica, che assumono diversi livelli di strutturazione. Si riportano per la loro importanza, nonché per il fatto che coinvolgono l'intero ospedale, le collaborazioni avviate, includendo anche attività scientifiche congiunte, con *Boston Children's Hospital* e *The Children's Hospital of Philadelphia* (CHOP), tramite due accordi quadro pluriennali, risalenti rispettivamente alla fine del 2010 e all'inizio del 2011.
- *Comitato Scientifico Internazionale*: l'AOU Meyer sin dal 2009 ha un suo Comitato Scientifico Internazionale (CSI), organo indipendente a cui affida la valutazione sistematica delle attività di ricerca scientifica, anche attraverso una site visit annuale. Il CSI è attualmente composto dal Prof. Lorenzo Moretta (Presidente), Prof. Alan W. Flake (Philadelphia), Prof. Luigi Daniele Notarangelo (Boston), e Prof. Giuseppe Pantaleo (Losanna).

Inoltre, è da menzionare il fatto che l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer partecipa con crescente successo a bandi di livello internazionale e nazionale. Nell'ambito delle ultime quattro edizioni del Bando Ricerca Finalizzata e Giovani Ricercatori del Ministero della Salute sono stati approvati e finanziati quattro progetti:

- *Childhood histiocytoses: getting deeper in pathogenesis and exploring novel therapeutic approaches* (Bando ricerca sanitaria 2008);
- *Clinical and genetic study of early onset epilepsies of unknown aetiology* (Bando ricerca finalizzata 2009);
- *Reorganization of cortical function after surgery for lesional epilepsy in children* (Bando di ricerca finalizzata e giovani ricercatori 2010);
- *Molecular epidemiology of methicillin-resistant staphylococcus aureus in a third-level paediatric university hospital* (Bando di ricerca finalizzata e giovani ricercatori 2010).

Per quanto riguarda i progetti europei, l'AOU Meyer ha ottenuto finanziamenti europei negli ultimi anni (2011–2013) per quattro progetti di ricerca:

- *Epicure: Functional genomics and neurobiology of epilepsy: a basis for new therapeutic strategies* (6° Programma Quadro);
- *CureHLH: European initiative to improve knowledge treatment and survival of hemophagocytic syndromes in children* (7° Programma Quadro);
- *Reborne: Regenerating bone defects using new biomedical engineering approaches* (7° Programma Quadro);
- *FIGHT-HLH: First targeted therapy to fight hemophagocytic lymphohistiocytosis* (7° Programma Quadro).

Merita attenzione anche il fatto che l'AOU Meyer risulta attualmente titolare o co-titolare delle seguenti *domande di brevetto* che sono state oggetto successivamente di sfruttamento economico a seguito della stipula di un contratto di licenza.

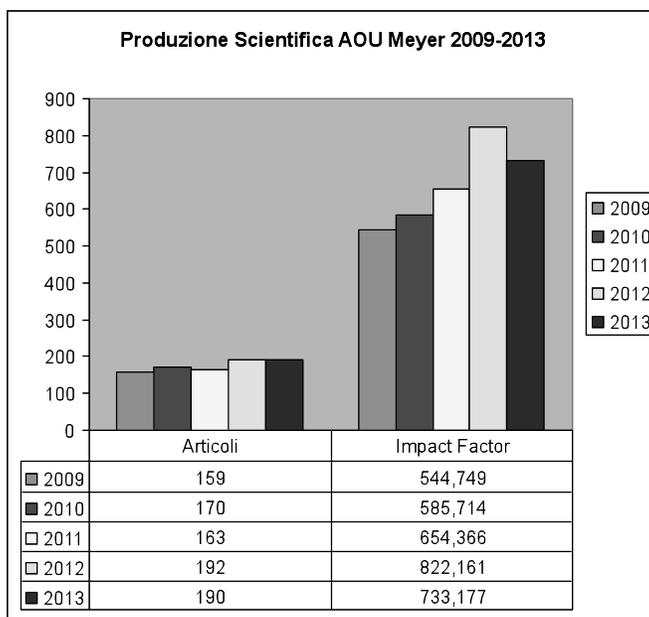
- Domanda di brevetto europeo: *Method for streptococcus pneumoniae diagnosis and serotyping* (numero EP20090173437), depositata il 19 ottobre 2009, estesa in PCT con domanda di brevetto internazionale (numero WO2011048104), inventori Chiara Azzari, Maria Moriondo e Massimo Resti. La domanda di brevetto è attualmente in fase nazionale europea (numero EP2311976) e in fase nazionale in India (numero 937/MUMNP/2012).
- Domanda di brevetto italiano dal titolo *Method and kit for determining metabolites on dried blood spot sample* (numero FI2009A000272), depositata il 23 dicembre 2009, estesa in PCT con domanda di brevetto internazionale (numero WO2011076859), inventori Chiara Azzari, Giancarlo la Marca e Massimo Resti. La domanda di brevetto è stata concessa in Europa (numero brevetto concesso EP2517016) e, successivamente nazionalizzata in Italia, Regno Unito, Spagna, Francia, Germania, Austria, Belgio, Olanda, Turchia, Irlanda. La domanda di brevetto risulta inoltre in fase nazionale USA (numero US 2012273671).
- Domanda di brevetto USA dal titolo *Detecting Succinylacetone* (numero US2008274563), depositata il 4 maggio 2007, estesa in PCT con domanda di brevetto internazionale (numero WO2008US62694), inventori Blas Cerda [US]; Alex Cherkasskiy [US]; Yijun Li [US], Giancarlo La Marca (AOU Meyer). La domanda di brevetto è attualmente concessa negli USA (numero brevetto concesso USA: US8278116), in Europa (numero brevetto concesso Europa: EP2155185), in Cina (numero brevetto concesso CN 101742995), ed estesa in fase nazionale in Canada (numero CA2686202), Australia (numero AU2008247428), Brasile (numero PI 0811536-2).
- Domanda di brevetto italiano dal titolo *Method for Detecting and Analyzing Pathogens in a Sample* (numero MI2007A001410), depositata

il 13 luglio 2007, estesa in PCT con domanda di brevetto internazionale (numero WO2009024844), inventori Chiara Azzari, Massimo Resti, Maria Moriondo. La domanda di brevetto è attualmente estesa in fasi nazionali statunitense (numero US2010167272) ed europea (numero EP2638174). La procedura di nazionalizzazione giapponese (numero JP2010532987) è stata abbandonata.

Recentemente sono state depositate altre domande di brevetto italiano, attualmente in fase di segretezza, di cui l'AOU Meyer è titolare o co-titolare.

Per quanto riguarda il monitoraggio dell'andamento nel tempo della qualità e della quantità della produzione scientifica, presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer è attivo da anni un sistema di raccolta dati finalizzata alla costituzione di un'Anagrafe della Ricerca Biomedica.

Considerando i dati relativi all'ultimo quinquennio, si può osservare un vistoso aumento sia dal punto di vista della quantità che della qualità delle pubblicazioni scientifiche: il numero di articoli è aumentato del 20% e il 'fattore di impatto' del 35%¹.



¹ I dati riportati in tabella derivano dalle raccolte dati effettuate periodicamente per la costituzione dell'Anagrafe della Ricerca Biomedica dell'AOU Meyer. Il valore dell'Impact Factor complessivo riferito agli anni 2012 e 2013 è stato calcolato utilizzando i valori IF dall'elenco JCR 2012.

LA VALUTAZIONE DEL COMITATO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE

Lorenzo Moretta, Alan Flake, Luigi Notarangelo, Giuseppe Pantaleo

Le valutazioni emerse a seguito della *site visit* del Comitato Scientifico Internazionale (CSI), svoltasi nel luglio 2013 e riguardante le attività fino al 2012, permettono di monitorare i progressi ottenuti rispetto alle valutazioni precedenti e forniscono un quadro d'insieme sullo stato della ricerca scientifica presso il Meyer, anche in termini di raccomandazioni per sostenere ulteriormente lo sviluppo delle attività e di suggerimenti relativamente alle criticità individuate.

Nel complesso il CSI ha avuto una impressione molto positiva della visita al Meyer. In sintesi:

1. è risultato evidente il continuo progresso nello sviluppo dell'attività di ricerca e nei risultati della ricerca stessa. Il clima molto positivo che si può apprezzare è il frutto di una serie di iniziative importanti promosse dalla Direzione Generale;
2. il Meyer è senza dubbio un centro di eccellenza riconosciuto a livello nazionale e internazionale in diverse aree di assistenza e di ricerca;
3. sono evidenti progressi molto significativi fatti da giovani ricercatori. Questo è un indice della correttezza degli investimenti degli anni passati e sottolinea l'opportunità di mantenere e ampliare il programma *Giovani Ricercatori*;
4. la sessione poster ha avuto un notevole successo e una partecipazione entusiastica da parte dei ricercatori. Il CSI raccomanda di ripetere l'esperienza;
5. grazie all'iniziativa della Direzione Generale e della Direzione Scientifica, sono state varate una serie di iniziative che contribuiscano a rafforzare la coesione e la fidelizzazione del personale sanitario quali a) l'organizzazione di workshops mensili su attività cliniche e di ricerca, b) la Giornata della Ricerca e l'istituzione degli *Young Investigator Awards*; c) il programma *Giovani Ricercatori*;
6. il supporto continuo e di tutto rilievo dato dalla Fondazione per sostenere ed ampliare la ricerca e le eccellenze cliniche del Meyer.

REPORT SULLE ATTIVITÀ DEL COMITATO ETICO PEDIATRICO REGIONALE - ANNI 2012 E 2013

Anna Zappulla, Maria Carmela Leo, Salvatore De Masi, Alessandro Mugelli

L'anno 2013 ha visto la riorganizzazione delle attività dei Comitati Etici italiani.

Il Decreto Legge 12 settembre 2012 n. 158, convertito dalla Legge 8 novembre 2012 n. 189, ha imposto il nuovo assetto che ha ridotto drasticamente il numero dei comitati, mentre le disposizioni regionali (Deliberazione 3 giugno 2013, n. 418) hanno sancito la nascita del Comitato Etico della Regione Toscana articolato in 4 sezioni, una per ciascuna Area Vasta, più il Comitato Etico Pediatrico (CEP).

Quest'ultimo, con sede presso l'AOU Meyer, rappresenta il riconoscimento della specificità pediatrica in materia di sperimentazione clinica ed è una novità assoluta in Italia.

Il primo insediamento del neo-istituito CEP è avvenuto nel luglio 2013. Nel corso dell'anno 2013, quindi, le attività si sono svolte secondo la vecchia organizzazione da gennaio a giugno 2013 e con la nuova articolazione a partire da luglio. Per l'intero anno 2012, invece, le attività si sono svolte secondo la vecchia articolazione.

I componenti del CEP sono: Alessandro Mugelli (farmacologo, Presidente), Monica Toraldo di Francia (esperto di bioetica, Vice-Presidente), Rino Agostiniani (clinico pediatra), Gianni Baldini (esperto in materia giuridica e assicurativa), Klaus Peter Biermann (rappresentante professioni sanitarie interessate alla sperimentazione), Annibale Biggeri (biostatistico), Maria Bimbi (medico di medicina generale territoriale), Paola Cipriani (neuropsichiatra infantile), Maria Grazia Conti (pediatra di libera scelta), Salvatore De Masi (epidemiologo – sostituto del Direttore Sanitario dell'A.O.U. Meyer), Lorena Di Simone (dirigente farmacista del SSR), Claudio Favre (clinico pediatra emato-oncologo), Andrea Frosini (esperto in trasferimento tecnologico e gestione della proprietà industriale), Sabrina Giglio (clinico ed esperto in genetica), Eugenio Paci (epidemiologo ed esperto clinico di procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche), Ada Macchiarini (rappresentante del volontariato per l'assistenza o l'associazione di tutela dei pazienti), Giovanni Marello (medico legale), Claudio Mondovecchio (esperto in dispositivi medici), Massimo Resti (clinico ed esperto in nutrizione), e Barbara Tomasini (clinico neonatologo).

Le caratteristiche della ricerca pediatrica restano fondamentalmente le stesse, anche se l'ambito di competenza del nuovo comitato si è esteso a tutta la sperimentazione pediatrica della Regione Toscana.

Nel biennio 2012-2013 il Comitato Etico dell'AOU Meyer ha visionato 150 protocolli di ricerca (65 nel 2012 e 85 nel 2013). La tabella 1 riporta la tipologia e la natura degli studi valutati.

Tabella 1

disegno	2012		2013		totale	
	profit	no-profit	profit	no-profit	profit	no-profit
interventistico	18	13	26	16	44	29
osservazionale	4	30	11	32	15	62
totale	22	43	37	48	59	91

Si conferma la netta prevalenza degli studi no-profit (91/150) che sembra connotare l'intera ricerca pediatrica. Il fenomeno è più evidente nella ricerca osservazionale, ma è presente comunque anche nei disegni interventistici.

Tra i 63 (anno 2012) +65 (anno 2013) studi autorizzati nel corso del biennio, le aree più frequentemente rappresentate sono l'Oncoematologia, la Neurologia e l'Immunologia, per gli studi sperimentali e la Reumatologia e la Pediatria Internistica per gli studi osservazionali.

Nel corso delle 5 sedute dell'anno 2013, relative alle attività del nuovo CEP, sono stati emessi 52 pareri (30 su studi sperimentali e 22 su studi osservazionali), di cui 11 relativi a studi condotti in ASL/AO diverse dall'AOU Meyer.

IL PROGRAMMA GIOVANI RICERCATORI

Katalin Majer, Roberta Rezoalli, Giulia Righi
Ricercatori della seconda edizione del Programma aziendale Giovani
Ricercatori, Lorenzo Genitori

L'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze è pressoché l'unico ospedale pediatrico italiano che ha investito nella crescita dei suoi giovani ricercatori con un progetto specifico che ora, assoluta novità per l'Italia, si apre anche agli infermieri, ai tecnici sanitari e di riabilitazione. Parliamo del Progetto *Giovani Ricercatori*, sostenuto dalla Fondazione Meyer, che nell'arco di quattro anni ha coinvolto ben 20 giovani del Meyer, provenienti da varie discipline mediche. La loro selezione avviene per merito da parte del Comitato Scientifico Internazionale, presieduto dal Prof. Lorenzo Moretta e formato da scienziati di rilievo internazionale.

Il progetto giunto alla terza edizione, consente ai ricercatori con meno di 40 anni di svolgere soggiorni di formazione e approfondimento nei migliori centri di ricerca internazionali afferenti alle loro discipline, portando a compimento lo studio clinico o di laboratorio per i quali sono stati selezionati. La prima edizione del progetto si è svolta nel triennio 2010-2012, con la partecipazione di 11 giovani ricercatori promettenti. È in corso la seconda edizione, avviata nel 2013, che presenta alcune caratteristiche diverse rispetto alla prima esperienza e coinvolge 9 ricercatori.

Attualmente il Pediatrico ha esteso la selezione anche agli infermieri pediatrici, ai tecnici sanitari e di riabilitazione, aprendo una strada non ancora percorsa dagli altri ospedali pediatrici italiani. Un progetto che non ha precedenti nel nostro Paese e che, come dimostrano i risultati, ha davvero permesso il rapido trasferimento della ricerca svolta alla pratica clinica, con beneficio immediato per i piccoli pazienti. Ecco alcuni esempi dei risultati raggiunti dai giovani ricercatori del Meyer coinvolti nel progetto.

È grazie ai loro studi se si è arrivati a poter diagnosticare gravi immunodeficienze, come il difetto di adenosina-deaminasi (ADA), già a poche ore dalla nascita del bambino con un semplice prelievo di sangue. Individuare subito questo difetto metabolico consente di intervenire precocemente (con una terapia o trapianto di midollo) e una malattia che se scoperta tardivamente sarebbe gravissima, diventa perfettamente curabile.

È ancora grazie agli studi di queste giovani leve che si è arrivati a identificare un nuovo gene coinvolto nell'epilessia utilizzando la metodica *Next*

Generation Sequencing. Questa piattaforma, in uso al Meyer, consente di analizzare il Dna umano con un'economia di tempi e costi prima impensabile: è in grado di ottenere oltre 600 milioni di letture (corrispondenti a circa 90 miliardi di basi sequenziate) in un'unica sessione di analisi.

Questi sono solo due esempi dei risultati già raggiunti dai Giovani Ricercatori del Meyer che una volta rientrati al Meyer, hanno potuto tradurre in pratica quotidiana le innovazioni cliniche, scientifiche e assistenziali apprese all'estero, con tutte le ricadute positive che questo può avere sulla salute dei piccoli pazienti. Di più: i venti giovani ricercatori delle prime due edizioni hanno la possibilità di 'fare squadra' tra loro, di lavorare in team, promuovendo una preziosa sinergia tra attività clinica e di laboratorio. Tutto questo ha portato ad un aumento delle pubblicazioni scientifiche e a un miglioramento assistenziale che ha contribuito a fare del Meyer un'eccellenza internazionale.

E ora si prosegue con gli infermieri, i tecnici sanitari e di riabilitazione. Anche stavolta il Meyer apre una strada inedita per gli ospedali pediatrici italiani.

Di seguito riportiamo il contributo dei Giovani Ricercatori partecipanti alla seconda edizione del programma aziendale:

Il programma *Giovani Ricercatori*, anche nella sua seconda edizione, si è rivelato una opportunità unica in termini di esperienze clinica e scientifica a livello nazionale ed internazionale. Come nella scorsa edizione è stato possibile acquisire nuove competenze nelle aree specialistiche di appartenenza, confrontandosi con realtà diverse e molto spesso all'avanguardia.

Questa edizione ha presentato delle novità rispetto alla precedente. In particolare, i giovani ricercatori selezionati per far parte del gruppo appartengono a varie figure professionali che spaziano da medici di varie discipline, a biologi, a biotecnologi. Questo ha reso il gruppo più eterogeneo e le competenze più diversificate offrendo opportunità di confronto più ampie.

Il 66% dei componenti di questo gruppo è costituito da personale non strutturato, fornendo un'ulteriore possibilità formativa e di supporto ai giovani che si vogliono distinguere in termini di professionalità e competenze nell'ambito della ricerca scientifica. Questo a testimonianza di come l'Azienda sia particolarmente sensibile ad investire nei giovani più promettenti.

Inoltre, è stata offerta ad ognuno di noi la possibilità di ottenere finanziamenti per stages in centri altamente specializzati, per frequentare corsi e convegni che favoriscano l'aggiornamento e la possibilità di interagire con i più importanti gruppi di ricerca. Questo ci ha permesso di confrontarci con personalità di spicco ed acquisire nuove expertise da poter calare nella propria realtà lavorativa.

Come indicato dal precedente gruppo, anche per noi una delle maggiori criticità incontrate è rappresentata dalla difficoltà di conciliare l'attività clinica assistenziale con l'attività di ricerca.

Nell'insieme, la nostra esperienza è stata e continua ad essere una opportunità stimolante e gratificante che ci ha premesso di condividere idee e proposte future, anche nell'ottica di creare nuove collaborazioni interne.

Ci auguriamo che anche in questa seconda edizione il Programma *Giovani Ricercatori* possa fornire le basi per l'avvio di nuovi progetti che possano coinvolgere settori diversi e ad altre figure professionali all'interno dell'Azienda.



I ricercatori della seconda edizione del Programma aziendale *Giovani Ricercatori* sono:

1. Dr. Elena Andreucci – SOD Genetica Medica
2. Dr. Elena Cellini – DAI Neuroscienze
3. Dr. Lorenzo Ferri – DAI Neuroscienze
4. Dr. Francesca Mori – DAI Pediatria Internistica
5. Dr. Ilaria Pagnini – DAI Pediatria Internistica
6. Dr. Viviana Palazzo – SOD Genetica Medica
7. Dr. Elena Sieni – DAI Oncoematologia
8. Dr. Barbara Spacca – DAI Neuroscienze
9. Dr. Marina Vignoli – DAI Medico Chirurgo Feto-Neonatale

Si ritiene utile presentare i progetti individuali dei *Giovani Ricercatori* attraverso una breve relazione intermedia sullo stato di avanzamento dei progetti:

1. Dr. Elena Andreucci – SOD Genetica Medica

Titolo progetto: *Basi genetiche dell'atresia esofagea: studio clinico e molecolare mediante Next Generation Sequencing*

Risultati

a) Pubblicazioni scientifiche

Abstract: Andreucci E., Romano S., Provenzano A., Mazzinghi B., Pantaleo M., Giunti L., Lapi E., Zuffardi O., Giglio S. (2013) *Toward the genetic basis of oesophageal atresia: clinical and molecular study by next generation sequencing*. European Human Genetics Conference, Paris 8-11 July 2013; Andreucci E., Romano S., Provenzano A., Mazzinghi B., Pantaleo M., Giunti L., Lapi E., Zuffardi O., Giglio S. (2013) *Toward the genetic basis of oesophageal atresia: clinical and molecular study by next generation sequencing*. XVI Congresso Nazionale SIGU 2013, Roma 25-28 settembre 2013.

b) Risultati clinici e/o organizzativi

Implementazione della collaborazione con i colleghi della Terapia Intensiva Neonatale e della Chirurgia; possibilità di proporre alle famiglie sin dall'inizio un percorso ben definito e disegnato, rassicurando i neogenitori in un momento critico come quello della diagnosi (prenatale o neonatale che sia).

Note

Le indagini molecolari sono ancora in corso e anche un risultato 'negativo' sui primi 17 pazienti è uno stimolo a rivalutare il progetto e pensare di scegliere un percorso alternativo per tentare di identificare le basi genetiche di una malformazione così complessa.

2. Dr. Elena Cellini – DAI Neuroscienze

Titolo progetto: *Applicazioni delle tecniche di Array-CGH e Next Generation Sequencing nell'identificazione di geni coinvolti nelle malformazioni dello sviluppo corticale (MCD)*

Risultati

a) Pubblicazioni scientifiche

Ancora nessuna pubblicazione relativa al presente progetto.

b) Risultati clinici e/o organizzativi

Il progetto ha consentito di applicare la tecnologia di Targeted-Next Generation Sequencing (NGS) per la ricerca di mutazioni in geni con-

tenuti in alcune regioni genomiche (5q14.3–q15, 6q27, 6p25) che erano risultate delete in più pazienti con MCD. A questo scopo è stato sviluppato un pannello specifico di Targeted-NGS mediante tecnologia Haloplex e analizzato mediante Genome Analyzer II (Illumina). È in corso l'analisi bioinformatica dei dati ottenuti.

Abbiamo inoltre effettuato alcuni esperimenti di sequenziamento esomico in pazienti con MCD e pazienti con eterotopia nodulare periventricolare-displasia frontonasale. È stata effettuata l'analisi bioinformatica e stiamo validando alcune varianti candidate come possibili responsabili del fenotipo.

Note

Il progetto nel suo insieme ha permesso di acquisire una formazione specialistica nel sequenziamento di nuova generazione e l'applicazione di questa tecnologia sia nell'ambito dell'analisi di pannelli di geni (Targeted-NGS), sia nell'analisi di sequenziamento esomico, per lo studio delle MCD su base genetica. La prospettiva di questo studio è quella di traslare le metodiche NGS dal settore della ricerca a quello della diagnostica. È atteso che questo obiettivo conduca ad un incremento dell'offerta diagnostica genetica fornita nel campo delle MCD e consenta di individuare il difetto genetico in casi finora irrisolti, contribuendo conseguentemente alla definizione di correlazioni genotipo-fenotipo.

3. Dr. Lorenzo Ferri – DAI Neuroscienze

Titolo progetto: *Terapia per la correzione degli splicing dovuti a difetti dell'RNA nella malattia di Fabry e studi genetico-molecolari per la caratterizzazione del prodotto proteico alternativo del gene GLA*

Risultati

a) Pubblicazioni scientifiche

Pubblicazioni: Ferri L., Guido C., la Marca G., Malvagia S., Cavicchi C., Fiumara A., Barone R., Parini R., Antuzzi D., Feliciani C., Zampetti A., Manna R., Giglio S., Della Valle C.M., Wu X., Valenzano K.J., Benjamin R., Donati M.A., Guerrini R., Genuardi M., Morrone A. (2012) Fabry disease: polymorphic haplotypes and a novel missense mutation in the GLA gene. *Clin Genet* 81(3): 224-233. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01689.x. Epub 2011 May 25.

Poster a congressi: Ferri L., Caciotti A., Covello G., Perrone D., Valenzano K.J., Mignani R., Cecchi F., Tomberli B., Borsini W., Parrini R., Feliciani C., Antuzzi D., Fiumara A., Donati M.A., Guerrini R., Denti M.A., Morrone A. (2013) *La malattia di Fabry: correzione in vitro*

di errori di splicing e di mutazioni conformazionali. V Congresso Nazionale Congiunto SIMMESN e SIMGePeD. 26-28 Nov 2013, Napoli. Ha ricevuto il Premio "miglior poster SIMMESN" (<http://www.simmesn.it/congressi/2013/abstract.html>); Ferri L., Caciotti A., Covello G., Perrone D., Mignani R., Guerrini R., Denti M.A., Morrone A. (2013) *Antisense-induced Exon Skipping for the correction of mis-spliced mRNAs in Fabry disease*. 19th European Study Group of Lysosomal Storage Disorders (ESGLD) 2013, Seggau Castle, Leibnitz, Austria, 25-29 September 2013.

Abstracts presentazioni orali: Ferri L., Caciotti A., Covello G., Perrone D., Valenzano K.J., Mignani R., Cecchi F., Borsini W., Parrini R., Feliciani C., Antuzzi D., Fiumara A., Donati M.A., Guerrini R., Denti M.A., Morrone A. (2013) *La malattia di Fabry: correzione in vitro di errori di splicing e di mutazioni conformazionali*. Selezionato per la presentazione orale al primo Incontro Scientifico dei Giovani Ricercatori del Dipartimento NEUROFARBA dell'Università di Firenze, 4 Dic 2013, Firenze; Ferri L., Caciotti A., Covello G., Perrone D., Mignani R., Cecchi F., Tomberli B., Borsini W., Parrini R., Feliciani C., Antuzzi D., Fiumara A., Donati M.A., Guerrini R., Denti M.A., Morrone A. (2013) *Fabry disease: antisense therapeutics for mis-spliced mRNA correction and active site specific chaperones for conformational enzyme defects*. PhD Research Initiative 2013 – 13th European Round Table on Fabry Disease, 18-20 April 2013, Madrid, Spain.

b) Risultati clinici e/o organizzativi

Il progetto ha permesso di approfondire gli studi riguardanti le mutazioni che alterano lo splicing nella malattia di Fabry e ha consentito di costruire e caratterizzare due nuove molecole antisense che *in vitro* correggono due importanti difetti di splicing associati a questa malattia. Tali molecole sono basate sulla tecnologia degli snRNA-U1 antisense, che sono piccoli RNA nucleari (small nuclear RNA, snRNA) coinvolti normalmente nel processo di splicing, ma che possono essere appositamente modificati per essere indirizzati contro specifici trascritti di mRNA mutati in modo da ripristinarne la normale funzione. Gli snRNA-U1 impiegati sono costruiti sfruttando la tecnologia dei vettori virali adenoassociati, pertanto si possono prestare allo sviluppo di applicazioni di terapia genica. Tali obiettivi sono stati raggiunti anche grazie al soggiorno presso il Laboratory of RNA Biology and Biotechnology diretto dalla Dott.ssa Michela A. Denti presso il Centre for Integrative Biology, dell'Università degli Studi di Trento.

Note

Nell'ambito del Progetto *Giovani Ricercatori* ci proponiamo per il prossimo futuro di completare gli studi in corso e procedere alla pubblicazione dei dati ottenuti su una rivista internazionale peer-reviewed in modo

da favorire la diffusione dalla nostra ricerca a livello internazionale. Le nostre prospettive per il futuro prevedono anche la traslazione dell'approccio che abbiamo utilizzato per la malattia di Fabry ad altre patologie metaboliche in cui è auspicabile la messa a punto di nuove molecole per lo sviluppo di approcci correttivi di terapia genica.

4. Dr. Francesca Mori – DAI Pediatria Internistica

Titolo progetto: *Tests in vitro per la diagnosi di ipersensibilità a farmaci*

Risultati

a) Pubblicazioni scientifiche

Abstract: Mori F., Valleriani C., Testi S., Ermini G., Barni S., Novembre E., Azzari C. (2014) *A case of anaphylaxis to Amoxicillin skin prick test: utility of Basophil Activation Test in the diagnostic work-up*. Abstract of Poster presentation. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2014, n° 1736. Copenhagen, Denmark 7-11 June 2014.

Pubblicazioni: Mori F., Pecorari L., Pantan S., Rossi M.E., Pucci N., De Martino M., Novembre E. (2014) Azithromycin Anaphylaxis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* Jan-Mar, 27(1): 121-126; Novembre E., Mori F., Barni S., Pucci N. (2014) Drug Induced enterocolitis Syndrome. *Pediatric Allergy Immunol* Jun 25(4), 415-416; Kuyucu S., Mori F., Atanaskovic-Markovic M., Caubet J.-C., Terreehorst I., Gomes E., Brockow K (2014) Hypersensitivity Reactions to Non-Betalactam Antibiotics in Children: An Extensive Review. *Pediatric Allergy Immunol* (in press); Mori F., Cianferoni A., Barni S., Pucci N., Rossi M.E., Novembre E. (in press) Amoxicillin allergy in children: Five days Drug Provocation Test in the diagnosis of non-immediate reactions. *JACI: In Practice*; Gomes E., Brockow K., Kuyucu S., Saretta F., Mori F., Blanca N., Ott H., Atanaskovic M., Kidon M., Caubet J.-C., Terreehorst I. *Drug Hypersensitivity in children – an update from the Interest Group on Drug Hypersensitivity/ENDA on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group*. Rostrum paper finished will be sent to Allergy or Pediatric Allergy Immunol.

b) Risultati clinici e/o organizzativi

È stato stabilito un range per la sensibilità e specificità della ricerca di IgE specifiche con la tecnica del sefarosio 6B epossattivato.

Il test di attivazione dei basofili (BAT) è stato sperimentato nel Laboratorio della Prof.ssa Azzari per le reazioni allergiche immediate a farmaci in un gruppo di pazienti adulti ed in un gruppo di bambini. Questo ha dato il via ad un rapporto di collaborazione con l'Ospedale di Torregalli.

Il test si è rivelato molto utile nelle reazioni immediate a farmaci beta-lattamici nella popolazione adulta confermando di avere una sensibilità superiore del 10% rispetto al dosaggio delle IgE specifiche con il RAST. Per la popolazione pediatrica i risultati sono stati meno incoraggianti, ma la sperimentazione di questo test ha aperto un nuovo filone di ricerca e di applicazione per l'allergia alimentare. Inoltre, è stata iniziata una collaborazione con il laboratorio della Prof.ssa Paola Parronchi di Careggi per le reazioni ritardate ad antibiotici attraverso la sperimentazione del LTT.

Note

È appena iniziata la partecipazione al prossimo studio multicentrico *Drug hypersensitivity in children* del gruppo ENDA.

È prevista inoltre l'applicazione del BAT nell'allergia alimentare (latte e uovo). Nell'ambito dell'allergia alimentare è prevista come in passato una collaborazione con la Dott.ssa Cianferoni Antonella del CHOP (The Children's Hospital of Philadelphia).

5. Dr. Ilaria Pagnini – DAI Pediatria Internistica

Titolo progetto: *Efficacia comparativa dei trattamenti medici per l'artrite correlata ad enterite*

Risultati

a) Pubblicazioni scientifiche

Weiss P.F., Colbert R.A., Xiao R., Feudtner C., Bukelman T., De Witt E.M., Pagnini I., Wright T.B., Wallace C.A. Development and Retrospective Validation of the Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity (JSpADA) Index. *Arthritis Care & Research*. Accepted, in press.

Altre pubblicazioni scientifiche inerenti alle terapie biologiche e non, nell'artrite idiopatica giovanile e nelle altre patologie reumatologiche: Vannucci G., Cantarini L., Giani T., Marrani E., Moretti D., Pagnini I., Simonini G., Cimaz R. (2013) Glucocorticoids in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs* Oct, 15(5): 343-349. Review; Simonini G., Taddio A., Cattalini M., Caputo R., De Libero C., Parentin F., Pagnini I., Lepore L., Cimaz R. (2013) Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF- α therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. Apr, 15: 11-16; Simonini G., Xu Z., Caputo R., De Libero C., Pagnini I., Pascual V., Cimaz R. (2013) Clinical and transcriptional response to the long-acting interleukin-1 blocker canakinumab in Blau syndrome-related uveitis. *Arthritis Rheum* Feb 65(2): 513-518; Pagnini I., Savelli S., Fonda C., Marino A., Ci-

maz R., Simonini G. (2012) Utility of magnetic resonance imaging when following up sacroiliitis in enthesitis-related arthritis. *Mod Rheumatol* Nov 22(6): 951-952; Cimaz R., Moretti D., Pagnini I., Marino A., Cantarini L., Simonini G. (2012) What do cytokine profiles tell us about subsets of juvenile idiopathic arthritis?. *Curr Rheumatol Rep.* Apr 14(2): 150-154. Review; Cantarini L., Simonini G., Frediani B., Pagnini I., Galeazzi M., Cimaz R. (2012) Treatment strategies for childhood noninfectious chronic uveitis: an update. *Expert Opin Investig Drugs* Jan 21(1): 1-6.

b) Risultati clinici e/o organizzativi

Il progetto rientra in uno studio multicentrico internazionale, effettuato in collaborazione con 4 centri statunitensi: The Children's Hospital of Philadelphia, Children's Hospital of Cincinnati, Alabama Children's Hospital, Texas Scottish Rite Hospital for Children. Tale studio prevede la realizzazione ed il completamento di un database dedicato, l'analisi statistica dei risultati e l'interpretazione degli stessi. Questi obiettivi sono già ampiamente raggiunti dal soggiorno all'estero, presso il Department of Pediatric Rheumatology, The Children's Hospital of Philadelphia, USA (diretto dal Prof. David Sherry), effettuato dal 01/11/2013 al 02/12/2013.

Note

I risultati del progetto saranno certamente utili per la pratica clinica (gestione terapeutica più specifica per il tipo di malattia), oltre a permettere una miglior gestione delle risorse, anche considerando l'elevato costo delle bioterapie. Inoltre, sono state programmate le fasi successive dello studio e la realizzazione di nuovi progetti, tra cui *Development of Outcomes for Juvenile Spondyloarthritis*, che ha lo scopo di standardizzare gli outcome a breve e lungo termine nei soggetti affetti da artrite correlata ad entesite.

Infine, questa iniziale collaborazione con il Children's Hospital of Philadelphia, che già rientra nelle attività promosse dall'accordo quadro tra il CHOP ed il Meyer, potrà aprire nuove prospettive di collaborazione sia dal punto di vista assistenziale che di ricerca.

6. Dr. Viviana Palazzo – SOD Genetica Medica

Titolo progetto: *I molti aspetti molecolari dell'acidosi tubulare renale distale (dRTA)*

Risultati

a) Pubblicazioni scientifiche

Ancora nessuna pubblicazione relativa al presente progetto.

b) Risultati clinici e/o organizzativi

Il progetto, ancora in evoluzione, ha permesso di applicare il sequenziamento ad alta processività (Next Generation Sequencing-NGS) ad un gruppo di pazienti affetti da Acidosi Tubulare Renale distale (dRTA). Tramite il targeting resequencing di 31 geni potenzialmente responsabili della patologia, abbiamo screenato un gruppo di 20 pazienti che erano risultati negativi alle precedenti analisi dei 3 geni classicamente coinvolti nella patologia (*ATP6V0A4*, *ATP6V1B1*, *SLC4A1*).

Al momento abbiamo identificato 4 varianti di nuovi geni, mai descritte in letteratura, le quali saranno oggetto di ulteriori studi funzionali per valutarne il possibile ruolo patogenetico.

Vista la possibilità di ottenere una quantità di dati maggiore rispetto al classico sequenziamento Sanger, è nostra intenzione continuare a concentrarci sullo studio dei disturbi ereditari del trasporto tubulare, attraverso l'uso di tecnologia NGS, focalizzarci sulla fisiopatologia molecolare e sugli aspetti genetici della malattia, inquadrare in modo più preciso le caratteristiche cliniche delle tubulopatie e individuare possibili 'forme miste', attualmente meno collocabili sia dal punto di vista clinico che molecolare. Il focus di questo progetto è quindi polarizzare i nostri sforzi sui disturbi primari derivanti da difetti genici dei trasportatori o proteine di canale che operano lungo il tubulo renale e non solo sulla parte distale.

Note

Il successivo step del progetto consisterà nell'analisi dell'esoma (intera sequenza codificante) nei pazienti in cui l'analisi dei 31 geni non ha portato ad identificare alcuna variante patogenetica. Tale analisi, sicuramente più complessa, potrebbe portare ad identificare nuovi geni responsabili delle disfunzioni tubulari.

7. Dr. Elena Sieni – DAI Oncoematologia

Titolo progetto: *Studio del rischio di sindrome emofagocitica, malattie neoplastiche e autoimmunitarie in pazienti con mutazioni monoalleliche dei geni correlati alla linfoistiocitosi emofagocitica familiare*

Risultati

a) Pubblicazioni scientifiche

Pubblicazioni in extenso: Sieni E., Cetica V., Hackmann Y., Coniglio M.L., Da Ros M., Ciambotti B., Pende D., Griffiths G., Aricò M. (2014) Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: when rare diseases shed light on immune system functioning. *Front Immunol* Apr, 16(5): 167. doi: 10.3389/fimmu.2014.00167. eCollection 2014. Review; Ciambotti

B., Mussolin L., d'Amore E.S., Pillon M., Sieni E., Coniglio M.L., Ros M.D., Cetica V., Aricò M., Rosolen A. (2014) Monoallelic Mutations of the Perforin Gene may Represent a Predisposing Factor to Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* Aug, 36(6): 359-365. doi: 10.1097/MPH.0000000000000073; Sieni E., Cetica V., Piccin A., Gherlinzoni F., Sasso F.C., Rabusin M., Attard L., Bosi A., Pende D., Moretta L., Aricò M. (2012) Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series. *PLoS One* 7(9): e44649. doi: 10.1371/journal.pone.0044649. Epub 2012 Sep 7; Sieni E., Cetica V., Mastrodicosa E., Pende D., Moretta L., Griffiths G., Aricò M. (2012) Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: a model for understanding the human machinery of cellular cytotoxicity. *Cell Mol Life Sci* Jan, 69(1): 29-40. doi: 10.1007/s00018-011-0835-y. Epub 2011 Oct 12. Review.

Abstract: Sieni E., Da Ros M., Bracaglia C., De Fusco C., Micalizzi C., De Benedetti F., Coniglio M.L., Ciambotti B., Aricò M. (2013) *Monoallelic mutations of FHL-related genes predispose to macrophage activation syndrome*. Presentato al "18th Congress of European Haematology Association (EHA)"; Haematologica 2013; 98.

b) Risultati clinici e/o organizzativi

Gli studi di associazione svolti nell'ambito del progetto confermano il ruolo delle mutazioni monoalleliche dei geni associati alla linfocitocitosi emofagocitica familiare (FHL) nella predisposizione a linfoma anaplastico a grandi cellule pediatrico (collaborazione con la UO di Oncoematologia, Università di Padova) e a sindrome da attivazione macrofagica in soggetti con artrite idiopatica giovanile (collaborazione con la UO di Reumatologia, OPBG, Roma). Nell'insieme questi risultati suggeriscono l'esistenza di un legame tra difetti parziali dell'immunità citotossica e lo sviluppo di alcuni tipi di cancro e di malattie autoimmunitarie, contribuendo all'identificazione di fattori patogenetici di queste condizioni e ponendo le basi per futuri approcci diagnostico-terapeutici.

Lo stage effettuato nei mesi di novembre-dicembre 2013 presso il Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica del Dana-Farber Cancer Institute, Boston Children's Hospital, sotto la guida del Dr Carlos Rodriguez-Galindo, ha permesso di acquisire spunti organizzativi utili nella pratica clinica e maturare fiducia ed autonomia come ricercatore, intensificando i rapporti di collaborazione internazionale.

Note

Analoghi studi di associazione sono in via di completamento per Linfoma di Hodgkin e leucemia linfoblastica acuta.

È in corso uno studio volto a valutare l'incidenza di malattie neoplastiche e autoimmunitarie in soggetti noti per essere portatori di mutazio-

ni monoalleliche in uno dei geni FHL-correlati allo scopo di costruire curve di rischio cumulativo.

Come prospettiva futura, anche sfruttando le collaborazioni nazionali e internazionali avviate, ci proponiamo di ampliare lo spettro dei fattori genetici predisponenti lo sviluppo di patologie neoplastiche e autoimmunitarie, estendendo l'analisi anche al di fuori dei geni FHL-correlati.

8. Dr. Barbara Spacca – DAI Neuroscienze

Titolo progetto: La rianimazione chirurgica delle paralisi del nervo faciale in età pediatrica

Risultati

a) Pubblicazioni scientifiche:

Ancora nessuna pubblicazione relativa al presente progetto.

b) Risultati clinici e/o organizzativi

Il programma di rianimazione del nervo faciale sta progredendo secondo programma iniziale verso una progressiva maturazione. Nel suo contesto mi è stato possibile approfondire le conoscenze sia sul piano teorico che pratico. I punti chiave attuati sono stati: la partecipazione al “Facial Nerve Symposium”, congresso internazionale quadriennale tenutosi a Boston nel giugno 2013; la frequenza regolare presso la attività ambulatoriale e chirurgica sull'adulto nella pratica della Prof.ssa Salimbeni presso la Clinica San Rossore di Pisa; la dissezione pratica su cadavere per approfondire le conoscenze relative alla anatomia e fisiologia del nervo faciale presso l'Anatomisches Institut der Universität a Colonia, Germania. Grazie alle conoscenze acquisite è stato possibile iniziare a inquadrare un programma clinico-terapeutico con applicazione pratica e iniziare a seguire e trattare attivamente, con terapia medica e/o chirurgica, i pazienti pediatrici con paralisi del nervo faciale di origine congenita e non. Particolarmente gratificante è stata la partecipazione e la collaborazione finora ottenuta da parte di altre figure ospedaliere, comprendenti personale medico e non, appartenenti ad altri servizi coinvolte attivamente e con profitto nel progetto.

Note

Le prospettive future prevedono di continuare la frequenza presso altri centri di eccellenza nella chirurgia della paralisi del nervo faciale per offrire una più ampia e personalizzata gamma di opzioni terapeutiche ai pazienti affetti da questo complesso deficit neurologico.

9. Dr. Marina Vignoli – DAI Medico Chirurgo Feto-Neonatale

Titolo progetto: *Immunodeficienza e autoimmunità: analisi molecolare di geni coinvolti nella tolleranza immunologica*

Risultati

a) Pubblicazioni scientifiche

Sayar E., Uygun D.F., Islek A., Hazar-Sayar E., Akkaya B., Vignoli M., Gambineri E., Yesilipek M.A., Artan R. (2014) Langerhans cell histiocytosis in IPEX syndrome: Possible role for natural regulatory T cells?. *Pediatr Allergy Immunol* Mar 16. doi: 10.1111/pai.12219. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24628744; Goudy K., Aydin D., Barzaghi F., Gambineri E., Vignoli M., Ciullini Mannurita S., Doglioni C., Ponzoni M., Cicalese M.P., Assanelli A., Tommasini A., Brigida I., Dellepiane R.M., Martino S., Olek S., Aiuti A., Ciceri F., Roncarolo M.G., Bacchetta R. (2013) Human IL2RA null mutation mediates immunodeficiency with lymphoproliferation and autoimmunity. *Clin Immunol* Mar, 146(3): 248-261. doi: 10.1016/j.clim.2013.01.004. Epub 2013 Jan 24. PubMed PMID: 23416241; PubMed Central PMCID: PMC3594590.

Poster a Congressi: Vignoli M., Ciullini Mannurita S., Goudy K., Passerini L., Tommasini A., İkinçioğulları A., Guariso G., Bacchetta R., Gambineri E. (2014) *IPEX-like syndrome: beyond FOXP3 analysis*. European Society of Human Genetics Conference, 31 Maggio-3 Giugno 2014, Milano; Vignoli M., Ciullini Mannurita S., Colarusso G., Barzaghi F., Bacchetta R., Cecconi M., Tommasini A., Gennery A., Holland S.M., Cant A.J., Gambineri E. (2014) *IPEX and IPEX-like syndromes: FOXP3 and FOXP3-pathway related genes*. American Society of Human Genetics Conference, 18 Ottobre-22 Ottobre 2014, San Diego (California); Vignoli M., Ciullini Mannurita S., Guariso G., Gambineri E. (2014) *IPEX-LIKE SYNDROME: NEW IL2Ra GENE MUTATION*. European Society of Immunodeficiency Conference, 29 Ottobre-1 Novembre 2014, Praga.

b) Risultati clinici e/o organizzativi

È stata effettuata la valutazione dei sintomi clinici dei pazienti affetti da immunodisregolazione e autoimmunità arruolati nel nostro studio e insieme ai risultati delle analisi citofluorimetriche è stata indirizzata l'indagine molecolare dei geni già noti come associati a tali patologie. Questo ha permesso di effettuare la diagnosi molecolare in sei pazienti e valutare il miglior trattamento terapeutico. Tra i pazienti che sono risultati negativi all'analisi dei geni noti, un primo gruppo è stato selezionato per il sequenziamento dell'intero esoma mediante tecniche di sequenziamento di nuova generazione con lo scopo di individuare un nuovo gene che ha determinato l'insorgenza della malattia in questi piccoli pazienti.

Nell'ambito del Progetto *Giovani Ricercatori* è stato possibile frequentare corsi di Bioinformatica in centri di alto livello scientifico (Wellcome Sanger Institute of Cambridge, UK) per approfondire le competenze necessarie per l'interpretazione e l'analisi dei dati bioinformatici prodotti da queste nuove tecniche di indagine molecolare. I dati preliminari ottenuti sono oggetto dei poster selezionati per la loro presentazione a 3 congressi internazionali.

Note

Lo step successivo sarà l'effettivo sequenziamento dell'intero esoma che verrà effettuato in un primo gruppo costituito da dieci pazienti e i relativi genitori, e successiva analisi dei dati bioinformatici ottenuti. Questo permetterà di ottenere importanti risultati sia nel settore della ricerca che nella diagnostica dei pazienti con queste patologie.

