

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

NUMERO SPECIALE



Report del Registro Italiano Fibrosi Cistica

Il Registro Italiano Fibrosi Cistica: una risorsa importante e fondamentale per la comunità italiana della fibrosi cistica

Cesare Braggion, Presidente della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Dal 1988 ad oggi l'attività del Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) è aumentata progressivamente: il coordinamento da parte della Prof. Anna Bossi e dell'Istituto di Biometria e Statistica di Milano e l'attività dei Centri e Servizi di Supporto per l'invio dei dati clinico-anagrafici sono stati essenziali. Per diverse iniziative hanno contribuito con supporto finanziario la Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC) e la Fondazione Italiana per la ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC). Ciò testimonia dell'interesse per questa attività e della consapevolezza che un registro di patologia è molto importante per conoscere la storia naturale della malattia, per verificare l'efficacia dei programmi diagnostico-terapeutici proposti dalle strutture specialistiche regionali, e per pianificare la ricerca multicentrica. La legge 548 del 1993 ha contribuito a dare risalto all'attività del RIFC: la ripartizione infatti dei contributi alle regioni per l'assistenza e la ricerca ha fatto riferimento ai dati del RIFC. I dati di sintesi riportati in questo fascicolo sono il prodotto dell'attività del RIFC e ci è sembrato opportuno e stimolante divulgarli agli operatori sanitari coinvolti nell'assistenza e nella ricerca sulla FC.

La storia più recente è stata improntata dalla scelta dei responsabili dei Centri e Servizi di Supporto di rendere il RIFC una struttura della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC). Questa scelta era coerente alla necessità di inserire il RIFC nel flusso delle attività formative e scientifiche della SIFC, nella sua progettualità di promozione del miglioramento dell'assistenza e della ricerca, che coinvolgeva le diverse professioni. Questa scelta era coerente anche alla contemporanea istituzione da parte dell'European Cystic Fibrosis Society di un registro europeo, un data-base dove potevano confluire i dati clinico-anagrafici dei centri europei e dei registri nazionali. In questi due anni la SIFC ha promosso, congiuntamente al RIFC, diverse iniziative: a) la proposta e l'acquisizione di un regolamento, che definisce l'autonomia organizzativa del RIFC; b) una analisi delle necessità e delle modalità per un finanziamento delle attività del RIFC; c) un collegamento con i partner FFC e LIFC, per avviare nel 2006 rispettivamente, un percorso formativo per i responsabili del RIFC sull'epidemiologia e l'attività dei registri di patologia ed il completamento della raccolta dei dati clinico-anagrafici al 2004-2005; d) l'adattamento del software della cartella clinica informatizzata "Camilla", al fine di poter estrarre alcuni dati per il RIFC, e la valutazione della possibilità di collegamento in rete dei Centri per l'invio dei dati (tale attività è stata svolta grazie al contributo della Dompè Farmaceutici).

Vi è anche la consapevolezza che alcuni problemi di fondo devono trovare una rapida soluzione. Questi sono: a) rendere anonimi i dati clinico-anagrafici ed ottenere il consenso informato da parte dei pazienti per la loro utilizzazione, in ottemperanza alla legislazione vigente sulla privacy; b) il dibattito sulla "proprietà" dei dati ed il loro conseguente utilizzo; c) la raccolta dei dati clinici di almeno l'85-90% dei pazienti censiti; d) l'implementazione di una attività di verifica e controllo di qualità dei dati, ottenuti attraverso la cartella clinica informatizzata in "rete". La copertura dei costi per tali operazioni dovrebbe essere garantita da fonti multiple, al fine di realizzare una vera autonomia del RIFC, ed idealmente gli stessi Centri e Servizi di Supporto dovrebbero contribuirvi. L'interrelazione di queste problematiche rende necessaria una riflessione approfondita ed una iniziativa congiunta di RIFC, SIFC, FFC e LIFC.

In coerenza alla volontà dei responsabili dei Centri e Servizi di Supporto espressa nell'Assemblea dell'ottobre 2004, e all'impegno costante e lodevole dei Centri e Servizi di Supporto in questi anni, la SIFC intende essere protagonista ed attivarsi nei prossimi mesi per trovare una coerente soluzione ai problemi e rilanciare l'attività di un registro, che sia reale interfaccia con i centri specialistici italiani, con la SIFC e con l'Europa.

Report del Registro Italiano Fibrosi Cistica

Prof. Anna Bossi,

Registro Italiano Fibrosi Cistica, Istituto di Statistica e Biometria - Milano

Premessa

Il **Registro Italiano Fibrosi Cistica** (RIFC), attivo dal 1° gennaio 1988 ha raccolto sino al 2004 i dati di tutti i pazienti diagnosticati o in cura presso uno dei Centri Regionali di Riferimento (CRR) o servizi di Supporto (SS) per la Fibrosi Cistica (FC) presenti in ogni regione italiana. I pazienti censiti ammontano a 5064, 2602 maschi e 2462 femmine. Nel periodo considerato 757 pazienti sono deceduti (356 maschi e 401 femmine) e 208 (121 maschi e 87 femmine) sono stati "persi al follow-up".

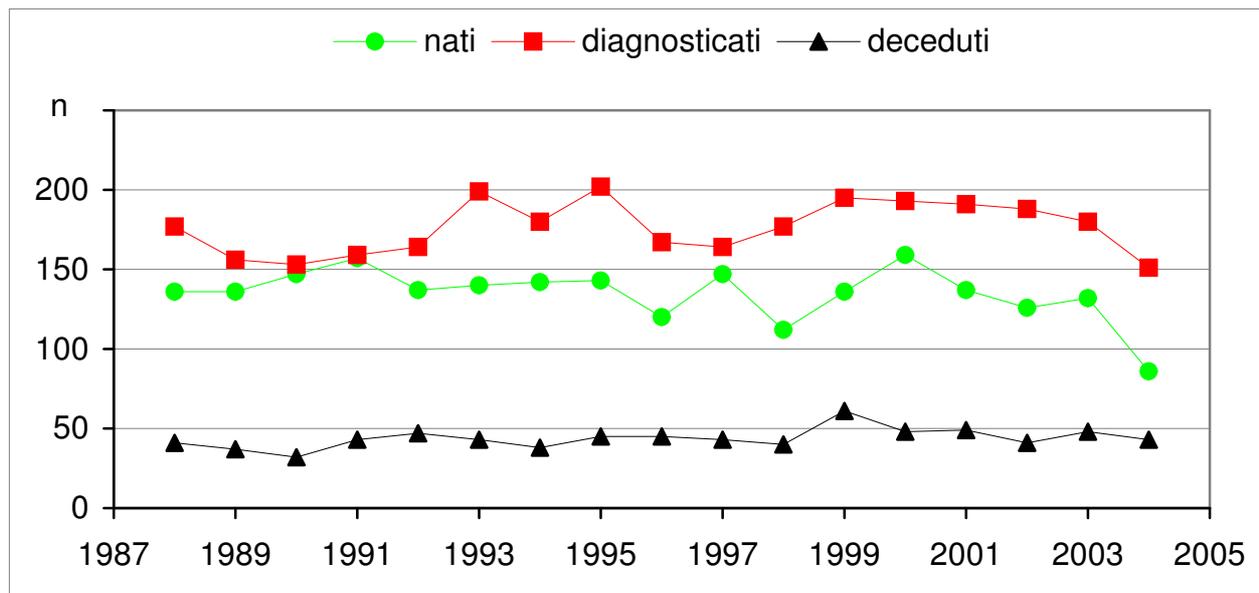
Prevalenza e Incidenza di FC in Italia

Prevalenza

Al 31.12.2004 il numero di pazienti affetti da FC, residenti in Italia, ammontava a 4099. La prevalenza di malattia era pertanto di $7.01 \times 100'000$ abitanti, circa il doppio di quanto rilevato al 1° gennaio 1988 ($3.62 \times 100'000$), data di attivazione del RIFC. L'aumento nella prevalenza è dovuto al fatto che ogni anno il numero di deceduti è inferiore rispetto ai diagnosticati, e non all'aumento nel numero di pazienti diagnosticati (**Tabella 1**). Infatti, il numero annuale medio di certificazioni di malattia è di circa 176 mentre il numero medio di decessi è solo 44; entrambi i fenomeni non hanno subito, nel periodo considerato, rilevanti variazioni (**Figura 1**). Se gli andamenti rimarranno invariati anche nei prossimi anni, nel 2020 il numero di pazienti FC dovrebbe superare le 6000 unità.

Tabella 1. Numero di pazienti FC nati, diagnosticati e deceduti dal 1988 al 2004.

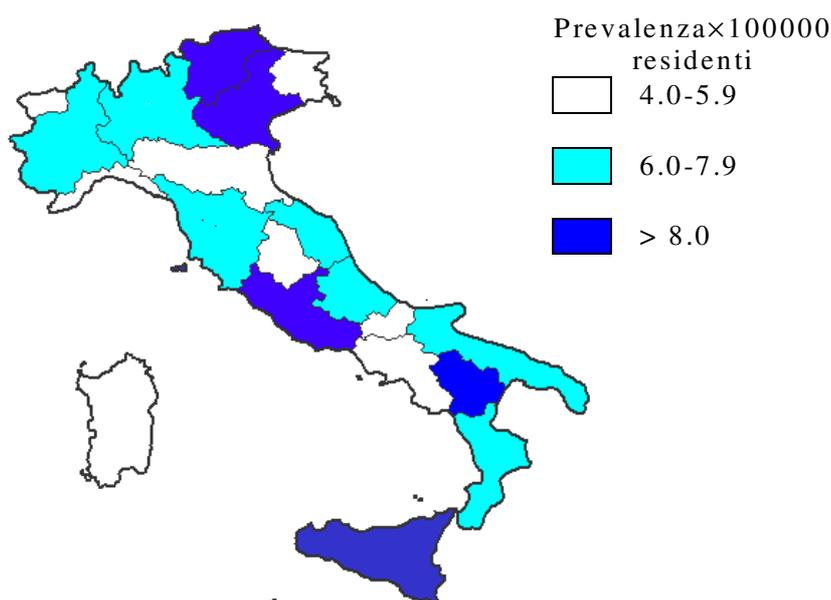
Anno	Nati FC	Diagnosi	Morti
< 1988	2768	2003	
1988	135	177	41
1989	136	156	37
1990	148	153	32
1991	157	158	43
1992	137	164	47
1993	140	199	43
1994	142	180	38
1995	143	202	45
1996	120	167	45
1997	147	164	43
1998	112	177	40
1999	136	195	61
2000	159	193	48
2001	137	191	49
2002	126	188	41
2003	132	181	48
2004	86	152	43
Missing	3	64	13
Totale	5064	5064	757

Figura 1. Numero di pazienti FC nati, diagnosticati e deceduti dal 1988 al 2004.

Il numero di soggetti affetti da FC residenti in ogni regione (**Figura 2A**) riflette solo in parte la diversa densità della popolazione residente. La prevalenza di FC varia infatti, a seconda della regione, da un minimo di $4.4 \times 100'000$ abitanti in Umbria, ad un massimo di $10.4 \times 100'000$ in Basilicata (**Figura 2B**). Le differenze di prevalenza di FC osservate sono legate a diversi fattori, non sempre quantificabili: diversa incidenza di certificazioni di malattia alla nascita (vedi paragrafo "incidenza") ed in età adulta (vedi paragrafo "diagnosi"); diverse modalità di diagnosi (solo in alcune regioni sono stati attivati programmi di screening neonatale per FC); diverse modalità di cura; diversa frequenza di cittadini extraeuropei; diversa frequenza di interruzioni volontarie di gravidanza; maggiore o minore sensibilizzazione al problema FC dei pediatri e medici di base sul territorio; ecc. Si deve inoltre considerare che le stime riportate sono calcolate, in alcune regioni, su un esiguo numero di pazienti e dunque non sempre attendibili.

Figura 2.A: Numero di pazienti in vita al 31.12.2004

Regione	n	CRR/SS
Piemonte	283	Torino
Lombardia	670	Milano, Brescia
Veneto	424	Verona
Friuli VG	66	Trieste
Liguria	91	Genova
Emilia R.	243	Parma, Cesena
Toscana	240	Firenze, LI, GR
Marche	98	Ancona
Umbria	38	Gualdo Tadino
Lazio	433	Roma
Abruzzo	83	Teramo
Molise	18	
Campania	306	Napoli
Puglia	270	Bari, Cerignola
Basilicata	62	Potenza, Matera
Calabria	132	Soverato
Sicilia	448	Palermo, Messina, Catania
Sardegna	79	Cagliari

Figura 2.B: Prevalenza di FC per regione di residenza

Regione	Prevalenza
Basilicata	10.4
Trentino A.A.	9.2
Veneto	9.0
Sicilia	8.9
Lazio	8.2
Lombardia	7.1
Toscana	6.7
Puglia	6.6
Calabria	6.6
Marche	6.5
Piemonte	6.5
Abruzzo	6.4
Emilia R.	5.9
Liguria	5.7
Molise	5.6
Friuli V. G.	5.5
Campania	5.3
Valle d'Aosta	4.9
Sardegna	4.7
Umbria	4.4

Il diverso numero di pazienti FC presenti in ogni regione si riflette, ovviamente, sul numero di paziente in cura presso i Centri Regionali di Riferimento (CRR) e i Servizi di Supporto (SS) (**Figura 3**). Attualmente le strutture presenti in Italia specializzate per la cura della FC sono 29 mentre nel 1988 erano solo 16. La presenza in ogni regione di un CRR e, in alcune, di uno o più SS rappresenta un vantaggio per le famiglie che non sono più costrette a spostarsi per i frequenti controlli necessari per le cure (vedi paragrafo “migrazione sanitaria”) ma determina una scarsa concentrazione di pazienti, soprattutto in alcuni SS, con possibili ripercussioni sulla qualità delle cure. Infatti, le recenti linee guida sugli standard delle cure prodotte dalla Società Europea per la FC (Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H., for the Consensus Committee. Standards of care for patients with Cystic Fibrosis: a European consensus. J Cystic Fibrosis 2005; 4: 7-26) hanno indicato che i Centri per la FC dovrebbero seguire almeno 50 pazienti per poter acquisire una sufficiente esperienza e consuetudine con i numerosi problemi correlati alla malattia.

Natalità

La natalità in Italia tra il 1988 e il 2004 mostra un calo a partire dal 1992 e una leggera ripresa dopo il 1995 (**Figura 4**); il numero di nati con FC non mostra invece alcun andamento particolare (**Figura 1**). Il trend in lieve discesa registrato negli ultimi anni nei nati con FC potrebbe essere solo apparente, perché è verosimile che alcuni dei nati dopo il 2000 non fossero ancora diagnosticati alla fine del 2004. Se invece tale andamento sarà confermato dai dati completi dell'ultimo triennio, il calo osservato potrebbe essere imputabile alla diffusione della diagnostica prenatale con il conseguente ricorso all'aborto terapeutico o allo screening genetico nei familiari con la conseguente rinuncia a procreare.

Incidenza

L'incidenza media alla nascita, calcolata sull'intero periodo di osservazione, è pari a 1:4079 nati vivi (minimo 1:4762 nel 1998; massimo 1:3425 nel 2000), inferiore quindi a quanto riportato in letteratura per la popolazione caucasica (1:2500-1:3000). Le oscillazioni osservate tra il 1988 e il 2004 sono verosimilmente dovute a fluttuazioni casuali (**Figura 5**); si deve infatti tener presente che il numero di nati

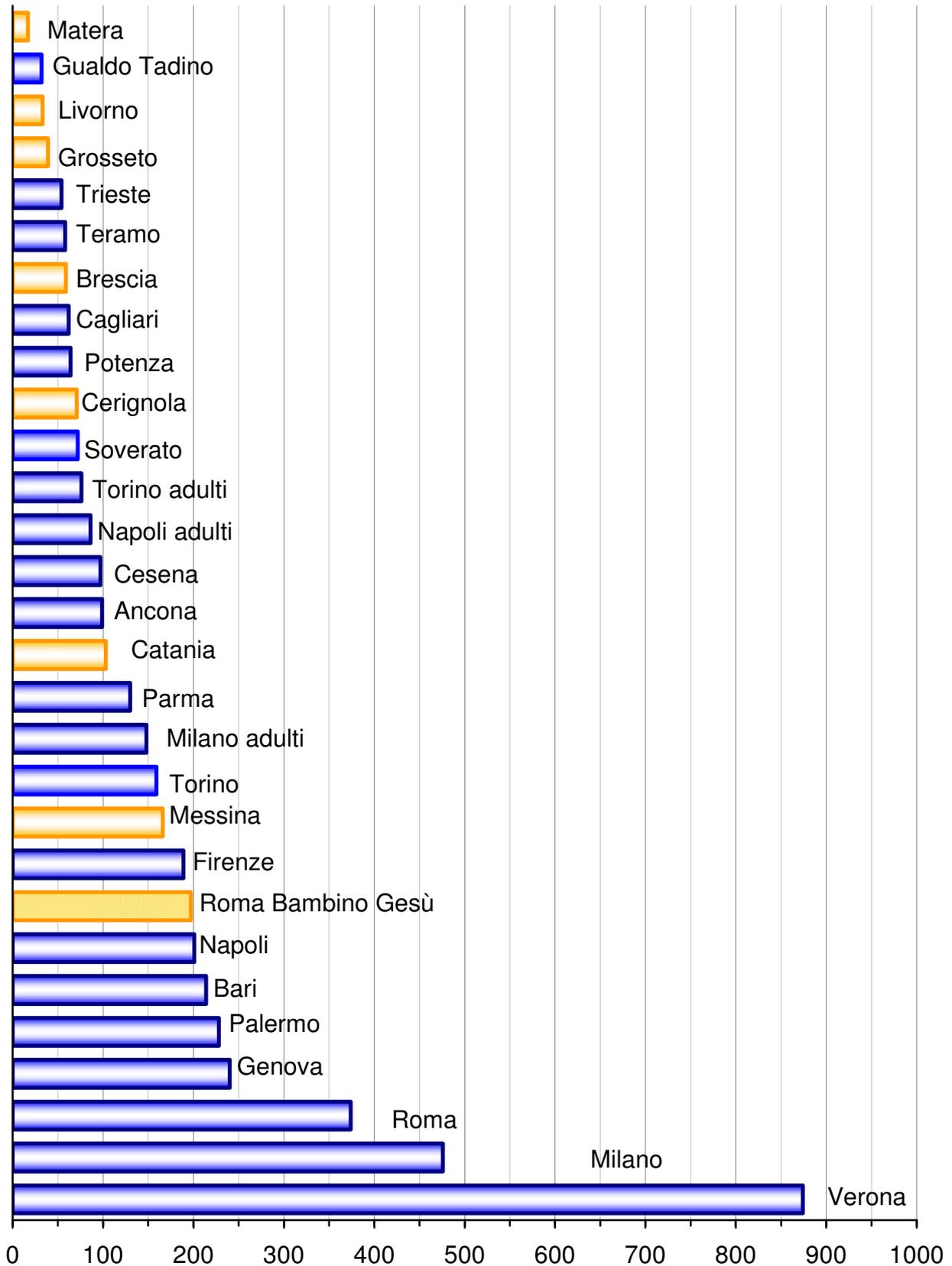


Figura 3. Numero di pazienti in vita al 31.12.2004, in cura presso i CRR (in blu) e SS (in giallo) presenti in Italia.

Poiché un paziente può essere in cura presso più di una struttura, la somma delle frequenze riportate è maggiore del numero totale di pazienti in vita al 31.12.2004.

Figura 4. Numero di nati vivi in Italia (valori per 10'000) nel periodo 1988-2004.

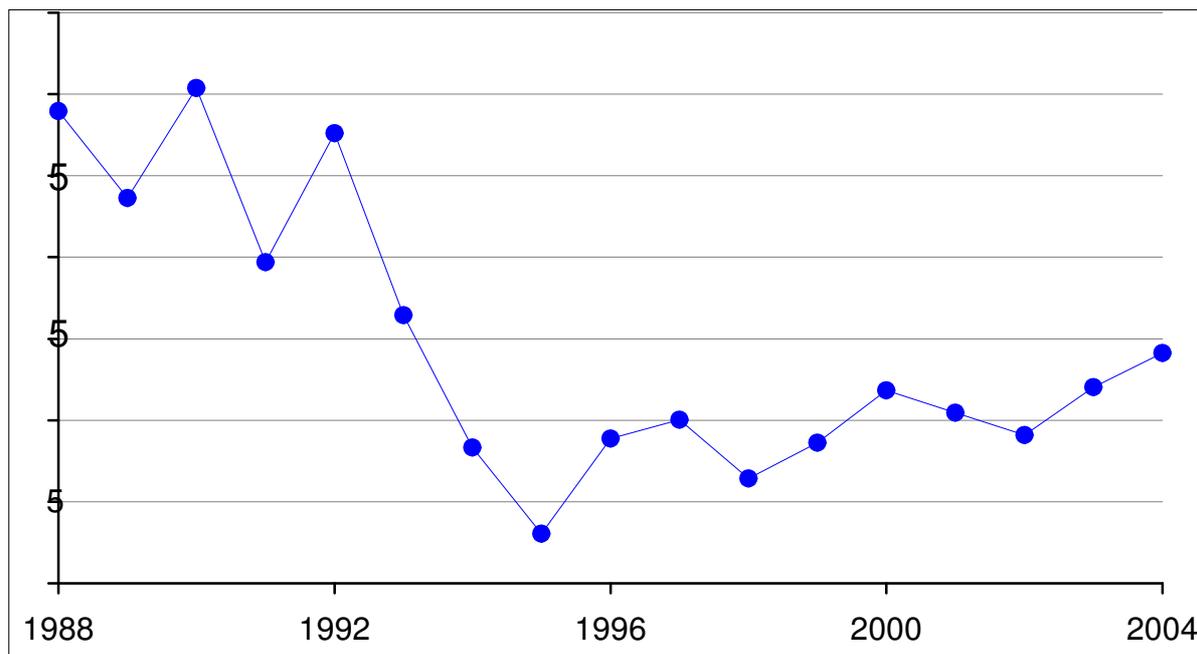
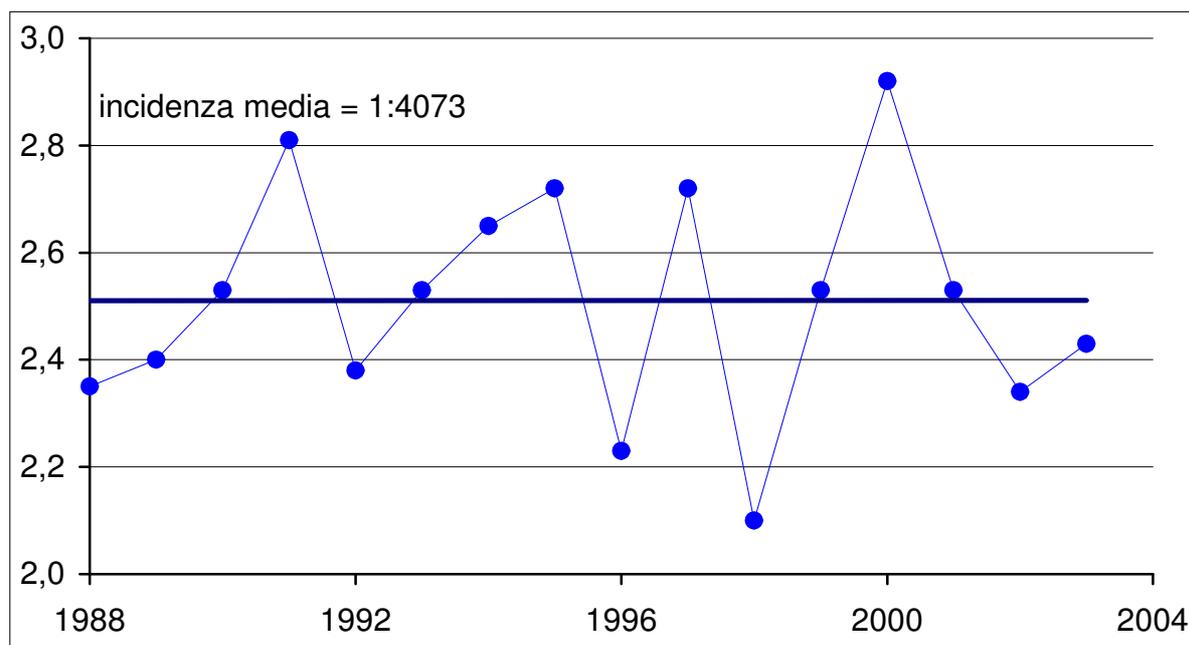


Figura 5. Incidenza di FC alla nascita (per 10'000 nati vivi) nel periodo 1988-2004.

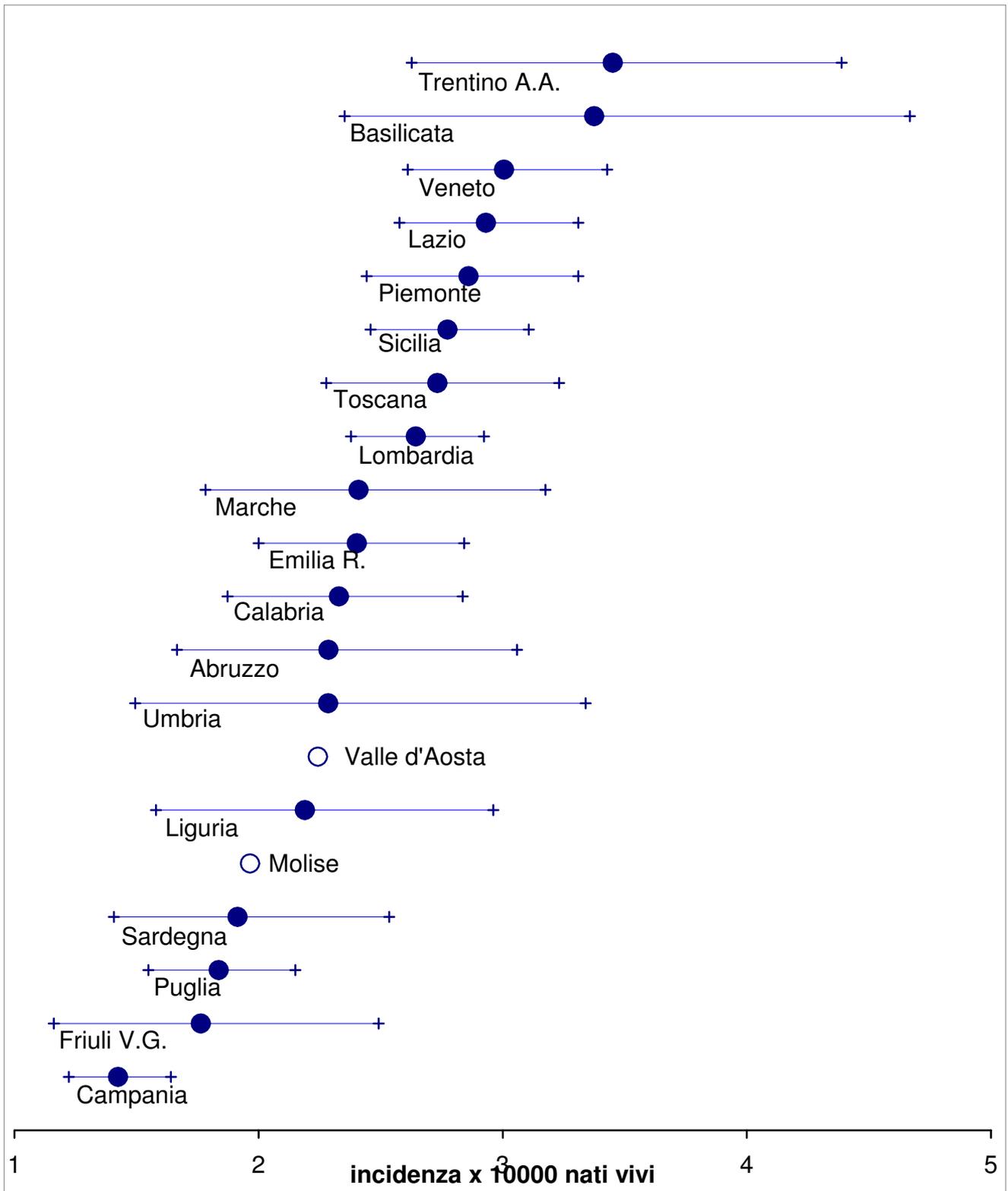


FC è estremamente esiguo rispetto al numero di nati vivi, pertanto, la stima dell'incidenza ha una elevata variabilità. Si sono osservate rilevanti differenze nell'incidenza di FC a seconda della regione di nascita (**Figura 6**) e, nell'ambito della stessa regione, nei diversi anni (**Tabella 2**)

Il calo nel numero di neonati con FC osservato in alcune regioni dopo il 2000 e le differenze tra regioni non sono di facile interpretazione poiché il fenomeno potrebbe essere imputabile a molteplici cause:

- i) all'introduzione di un nuovo sistema di raccolta dati (nel 2001 si è passati dal questionario cartaceo a quello informatizzato) che ha rallentato l'invio delle nuove diagnosi al RIFC;
- ii) al fatto che non tutti i pazienti sono diagnosticati alla nascita e dunque alcuni dei nati negli ultimi anni del periodo considerato non sono ancora stati individuati;

Figura 6. Incidenza media (1988-2004) di certificazioni di malattia per regione di nascita.



- iii) alla diffusione della diagnosi prenatale con ricorso all'aborto terapeutico;
- iv) all'individuazione, grazie allo screening genetico dei familiari dei pazienti FC, di portatori sani che hanno deciso di non avere figli;
- v) alla diversa provenienza degli stranieri residenti nelle regioni italiane; infatti, l'incidenza di FC è estremamente bassa nelle popolazioni orientali e molto più elevata rispetto all'Italia tra gli albanesi.

Tabella 2. Incidenza di FC ($\times 10^4$ nati vivi) e corrispondenti limiti di confidenza al 95% (LI=limite inferiore; LS=limite superiore), per quadrienni (ad eccezione dell'ultimo periodo) e per regione di nascita.

Regione di nascita	Anno di nascita											
	88-91		92-95		96-99		00-04					
	LI	LS	LI	LS	LI	LS	LI	LS				
Abruzzo	0.96	2.00	3.68	1.15	2.30	4.11	1.34	2.02	3.83	1.57	2.82	4.62
Basilicata	1.18	2.73	5.38	1.54	3.37	6.40	2.56	4.27	7.84	1.51	3.33	6.27
Calabria	2.06	2.99	4.20	1.41	2.25	3.40	0.72	2.51	3.83	0.81	1.49	2.50
Campania	1.24	1.64	2.15	1.18	1.60	2.11	0.21	1.47	1.99	0.69	1.00	1.41
Emilia R.	1.77	2.65	3.81	1.97	2.89	4.07	0.49	1.72	2.64	1.75	2.42	3.25
Friuli V. G.	0.99	2.29	4.51	0.83	2.07	4.27	1.68	1.40	3.27	0.59	1.48	3.00
Lazio	2.00	2.67	3.48	2.37	3.10	3.99	0.31	2.72	3.56	2.54	3.20	3.99
Liguria	1.06	2.21	4.07	1.08	2.25	4.14	1.35	2.25	4.15	1.08	2.07	3.64
Lombardia	1.94	2.47	3.09	1.97	2.50	3.13	0.19	2.95	3.60	2.22	2.71	3.22
Marche	0.58	1.44	2.96	1.17	2.34	4.19	1.25	3.76	5.95	1.20	2.21	3.68
Molise	0.79	2.91	7.46	0.19	1.57	5.67	5.28	2.64	7.72	0.02	0.77	4.29
Piemonte	2.27	3.15	4.26	1.97	2.80	3.86	0.44	1.97	2.86	2.58	3.38	4.34
Puglia	1.14	1.65	2.30	1.23	1.78	2.48	0.34	2.10	2.90	1.32	1.87	2.57
Sardegna	1.56	2.62	4.15	1.14	2.15	3.68	1.10	2.20	3.84	0.24	0.73	1.73
Sicilia	2.22	2.81	3.52	2.09	2.69	3.41	0.27	2.65	3.41	2.30	2.91	3.65
Toscana	2.32	3.34	4.64	1.66	2.54	3.72	0.56	2.26	3.36	2.01	2.81	3.81
Trentino A. A.	1.27	2.65	4.87	2.72	4.59	7.26	1.45	3.86	6.26	1.61	2.90	4.75
Umbria	1.06	2.63	5.42	1.59	3.49	6.62	2.33	1.16	3.40	0.79	1.97	4.04
Valle A.	0.00	0.00	7.68	0.00	0.00	7.70	13.96	0.00	6.97	1.93	7.29	18.17
Veneto	2.87	3.77	4.88	3.04	3.97	5.10	0.37	2.81	3.75	1.41	1.96	2.63

Migrazione

La **Tabella 3** mostra che il fenomeno della migrazione sanitaria non è molto rilevante se pure ancora presente. In 6 Regioni la percentuale di pazienti seguiti solo presso il Centro della Regione di residenza è superiore all'80% e solo in 3 più del 30% dei pazienti è seguito solo fuori regione anche in presenza di un CRR; una percentuale non trascurabile di pazienti (dallo 0.7% del Veneto al 30% dell'Umbria) è in cura sia presso il Centro Regionale sia presso altri Centri, verosimilmente per particolari problematiche che richiedono competenze specifiche (come, ad esempio, necessità di trapianto d'organo o complicanze epatiche) o perché il CRR è di recente istituzione (come in Calabria). Rispetto al passato si è osservata una riduzione dei flussi migratori diretti soprattutto verso i CRR che da più tempo sono dedicati alla cura della FC (come Verona e Genova).

All'inizio degli anni '90 i pazienti residenti in regioni che ancora non disponevano di un accreditato CRR/SS, quali Trentino A.A. e Valle d'Aosta al Nord, Umbria al Centro, Abruzzo, Molise, Basilicata e Calabria al Sud, erano costretti a recarsi fuori regione, non solo per le cure ma anche per la diagnosi.

Il passaggio alla struttura della regione di residenza è stato graduale; infatti, dal 1992 al 2001 la percentuale di pazienti in cura presso più di un CRR/SS è passata dal 3% al 9%. Con l'istituzione di nuovi CRR/SS, i pazienti sono stati indirizzati verso le strutture più vicine al loro luogo di residenza, ma, per un certo periodo sono stati seguiti sia dal CRR/SS dove sono stati curati dopo la diagnosi sia dalla nuova istituzione presente nella regione di residenza.

Tabella 3. Numero e percentuale di pazienti in cura presso il CRR/SS della regione di residenza o presso strutture extra-regionali.

Regione di residenza	Seguiti solo presso il centro regionale		Seguiti anche presso il centro regionale		Seguiti solo presso un centro fuori regione		Totale pazienti
	n	%	n	%	n	%	
NORD	n	%	n	%	n	%	n
Piemonte	213	76.07	7	2.50	60	21.43	280
Valle d'Aosta	-	-	-	-	6	100.00	6
Liguria	90	98.90	0	0	1	1.10	91
Lombardia	557	83.63	10	1.50	99	14.86	666
Veneto	416	98.58	3	0.71	3	0.71	422
Trentino A.A.	-	-	-	-	88	100.00	88
Friuli V.G.	47	72.31	2	3.08	16	24.62	65
Emilia R.	154	67.25	15	6.55	60	26.20	229
CENTRO	n	%	n	%	n	%	n
Toscana	183	76.57	36	15.06	20	8.37	239
Marche	70	72.16	8	8.25	19	19.59	97
Umbria	13	36.11	11	30.56	12	33.33	36
Lazio	400	92.81	17	3.94	14	3.25	431
SUD	n	%	n	%	n	%	n
Abruzzo	34	40.96	19	22.89	30	36.14	83
Basilicata	48	77.42	8	12.90	6	9.68	62
Calabria	31	24.41	25	19.68	71	55.91	127
Campania	244	80.00	10	3.28	51	16.72	305
Molise	-	-	-	-	18	100.00	18
Puglia	193	72.01	47	17.54	28	10.45	268
ISOLE	n	%	n	%	n	%	n
Sardegna	60	75.95	1	1.27	18	22.78	79
Sicilia	391	89.68	26	5.73	20	4.59	436
Totale	3144	77.76	356	9.18	528	13.06	4028*

Tale spiegazione è avvalorata dai dati di **Tabella 4**, dove è riportata la percentuale di pazienti seguiti nel 1992, nel 1996 e nel 2001 presso il CRR/SS della regione di residenza.

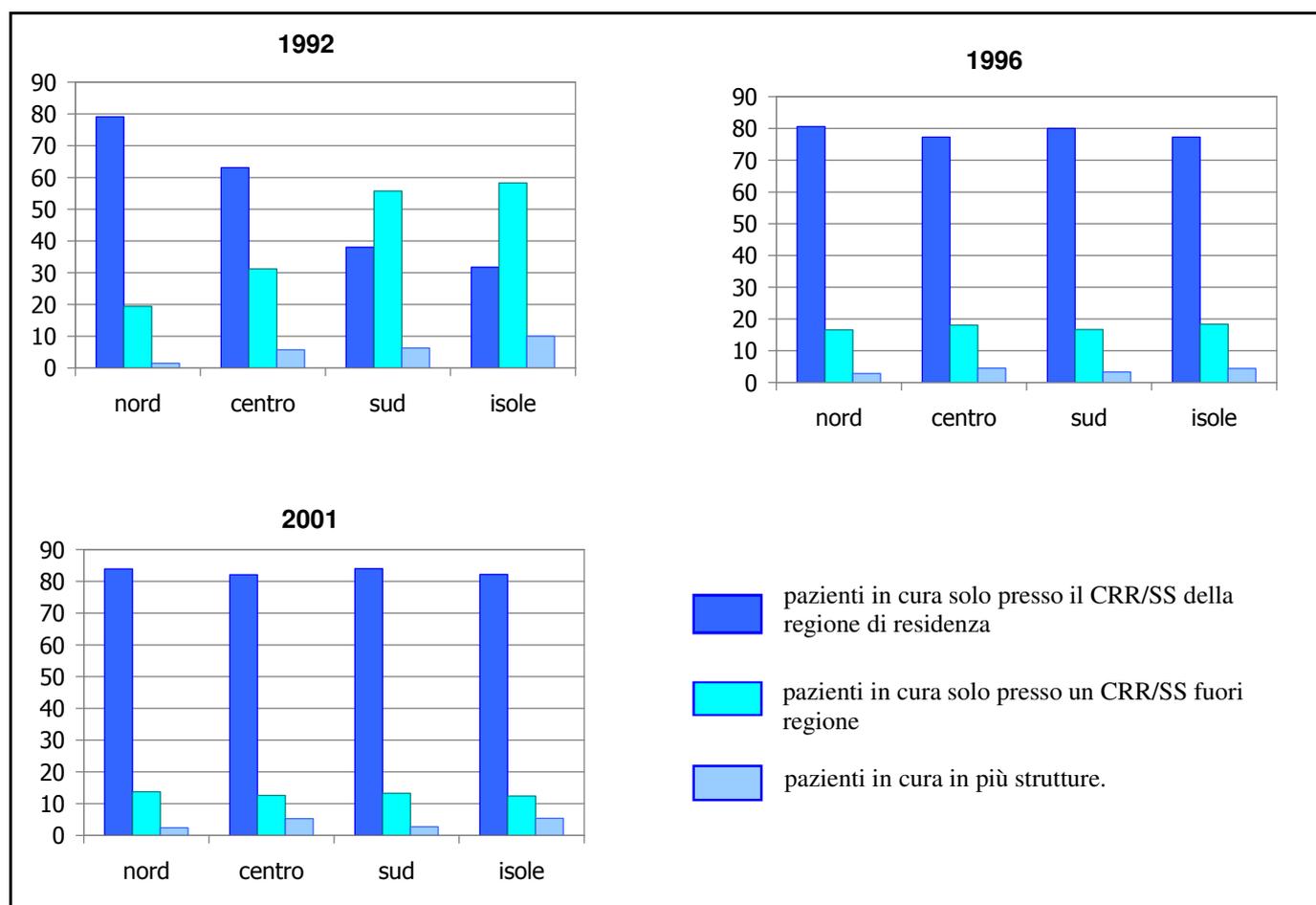
In **Figura 7**, per maggiori dettagli, è riportata anche la percentuali di pazienti in cura solo presso un CRR/SS fuori regione e la percentuali di pazienti in cura sia nella struttura della regione di residenza sia presso CRR/SS di altre regioni.

Dai risultati emersi si può ritenere che l'istituzione di CRR e di SS in ogni regione e il continuo sforzo

Tabella 4. Percentuale di pazienti in cura presso il CRR/SS della propria regione di residenza

Regione di residenza	Anno di riferimento		
	1992	1996	2001
NORD	79%	81%	84%
CENTRO	76%	76%	80%
SUD	48%	51%	60%
ISOLE	75%	82%	87%

Figura 7. Percentuale di pazienti in cura solo presso il CRR/SS della regione di residenza, presso un CRR/SS fuori regione, o in cura in più strutture.



degli operatori che vi operano abbiano contribuito a ridurre la migrazione sanitaria. Ne è un esempio la Sicilia (con il CRR di Palermo e i SS di Messina e Catania) che ha praticamente azzerato la migrazione verso i CRR di Genova e Verona. È auspicabile che in un immediato futuro si riduca anche la migrazione da Calabria, Molise, Puglia e Sardegna dove già da ora l'attività dei CRR e dei SS ha consentito a molti pazienti di essere assistiti principalmente nella loro regione di residenza. Si deve inoltre considerare che non sempre si tratta di vere e proprie "migrazioni" poiché in molti casi la scelta del luogo di cura è condizionata da motivi geografici o di viabilità che portano alla struttura sanitaria più facilmente raggiungibile.

Diagnosi

L'età alla diagnosi varia da pochi giorni ad oltre 60 anni (**Figura 8**). Tuttavia, il 50% dei pazienti è stato diagnosticato entro gli 8 mesi (**Figura 9A**) e solo l'8% circa in età adulta (**Figura 9B**).

L'età media alla diagnosi (di circa 5 anni) risente delle diagnosi eseguite in età adulta; si ha infatti un massimo di 64 anni sia per i maschi, sia per le femmine (**Tabella 5**). Per valutare se negli anni si sono avute modifiche rilevanti nell'età alla diagnosi, in **Tabella 6** è riportata l'età media e mediana alla diagnosi per anno di diagnosi (in classi quadriennali, salvo l'ultima). Come si può osservare, l'età media alla diagnosi (così come il valore massimo) è aumentata nel tempo (da 4.4 anni nel periodo '88-'91 a 6.6 anni nel periodo '00-'04) mentre l'età mediana mostra un andamento opposto. Si può quindi ritenere che, da un lato, siano stati attivati idonei programmi di diagnosi precoce (minor età mediana) e dall'altro vi sia più attenzione alle forme lievi, un tempo non diagnosticate, ed ora riconosciute in età adulta (maggior età media).

Figura 8. Distribuzione di frequenza dell'età alla diagnosi (in anni).

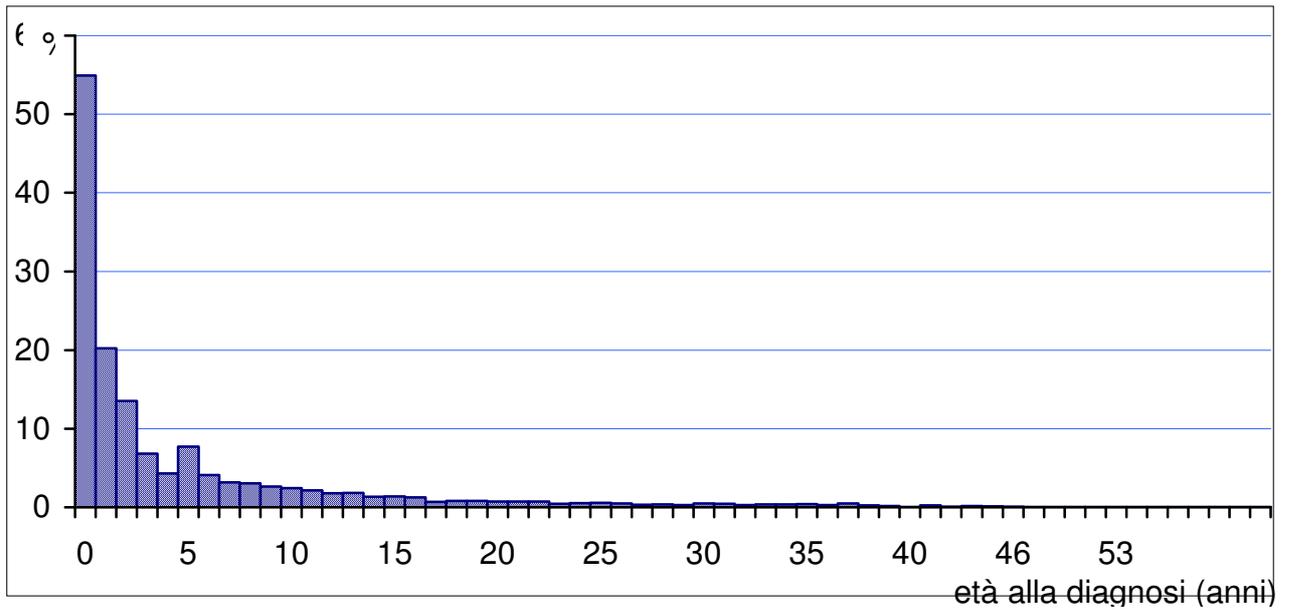


Figura 9. Età alla diagnosi

A: in mesi, nel primo anno di vita.

B: in anni, dopo i 18 anni.

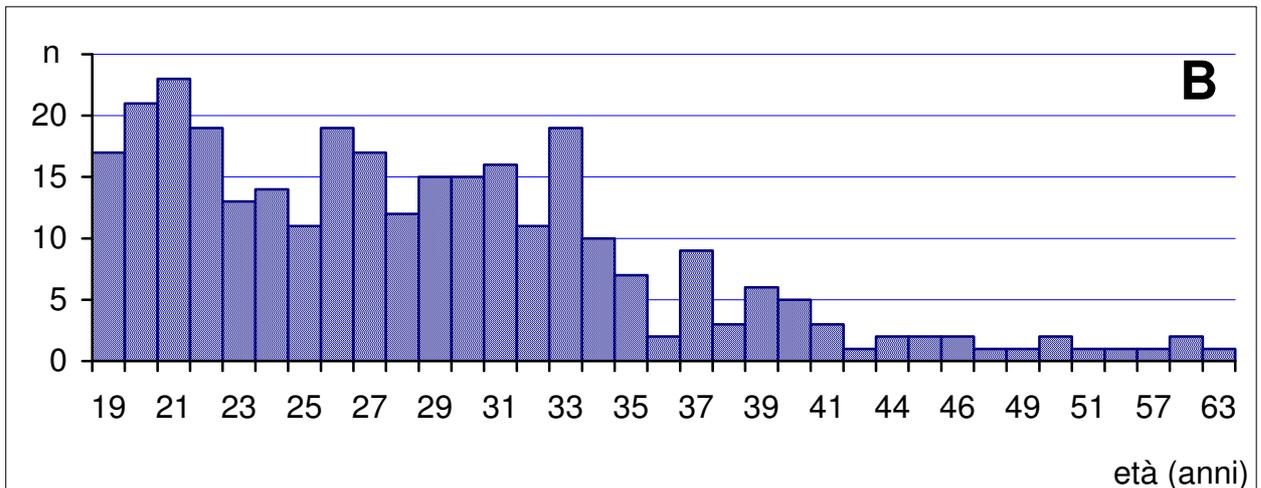
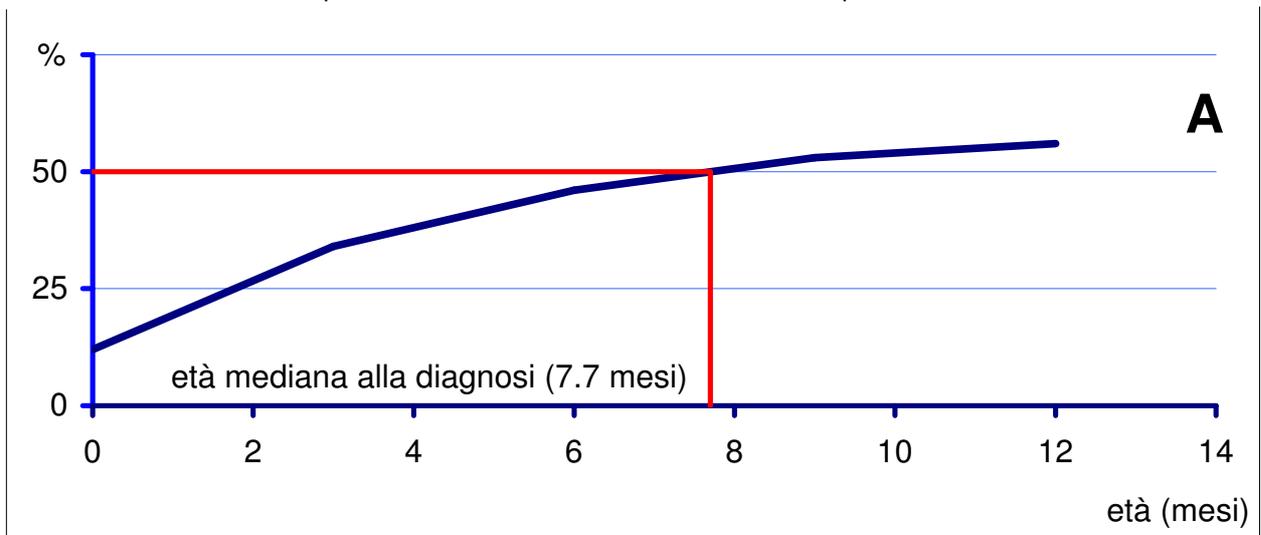
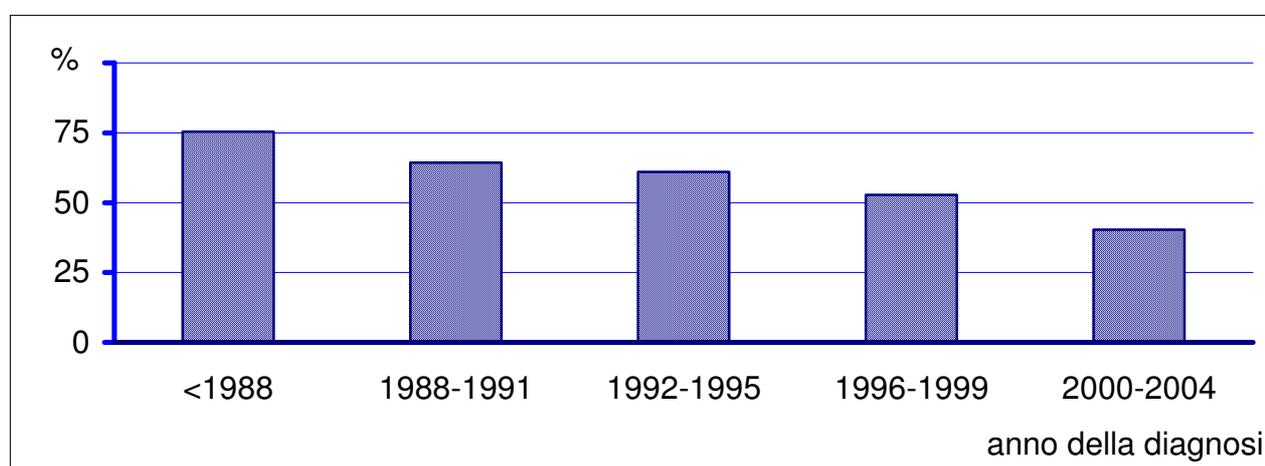


Tabella 5. Età alla diagnosi (in anni) per sesso

Genere	N° osservazioni	Media	Mediana	Max
maschi	2573	5	0.64	63.78
femmine	2421	4.73	0.63	63.60
Totale*	4994	4.78	0.63	63.78

Tabella 6. Età (in anni) alla diagnosi per anno della diagnosi.

Anno diagnosi	N° osservazioni	Media	Mediana	Max
<1988	2003	3.60	1.08	37.57
1988/1991	644	4.42	0.51	40.41
1992/1995	743	5.34	0.53	50.24
1996/1999	703	6.19	0.38	58.72
2000/2004	901	6.56	0.30	63.78
totale	4994	4.87	0.63	63.78

Figura 10. Diagnosi poste per la presenza di sintomi, per anno della diagnosi.

L'età alla diagnosi risente anche del motivo che ha portato al sospetto di FC, e dunque al test del sudore; il motivo più frequente è sempre stato la presenza di sintomi tipici della malattia; dal grafico di **Figura 10** si può tuttavia osservare come tale frequenza sia progressivamente calata nel tempo: dal 64% nel periodo '88-'91, al 40% nel quinquennio '00-'04.

Il calo nella percentuale di diagnosi poste in soggetti sintomatici si accompagna ad un consistente aumento nella percentuale di pazienti diagnosticati perché risultati positivi allo screening neonatale per FC (dal 20% al 41%). Il consistente aumento nel numero di neonati sottoposti a screening è verosimilmente la principale causa dell'abbassamento nell'età mediana alla diagnosi che varia a seconda della regione di nascita del paziente. Ad esempio, l'età mediana alla diagnosi è di 2 mesi in Veneto e superiore all'anno in molte altre regioni. Le notevoli differenze osservate (**Tabella 7**) sono verosimilmente dovute alle diverse modalità di diagnosi e alla diversa frequenza di pazienti con forme lievi della malattia e dunque diagnosticati in età adulta. Per questo si è calcolata l'età alla diagnosi per regione, a seconda del motivo principale che ha portato alla diagnosi: presenza di sintomi (**Tabella 8**) o familiarità di malattia (**Tabella 8**) e in due gruppi di età: età alla diagnosi inferiore ai 5 anni (**Tabella 9A**) ed età alla diagnosi superiore ai 18 anni (**Tabella 9B**).

Tabella 7. Età alla diagnosi, per regione di nascita.

Regione Nascita	Nati	Media (anni)	Mediana (mesi)
Abruzzo	94	4.95	19.9
Basilicata	73	7.29	13.4
Calabria	168	6.18	13.0
Campania	382	4.94	10.1
Emilia R.	306	3.56	5.6
Friuli V.G.	77	2.17	3.5
Lazio	531	5.10	7.6
Liguria	114	5.83	12.8
Lombardia	736	5.08	4.7
Molise	25	9.02	9.8
Marche	102	3.23	5.0
Piemonte	342	4.90	11.9
Puglia	355	6.52	16.0
Sardegna	98	4.35	16.4
Sicilia	582	5.27	9.2
Toscana	271	3.44	3.7
Trentino A.A.	113	3.75	1.9
Umbria	48	2.52	3.4
Valle d'Aosta	7	1.34	1.9
Veneto	489	3.61	2.0
Totale	4913*	4.9	7.6

Tabella 8.

Età (in anni) alla diagnosi per regione di nascita

A: pazienti diagnosticati per sintomi**B:** pazienti diagnosticati per familiarità di

Regione di nascita	A)	Motivo principale della diagnosi					
		Presenza di sintomi			Familiarità di malattia		
		N°	Media	Mediana	N°	Media	Mediana
Abruzzo	78	5.3	1.9	8	6.5	3.3	
Basilicata	62	7.8	1.9	3	15.9	9.5	
Calabria	135	6.8	1.4	15	6.9	5.0	
Campania	287	5.5	1.1	48	5.9	0.9	
Emilia R.	190	5.3	1.8	11	4.2	5.5	
Friuli V.G.	38	4.1	2.0	-	-	-	
Lazio	343	7.0	2.7	21	10.2	6.0	
Liguria	85	6.2	2.2	3	23.3	11.0	
Lombardia	327	10.2	5.6	28	10.4	5.9	
Molise	14	12.2	8.1	4	13.4	15.3	
Marche	62	4.1	1.5	4	7.1	7.7	
Piemonte	231	6.1	2.5	17	4.5	1.9	
Puglia	304	6.8	1.6	25	9.6	3.8	
Sardegna	80	4.9	1.8	3	3.3	2.1	
Sicilia	402	6.4	1.8	42	10.7	4.6	
Toscana	142	5.9	2.8	9	6.9	6.0	
Trentino A.A.	37	9.9	7.4	1	0.1	0.1	
Umbria	29	3.3	0.9	1	21.8	21.8	
Valle d'Aosta	1	0.2	0.2	2	4.3	4.3	
Veneto	158	9.0	5.5	6	6.9	6.1	
Totale	3005			251			

Tabella 9. Età alla diagnosi per regione di nascita
A: pazienti diagnosticati prima dei 5 anni (età alla diagnosi in *mesi*)
B: pazienti diagnosticati in età adulta (età alla diagnosi in *anni*)

Regione di nascita	A) Pz diagnosticati prima dei 5 anni			B) Pz diagnosticati dopo i 18 anni		
	N°	Età alla diagnosi (in <i>mesi</i>)		N°	Età alla diagnosi (in <i>anni</i>)	
		Media	Mediana		Media	Mediana
Abruzzo	66	16.18	10.1	7	24.1	18.9
Basilicata	45	9.7	5.8	12	27.9	28.9
Calabria	114	10.9	6.6	18	32.6	30.0
Campania	287	11.8	5.4	30	32.5	31.8
Emilia R.	235	9.1	3.0	11	31.3	29.1
Friuli V. G.	69	10.2	2.3	1	32.6	32.6
Lazio	384	9.4	3.7	55	27.3	26.5
Liguria	76	10.7	6.2	9	31.0	30.3
Lombardia	545	7.8	2.2	81	27.8	26.7
Molise	14	4.8	3.2	4	30.0	28.7
Marche	82	10.0	3.7	4	24.4	21.2
Piemonte	241	11.8	4.3	23	29.6	25.4
Puglia	241	13.6	6.2	45	29.8	29.6
Sardegna	74	15.5	8.0	5	31.5	33.0
Sicilia	418	10.2	4.6	61	27.9	26.6
Toscana	209	7.7	1.8	14	25.8	23.4
Trentino A.A.	91	7.0	1.3	7	26.3	24.4
Umbria	39	8.3	2.3	1	21.8	21.8
Valle d'Aosta	6	2.2	1.6	-	-	-
Veneto	392	6.0	1.3	29	27.5	24.5
Totale	3659	9.72	3.6	435	28.6	27.3

Mortalità

Nel periodo 1.1.1988 – 31.12.2004, si sono avuti 708 decessi per FC e 49 per altra causa. L'età al decesso ha un minimo di 2.4 mesi, un massimo di 52 anni ed una media, sovrapponibile all'età mediana, di circa 20 anni. Se si analizzano i dati di mortalità per anno del decesso si osserva un netto incremento nell'età media al decesso: da 15 anni per i deceduti nel periodo 88-91 a 23 anni per i deceduti nel periodo 00-04 (**Tabella 10**). Le variazioni rilevate sono ulteriormente descritte dai grafici di **Figura 11** dove sono riportate le distribuzioni per età alla morte nei 4 periodi precedentemente considerati. Il confronto tra il grafico di figura 11.a e quello di figura 11.b evidenzia come in un intervallo di circa 10 anni (88-91 vs 00-04) si siano drasticamente ridotti i decessi al di sotto dei 10 anni e, negli anni più recenti, oltre il 50% dei decessi avvenga dopo il 20° anno di età. Il miglioramento delle cure è solo uno dei numerosi motivi che hanno contribuito all'aumento della sopravvivenza; infatti, tale aumento potrebbe dipendere anche dal maggior numero di pazienti con forme lievi della malattia inclusi nel Registro negli ultimi anni o dal diverso numero di pazienti sottoposti a trapianto.

È bene sottolineare che le curve di sopravvivenza che meglio di altre tecniche statistiche potrebbero descrivere il decremento nelle probabilità di morte, non possono essere costruite su coorti incomplete come spesso accade nel caso dei dati di un registro di patologia. Le uniche curve di sopravvivenza che è corretto costruire sono quelle relative ai decessi che si sono verificati tra i nati dopo il 1° gennaio 1988 (**Figura 12**). In questo caso, tuttavia, il limitato periodo di osservazione (17 anni) e il conseguente limitato numero di eventi non consente di trarre conclusioni di rilievo. D'altra parte l'analisi delle curve di

Tabella 10. Età alla morte (in anni) per anno del decesso dei soli pazienti morti per FC.

Anni	N°	Media	Mediana
1988-1991	153	15.0	14.7
1992-1995	173	18.1	18.6
1996-1999	189	22.4	21.5
2000-2004	229	23.2	23.2

Figura 11. Età al decesso (in anni) per anno di decesso.

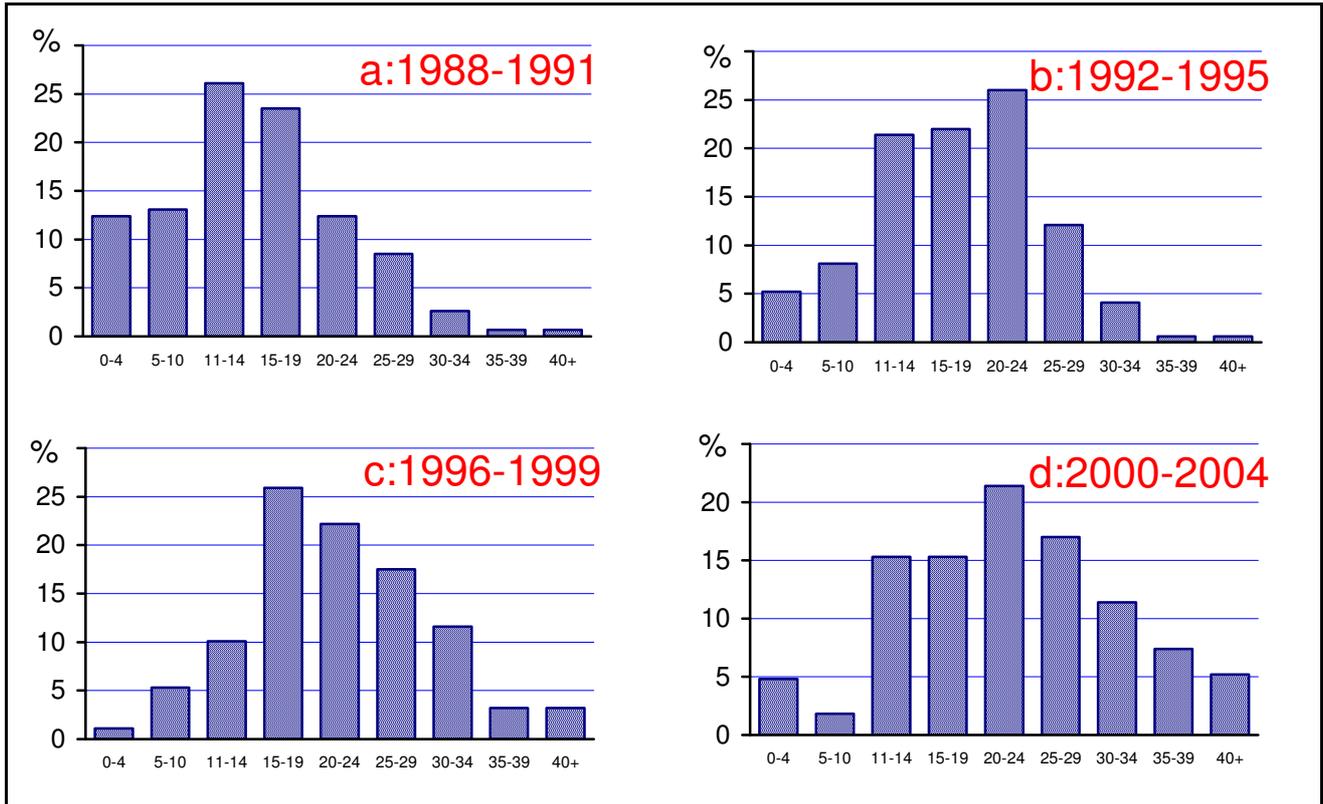
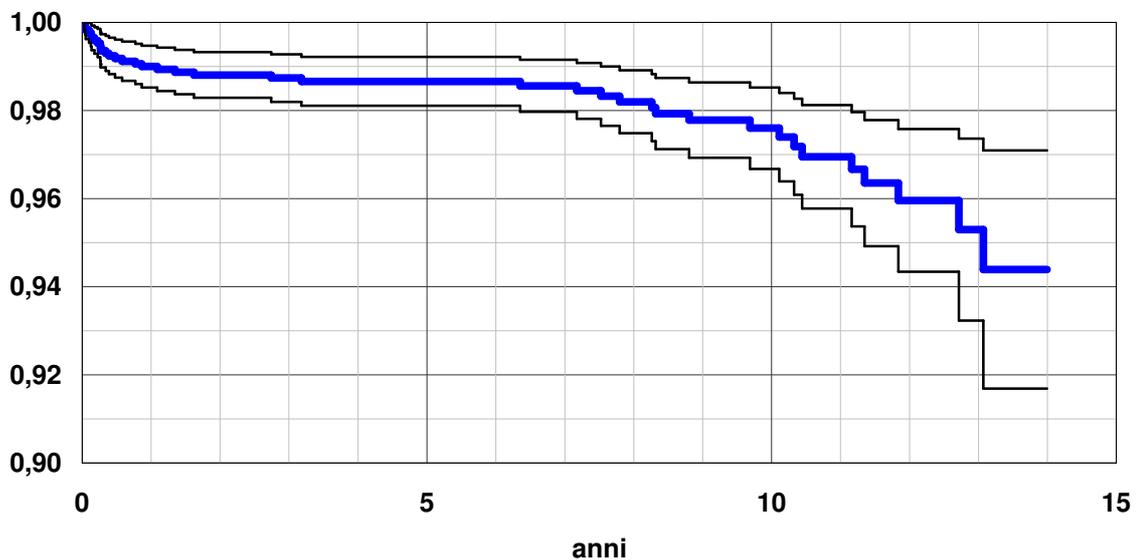


Figura 12. Curva di Kaplan - Meier per la coorte dei nati dopo il 01/01/1988



sopravvivenza relative a tutti i pazienti inclusi nel registro (708 eventi) sarebbe gravata da un notevole rischio di errore legato al “survivor effect” dei pazienti arruolati prima del 1988 (vedi lavoro presentato al “III Congresso Nazionale SISMEC”, 28 Settembre-1° Ottobre 2005).

A differenza di quanto riportato in letteratura non sembrano esserci rilevanti differenze tra maschi e femmine in termini di età al decesso (**Tabella 11**); tuttavia nei maschi è più elevata, (circa il doppio), la percentuale di morti avvenute entro il 4° anno di vita e il picco di mortalità si trova nella classe 20-24 anni anziché nella precedente (15-19 anni) come accade per le femmine (**Figura 13**). Anche il costante aumento nell'età media al decesso si è verificato sia nei maschi, sia nelle femmine e, come si può osservare dal grafico di **Figura 14**, le differenze tra i due sessi, a favore dei maschi, sono al più di un anno (periodo 19-92-1995).

La causa che ha portato alla morte è, in oltre l'80% dei casi, l'insufficienza respiratoria, più frequente nella prima infanzia e nell'adolescenza; altri motivi di decesso, con frequenza di comparsa maggiore del 2%, sono l'emoftoe massiva e l'insufficienza renale (**Tabella 12**). Le restanti cause sono poco frequenti e non consentono quindi di valutare la loro associazione con l'età al decesso. Si è tuttavia osservato che alcune cause di morte sono più frequenti nei primi anni di vita: la presenza di ileo da meconio è stata il motivo del decesso solo in pazienti al di sotto dei 4 anni, mentre altre sono più frequenti nell'età adulta (emoftoe massiva e insufficienza renale). Va però sottolineato che per 137 pazienti non è stata riportata la causa del decesso e che per 43 è indicato “altro” senza ulteriori specifiche.

Tabella 11. Età al decesso (in anni) per genere dei soli pazienti morti per FC.

Genere	N°	Media	Mediana	Min	Max
maschi	331	19.8	19.5	0.02	48.4
femmine	377	19.8	19.3	0.05	52.4
totale	708	19.8	19.5	0.02	52.4

Figura 13. Piramide delle età al decesso.

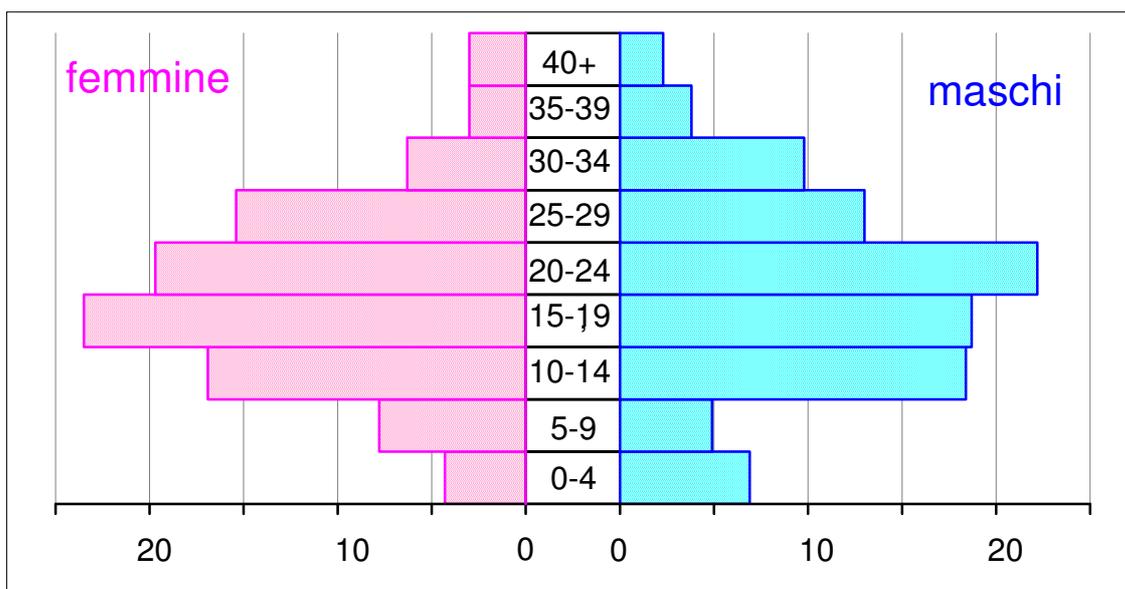
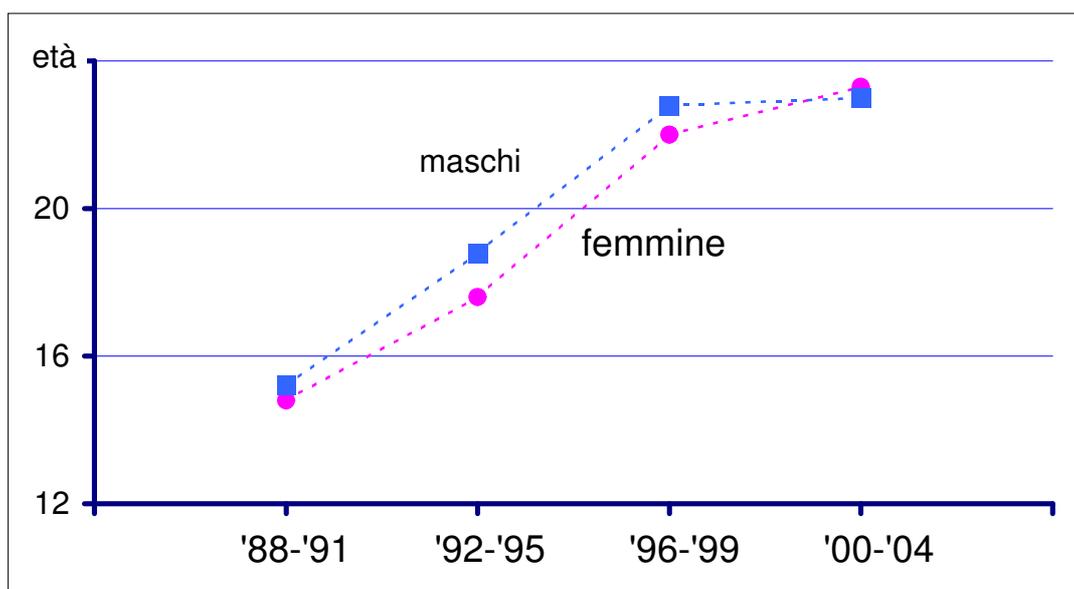


Figura 14. Età media al decesso (in anni) per anno del decesso e genere.**Tabella 12.** Causa del decesso (dei soli pazienti morti per FC) per genere.

Causa del decesso	Femmine		Maschi		Totale	
	n	%	n	%	n	%
Insufficienza respiratoria	261	69.2	225	68.0	486	
Insufficienza renale	6	1.6	5	1.5	11	
Insufficienza cardiaca	6	1.6	3	0.9	9	
Emofloe massiva	4	1.1	4	1.2	8	
Insufficienza epatica	4	1.1	3	0.9	7	
Ileo da meconio	2	0.5	3	0.9	5	
Diselettrolitermia	-	-	2	0.6	2	
Altro	24	6.4	19	5.7	43	
Missing	70	18.6	67	20.2	137	
Totale	377		331		708	

Pazienti in vita al 31.12.2004

Al 31.12.2004 erano in vita 4099 pazienti (2125 maschi e 1974 femmine) di età compresa tra 0 e 68 anni (**Tabella 13**). L'aumento della sopravvivenza ed il maggior numero di pazienti diagnosticati in età adulta, osservato negli anni, ha profondamente modificato la composizione per età della popolazione FC che resta tuttavia molto diversa da quella della popolazione italiana, a causa di una maggior mortalità nei primi decenni di vita (**Figura 15**). Per meglio apprezzare i cambiamenti avvenuti negli anni si è riportata in grafico (**Figura 16**) la distribuzione dell'età dei pazienti in vita nel 1991, nel 1995, nel 1999 e nel 2004.

Come già anticipato, nel corso degli anni la distribuzione per età della popolazione si è progressivamente spostata verso le età più avanzate. In particolare, si osserva un incremento nella percentuale di pazienti al di sopra dei 18 anni: nel 2004 i pazienti adulti (≥ 18 anni) erano 1742 (42% del totale) e 172

Tabella 13. Età (in anni) dei pazienti in vita al 31.12.2004 per genere

Età al 31.12.2004				
Genere	N	Media	Mediana	Max
maschi	2125	18.2	16.9	63.8
femmine	1974	17.7	15.6	67.7
totale	4099	18.0	16.3	67.7

Figura 15. Piramide per età dei pazienti FC e della popolazione Italiana (al 2004)

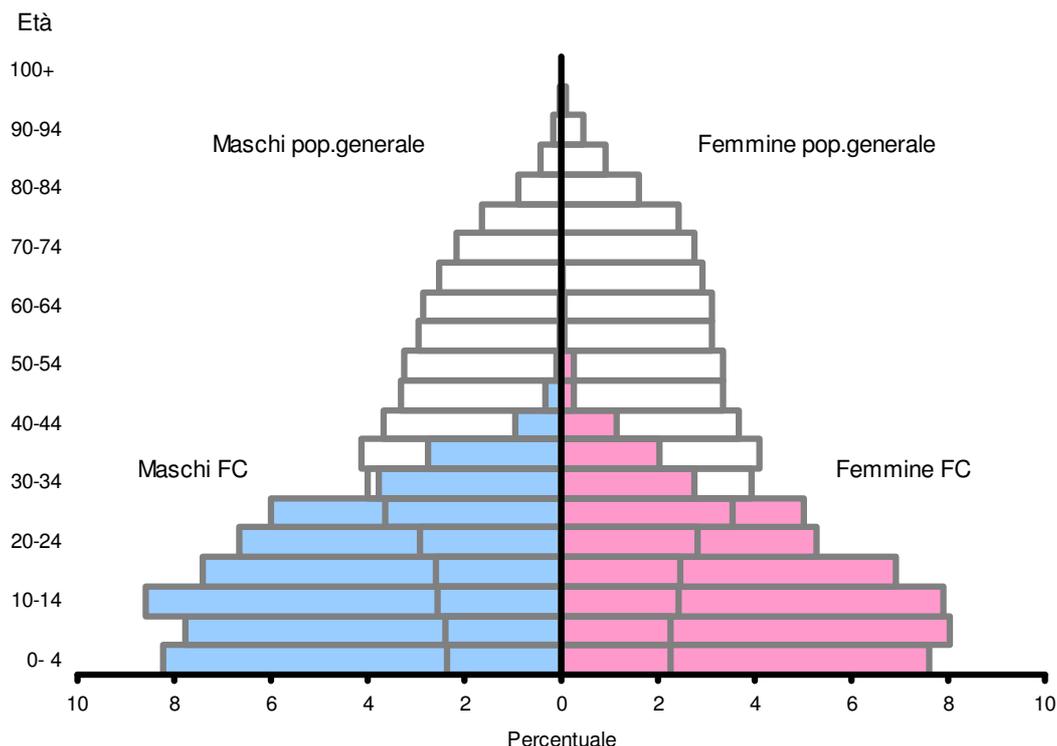
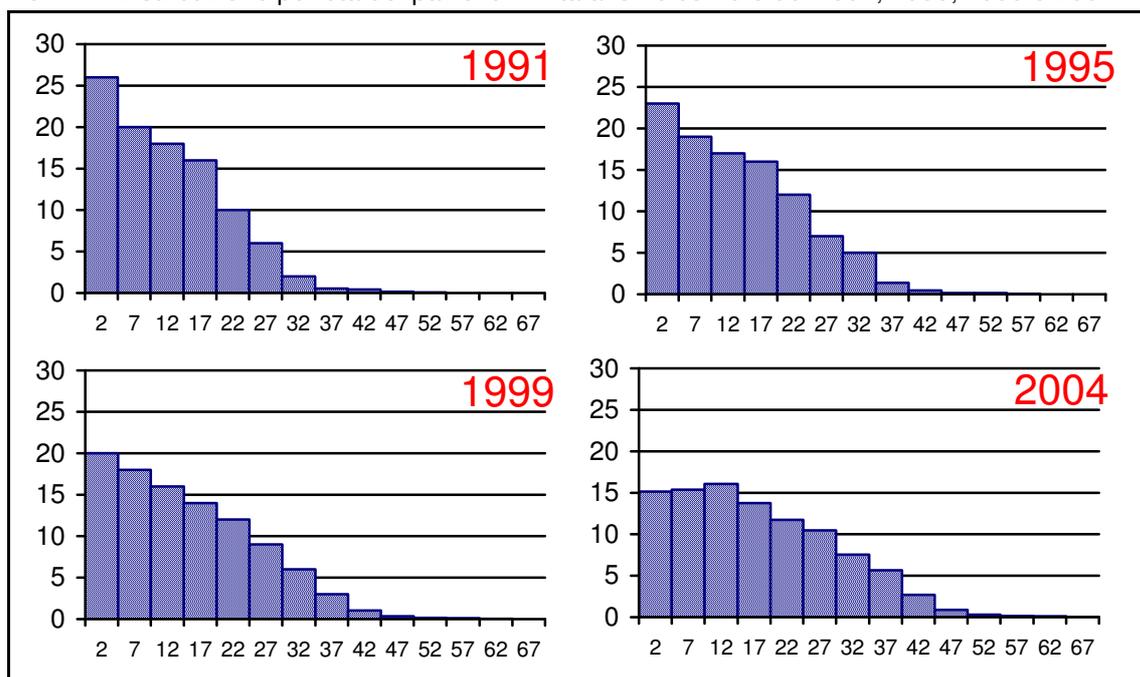


Figura 16. Distribuzione per età dei pazienti in vita al 31 dicembre del 1991, 1995, 1999 e 2004



di questi (90 maschi e 82 femmine) avevano superato i 40 anni. Come si può osservare dal grafico di **Figura 17** (dove è riportata la distribuzione per genere ed età dei lungo sopravvivenenti) tra i 40 e i 50 anni il rapporto di mascolinità è a favore degli uomini (1.3), mentre ad età superiori ai 50 anni si osserva un leggero esubero di donne (0.39).

Va sottolineato che il 62% degli ultra 40-enni è stato diagnosticato dopo il 20° anno di età e solo il 20% dei lungo-sopravvivenenti è stato diagnosticato nel primo decennio di vita (**Figura 18**), con una percentuale trascurabile di diagnosi poste per familiarità di malattia (**Figura 19**). E' verosimile quindi che la diagnosi tardiva in questa sotto-popolazione di pazienti sia attribuibile ad una maggiore prevalenza di forme lievi/atipiche con manifestazioni cliniche tardive (ad esempio, sterilità) o più difficilmente riconoscibili, ma tali da consentire una migliore sopravvivenza.

Figura 17. Distribuzione di frequenza, per maschi e femmine, dell'età al 31.12.2004 dei pazienti ultra 40-enni.

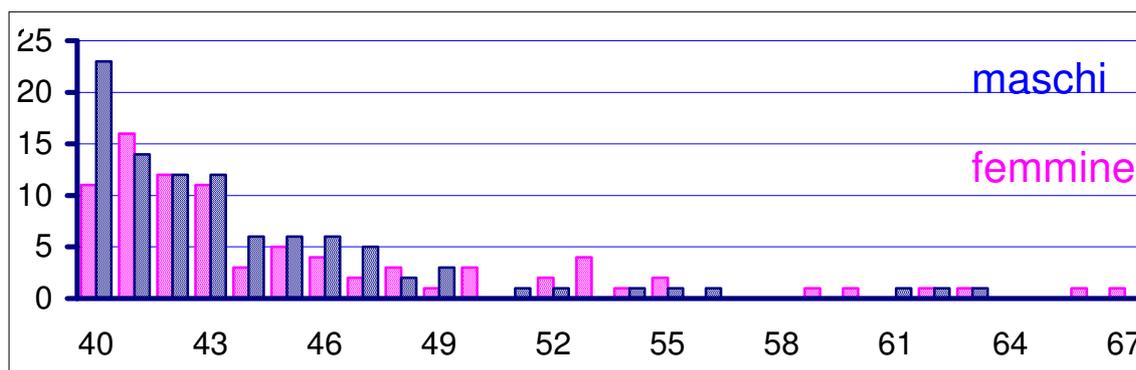


Figura 18. Distribuzione cumulata dell'età alla diagnosi dei pazienti che hanno superato i 40 anni.

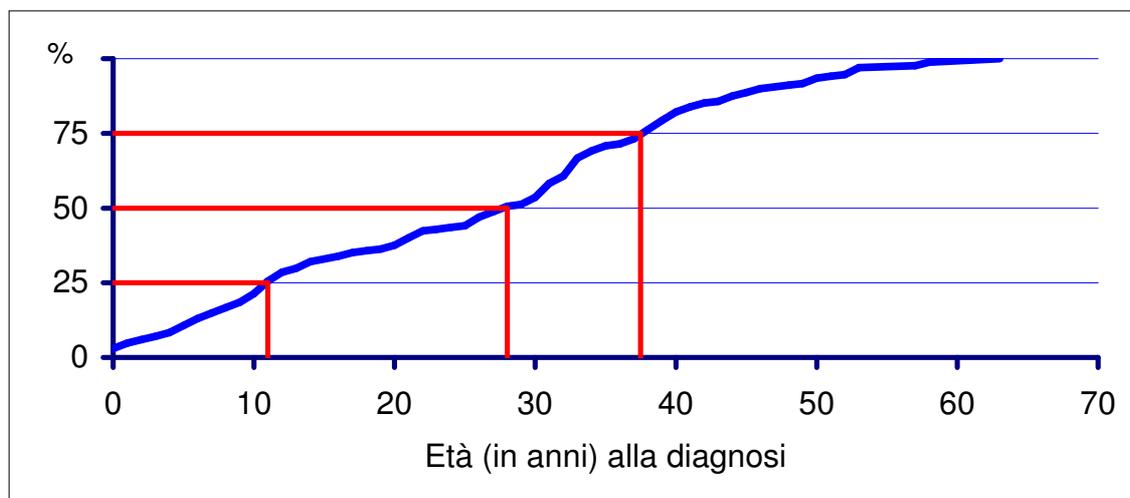
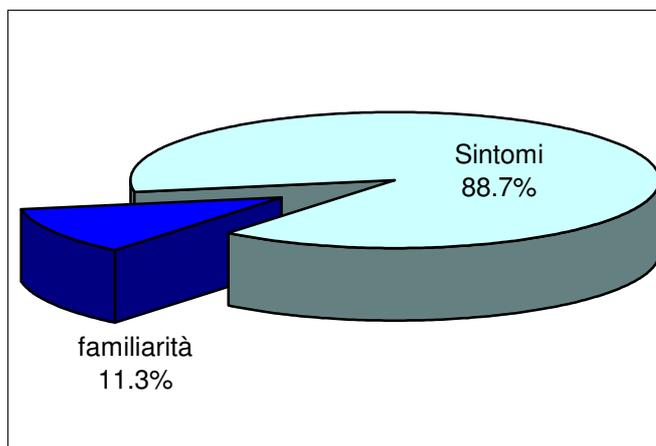


Figura 19. Motivo principale della diagnosi per i pazienti che hanno superato i 40 anni di età.



Genetica

Nel 1997 è stato pubblicato sulla rivista "Annuals of Human Genetics" (Rendine et al., Genetic History of cystic fibrosis mutation in Italy. I. Regional distribution, Ann.Hum.Genet.; 61: 411-424) un articolo relativo alla distribuzione regionale delle mutazioni responsabili di Fibrosi Cistica in Italia.

Nel 2003 è nata l'esigenza di aggiornare tale lavoro, alla luce del miglioramento delle tecniche di analisi genetica e dell'ampliamento dello spettro di mutazioni ricercate.

A tale scopo, sono stati coinvolti tutti i Centri attivi che si occupavano di Fibrosi Cistica in Italia, ed i relativi Laboratori di analisi genetica.

Si ringraziano pertanto tutti gli operatori dei Centri e dei Laboratori che hanno permesso l'aggiornamento dei dati, e la loro elaborazione presentata in sintesi nelle tabelle che seguono. Si ringraziano inoltre tutti gli operatori coinvolti nel precedente lavoro (1997), che hanno reso disponibili i dati da loro analizzati.

Si sono considerati 4034 pazienti censiti dal Registro Italiano Fibrosi Cistica tra l'1.1.1988 e il 2001. Di questi, 3641 sono stati sottoposti ad analisi del DNA. Per i restanti 393 si è deciso di non proseguire con le analisi essenzialmente per i problemi legati ai tempi e ai costi necessari per ottenere tutte le informazioni necessarie per l'inclusione dei pazienti nello studio; inoltre, 117 dei pazienti non tipizzati, sono deceduti. Si sono pertanto analizzati 7282 cromosomi. La distribuzione di frequenza delle mutazioni riscontrate nei 7282 cromosomi analizzati è riportata in **tabella 14**. Le percentuali riportate sono state calcolate sul numero di cromosomi sottoposti ad analisi mentre la frequenza di mutazioni non identificate è stata calcolata sul numero totale di cromosomi analizzati.

Le analisi si riferiscono solo a 5696 cromosomi poiché non per tutti i pazienti si dispone delle informazioni richieste: tipizzazione dei genitori e regione di nascita dei nonni. Inoltre, a differenza di quanto riportato nel lavoro di Rendine et al. (1997), sono stati inclusi nelle analisi solo i cromosomi dei pazienti i cui nonni materni/paterni sono della stessa regione. Pertanto, le analisi finali hanno riguardato 5155 mutazioni: 4303 note e 852 sconosciute perché non trovate tra quelle ricercate dal Laboratorio che ha eseguito l'analisi. Per 322 di queste ultime si conosce però quali esoni sono stati sottoposti ad analisi (**Figura 20**). Questo permette di correggere opportunamente i denominatori usati per il calcolo delle percentuali di comparsa di alcune mutazioni.

In **tabella 15** è riportato, per ciascuna regione, il numero di cromosomi analizzati e la percentuale di mutazioni non identificate.

Tabella 14. Frequenza delle mutazioni trovate in 7282 cromosomi sottoposti ad analisi del DNA nel 2005. Confronto con i dati pubblicati nel 1997. (*) p<0.05

Mutation	2005			1997		Mutation	2005			1997	
	N° chromosomes	N° chromosomes tested	% ^a	N° chromosomes tested	%		N° chromosomes	N° chromosomes tested	% ^a	N° chromosomes tested	%
DF508	3546	6769	52,39	3442	51,07	E193K	2	5999	0,03	-	-
N1303K (*)	413	6357	6,50	3056	4,84	2184insA	2	6033	0,03	-	-
G542X (*)	384	6376	6,02	3082	4,83	R709X	2	6033	0,03	1862	0,05
2183AA->G	178	6310	2,82	2596	2,66	W57G	2	6030	0,03	1884	0,05
1717-1G->A	138	6352	2,17	2892	2,11	1874insT	2	6028	0,03	-	-
W1282X (*)	134	6276	2,14	2600	1,23	V562I	2	6028	0,03	-	-
R1162X	126	6314	2,00	2850	2,42	4015delA	2	6027	0,03	-	-
2789+5G->A	118	6276	1,88	-	-	457TAT->G	2	6051	0,03	1876	0,05
R553X	100	6326	1,58	2882	1,15	3667ins4	2	6040	0,03	1876	0,11
3849+10kbC->T	70	6295	1,11	-	-	S1235R	2	6040	0,03	-	-
G85E (*)	67	6286	1,07	1980	0,40	Q353X	2	6037	0,03	-	-
R347P	46	6158	0,75	2642	0,61	1784delG	2	6056	0,03	2052	0,10
711+5G->A	43	6169	0,70	2454	0,57	S549R(A->C)	2	6055	0,03	2018	0,05
T338I	33	6041	0,55	2306	0,69	2909delT	1	6003	0,02	1956	0,05
L1077P	31	6043	0,51	1840	0,16	L206W	1	5995	0,02	-	-
621+1G->T	24	6165	0,39	2594	0,39	Q1476X	1	5994	0,02	-	-
R334W	21	6148	0,34	2366	0,30	S13F	1	5994	0,02	-	-
R1158X	20	6040	0,33	1878	0,16	3131del15	1	5987	0,02	-	-
DI507	20	6348	0,32	1914	0,10	3195del6	1	5987	0,02	-	-
D1152H	17	6022	0,28	1824	0,11	I1005R	1	5987	0,02	-	-
4382delA	16	5994	0,27	1822	0,05	L997F	1	5987	0,02	-	-
R1066H	16	6043	0,26	1918	0,16	Y1014C	1	5987	0,02	-	-
L1065P	16	6044	0,26	1838	0,05	3120G->A	1	5985	0,02	-	-
852del22	15	5995	0,25	-	-	991del5bp	1	5980	0,02	-	-
G1244E	14	6051	0,23	1960	0,10	H1054D	1	6042	0,02	-	-
4016insT	13	6027	0,22	-	-	R1070Q	1	6042	0,02	-	-
Q552X	13	6226	0,21	2172	0,14	W1063X	1	6042	0,02	-	-
G178R	12	6000	0,20	1876	0,05	M348K	1	6038	0,02	-	-
R352Q	12	6038	0,20	2112	0,24	A309D	1	6037	0,02	-	-
1259insA	11	6007	0,18	-	-	A349V	1	6037	0,02	-	-
S549N	11	6141	0,18	2118	0,24	R334L	1	6037	0,02	-	-
3659delC	11	6151	0,18	-	-	2185insC	1	6033	0,02	-	-
E585X	10	6029	0,17	1922	0,16	R785X	1	6033	0,02	-	-
R1066C	10	6043	0,17	-	-	406-1G->C	1	6030	0,02	-	-
R117H	10	6161	0,16	-	-	1845delAG	1	6028	0,02	-	-
D579G	9	6028	0,15	1880	0,05	1898+5G->T	1	6028	0,02	-	-
1898+1G->A	8	6141	0,13	-	-	G576A	1	6028	0,02	-	-
G1349D	7	5995	0,12	1856	0,05	L571S	1	6028	0,02	-	-
I502T	7	6059	0,12	-	-	Y569D	1	6028	0,02	-	-
H939R	6	6003	0,10	-	-	4040delA	1	6027	0,02	-	-
H139R	6	6051	0,10	1822	0,05	W1145X	1	6022	0,02	-	-
D110H	6	6052	0,10	-	-	4374+1G->A	1	6007	0,02	-	-
711+1G->T	6	6117	0,10	-	-	S1251N	1	6077	0,02	-	-
711+3A->G	5	6001	0,08	1824	0,05	2184delA	1	6061	0,02	-	-
I148T	5	6080	0,08	1916	0,05	2143delT	1	6060	0,02	-	-
R347H	5	6123	0,08	2184	0,18	Q525X	1	6060	0,02	-	-
S549R	5	6140	0,08	-	-	1677delTA	1	6059	0,02	-	-
G551D	5	6188	0,08	2600	0,08	1706del17	1	6059	0,02	1856	0,05
D110E	4	6051	0,07	-	-	R516G	1	6059	0,02	-	-
3132delTG	4	6130	0,07	1862	0,11	S466X	1	6059	0,02	-	-
MIV	3	5995	0,05	1862	0,05	541del4	1	6051	0,02	-	-
2522insC	3	6015	0,05	-	-	621+3A->G	1	6051	0,02	-	-
1898+3A->G	3	6028	0,05	1920	0,10	A120T	1	6051	0,02	-	-
S589N	3	6028	0,05	-	-	G126D	1	6051	0,02	-	-
F1052V	3	6042	0,05	-	-	R117C	1	6051	0,02	-	-
D614G	3	6034	0,05	-	-	R117L	1	6051	0,02	-	-
541delC	3	6051	0,05	1884	0,16	4006-8T->A	1	6050	0,02	-	-
1717-8G->A	3	6059	0,05	1876	0,05	D1270N	1	6050	0,02	1896	0,05
1782delA	3	6055	0,05	-	-	W1098X	1	6043	0,02	-	-
L558S	3	6055	0,05	1836	0,05	1078delT	1	6147	0,02	2136	0,05
Y1032C	2	5987	0,03	-	-	3849+4A->G	1	6126	0,02	1882	0,05
S977F	2	5985	0,03	-	-	UNK	1355	18,61 ^b	803	22,74	
2711delT	2	5982	0,03	-	-	Total	7282		3492		
Y849X	2	5982	0,03	-	-						
3272-26A->G	2	6014	0,03	-	-						
1341+18A->C	2	6007	0,03	-	-						
2790-2A->G	2	6003	0,03	1862	0,11						
S912X	2	6002	0,03	1854	0,05						

Figura 20. Pazienti e cromosomi inclusi nello studio (1988-2001)

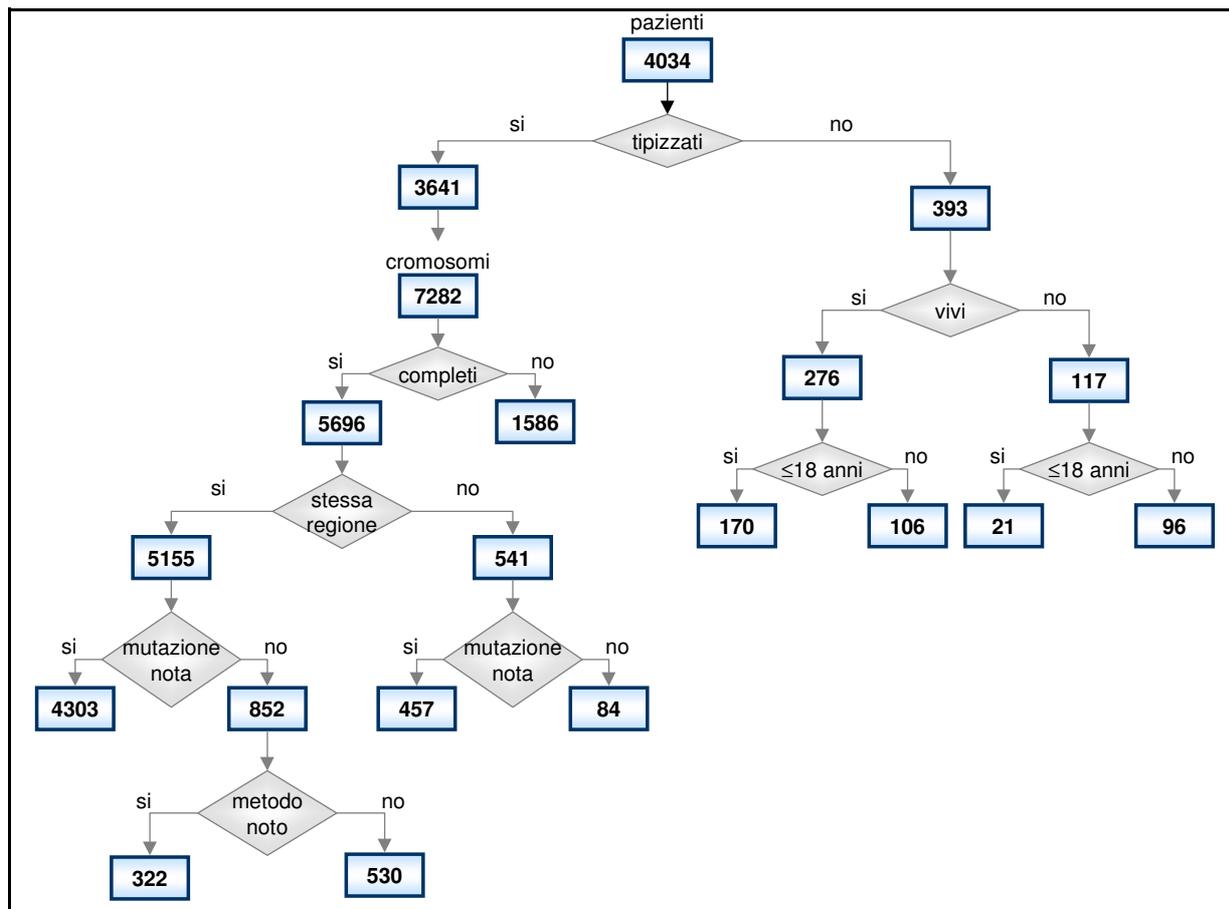


Tabella 15. Per ciascuna regione è riportato il numero di cromosomi analizzati e la percentuale di mutazioni note e non identificate.

Regione	Mutazioni note N (%)	Mutazioni non identificate N (%)	N° totale di cromosomi
Piemonte	155 (85.1)	27 (14.8)	182
Liguria	24 (66.6)	12 (33.3)	36
Lombardia	434 (83.1)	88 (16.8)	522
Emilia R.	223 (75.8)	71 (24.1)	294
Trentino A.A.	120 (93.7)	8 (6.25)	128
Veneto	587 (86.5)	91 (13.4)	678
Friuli V.G.	58 (92.0)	5 (7.93)	63
Toscana	141 (75.8)	45 (24.1)	186
Marche	119 (79.8)	30 (20.1)	149
Umbria	61 (96.8)	2 (3.17)	63
Lazio	204 (81.2)	47 (18.7)	251
Abruzzo-Molise	92 (80.7)	22 (19.2)	114
Campania	468 (82.8)	97 (17.2)	565
Puglia	415 (88.6)	53 (11.3)	468
Basilicata	98 (88.2)	13 (11.7)	111
Calabria	201 (74.1)	70 (25.8)	271
Sicilia	726 (84.1)	137 (15.8)	863
Sardegna	142 (88.7)	18 (11.2)	160
Totale	4268 (83.6)	836 (16.3)	5104

Orizzonti FC

Organo della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica

Introduction	3
Prevalence and Incidence of CF in Italy	4
<i>Migration</i>	10
Diagnosis	12
<i>Mortality</i>	20
<i>Patients alive as of December 31, 2004</i>	23
<i>Genetics</i>	26

Published by the Editorial Committee of the Italian CF Society

Editor-in-Chief

Donatello Salvatore

Editorial Board

Michele D'Andria

Filippo Festini

Bianca Grosso

Maria Lucia Furnari

Giovanna Pizzamiglio

Sergio Zuffo

Graphic project and editing

Filippo Festini

The Italian Cystic Fibrosis Society

President: Cesare Braggion

Vice-President: Massimo Conese

Secretary: Valeria Raia

Board Members: Francesca Alatri, Filippo Festini, Rolando Gagliardini, Manuela Seia, Giovanni Taccetti

Via del Bene 4, 37131 Verona

tel. 339 8829843, email: sifc@sifc.it, segreteria@sifc.it

Postal account n. 63 40 64 25 in the name of SIFC, PO Box 7039 - 00100 Roma Nomentano

Administrative seat: via Forlì 23, 00161 Roma. CF 97367700586

www.sifc.it



Volume 2, Issue 3 - November 23, 2006