

RISULTATI RESULTS

SEZIONE 1. DEMOGRAFIA SECTION 1. DEMOGRAPHY

Per quasi tutti i centri, negli anni si verifica un aumento del numero dei pazienti (tabella 3). Tale incremento è imputabile alle nuove diagnosi, ma anche a un miglioramento nel lavoro di inserimento dei dati da parte degli operatori dei centri FC, al recupero di consensi informati e alla correzione dei dati.

Tabella 3. Numero di pazienti con diagnosi di FC, per centro e per anno.
 Table 3. Number of CF patients, by Italian CF Center and year.

REGIONE	CENTRO	NUMERO PAZIENTI PER ANNO			
		2011	2012	2013	2014
Piemonte	Orbassano (AD)	118	123	126	128
	Torino	167	184	189	194
Liguria	Genova	196	198	205	202
Lombardia	Brescia	103	107	110	102
	Milano (AD)	196	207	234	265
	Milano (PED)	412	421	414	409
Veneto	Verona	718	729	745	754
Friuli Venezia Giulia	Trieste*	60	12	26	23
Emilia-Romagna	Cesena	138	148	151	162
	Parma	126	128	130	137
Toscana	Grosseto	35	36	31	31
	Firenze	261	262	268	293
	Livorno	16	13	14	16
Marche	Ancona	113	114	121	125
Umbria	Gubbio	46	51	55	56
Lazio	Roma (CRR)	408	416	407	428
	Roma (OPBG)	199	198	198	213
Abruzzo	Teramo	70	77	80	81
Campania	Napoli (AD)	135	132	140	204
	Napoli (PED)	142	155	149	152
Basilicata	Potenza	103	115	120	129
Puglia	Bari	216	221	225	234
	Cerignola	95	96	98	105
Calabria	Lamezia	82	78	81	96
Sicilia	Messina	187	185	180	183
	Palermo	193	194	183	164
	Catania	76	78	85	85
Molise	Campobasso	–	–	–	10
Italia		4.611	4.678	4.765	4.981

AD: adulti / adult patients

PED: pazienti pediatrici / paediatric patients

CRR: centro di riferimento regionale / regional centre

OPBG: Ospedale pediatrico "Bambino Gesù" / Paediatric hospital "Bambino Gesù" (Rome)

* La diminuzione del numero di pazienti del centro di Trieste nel corso dei 4 anni è imputabile a un errore sistematico nell'inserimento dei dati / The decreasing of patients' number in the centre of Trieste during the 4-year period is attributable to a systematic error in the data entry

Per i centri per pazienti adulti, l'incremento è dovuto al fatto che i pazienti che hanno raggiunto la maggiore età sono trasferiti dai centri pediatrici a quelli per adulti, nonché a una maggiore sensibilità diagnostica dei clinici, sempre più in grado di riconoscere prontamente la malattia anche in pazienti adulti.

La classe maggiormente rappresentata è quella dei pazienti di età compresa fra i 18 e i 35 anni (figura 1). Le classi di età comprese nel range 0-17 anni rimangono sostanzialmente invariate rispetto ai dati pubblicati nel Rapporto 2010.³ Infine, la classe di pazienti diagnosticati a un'età maggiore di 36 anni risulta sensibilmente aumentata (circa il 4%), sempre riferendosi al 2010. In tutte le classi di età non si rilevano differenze consistenti rispetto al sesso.

La percentuale sul totale dei pazienti negli anni 2011-2014 si attesta al 52% per i maschi e al 48% per le femmine, mentre si registra un aumento dei pazienti adulti (≥18 anni) per entrambi i sessi (circa il 49% nel 2010 vs. il 55,5% nel 2014) (figura 2), imputabile a un aumento della sopravvivenza dei pazienti con diagnosi di fibrosi cistica e a un miglioramento della sensibilità diagnostica da parte dei medici dell'adulto. Si segnala che i soggetti con più di 36 anni sono circa il 20% della popolazione totale affetta da FC in questi anni.

Nella figura 3 viene riportata la prevalenza regionale di FC x100.000 residenti per l'anno 2014. Si mette in evidenza una distribuzione non omogenea sul territorio nazionale che, oltre a essere dovuta a una reale differenza nella prevalenza della malattia, potrebbe essere influenzata anche da un fenomeno di sotto-notifica.

Da un confronto sui dati riferiti al 2014, la distribuzione per età della popolazione di pazienti con FC (figura 4) risulta diversa da quella della popolazione italiana (fonte: Istat 2014). Emerge, infatti, che la quota dei pazienti affetti da FC è maggiore nelle classi di età più giovani, mentre l'invecchiamento della popolazione italiana risulta evidente dall'elevata quota delle classi di età più anziane.

Nel confronto con i dati del Rapporto 2006 (dati 2004) si nota la comparsa della popolazione con FC nella sesta e settima decade di vita.⁶

SEZIONE 2. DIAGNOSI SECTION 2. DIAGNOSES

Dai dati 2014 emerge che la maggior parte dei pazienti (circa il 66%) ha ricevuto una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita (figura 5). Non si registra alcuna differenza tra maschi e femmine nelle fasce di età alla diagnosi prese in considerazione. La percentuale di diagnosi effettuate in età adulta non è comunque trascurabile: circa il 12% della popolazione totale viene, infatti, diagnosticata dopo i 18 anni.

Le elaborazioni per la popolazione totale sono state eseguite sul database dell'ultimo anno di raccolta (2014). Dalla figura 5 si evince che poco più del 60% dei pazienti viene diagnosticato entro i primi 12 mesi di vita; è evidente, inoltre, la quota di soggetti diagnosticati in età adulta.

Figura 1. Pazienti con diagnosi di FC, per classi di età, sesso e anno. Anni 2011-2014.
 Figure 1. CF patients, by age, sex, and year. Years 2011-2014.

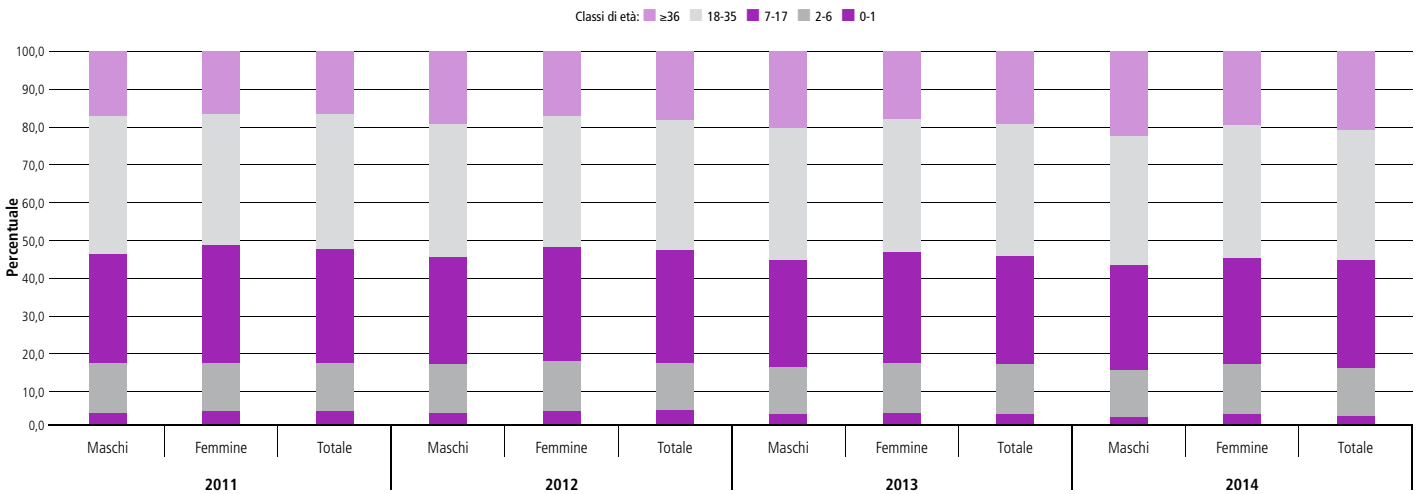
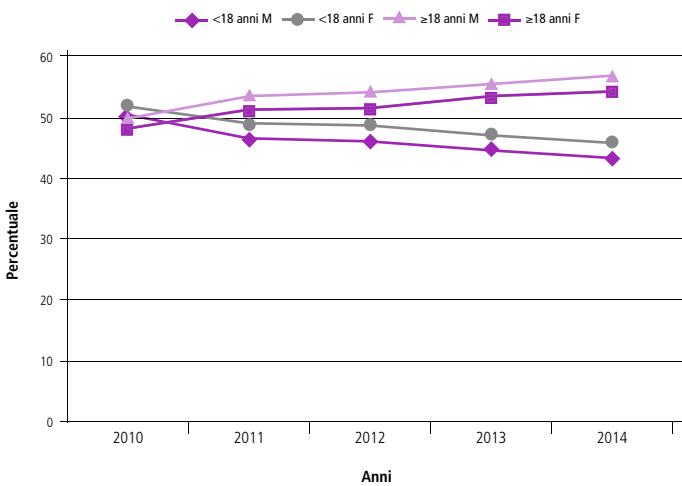


Figura 2. Distribuzione dei pazienti secondo gruppi di età, per sesso e anno. Anni 2010-2014.
 Figure 2. Distribution of CF patients per year, by age groups and sex. Years 2010-2014.



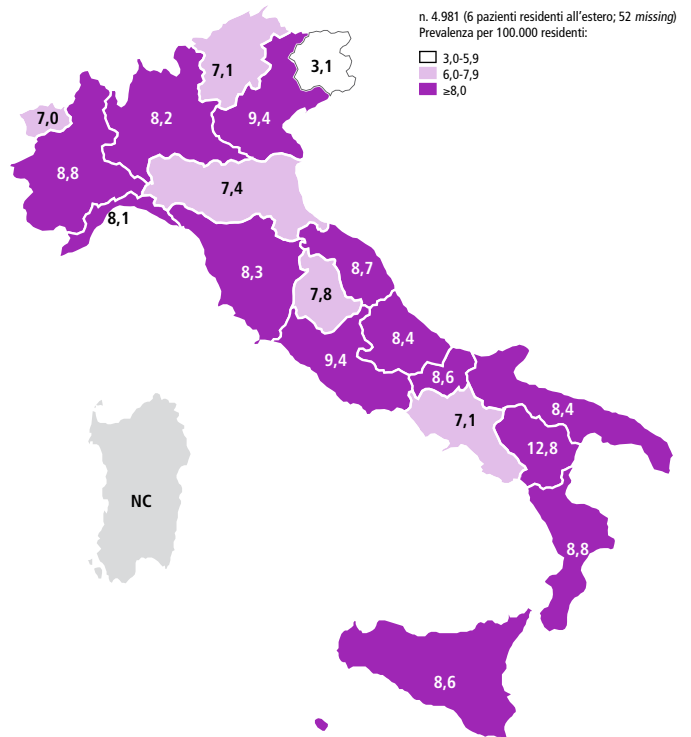
Il *gold standard* per la diagnosi di FC è il test del sudore supportato da evidenze cliniche; il test del sudore risulta patologico per valori uguali o superiori a 60 mEq/L di cloro sudorale. Il 90,2% (4.491/4.981) dei pazienti (anno 2014) è stato sottoposto ad almeno un test del sudore mediante dosaggio del cloro, l'8,5% mediante dosaggio del sodio o del cloruro di sodio (NaCl) (1,3%, dato mancante).

Come è ben evidente dalla **tabella 4**, relativa a 2.355 soggetti diagnosticati in età inferiore a 6 mesi, e dalla **tabella 5**, relativa a 2.026 soggetti diagnosticati in età superiore o uguale a sei mesi di cui si disponeva il dato del cloro sudorale e dell'età alla diagnosi, solo per il 53% dei soggetti con età alla diagnosi <6 mesi e per il 44% dei soggetti diagnosticati ≥6 mesi è riportato il valore di due test del sudore, come richiesto dalle linee guida (LG) italiane per la conferma della diagnosi in assenza dell'identificazione dei due alleli patologici del gene CFTR.

Si precisa che i *cut-off* (limite superiore del range di normalità) sono 30 mEq/L per i soggetti di età <6 mesi e 40 mEq/L per i soggetti ≥6 mesi, come indicato dalle LG italiane del test del sudore.⁷

Figura 3. Stima della prevalenza* di FC per regione di residenza. Dati Istat su popolazione media residente nell'anno 2014.

Figure 3. CF estimate prevalence* per region of residence. Dati from the Italian institute of statistics on average resident population 2014.



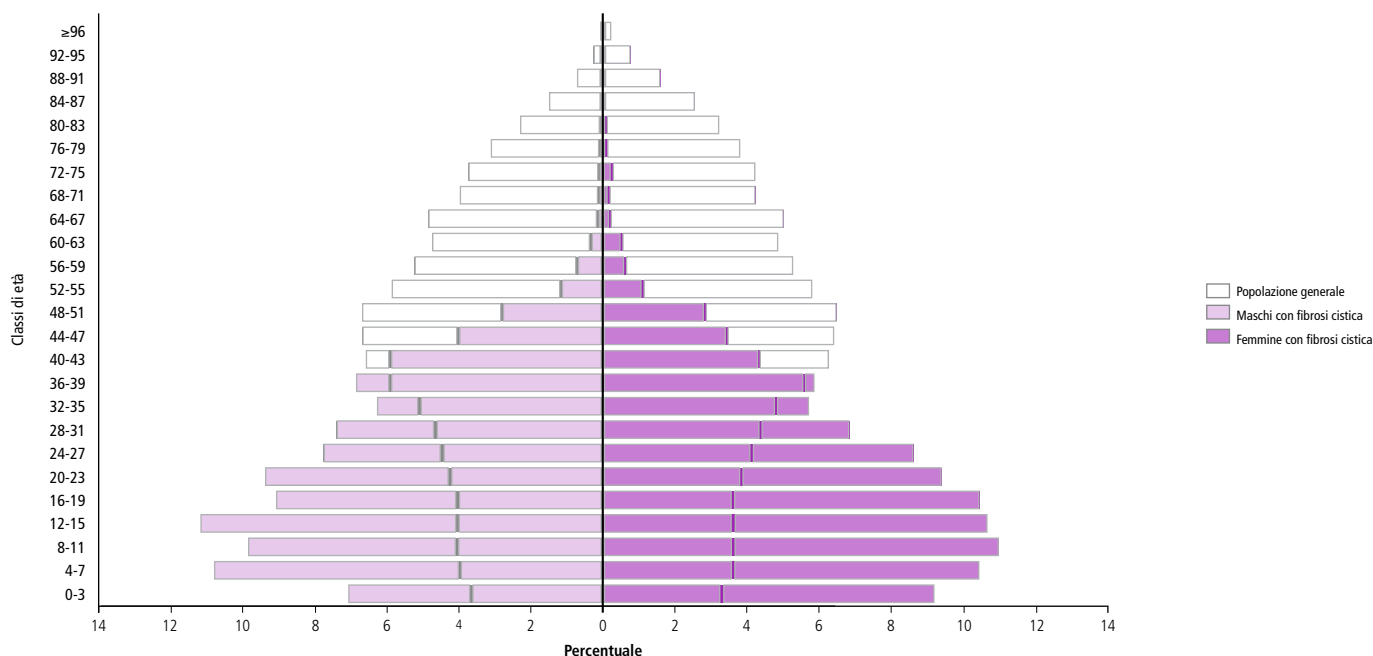
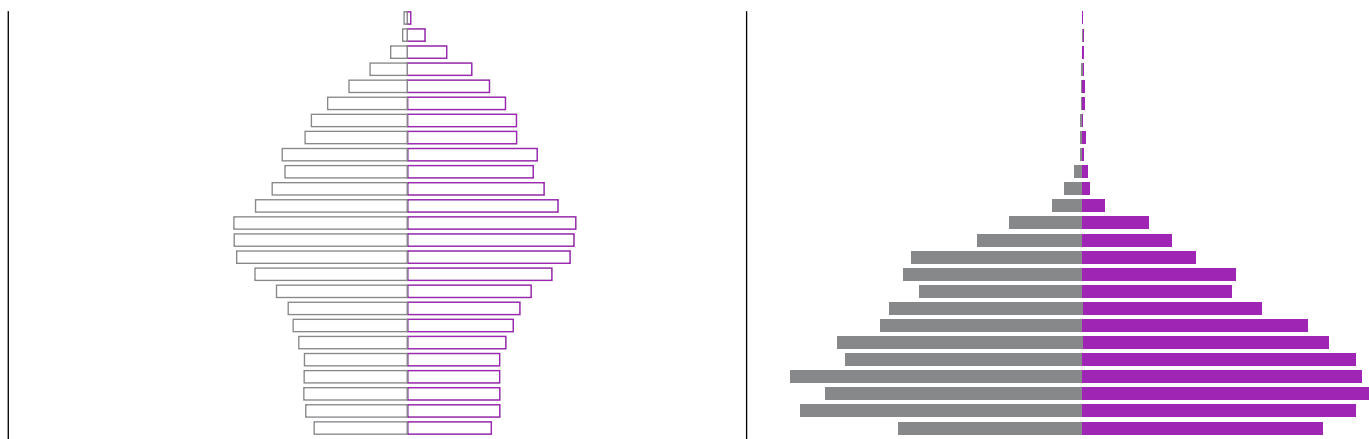
* La prevalenza viene calcolata su base regionale di FC x100.000 residenti nell'anno 2014 (fonte: Istat 2014). / Prevalence has been estimated on regional basis according to number of CF patients in 2014 (source: Italian institute of statistics 2014).

NC: non calcolabile per mancato invio dei dati da parte dei centri FC della Regione / not estimated because of missing data from the Region

Tutti i pazienti di età inferiore a sei mesi con test del sudore negativo e/o *borderline* valutato mediante dosaggio del cloro sono stati caratterizzati geneticamente, tranne uno (mai sottoposto a indagini), e presentano almeno una mutazione compresa tra quelle indagate.

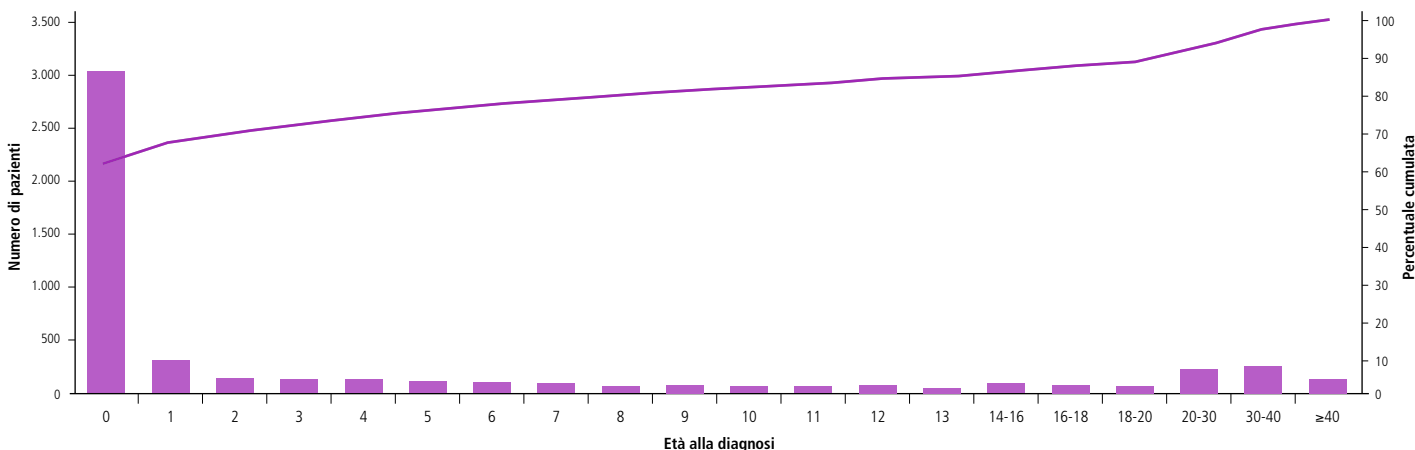
Tutti i pazienti di età superiore o uguale a sei mesi con test del sudore negativo e/o *borderline* valutato mediante dosaggio

Figura 4. Piramide dell'età dei pazienti affetti da FC* vs. popolazione italiana. Anno 2014.
 Figure 4. Distribution of CF patients* vs. Italian population, by age. Year 2014.



* Distribuzione per età della popolazione di pazienti con FC nell'anno 2014 (fonte: Istat 2014).
 Distribution by age of CF patients in 2014 (source: Italian institute of statistics 2014).

Figura 5. Età alla diagnosi dei pazienti affetti da FC* presenti nel registro (n. 4.925). Anno 2014.
 Figure 5. Age at diagnosis of patients* included within ICFR (No. 4,925). Year 2014.



* Dalle analisi sono stati esclusi 56 pazienti i cui dati risultano mancanti (missing) per l'informazione «età alla diagnosi»
 56 patients were not included into the analyses since the information «age at diagnosis» was missing

Tabella 4. Test del sudore con dosaggio del cloro.* Pazienti diagnosticati in età inferiore a sei mesi presenti nel RIFC. Anno 2014.

Table 4. Chloride sweat test.* Patients within ICFR diagnosed before six months of age. Year 2014.

PRIMO TEST DEL SUDORE (CL)	SECONDO TEST DEL SUDORE (CL)				TOTALE
	Non eseguito	≤30	31-59	≥60	
≤30	11	9	0	2	22
31-59	49	3	63	2	117
≥60	1.039	5	49	1.123	2.216
Totale	1.099	17	112	1.127	2.355

* Dalle analisi sono stati esclusi 34 pazienti i cui dati risultano mancanti (missing) per l'informazione su «dosaggio del cloro». / 34 patients were not included into the analyses since the information regarding «chloride value» was missing.

Tabella 5. Test del sudore con dosaggio del cloro.* Pazienti diagnosticati in età superiore o uguale a sei mesi presenti nel RIFC. Anno 2014

Table 5. Chloride sweat test.* Diagnosed patients aged ≥6 months. Year 2014.

PRIMO TEST DEL SUDORE (CL)	SECONDO TEST DEL SUDORE (CL)				TOTALE
	Non eseguito	≤40	41-59	≥60	
≤40	81	37	0	1	119
41-59	92	31	66	6	195
≥60	964	14	72	662	1.712
Totale	1.137	82	138	669	2.026

* Dalle analisi sono stati esclusi 49 pazienti i cui dati risultano mancanti (missing) per l'informazione su «dosaggio del cloro». / 49 patients were not included into the analyses since the information regarding «chloride value» was missing.

del cloro sono stati caratterizzati geneticamente, tranne 5 pazienti, e presentano almeno una mutazione compresa tra quelle indagate.

Dalle tabelle 4 e 5 emergono alcuni valori di test del sudore discordanti; questo fenomeno si deve all'ampia variabilità nei risultati del test imputabile a motivi tecnici, con una percentuale di falsi positivi e falsi negativi che può raggiungere anche il 15%.⁸

SEZIONE 3. NUOVE DIAGNOSI SECTION 3. NEW DIAGNOSES

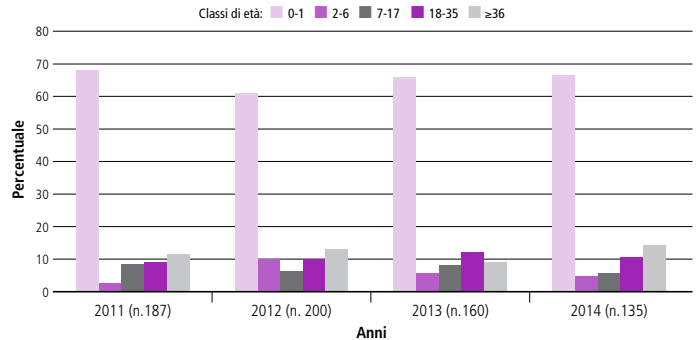
La stima dell'incidenza della fibrosi cistica è stata effettuata riportando, per ciascun anno del periodo 2011-2014, il numero delle diagnosi dei nati nell'anno al numero dei nati vivi nello stesso anno (dati Istat). Nel 2011, si stima un'incidenza della FC di 24,7 per 100.000 nati vivi (1 su 4.052); nel 2012 un'incidenza di 23,2 (1 su 4.313); nel 2013 un'incidenza di 19,3 (1 su 5.189); nel 2014 un'incidenza di 12,1 (1 su 8.243).

Riteniamo che la riduzione dell'incidenza di nuove diagnosi negli anni sia solo un dato apparente, imputabile principalmente:

- a diagnosi che avverranno negli anni successivi (età media alla diagnosi nell'anno 2014: intorno ai 6 anni);
- alla mancanza delle diagnosi nei nati dell'ultimo quadrimestre del 2014 (età mediana alla diagnosi: 4 mesi);
- a un problema di inserimento delle nuove diagnosi del 2014 da parte di alcuni centri;

Figura 6. Nuove diagnosi, per età alla diagnosi e per anno. Anni 2011-2014.

Figure 6. New diagnoses distribution, by age and year. Years 2011-2014.



■ al possibile mancato consenso all'inserimento dei dati nel registro (non quantificabile).

In generale, dalla figura 6 si evince che, negli anni oggetto di studio in questo Rapporto, in media circa il 65% dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di fibrosi cistica prima del compimento del secondo anno di vita, mentre ben il 22% l'ha ricevuta in età adulta. Ciò dimostra che negli ultimi anni la comunità medica ha dimostrato una maggiore sensibilità al sospetto diagnostico di fibrosi cistica anche in età adulta.

La percentuale dei pazienti diagnosticati entro il compimento del secondo anno di vita (figura 7) con screening neonatale positivo aumenta dal 72% nel 2011 all'85% nel 2014.

In aggiunta a quanto mostrato nelle figure 6 e 7, un altro dato interessante è che i pazienti di età compresa fra 0 e 2 anni (figura 8) non sottoposti a screening neonatale diminuiscono dal 23% del 2011 al 13% del 2014, in conseguenza all'aumento dell'attivazione dei programmi di screening neonatale a livello regionale degli ultimi anni. Diciassette pazienti con screening positivo (dosaggio della tripsina immunoreattiva) sono sfuggiti all'approfondimento diagnostico per mancanza del consenso dei genitori, ma sono stati diagnosticati successivamente per sintomi o familiarità.

Il numero di pazienti compresi tra 0 e 17 anni con screening

Figura 7. Nuovi casi diagnosticati mediante screening neonatale in bambini di età compresa fra 0 e 24 mesi, per anno. Anni 2011-2014.

Figure 7. New diagnoses by neonatal screening distribution in newborn with age between 0 and 24 months, by year. Years 2011-2014.

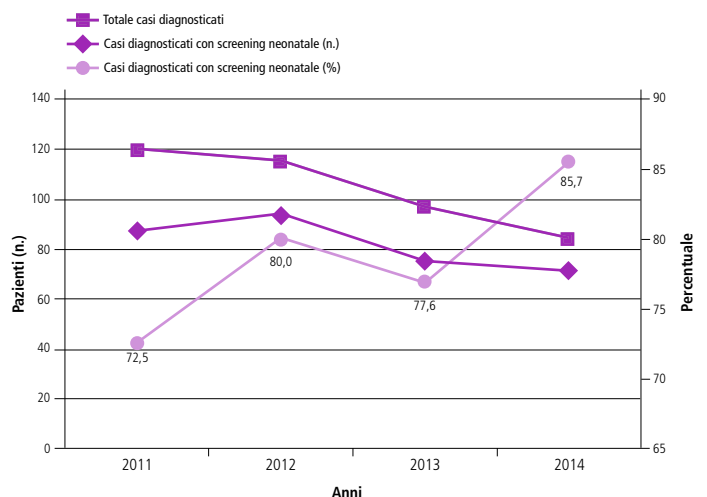
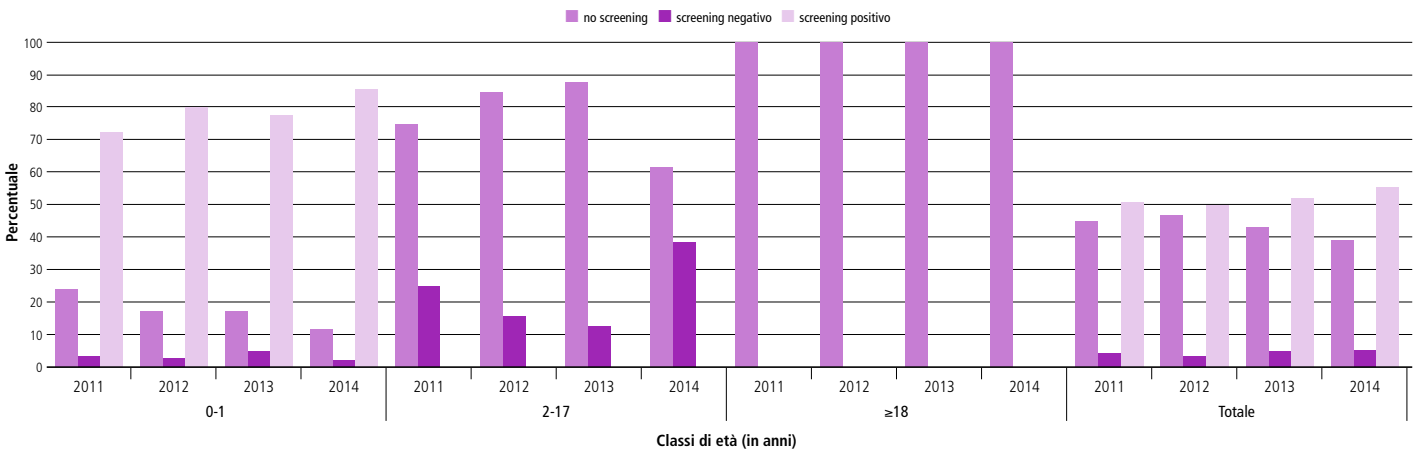


Figura 8. Nuove diagnosi: * screening neonatale, per classi di età e per anno. Anni 2011-2014. / Figure 8. New diagnosis: * newborn screening, by age and year. Years 2011-2014.



* Dalle analisi sono stati esclusi 15 pazienti i cui dati risultano mancanti (missing) per l'informazione su «screening neonatale». / 15 patients were not included into the analyses since the information regarding «neonatal screening» was missing.

neonatale negativo è per il 35% attribuibile a un problema di messa a punto del sistema di screening mediante tripsina immunoreattiva presso un centro FC. Lo stesso centro FC ha attuato dal 2015 una modifica nel programma di screening modificando il *cut-off* della tripsina immunoreattiva.

La figura 9 riporta la distribuzione dei neonati con fibrosi cistica a cui è stato diagnosticato l'ileo da meconio. Nel periodo 2011-2014, sono nati 408 soggetti: a 62 è stato diagnosticato l'ileo da meconio (15,2% dei nati). Il dato è in linea con la letteratura.^{9,10}

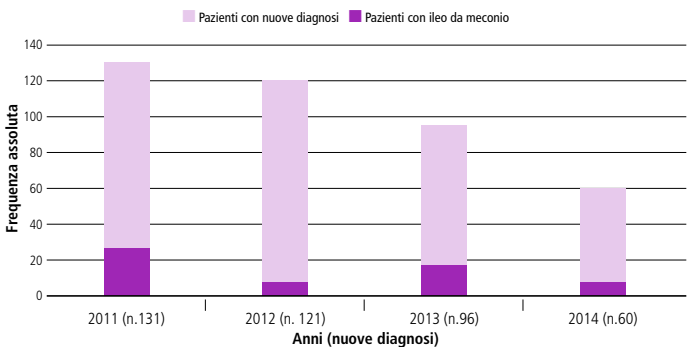
SEZIONE 4. GENETICA
 SECTION 4. GENETICS

I dati relativi alla sezione genetica sono riferiti al solo anno 2014, in quanto le frequenze percentuali delle mutazioni negli anni 2011-2013 sono ampiamente sovrapponibili a questo anno.

La tabella 6 riporta le mutazioni che hanno una frequenza allelica maggiore o uguale allo 0,5%. Risulta evidente che la mutazione più frequente in Italia è la [delta]F508 (44,8%). Le mutazioni non identificate (*unknown*) raggiungono circa il 6% (2014). Inoltre, è interessante osservare che, rispetto ai dati del registro europeo, in Italia viene identificata una percentuale maggiore

Figura 9. Numerosità* delle nuove diagnosi, per anno di nascita e numerosità dei soggetti con ileo da meconio. Anni 2011-2014.

Figure 9. Number* of new diagnosis, by year and number of meconium ileus in infants. Years 2011-2014.



* Numero di pazienti nati nell'anno. / Number of patients born in the year.

Tabella 6. Mutazioni con frequenza allelica ≥0,5% (n. 4.957; n. alleli: 9.914).* Anno 2014.

Table 6. Mutations with allelic frequency ≥0.5% (No. 4,957; No. alleles: 9,914).* Year 2014.

MUTAZIONE	ANNO 2014	
	n.	%
[delta]F508	4.443	44,8
N1303K	557	5,6
G542X	487	4,9
2789+5G>A	285	2,9
2183AA->G	198	2,0
W1282X	192	1,9
1717-1G->A	174	1,8
R1162X	140	1,4
3849+10kbC->T	132	1,3
D1152H	129	1,3
G85E	118	1,2
R553X	117	1,2
TG12/T5	86	0,9
R347P	81	0,8
L1077P	73	0,7
G1244E	72	0,7
4382delA	59	0,6
R1066H	54	0,5
P5L	51	0,5
4016insT	48	0,5
711+5G->A	47	0,5
T338I	45	0,5
unknown	566	5,7

* Un totale di 24 pazienti (48 alleli) sono stati esclusi dalle analisi in quanto mancanti (missing) per l'informazione «mutazione». / 24 patients (48 alleles) were not included into the analysis since the information regarding «mutation» was missing.

Tabella 7. Numero di pazienti portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica $\geq 1\%$. Anno 2014.

Table 7. Number of patients carrying at least one mutation with an allelic frequency $\geq 1\%$. Year 2014.

MUTAZIONE	ANNO 2014	
	n.	%
[delta]F508	3.375	68,1
N1303K	524	10,6
G542X	460	9,3
2789+5G>A	272	5,5
2183AA->G	188	3,8
W1282X	183	3,7
1717-1G->A	165	3,3
3849+10kbC->T	128	2,6
R1162X	127	2,6
D1152H	125	2,5
G85E	114	2,3
R553X	113	2,3
unknown	492	9,9

di pazienti portatori delle mutazioni N1303K (5,6%), G542X (4,9%), 2789+5G>A (2,9%) e 2183AA->G (2,0%).

Complessivamente sono 386 le mutazioni con frequenza allelica minore dello 0,5%.

La **tabella 7** indica il numero dei pazienti portatori di almeno una mutazione con frequenza allelica $\geq 1\%$. Come atteso, si nota che oltre il 68% dei pazienti è portatore di almeno una mutazione [delta]508F del gene CFTR. Il 9,9% dei soggetti presenta almeno un allele non identificato. È importante sottolineare che la mancata identificazione di un allele può dipendere dalla metodica di identificazione delle alterazioni del gene CFTR impiegata dal laboratorio, cioè dal livello di approfondimento diagnostico. Infatti, alcuni laboratori si fermano a un primo livello, mentre altri effettuano un sequenziamento del gene.

La **figura 10** mostra la frequenza dei soggetti con mutazione [delta]F508 in omozigosi (21,6%) e in eterozigosi (46,5%). Tale frequenza si discosta dai dati europei, i quali mostrano il 40% dei soggetti omozigoti e il 40% eterozigoti composti.²

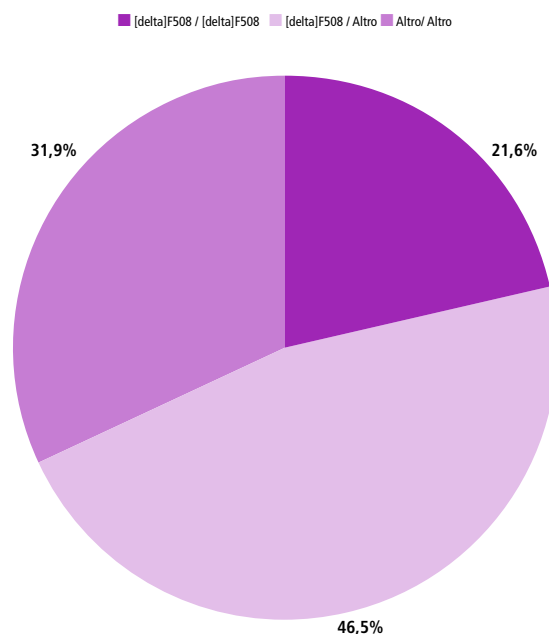
Nella **tabella 8** sono elencati i soggetti risultati omozigoti per mutazioni del gene CFTR. L'1,5% (74 soggetti) risulta avere entrambe le mutazioni non identificate con almeno un test del sudore positivo e un fenotipo compatibile con la patologia.

SEZIONE 5. FUNZIONE RESPIRATORIA SECTION 5. LUNG FUNCTION

L'indicatore preso in considerazione per misurare la funzione respiratoria dei pazienti è il *forced expiratory volume in the first second* (FEV₁), che rappresenta il volume di aria espirata durante il primo secondo di un'espansione forzata e riflette il diametro delle vie aeree centrali. Il FEV₁ viene espresso

Figura 10. Prevalenza dei pazienti con mutazione [delta]F508 in omozigosi ed eterozigosi. Anno 2014.

Figure 10. Homozygotes and heterozygotes [delta]F508 mutation patients' prevalence. Year 2014.



NB: «Altro» include tutte le mutazioni non [delta]F508 / «Altro» (other) include all mutations different from [delta]F508

Tabella 8. Prevalenza dei pazienti per le mutazioni in omozigosi più frequenti. Anno 2014.

Table 8. Prevalence of patients with the most frequent homozygous mutations. Year 2014.

MUTAZIONE 1 / MUTAZIONE 2	n.	%
[delta]F508 / [delta]F508	1.068	21,6
N1303K / N1303K	33	0,7
G542X / G542X	27	0,5
R1162X / R1162X	13	0,3
2789+5G>A / 2789+5G>A	10	0,2
W1282X / W1282X	9	0,2
2183AA->G / 2183AA->G	7	0,1
3849+10kbC->T / 3849+10kbC->T	4	0,1
D1152H / D1152H	4	0,1
G85E / G85E	4	0,1
R553X / R553X	4	0,1
1717-1G->A / 1717-1G->A	2	0,0
unknown / unknown	74	1,5

in valori percentuali (FEV₁% del valore atteso per sesso, età ed altezza) calcolati dagli spirometri usati nei centri FC che fanno riferimento alle linee guida ATS/ERS.^{11,12} Per il calcolo del valore atteso del FEV₁ sono state utilizzate le equazioni riportate dalla letteratura scientifica, secondo il sesso e le età dei pazienti.^{13,14}

L'analisi della funzione respiratoria, effettuata sui pazienti di età superiore o uguale ai 6 anni, viene attuata sulla migliore prestazione registrata durante l'anno di riferimento. Sono stati esclusi dalle analisi tutti i pazienti sottoposti a trapianto bipolmonare o che siano in lista di attesa di trapianto o che abbiano riportato valori di FEV₁% ritenuti incongruenti (FEV₁% >160%) o con dato mancante.

La funzione respiratoria viene considerata:

- gravemente compromessa quando il FEV₁% è <40% del predetto;
- compromessa in grado moderato con FEV₁% tra 40% e 70%;
- normale con FEV₁% sopra a 70% del predetto.

Nella figura 11 vengono riportati i valori medi di FEV₁% nelle diverse classi di età per gli anni 2011-2014; l'andamento della curva descrive la progressiva riduzione a partire dall'età adolescenziale, in accordo con la storia naturale della malattia. La sovrapposizione delle curve mostra che i valori medi di FEV₁% sono rimasti sostanzialmente invariati nel tempo.

Il FEV₁% medio dei pazienti di età maggiore di 40 anni riflette una maggior percentuale di soggetti con genotipo che garantisce una funzione residua del CFTR e conseguente minor compromissione polmonare.

Le figure 12 e 13 descrivono la distribuzione dei pazienti in età pediatrica e adulti per fasce di gravità. In particolare, nella figura 12, riferita ai pazienti di età compresa fra i 6 e i 17 anni, si evince che la maggior parte ha un valore di FEV₁% superiore o uguale al 70%, mentre la percentuale di soggetti con funzione respiratoria gravemente compromessa (FEV₁% <40%) è inferiore al 2% e costante negli anni.

La diversa distribuzione di pazienti pediatrici e adulti per fasce di gravità è dovuta sia alle diverse equazioni sottostanti al FEV₁% sia all'avanzamento della malattia polmonare, con progressivo decadimento nella terza decade di vita (figura 14).

Figura 11. FEV₁%: valori medi per classi di età in pazienti di età ≥6 anni non sottoposti a trapianto polmonare. Anni 2011-2014.

Figure 11. FEV₁%: median values by age classes in patients aged ≥6 years who have never had a lung transplant. Years 2011-2014.

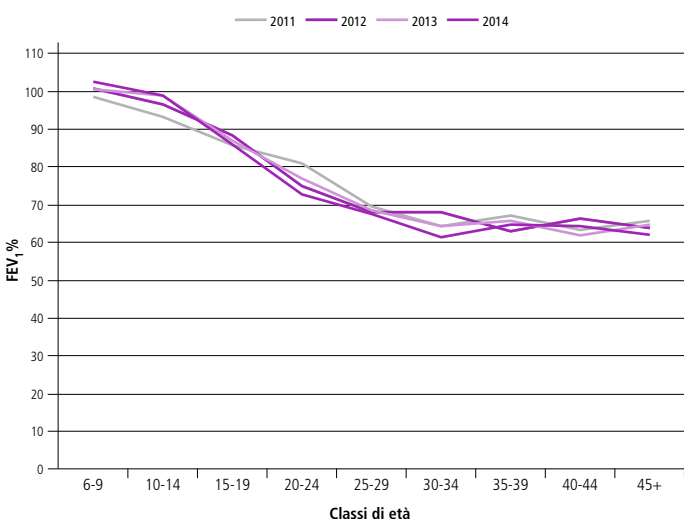


Figura 12. Distribuzione dei pazienti di 6-17 anni, per fasce di gravità. Anni 2011-2014.
 Figure 12. Distribution of patients aged 6-17 years, by class of disease severity. Years 2011-2014.

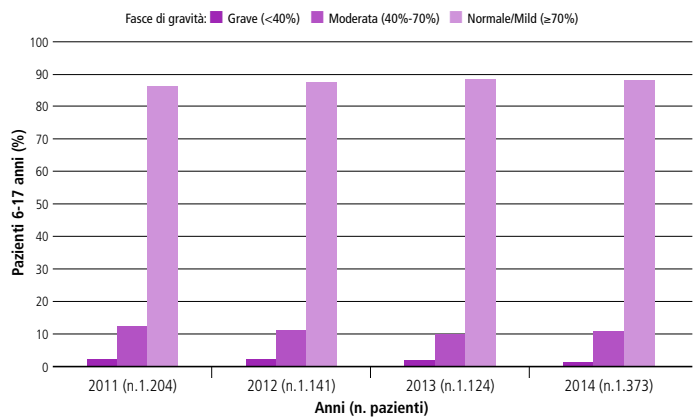


Figura 13. Distribuzione dei pazienti adulti (≥18 anni), per fasce di gravità. Dati RIFC, anni 2011-2014.

Figure 13. Distribution of patients aged ≥18 years, by class of disease severity. ICFR data, years 2011-2014.

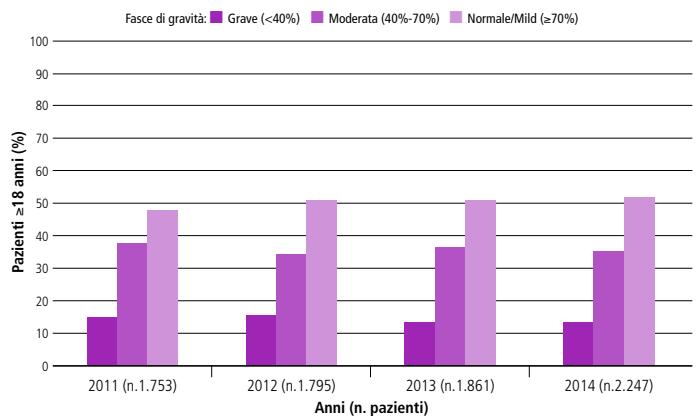
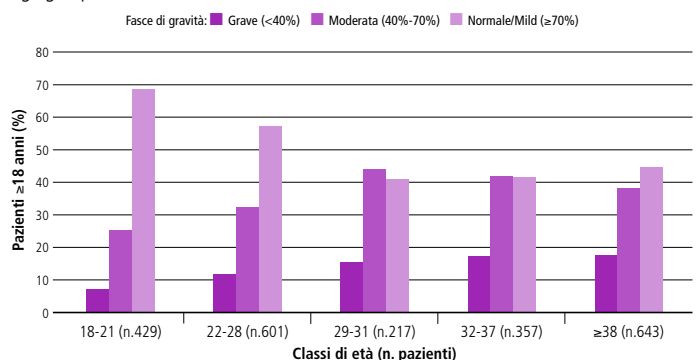


Figura 14. Distribuzione dei pazienti adulti (≥18 anni), per fasce di gravità e per classi di età. Anno 2014.

Figure 14. Distribution of patients aged ≥18 years, by class of disease severity and by age group. Year 2014.



Nella figura 14, che riporta la distribuzione dei valori di FEV₁% per fasce di gravità e d'età per il solo anno 2014, è evidente la progressiva riduzione della quota di soggetti con funzione respiratoria normale/mild (FEV₁% ≥70%) dal 70% circa nella fascia di età 18-21 anni al 44% dei soggetti di età superiore o uguale ai 38 anni. Contemporaneamente, la quota di pazienti con grave compromissione respiratoria (FEV₁% <40%) aumenta progressivamente dal 7% al 18%.

SEZIONE 6. NUTRIZIONE
SECTION 6. NUTRITION

Gli indicatori presi in considerazione per valutare lo stato nutrizionale dei pazienti sono stati:

- il peso per lunghezza e la lunghezza per età, per i bambini di età inferiore ai 24 mesi;
- l'altezza per età, il peso per età e l'indice di massa corporea (IMC), per tutti i pazienti di età maggiore di 2 anni.

Gli indicatori sono stati standardizzati mediante il calcolo degli z-score, utilizzando le tabelle di crescita del Centre for disease control and prevention (CDC) dell'Organizzazione mondiale della sanità (*WHO growth standard*¹⁵ per i pazienti di 0-24 mesi, *CDC Growth Charts*¹⁶ per i pazienti di età superiore ai due anni). Lo z-score indica il rapporto tra il valore dell'indicatore preso in considerazione e quello relativo a una popolazione di riferimento, a parità di età e sesso. Z-score negativi indicano valori inferiori alla media dei parametri con-

siderati (peso, altezza e IMC) della popolazione di riferimento; z-score positivi indicano, invece, valori superiori alla media dei parametri della popolazione di riferimento. In una popolazione in buono stato di salute, la mediana degli z-score dovrebbe essere prossima al valore zero.

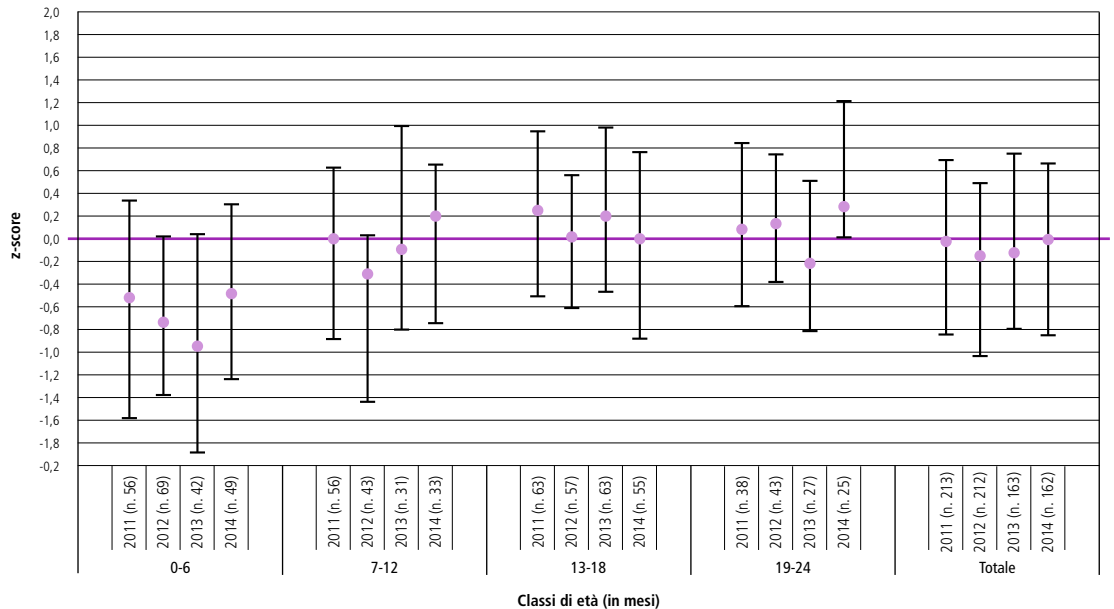
Le statistiche descrittive riportano i valori delle misure prese in considerazione per classi di età relativi alla mediana, al 25° e al 75° percentile (o quartili).

I bambini con FC nascono più piccoli rispetto alla media¹⁷ e possono presentare insufficienza pancreatica e, quindi, mancata crescita ponderale già al momento della diagnosi.

Il dato dei primi sei mesi riflette il breve periodo intercorso dalla diagnosi e dall'inizio della terapia appropriata. Il recupero del peso rispetto alla lunghezza avviene entro il primo anno di vita nella maggior parte dei pazienti: per tutti gli anni di studio, la mediana degli z-score passa da valori negativi nei primi sei mesi di vita a valori intorno allo zero nei mesi successivi (**figure 15-18**).

Figura 15. Z-score peso per lunghezza nei pazienti di età 0-24 mesi: quartili per classi di età e per anno. Anni 2011-2014.

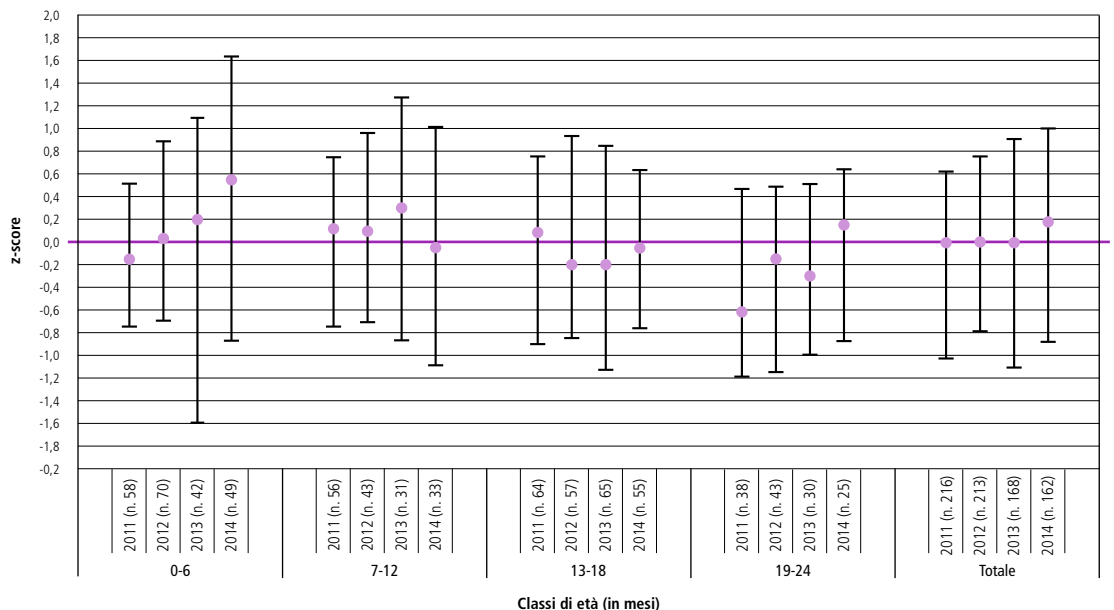
Figure 15. Weight for length z-score in patients aged 0-24 months: quartiles by age group and year. Years 2011-2014.



Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. The dot is the median value, the whiskers show the 25th and 75th percentiles.

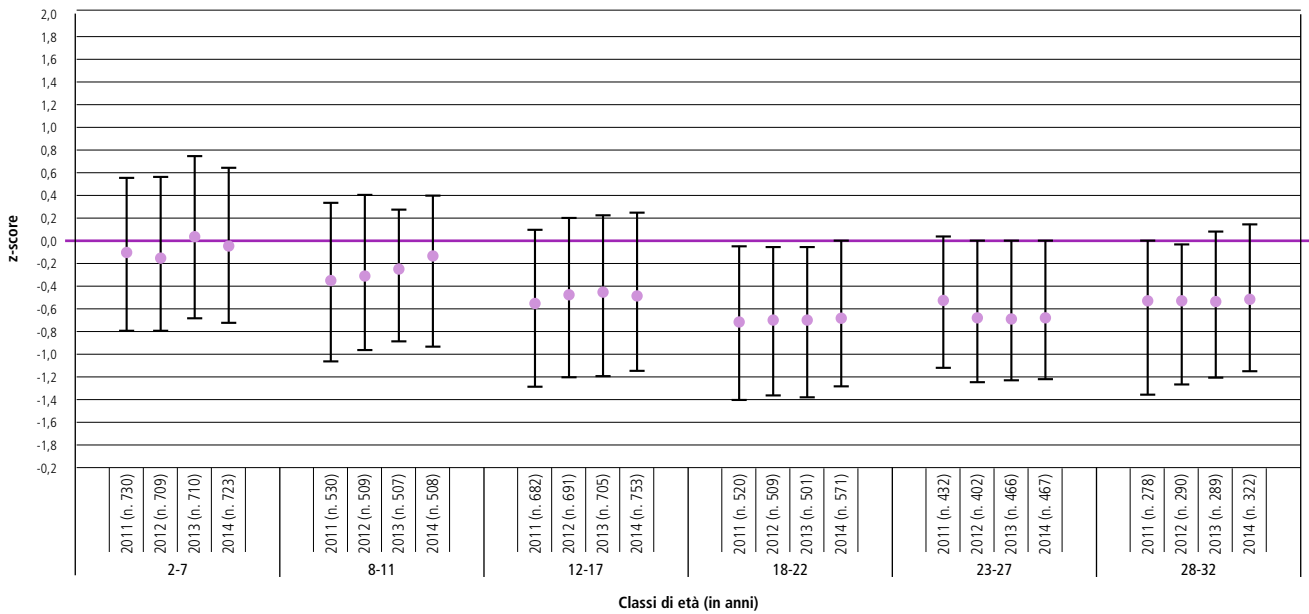
Figura 16. Z-score lunghezza per età in pazienti di età 0-24 mesi: quartili per classi di età e per anno. Anni 2011-2014.

Figure 16. Weight for length z-score in patients aged 0-24 months: quartiles by age group and by year. Years 2011-2014.



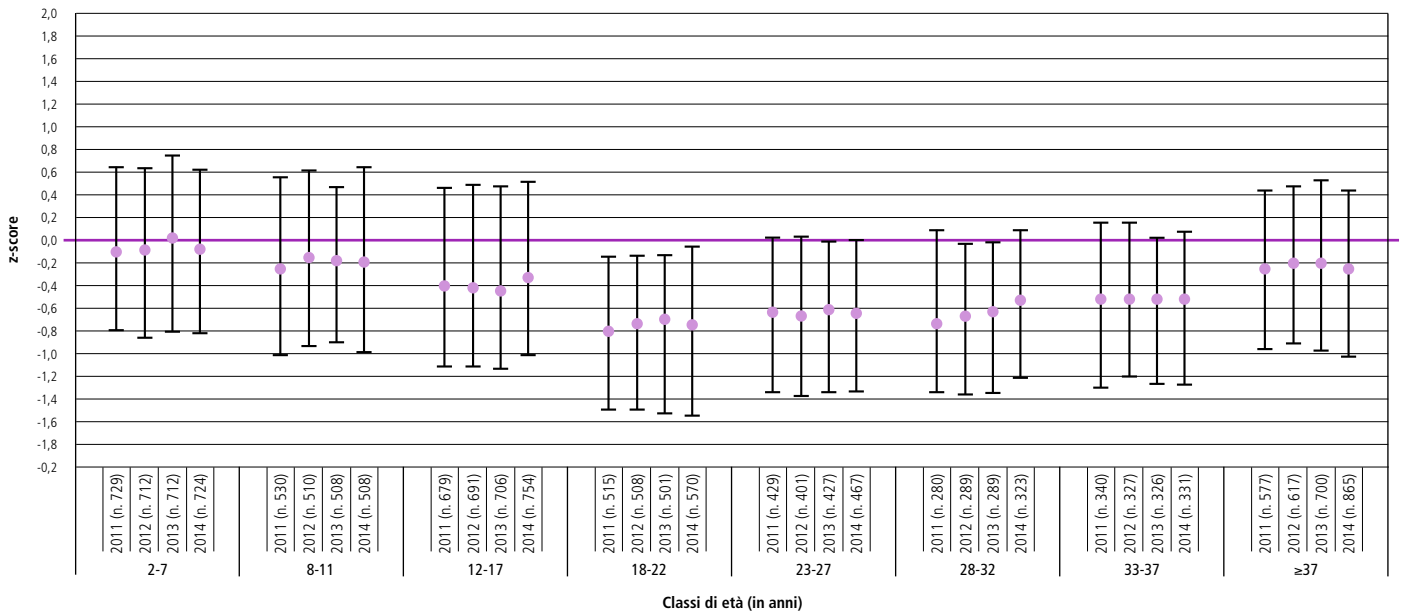
Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. The dot is the median value, the whiskers show the 25th and 75th percentiles.

Figura 17. Z-score altezza per età: quartili per classi di età e per anno. Anni 2011-2014. / Figure 17. Z-scores height for age: quartiles by age group and years. Years 2011-2014.



Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. / The dot is the median value, the whiskers show the 25th and 75th percentiles.

Figura 18. Z-score peso per età: quartili per classi di età e per anno. Anni 2011-2014. / Figure 18. Z-score weight per age: quartiles by age and by years. Years 2011-2014.



Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. / The dot is the median value, the whiskers show the 25th and 75th percentiles.

La figura 19 mostra che il periodo adolescenziale risulta critico rispetto alle altre fasce di età considerate; infatti, per la fascia di età compresa fra i 12 e i 17 anni, la mediana dello z-score dell'IMC si mantiene costantemente negativa (variando tra -0,2 e -0,1).

Si osserva, in generale, un miglioramento con l'avanzare dell'età (figure 20 e 21) per entrambi i sessi, più marcato per i maschi. Considerando come ottimale un IMC di 23 per i maschi e di 22 per le femmine,^{5,18} per entrambi i sessi si osserva una percentuale di pazienti con un IMC che risulta sottopeso (figura 22); in particolare, le donne sono maggiormente sottopeso rispetto agli uomini.

I grafici che seguono mostrano una relazione positiva tra lo sta-

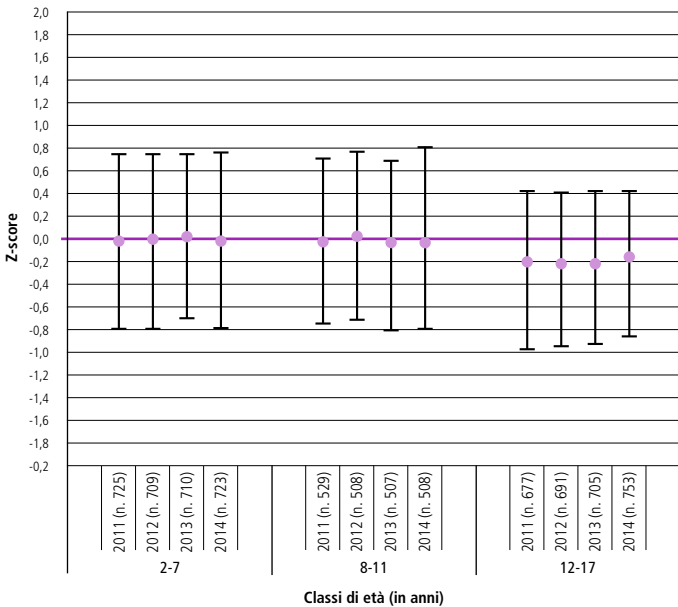
to nutrizionale e la FEV₁% sia per i pazienti pediatrici sia per gli adulti.

L'importanza di un buono stato nutrizionale per mantenere una normale funzione respiratoria è ormai ben nota per i pazienti affetti da FC. Questa affermazione è confortata anche dai dati italiani di relazione fra centile di IMC e FEV₁% nella popolazione di età pediatrica (figura 23) e dalla relazione fra IMC e FEV₁% nella popolazione adulta (figura 24).

Infatti, il valore medio di FEV₁% è >90% nei soggetti con centile di IMC superiore al 25° centile per i soggetti di età inferiore ai 18 anni, mentre nei pazienti adulti il valore medio di FEV₁% è superiore al 70% per i pazienti con IMC nella norma sia per i maschi sia per le femmine. Per i pazienti adulti è evidente che

Figura 19. Z-score IMC: quartili per classi di età e per anno. Popolazione: pazienti di età 2-17 anni, anni 2011-2014.

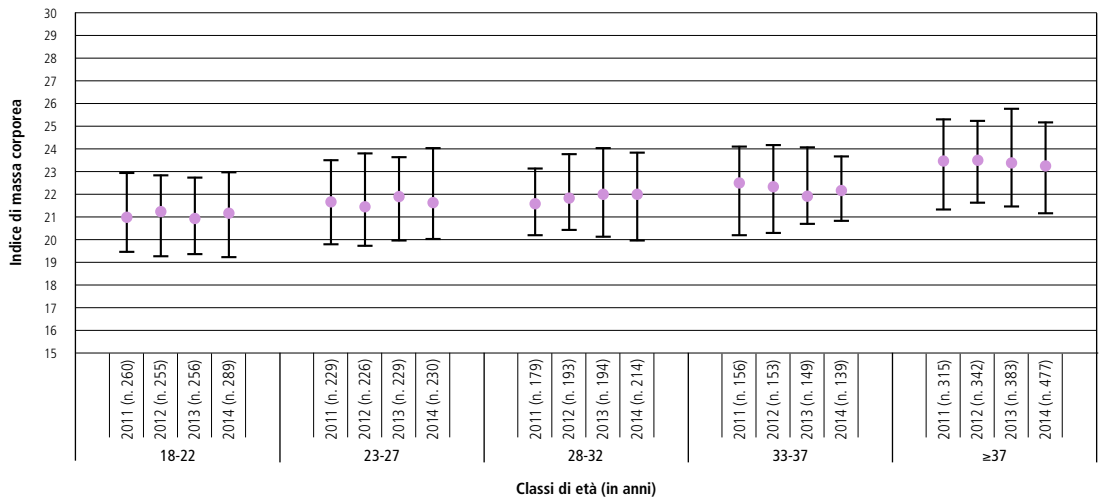
Figure 19. BMI z-score: quartiles by age and years. Popolazione: patients aged 2-17 years, years 2011-2014.



Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. / The dot is the median value, the whiskers show the 25th and 75th percentiles.

Figura 20. IMC: quartili per classi di età e per anno. Pazienti maschi di età ≥18 anni.

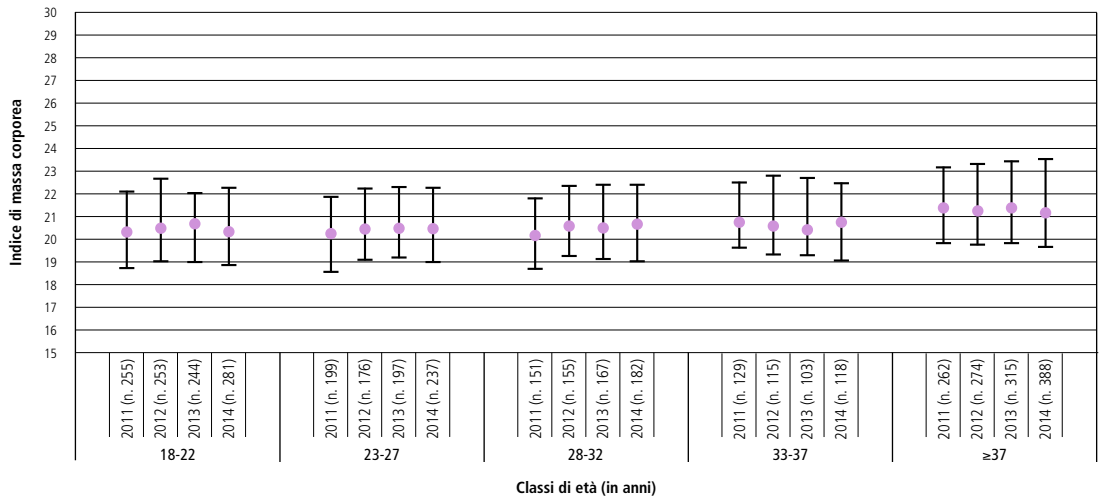
Figure 20. BMI: quartiles by age groups and by years. Male patients aged ≥18 years.



Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. The dot is the median value, the whiskers show the 25th and 75th percentiles.

Figura 21. IMC: quartili per classi di età e per anno. Pazienti femmine di età ≥18 anni.

Figure 21. BMI: quartiles by age groups and by years. Female patients aged ≥18 years.



Il pallino indica la mediana, i trattini orizzontali inferiori e superiori rappresentano, rispettivamente, il 25° e il 75° percentile. The dot is the median value, the whiskers show the 25th and 75th percentiles.

la malnutrizione (IMC <18) si accompagna a un aggravamento della funzione respiratoria.

La figura 24, inoltre, mostra la stretta correlazione fra FEV₁% e IMC nella popolazione adulta affetta da FC. A un IMC normale o maggiore corrisponde una funzione respiratoria nella norma che documenta la grande importanza della nutrizione nella cura della FC. Nella popolazione pediatrica, invece (figura 23), i soggetti malnutriti (IMC <10° centile) presentano ancora una buona funzione respiratoria (FEV₁% >70%).

Nella tabella 9 viene riportata la proporzione dei pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni con z-score patologico (z-score < -2DS), che passa dal 6,1% nel 2011 e si mantiene costante al 5,4% negli anni successivi.

La figura 25 riporta la distribuzione dei pazienti malnutriti di età compresa tra 2 e 17 anni per sesso. Negli anni di studio, fra gli adolescenti (12-17 anni) la prevalenza di maschi malnutriti decresce gradualmente nel periodo considerato, pur risultando sempre maggiore rispetto alla prevalenza delle femmine malnutrite. Fra i bambini di 2-7 anni la prevalenza delle bambine malnutrite è maggiore di quella dei maschi per quasi tutti gli anni; fra i bambini di 8-11 anni la differenza fra i due gruppi di popolazione si assottiglia.

Le femmine mostrano una maggiore malnutrizione nella fascia d'età 2-7 anni, mentre per i maschi risulta più critico il periodo adolescenziale.

Figura 22. IMC ottimali in pazienti di età ≥18 anni, per sesso. Anni 2011-2014. / Figure 22. Optimal BMI in patients aged ≥18 years, by sex. Years 2011-2014.

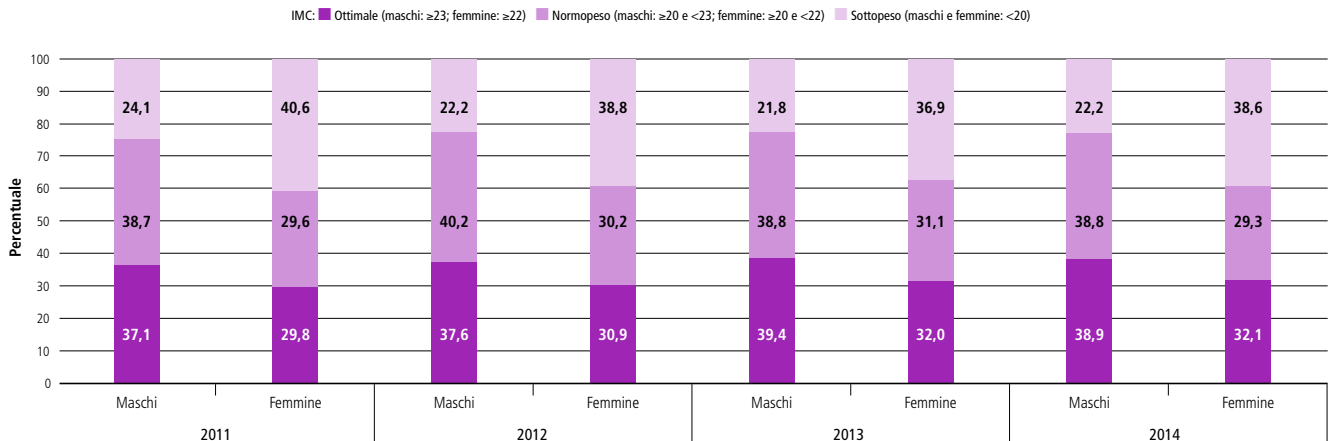


Figura 23. FEV₁% vs. IMC percentili in pazienti di età <18 anni. Anno 2014.
 Figure 23. FEV₁% vs. BMI percentiles in patients aged <18 years. Year 2014.

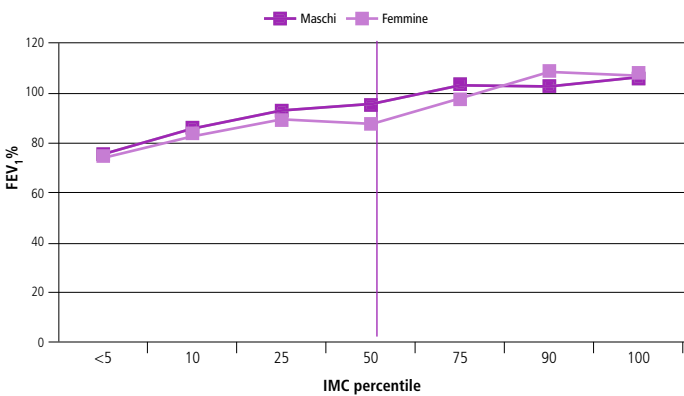
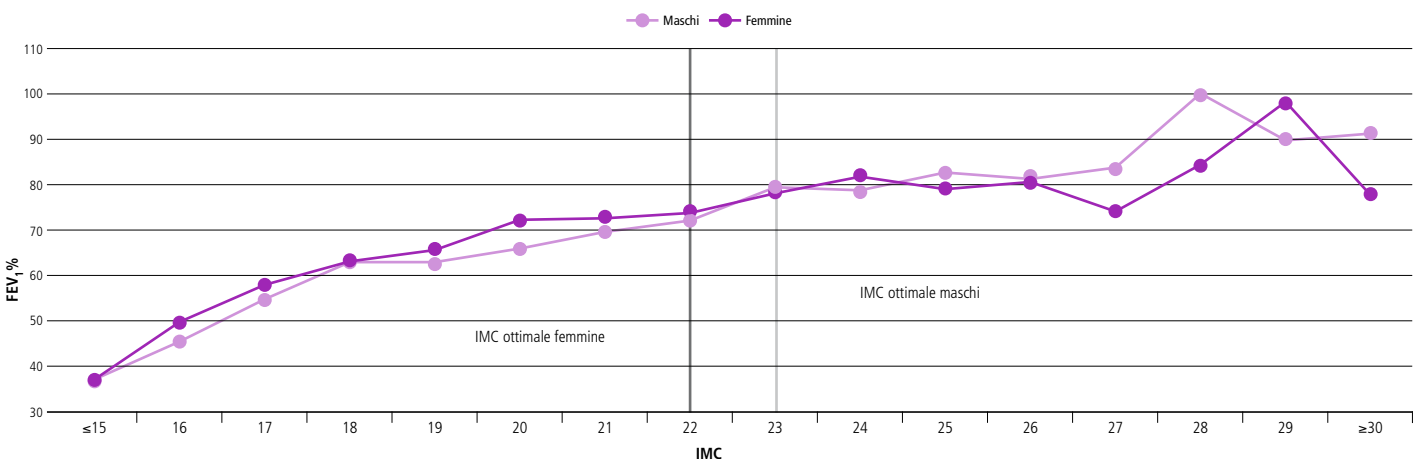


Tabella 9. Distribuzione dei pazienti malnutriti (z-score IMC < -2 DS) di età compresa fra 2 e 17 anni, per anno. Anni 2011-2014.
 Table 9. Patients with problem in nutrition (z-score BMI < -2 SD) in patients aged 2-17 years, by year. Years 2011-2014.

		2011	2012	2013	2014
Pazienti	n.	1.931	1.908	1.922	1.984
Pazienti con z-score IMC < -2DS	n. (%)	117 (6,1)	103 (5,4)	104 (5,4)	108 (5,4)

Figura 24. FEV₁% vs. IMC in pazienti di età ≥18 anni. Anno 2014. / Figure 24. FEV₁% vs. BMI percentiles in patients aged ≥18 years. Year 2014.



SEZIONE 7. COMPLICANZE
 SECTION 7. COMPLICATIONS

L'elevato numero di dati *missing* (circa il 30% in età pediatrica e più del 10% in età adulta) non permette di trarre conclusioni sulla reale prevalenza delle complicanze nel gruppo di pazienti affetti da FC in Italia. Si è, pertanto, deciso che in questo Rapporto non saranno presentati dati che avrebbero poco significato e che non permettono alcun commento. Uno sforzo con i diversi centri FC è stato fatto per il recupero dei dati mancanti nelle raccolte degli anni successivi (figure 26-28).

L'indicatore sull'insufficienza pancreatica viene calcolata dall'assunzione degli enzimi pancreatici. La bassa prevalenza dei pazienti con insufficienza pancreatica e la sua apparente riduzione nel periodo 2011-2014 è dovuta probabilmente all'alta quota di *missing* che inficia notevolmente il dato.

SEZIONE 8. TRAPIANTI
 SECTION 8. TRANSPLANTS

La figura 29 riporta il numero di pazienti sottoposti a trapianto bipolmonare nel periodo 2011-2014. Complessivamente si registrano 36 trapianti nel 2011, 25 nel 2012, 40 nel 2013 e 34 nel 2014. Nel periodo 2011-2014, i pazienti che hanno subito un trapianto bipolmonare hanno un'età compresa tra 7 e 53 anni, con un'età mediana al trapianto pari a 32,5 anni. Il tempo mediano di attesa per il trapianto è di 11 mesi.

Figura 25. Pazienti malnutriti (z-score IMC < -2 DS) di età compresa fra 2 e 17 anni, per sesso e per anno. Dati RIFC, anni 2011-2014.

Figure 25. Patients with problem in nutrition (z-score BMI < -2 SD) in patients aged 2-17 years, by sex and year. ICFR data, years 2011-2014.

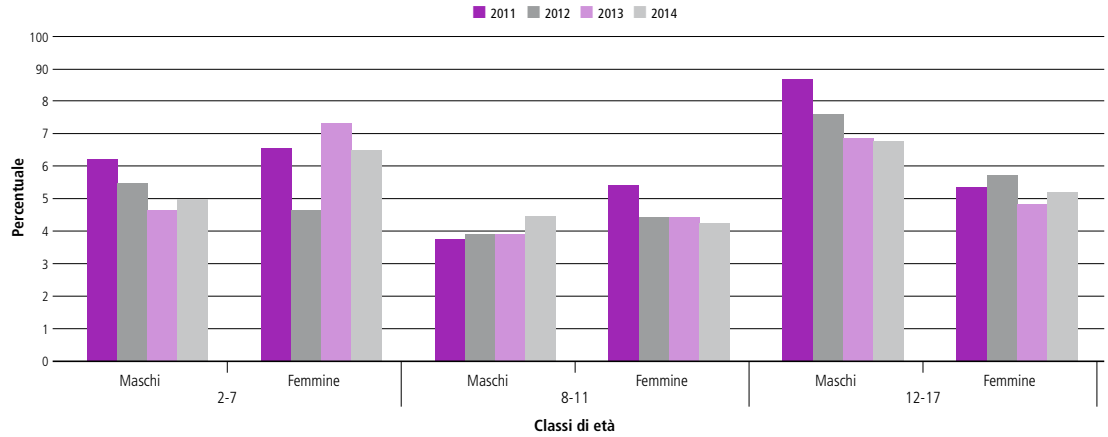


Figura 26. Prevalenza delle più comuni complicanze in pazienti pediatrici (<18 anni). Popolazione: 2.215 pazienti, anno 2014.

Figure 26. Prevalence of the most common complications in paediatric patients (<18 years). Population: 2,215 patients, year 2014.

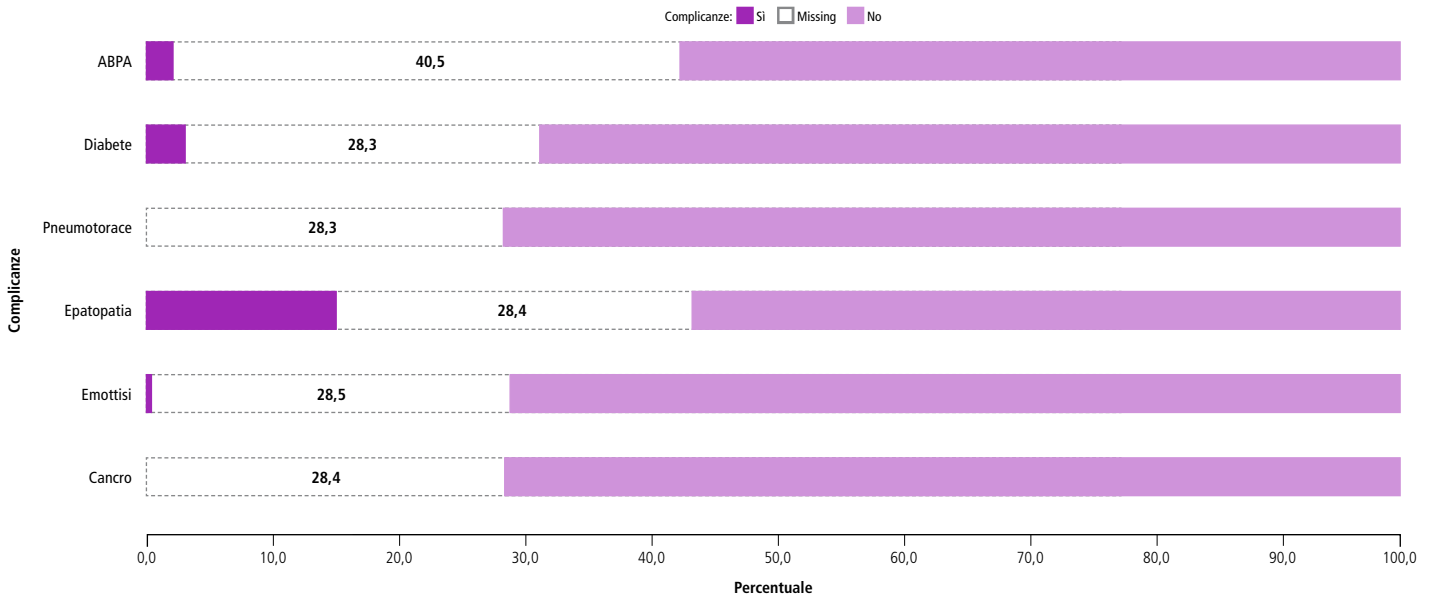


Figura 27. Prevalenza delle più comuni complicanze in pazienti adulti (≥18 anni). Popolazione: 2.766 pazienti, anno 2014.

Figure 27. Prevalence of the most common complications in adult patients (≥18 years). Population: 2,766 patients, year 2014.

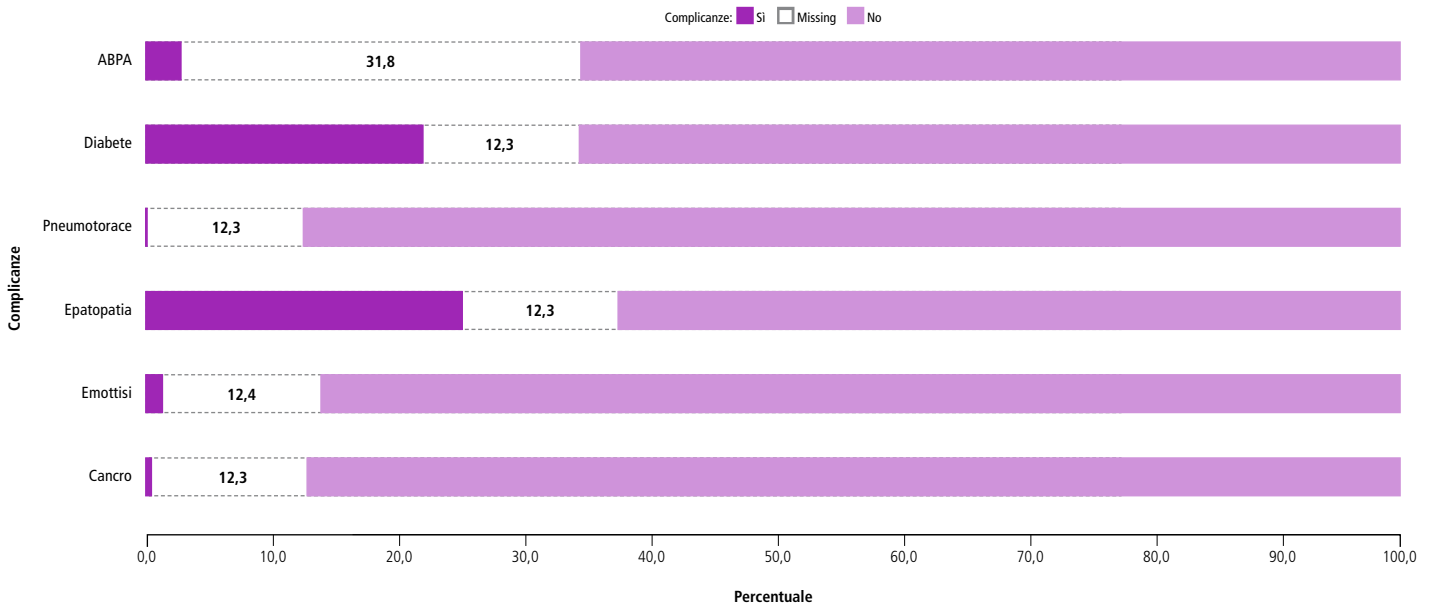
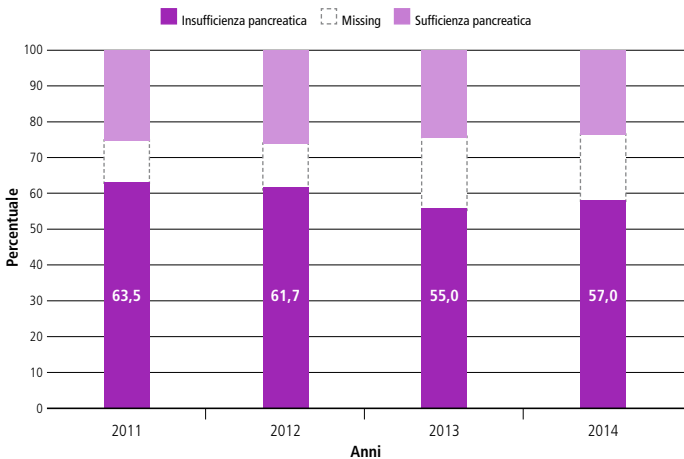


Figura 28. Distribuzione dei pazienti con e senza insufficienza pancreaticata, per anno. Anni 2011-2014.

Figure 28. Distribution of patients with pancreatic insufficiency and sufficiency, by year. Years 2011-2014.

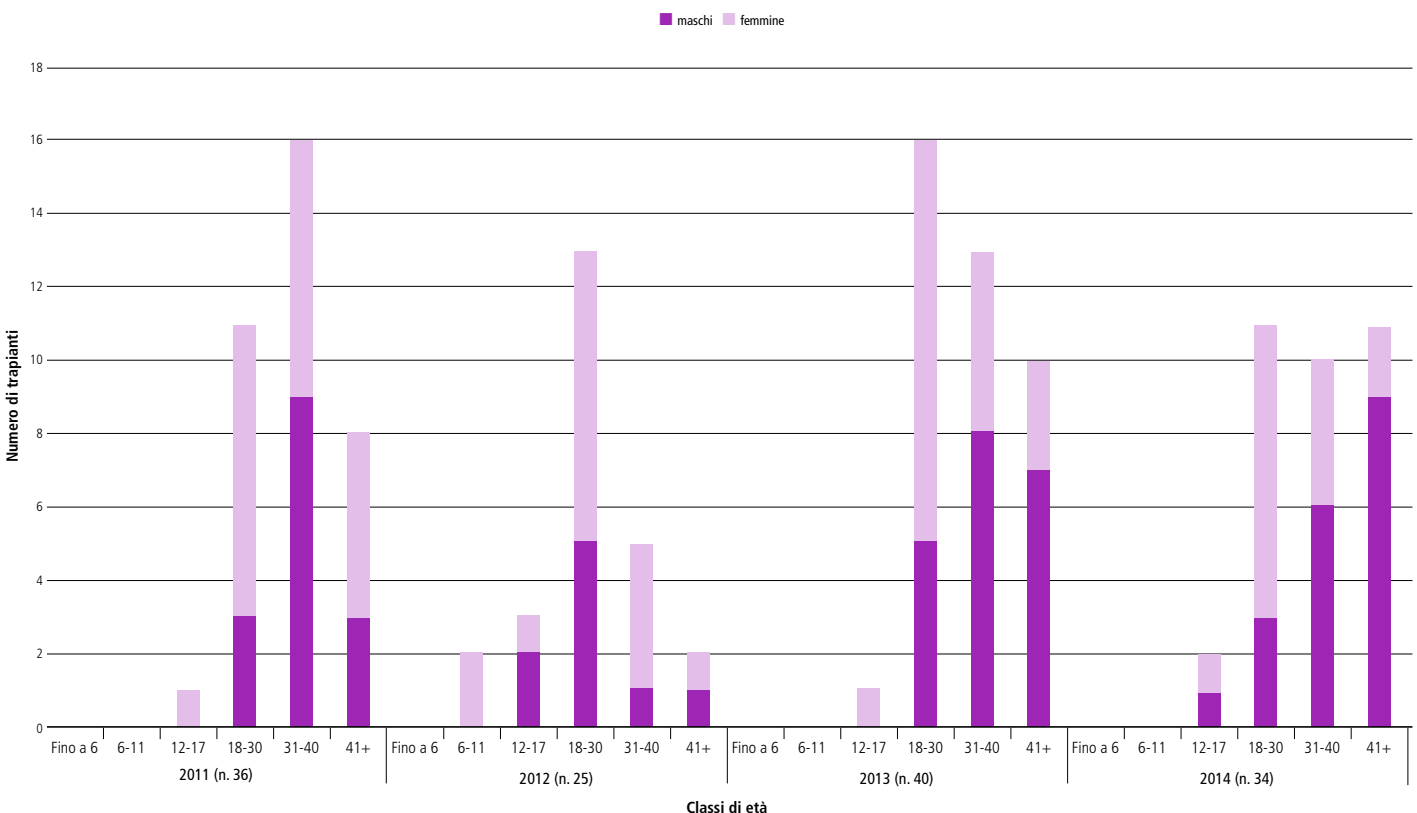


Di tutti i pazienti che nel RIFC risultano trapiantati nel periodo 2011-2014 (n. 135), 94 erano in vita al 31.12.2014 (70%), per 14 pazienti non si dispone di informazioni (10%) e 27 sono deceduti (20%) nel corso del periodo di studio; 6 pazienti sono deceduti nel periodo perioperatorio (entro un mese dal trapianto).

Si sottolinea che i trapianti bipolmonari eseguiti in pazienti di età inferiore ai 18 anni sono stati 1 nell'anno 2011, 5 nel 2012, 1 nel 2013 e 2 nel 2014.

Figura 29. Numero di trapianti bipolmonari eseguiti nell'anno, per classi di età e sesso. Anni 2011-2014.

Figure 29. Number of patients with a double lung transplant, by age and sex. Years 2011-2014.



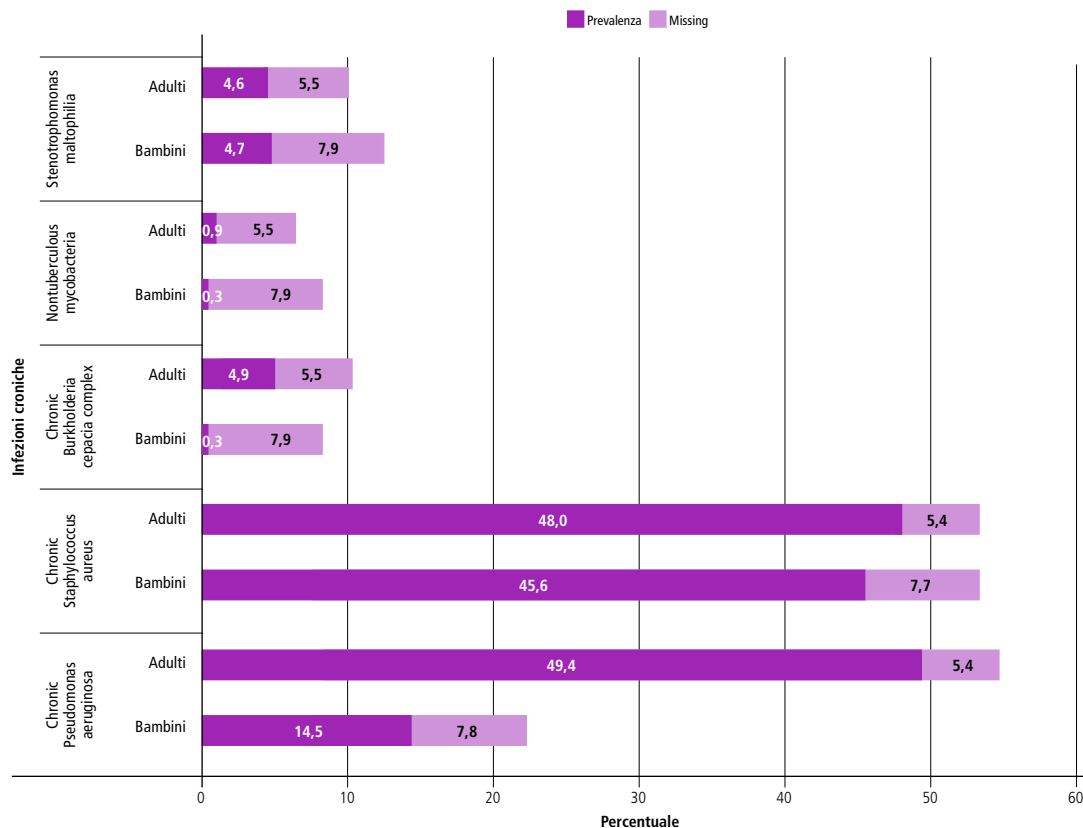
**SEZIONE 9. MICROBIOLOGIA
 SECTION 9. MICROBIOLOGY**

In questa sezione viene presentata la prevalenza delle infezioni croniche da: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia complex*, *Nontuberculous mycobacteria* e *Stenotrophomonas maltophilia* per tutti gli anni in analisi.

Si precisa che la prevalenza di queste infezioni croniche per gli anni 2011, 2012 e 2013 è caratterizzata da un elevato numero di dati *missing*, che potrebbero inficiare le stime degli indicatori. Vengono, quindi, presentati solo i dati relativi al 2014, possibile grazie a un importante lavoro di recupero dati dai centri, che ha permesso di quantificare in maniera più esatta le diverse colonizzazioni (figura 30), in particolare:

- *Pseudomonas aeruginosa*: la percentuale degli adulti con infezione cronica è del 49,4% contro il 14,5% dell'età pediatrica (0-18 anni non compiuti);
- *Staphylococcus aureus*: le percentuali di infezioni croniche non variano significativamente nelle due popolazioni (adulti: 48%; pazienti pediatrici: 45,6%);
- *Burkholderia Cepacia complex*: l'infezione cronica è un evento che si manifesta prevalentemente in età adulta (4,9%), infatti in età pediatrica viene identificata solo nello 0,3% dei soggetti;
- *Nontuberculous mycobacteria*: presente nello 0,9% della popolazione adulta contro lo 0,3% di quella pediatrica;
- *Stenotrophomonas maltophilia*: le percentuali di infezioni croniche sono quasi sovrapponibili nelle due popolazioni (adulti: 4,6%; pazienti pediatrici: 4,7%).

Figura 30. Prevalenza delle infezioni croniche più comuni nei pazienti adulti e pediatrici. Popolazione: 2.766 adulti, 2.215 bambini; anno 2014.
Figure 30. Prevalence of the most common chronic infections in adult and paediatric patients. Population: 2,766 adults, 2,215 children; year 2014.



SEZIONE 10. MORTALITÀ
SECTION 10. MORTALITY

Dai dati del RIFC emerge che nel periodo 2011-2014 sono deceduti complessivamente 176 pazienti (81 maschi e 95 femmine), di cui 20 fra i pazienti di età inferiore ai 18 anni (circa l'11% del totale dei decessi) (tabelle 10 e 11). L'età mediana al decesso nel 2011-2014 è pari a 32 anni, mentre nel periodo 2000-2004 risultava pari a 23,2 anni.⁶

La tabella 12 mostra le cause principali di decesso: la principale è l'insufficienza respiratoria, che fa registrare mediamente circa il 60% del totale dei decessi nel periodo 2011-2014; la seconda causa è la complicanza post-trapianto (in media il 17%); circa il 15% dei decessi nel periodo 2011-2014 è riconducibile a cause non inerenti alla fibrosi cistica.

Tabella 10. Distribuzione dei decessi per FC, per anno. DATI RIFC, anni 2011-2014.
Table 10. Distribution of deaths for CF, by year. ICFR data, years 2011-2014.

		2011	2012	2013	2014
Pazienti	n.	4.611	4.678	4.765	4.981
	%	0,8	1,2	0,7	1,0

Tabella 11. Distribuzione dei decessi, per età e sesso. Dati RIFC, anni 2011-2014.
Table 11. Distribution of patients deceased, by age and sex. ICFR data, years 2011-2014.

ETÀ AL DECESSO (ANNI)	MASCHI	FEMMINE
0-1	0	0
2-6	0	1
7-17	7	12
18-35	36	40
≥36	31	34
missing	7	8
Totale	81	95

Tabella 12. Distribuzione dei decessi, per causa. Anni 2011-2014.
Table 12. Distribution of deaths, by cause. Years 2011-2014.

CAUSA DEL DECESSO	N.	%
Insufficienza respiratoria	104	59,1
Complicanze post-trapianto	31	17,6
Non inerenti la fibrosi cistica	26	14,8
Insufficienza epatica	1	0,6
Trauma	1	0,6
Missing o sconosciute	13	7,4
Totale	176	100,0