



2018

**XXIV CONGRESSO ITALIANO DELLA
FIBROSI CISTICA**

**XIV CONGRESSO NAZIONALE DELLA
SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLA
FIBROSI CISTICA**

Grand Hotel, Salerno 8-10 Novembre 2018

PROGRAMMA

Controllo di qualità delle diagnosi di fibrosi cistica inserite nel RIFC e caratterizzazione dei pazienti con CFTR-RD

Adriano Angioni

Natalia Cirilli

CS / CT RIFC

Original Article

Is there evidence for correct diagnosis in cystic fibrosis registries?



Muriel Thomas^{a,*}, Lydie Lemonnier^b, Vincent Gulmans^c, Lutz Naehrlich^d, François Vermeulen^e, Harry Cuppens^f, Carlo Castellani^g, Aleksandra Norek^h, Kris De Boeck^e

Table 2
Percentage (95% CI) of patients without documentation of CF diagnosis.

		Sweat test chloride (mmol/L)											
		Not reported				Chloride ≤ 60				Not reported & chloride ≤ 60			
		B	F	D	NL	B	F	D	NL	B	F	D	NL
Mutations	<2 <i>CFTR</i> mutations (%)	1.5 (0.9–2.3)	2.1 (1.8–2.6)	21.0 (19.9–22.2)	6.4 (5.1–7.8)	4.2 (3.1–5.5)	0.7 (0.5–0.9)	0.6 (0.4–0.8)	0.2 (0.0–0.6)	5.7 (4.4–7.2)	2.8 (2.4–3.3)	21.6 (20.5–22.8)	6.5 (5.2–8.0)
	<2 CF causing mutations (%)	2.9 (2.0–4.1)	6.0 (5.4–6.7)	23.1 (22.0–24.3)	13.7 (11.9–15.7)	7.4 (6.0–9.1)	4.5 (4.0–5.1)	1.2 (0.9–1.5)	0.8 (0.4–1.4)	10.4 (8.6–12.3)	10.5 (9.7–11.3)	24.3 (23.1–25.5)	14.5 (12.6–16.5)
	Difference	1.4 (0.8–2.3)	3.9 (3.3–4.4)	2.1 (1.7–2.5)	7.3 (6.0–8.0)	3.2 (2.2–4.5)	3.8 (3.2–4.4)	0.6 (0.4–0.8)	0.6 (0.3–1.2)	4.7 (3.5–6.1)	7.7 (7.0–8.4)	2.7 (2.3–3.2)	8.0 (6.5–9.5)

Percentages based on the total number of patients in each registry.
Legend: B Belgium, F France, D Germany, NL the Netherlands.

Table 3
Characteristics of patients with CF diagnosis not documented. Percent (95% CI) unless stated otherwise.

	Belgium	France	Germany	The Netherlands
N (% of patients in registry)	117 (10.4)	593 (10.5)	1230 (24.3)	188 (14.5)
Males	46.2 (36.9–55.6)	51.6 (47.5–55.7)	52.8 (50.0–55.7)	52.1 (44.7–59.5)
Median age (yr) (IQR)	17.7 (9.5–32.4)	21.2 (8.9–33.3)	22.3 (14.2–31.1)	25.8 (13.3–38.5)
≥ 18 year	48.7 (39.4–58.1)	59.7 (55.7–63.6)	64.9 (62.2–67.6)	72.3 (65.4–78.6)
Sweat Cl ≤ 60 mmol/L	71.8 (62.7–79.7)	42.8 (38.8–46.9)	5.0 (3.8–6.3)	5.8 (3.0–10.2)
Pancreatic sufficiency	52.5 (42.3–62.5)*	51.3 (47.2–55.4)*	25.3 (22.8–27.8)*	26.2 (19.9–34.0)*
Chronic PA (Transplants excluded)	14.6 (8.0–23.7)**	23.1 (19.3–27.3)**	28.2 (25.7–30.8)**	39.5 (32.0–47.0)**
Mean ± SD FEV ₁ % pred (CI)	92.1 ± 22.2	74.2 ± 29.7	64.9 ± 27.1	65.1 ± 23.3
(Transplants excluded; ≥ 6 year)	(88.0–96.2)	(71.8–76.6)	(63.4–66.4)	(61.7–68.5)
Lung transplant N (%) (CI)	13 (11.1) (6.1–18.3)	63 (10.6) (8.3–13.4)	NA	2 (1.1) (0.1–3.8)
	**% based on 101	**% based on all	**% based on 1192	**% based on 164
	**% based on 89	**% based on 484	**% based on all	**% based on 173

NA = not available.

Outcomes of Infants With Indeterminate Diagnosis Detected by Cystic Fibrosis Newborn Screening

Clement L. Ren, MD^a, Aliza K. Fink, DSc^b, Kristofer Petren, BS^b, Drucy S. Borowitz, MD^c, Susanna A. McColley, MD^d, Don B. Sanders, MD, MS^e, Margaret Rosenfeld, MD, MPH^f, Bruce C. Marshall, MD^g

TABLE 2 Comparison of Clinical Diagnosis (Entered Into CFFPR by Site) Versus Analytic Diagnosis (Based on CFF Guidelines)

	Analytic Diagnosis			Total
	CF	CRMS	Unknown	
Clinical diagnosis				
CF	1532	126	73	1731
CRMS	8	183	40	231
Total	1540	309	113	1962

Infants in the unknown category had insufficient data in the CFFPR to assign an analytic diagnosis.

Cosa c'è nel RIFC?



Dati del richiedente:

Nome Cognome: ... Adriano Angioni.....
Posizione: ... Responsabile di struttura semplice Laboratorio di genetica molecolare.....
Ente di appartenenza: ... Ospedale pediatrico del Bambino Gesù...
Indirizzo: ... Viale di S. Paolo 15, 00146, Roma.....
e-mail: adriano.angioni@opbg.net.....
Recapito telefonico: 06 68592536.....

Dichiarazione di collaborazione con ditte private/aziende:

Il sottoscritto Adriano Angioni dichiara di non avere conflitto di interesse nella richiesta dei dati al RIFC; dichiara altresì di non essere in collaborazione con ditte e/o aziende private; dichiara di aver preso atto della normativa in merito al trattamento dei dati personali e sensibili (Decreto Legislativo n.196/2003 - codice in materia di protezione dei dati personali).

Richiesta dati relativi a:

Tutti i CRR FC, SS FC, UOC

Richiesta dati sotto forma di:

Dati grezzi

Motivo per la richiesta dati:

Progetto di studio

In caso di impiego dei dati per la presentazione di un progetto di ricerca/studio:

Il sottoscritto Adriano Angioni allega al presente modulo un breve rationale della richiesta dati, così strutturato:

Titolo: caratterizzazione della popolazione con disfunzione del CFTR nel Registro Italiano Fibrosi Cistica

Razionale (max 2000 caratteri spazi inclusi):

Nel tempo i criteri diagnostici per fibrosi cistica si sono arricchiti sempre di nuovi elementi mano mano che nuovi test diagnostici si sono resi disponibili a supporto di un quadro sintomatologico suggestivo di malattia. Con l'avvento dei test genetici ed il diffondersi dei programmi di screening neonatale per fibrosi cistica abbiamo iniziato a conoscere anche forme di malattia associate a disfunzione di CFTR ma che non soddisfano i criteri diagnostici per FC. Il registro italiano fibrosi cistica raccoglie i dati demografici e clinici sia di soggetti affetti da fibrosi cistica completa che di soggetti affetti da disordini associati a disfunzione del CFTR che non soddisfano i criteri diagnostici per FC.

Scopo (max 500 caratteri spazi inclusi): studiare la prevalenza e le caratteristiche cliniche dei soggetti con disfunzione del CFTR ma che non soddisfano i criteri diagnostici per FC censiti dal Registro Italiano Fibrosi Cistica

Pazienti con «patologia correlata a CFTR» presenti nel RIFC nel 2015: 158

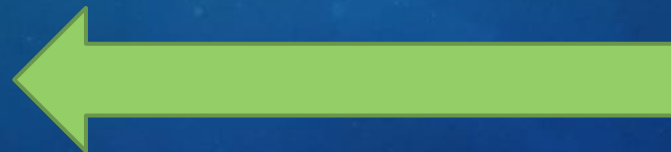


Inserimento non sistematico da parte dei Centri

Accordo di collaborazione tra proponenti e CS/CT RIFC



Progetto di ricerca



Controllo di qualità dei dati

Totale
pazienti
RIFC nel
2016:
5559

CRITERI DI RIFERIMENTO:

- Farell PM et al 2017, J Pediatr
- Criteri di inclusione Registro Europeo

Esclusione dei pz con diagnosi certa di FC *

1180
rimanenti

Esclusione dei pz con diagnosi clinica di FC**

971
Rimanenti
(17,4%)

* 2 test del sudore patologici e/o 2 mutazioni CF-causing: 4379 pazienti

** 1 test del sudore patologico + ileo da meconio, NBS, uso di enzimi pancreatici, infezione cronica da Pseudomonas, trapianto di polmone: 209

DA VERIFICARE CON CENTRO

	CentreDe:	PatCode	codifica	DateBirthYear	Gender	Diagnosis	AgeAtDiagnos	Mutation1	Mut1_causing	Mutation2	Mut2_cau	SweatTes	SweatTes	Antibioti
1	0_Italy	0702b64d31adc9c658782339c77dba8a		1964	1	1	43,3	[delta]F50	CF-causing	S977F; IVS8 T5TG12/T		42	40	
2	12_Italy	9d0f455935ca574b69d7d0f602cbe640		1961	1	1	34,19	[delta]F50	CF-causing	unknown		55,9	45,21	
3	12_Italy	df661f67bc5dd90a6e30735280fd445c		1970	1	1	46,7	N1303K	CF-causing	unknown		38,2	37,9	
4	13_Italy	64895af76715fabcb097c85395c3333f5		1995	2	0	13,19	N1303K	CF-causing	L997F	Non CF-ca	46,5	45,8	
5	14_Italy	c0b38a7425d6897d39e61307a47d1f72		2006	2	1	8,96	[delta]F50	CF-causing	R668C	Non CF-ca	25	19	
6	16_Italy	bb5c7eb8cb77a3262e714488ceca649a		1970	2	0	37,59	[delta]F50	CF-causing	poly-Ttractvariations		20	-1	
7	20_Italy	78b144d4bc8f2234cc2848f12e2560c5		1954	2	1	51,54	[delta]F50	CF-causing	unknown		-1	-1	
8	44_Italy	65bd8063c8a9ba5b2d40bd7606000b8d		1968	2	1	45,24	711+1G->T	CF-causing	2752-6T->C		32	-1	
9	8_Italy	0ccfe967349de0a337d4661642afcc36		2003	2	1	4,36	[delta]F50	CF-causing	R75Q	Non CF-ca	34	-1	

ts>60

	CentreDe:	PatCode	codifica	DateBirthYear	Gender	Diagnosis	AgeAtDiagnos	Mutation1	Mut1_causing	Mutation2	Mut2_cau	SweatTes	SweatTes	NaCl
1	2_Italy	c97e48c927d617830b2a9bbc71740068		2014	2	0	0,57	[delta]F50	CF-causing	TG12/T5	vvcc	60	59	
2	14_Italy	928461f26349c3dabdebf128b0298335		2003	2	0	7,36	poly-Ttract		poly-Ttractvariations		60	33	
3	2_Italy	127fbe02688a84f811444688793bf034		2008	2	0	0,85	R553X	CF-causing	L997F	Non CF-ca	60	50	
4	12_Italy	2941422d9cfc86c05eff0228a0683674		1971	1	0	33,72	[delta]F50	CF-causing	A1006E		61,59	58,63	
5	2_Italy	e31d984ce2aa7fa1edffc588fe7b16fa		1990	1	0	24,8	G542X	CF-causing	M348K		62	35	
6	13_Italy	659f22f125936f5a2533748f417d389f		2005	1	0	0,27	R1066H	CF-causing	P5L	Varying cl	62,78	44,51	
7	2_Italy	b83c8de7bb602b140da6ba0413690fbc		2009	2	0	5,8	[delta]F50	CF-causing	TG11/T5	Varying cl	63	50	
8	7_Italy	fa17dcb1f3e6a77cf5dcc4d4d738d26e		2003	2	0	0,16	N1303K	CF-causing	Y1032C	Varying cl	63	50	
9	2_Italy	46ac9a21979a99e5d0453b03a9527700		2005	2	0	6,72	621+1G->T	CF-causing	S589R		64	56	
10	14_Italy	956580b534f70adfa5014a086437d66e		2006	1	0	3,13	N1303K	CF-causing	poly-Ttractvariations		64	50	
11	42_Italy	ae5e13673212fe9a14bb01f52278d212		1955	1	0	54,74	[delta]F50	CF-causing	L137P		64,5		
12	13_Italy	0de9519c77729a1eac97d316750e36f7		1993	1	0	0,78	G542X	CF-causing	P5L	Varying cl	64,71	52,97	
13	2_Italy	2cd8c58c3a9dfec69cdec2473d6b854		1975	1	0	36,01	N1303K	CF-causing	L997F	Non CF-ca	65	51	
14	8_Italy	ffdddba10d9df4445c6bebbff9fbdf87		1989	1	0	1,88	unknown		unknown		68		
15	14_Italy	e8e66ff8238db59c15a70fc09dea4dd2		2002	1	0	4,76	4016insT	CF-causing	poly-Ttractvariations		69		
16	42_Italy	ab49c42684fba2e64947c99712f91ef5		1995	1	0	17,97	unknown		unknown		69		
17	42_Italy	825dbd69b34037ad79ab4284b81e25a2		1994	1	0	19,22	T351S		unknown		78		
18	2_Italy	22e66afcf4f433af0bc50b78d9aed9ae		2011	2	0	1,63	[delta]F50	CF-causing	TG12/T5	Varying cl	88	45	
19	8_Italy	87dd01f7630a3deca4fa3ade2cf5878c		2005	1	0	0,89	unknown		unknown		110		

Codice paziente	Anno della visita	Anno di nascita	Etichetta diagnostica	Ileo da meconio (operato o non operato)	Mutazione 1	Altra Mutazione 1	Indicare il tipo di test molecolare utilizzato	Mutazione 2	Altra Mutazione 2	Indicare il tipo di test molecolare utilizzato	Valore del I test del sudore	tipo del test del sudore (Cl, Na o NaCl)	Valore del II test del sudore	tipo del test del sudore (Cl, Na o NaCl)	Insufficienza pancreatica (SI/NO)	Altezza (cm)
63c4aa4a2cb0e7400397d5e8be98a459	2016	1984	diagnosi confermata	NO	[delta]F508			T5-TG13			51	cl	70	Cl	NO	
3906237975bf081f83056bad71464584	2016	1976	diagnosi confermata	NO	[delta]F508			A1006E			71	cl			NO	
8e9d7b544f1cc0d7617b5a65f4710934	2016	1970	diagnosi confermata	NO	[delta]F508			E193K			59	cl			NO	
7510d20c274637e0e609ce9cb9674c61	2016	1978	diagnosi confermata	NO	[delta]F508			A1006E							NO	
6df1730e943a9513d5f6a7d02b13c81e	2016	1975	diagnosi confermata	NO	[delta]F508			A1006E							NO	
ef0078e1bf38f78916e618cb48dc36ff	2016	2011	diagnosi confermata	NO	G542X			N187K			54	cl	65	cl	SI	
4e949aa33deda30fe0361e534be33165	2016	2003	diagnosi confermata	NO	[delta]F508			E831X			110				NO	
fe447ce55002156cc98dba99f5427095	2016	1998	patologia correlata a CFTR	NO	G542X			D1152H			42	cl	55	cl	NO	
f37f32638cce551e714d9a6a64c2e03b	2016	2006	diagnosi confermata	NO	[delta]F508			R117H	7T		52	cl	53	cl	NO	
919a859525d1f5b9a464fd43d6e1dd2a	2016	1992	diagnosi confermata	NO	[delta]F508			R1070Q			91	cl	101	cl	SI	
7f6b9d3975e58f9556369f15dcd83db7	2016	1995	diagnosi confermata	NO	[delta]F508			R117H	7T		82	cl	40	cl	NO	
5dfa1675973844c824d8641b4fa11fd8	2016	2009	patologia correlata a CFTR	NO	unknown			unknown			70	cl	78	cl	SI	
016ad88e8db42371834ddf4005aaeeef8	2016	2002	diagnosi confermata	NO	Q39X			CFTRdele4-11			81				SI	
b54c9dfe6be263ee5da610bb8b44181d	2016	1967	diagnosi confermata	NO	R117L+L997F			R117L+L997F			90	cl	80	cl	NO	

FEV1* (IN LITRI)	ETA* alla FEV1	colonizzazione cronica da Pseudomonas aeruginosa (SI/NO)	ABPA(SI/NO)	Diabete (SI/NO)	Pneumotorace(SI/NO)	Epatopatia	Emottisi severa(SI/NO)	Potenziale nasale (SI/NO)	Bronchiectasie (SI/NO)	Pancreatiti (SI/NO)	CBAVD (SI/NO)	Motivazione clinica per inserimento paziente nel RIFC
2,28	32,68	SI	NO	NO	NO	patia senza	NO	no	si	no		bronchiectasie, atelettasia, malnutrizione, Pseudomonas
2,2	39,58	SI	NO	NO	NO	patia senza	SI	no	si	no		bronchiectasie, atelettasia, emottisi, pseudomonas
3,48	46,26	SI	SI	NO	NO	patia senza	SI	no	SI	si	si	bronchiectasie, emottisi, MNT
2,87	38,20	SI	NO	NO	NO	NO	NO					
1,97	41,30	SI	NO	NO	NO	NO	NO					
1,03	4,75	SI	NO	NO	NO	NO	NO	no	no	no		NBS positivo, 2 test sudore patologici, Pseudomonas
2,11	12,74	NO	NO	NO	NO	NO	NO					
2,1	17,92	SI	NO	NO	NO	patia senza	NO	SI	SI	no		

Chiarimenti:

- Scopo del progetto NON è modificare/giudicare la diagnosi del paziente
- L'etichetta diagnostica dei pazienti NON sarà modificata dal CS/CT RIFC

◀ Scopo del progetto è valutare la correlazione tra diagnosi clinica e diagnosi secondo linee guida nel RIFC ed eventualmente effettuare analisi ad hoc

