

**XXVI CONGRESSO ITALIANO DELLA FIBROSI CISTICA  
XVI CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA PER LO  
STUDIO DELLA FIBROSI CISTICA**

Salerno, 10 Novembre 2018

**La complessità della gestione di  
una diagnosi/non diagnosi**

Dr Vito Terlizzi

Centro Regionale Toscano di Riferimento per la Fibrosi Cistica

AOU Meyer, Firenze

2014: 31 anni

# Il caso di Sabrina



Già in follow up presso Unità Pneumologia territoriale, visita richiesta dalla ragazza:

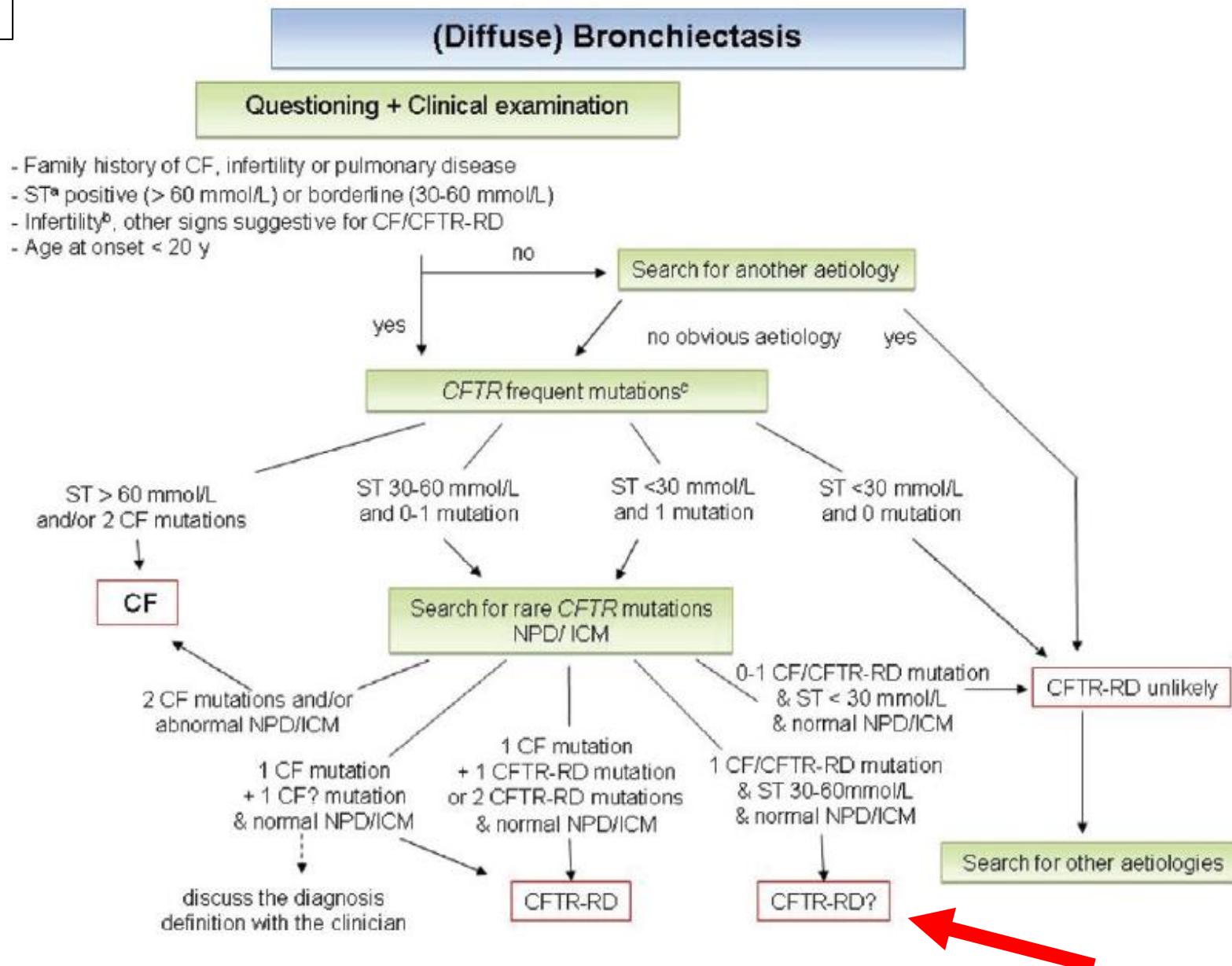
- Non familiarità per FC o altre patologie degne di nota
- Tosse cronica produttiva dall'età di 18 anni
- Diagnosi di TBC all'età di 25 anni, risolta dopo terapia
- Intervento chirurgico per sinusite all'età di 27 anni
- Bronchiectasie diffuse alla TAC torace all'età di 29 anni in particolare ai lobi superiori con aree nodulari di consolidamento
- Broncoscopia non diagnostica all'età di 31 anni, BAL non disponibile
- Ottimo stato nutrizionale (BMI 20)
- Non patologie FC correlate

# Il caso di Sabrina: prima valutazione

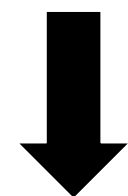
- Test del sudore: quantità di sudore 115 mg; **Cl 57 mEq/L**
- Escreato: *Alcaligenes Xilosoxidans*
- TAC torace: progressione del danno polmonare in particolare riguardo la stasi bronchiale e le bronchiectasie in emitorace dx
- Sequenziamento CFTR (detection rate 98%) + MLPA: **F508DEL/UN**
- Elastasi fecale: 114 ug/gr di feci (v.n. > 200 ug/gr)
- Brushing nasale: esclusa diagnosi di discinesia ciliare
- Buona funzionalità respiratoria (FEV1 76%)

# Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders

**Bombieri et al. 2011**



**1 CF MUTATION  
+  
ST 30-60 mmol/l**



**CFTR-RD?**

2017: 34 anni

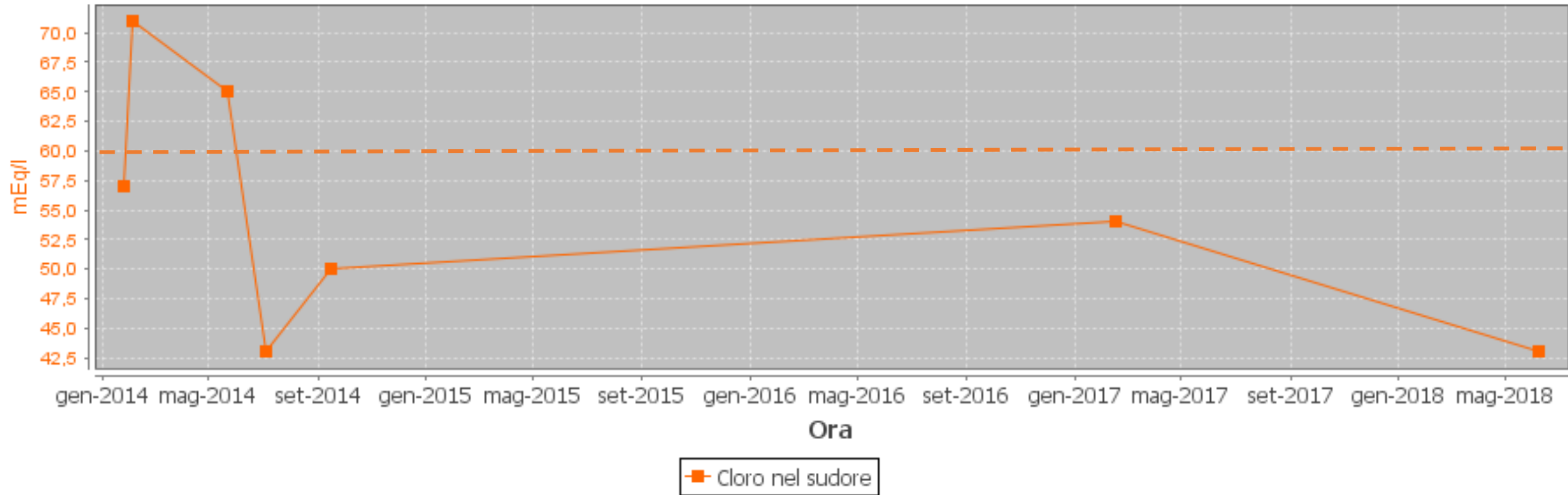
# Il caso di Sabrina

Richiesta valutazione da parte dei colleghi della Unità Pneumologia territoriale:

- Interessamento mono-organo: tosse cronica catarrale, maggiore richiesta di antibiotici
- Episodi di emottisi minore recidivanti
- Alcaligenes Xilosoxidans + Pseudomonas Aeruginosa cronico nell'escreato
- Stato nutrizionale ottimo (BMI 21,8)
- Buona funzionalità respiratoria (FEV1 79%)

Deficit di sottoclassi di IgG (IgG1) in terapia sostitutiva con Ig sottocute dal 2015 (<200 mg/dl)

# Andamento del test del sudore



## Elenco delle patologie con elettroliti nel sudore transientemente e modicamente elevati (CLSI, 2009)

Anoressia nervosa	Sindrome di Mauriac (malnutrizione di)
Dermatite atopica	Lupus eritematoso sistemico
Malattia celiaca (in fase di scompenso)	Deficit di triosofosfato isomerasi
Disfunzione autonoma	Pielonefrite
Privazione ambientale	Malattia di Hirschsprung
Colestasi familiare (malattia di Byler)	Malnutrizione calorico-proteica
Fucosidosi di tipo I	Pseudoipoadosteronismo
Malattia da accumulo di glicogeno Tipo I	Ritardo della crescita (psico-sociale)
<b>Ipogammaglobulinemia</b>	Sindrome da cheratite, ittiosi, sordità (KID)
	Insufficienza surrenalica non trattata
	Ipotiroidismo non trattato

# Immunoglobulin and IgG Subclass Levels in a Regional Pediatric Cystic Fibrosis Clinic

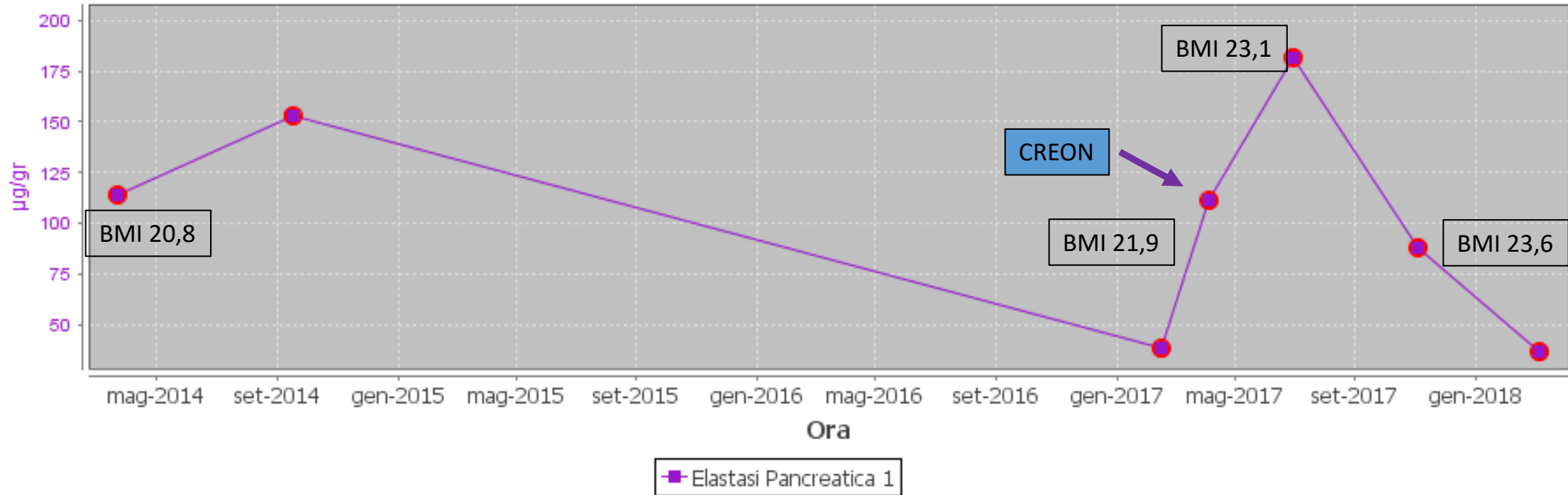
Pediatric Pulmonology 39:135–140 (2005)

TABLE 2—Percentage of Children Showing Low, Normal, or High Levels of Immunoglobulins and IgG Subclasses

	Absent	Low	Normal range	High
n = 154				
IgA	0.6 <sup>1</sup>	6.5	87.7	5.2
IgM	0.0	9.1	89.0	1.9
IgG	0.0	1.9	90.3	7.8
n = 136				
IgG1	0.0	14.0	79.4	6.6
IgG2	0.0	29.4	66.2	4.4
IgG3	0.0	2.9	94.1	2.9
IgG4	7.4 <sup>2</sup>	0.0	83.1	9.6



# Andamento della elastasi fecale



# Il caso di Sabrina: tiriamo le somme

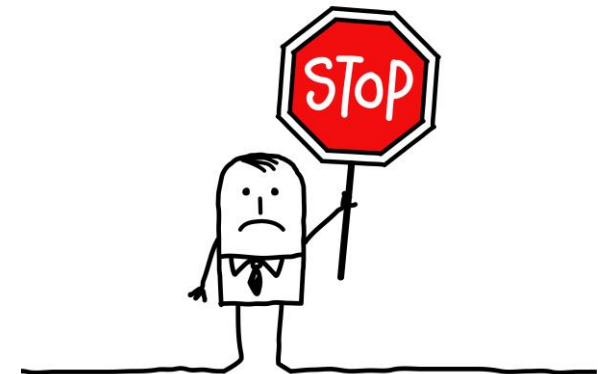
- F508DEL al sequenziamento CFTR (DR 98%) + MLPA (2014)
- Test del sudore borderline, in due occasioni patologico (66-71 mmol/l)
- Danno polmonare progressivo alla TAC torace con buona funzione respiratoria
- Infezione cronica da *Alcaligenes Xilosoxidans* + *Pseudomonas Aeruginosa*
- Deficit di sottoclassi IgG (IgG1) in terapia sostitutiva

- Tosse cronica produttiva, maggiore frequenza di riacutizzazioni respiratorie
- Crescente stato d'ansia e richiesta di visite in urgenza, accessi in PS, prescrizione di terapia ansiolitica
- Insufficienza pancreatica?

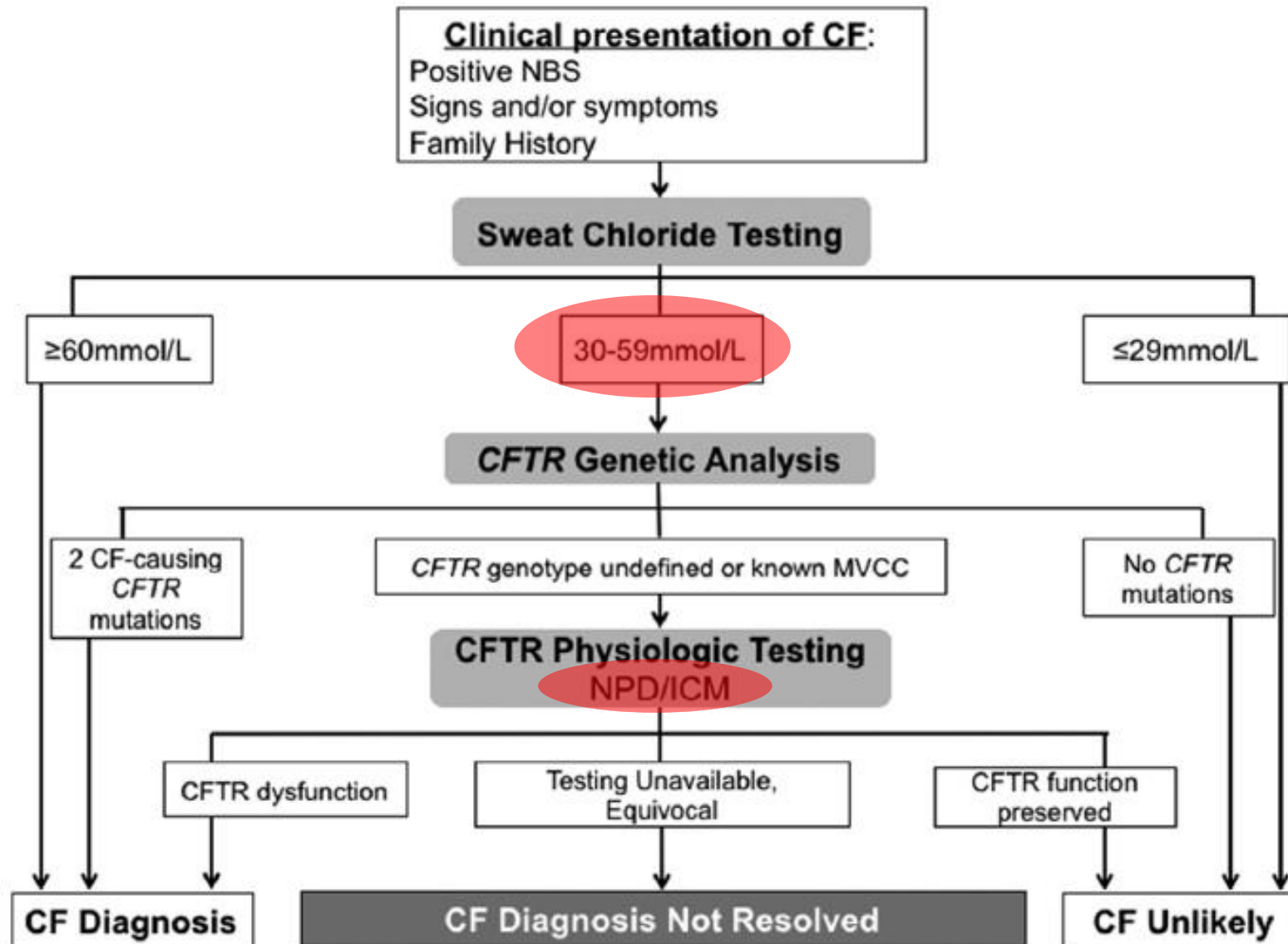
FC?

# Come trattare Sabrina?

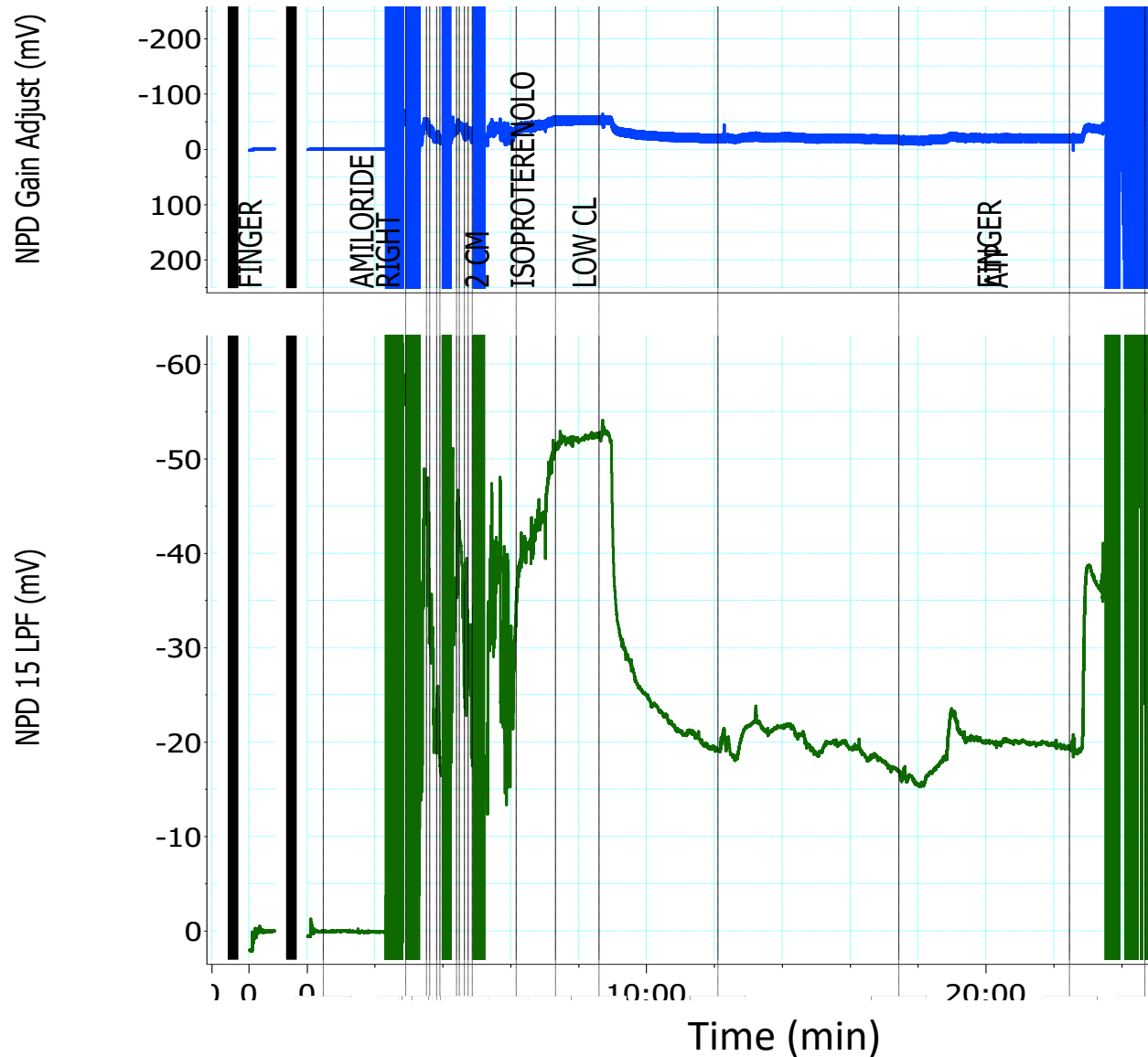
- Fisioterapia respiratoria quotidiana
- Mucolitico inalatorio
- Antibiotico inalatorio anti *Pseudomonas Aeruginosa*
- Antiinfiammatorio
- Steroide e broncodilatatore inalatorio
- Supplemento vitaminico
- Estratto pancreatico



# Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation



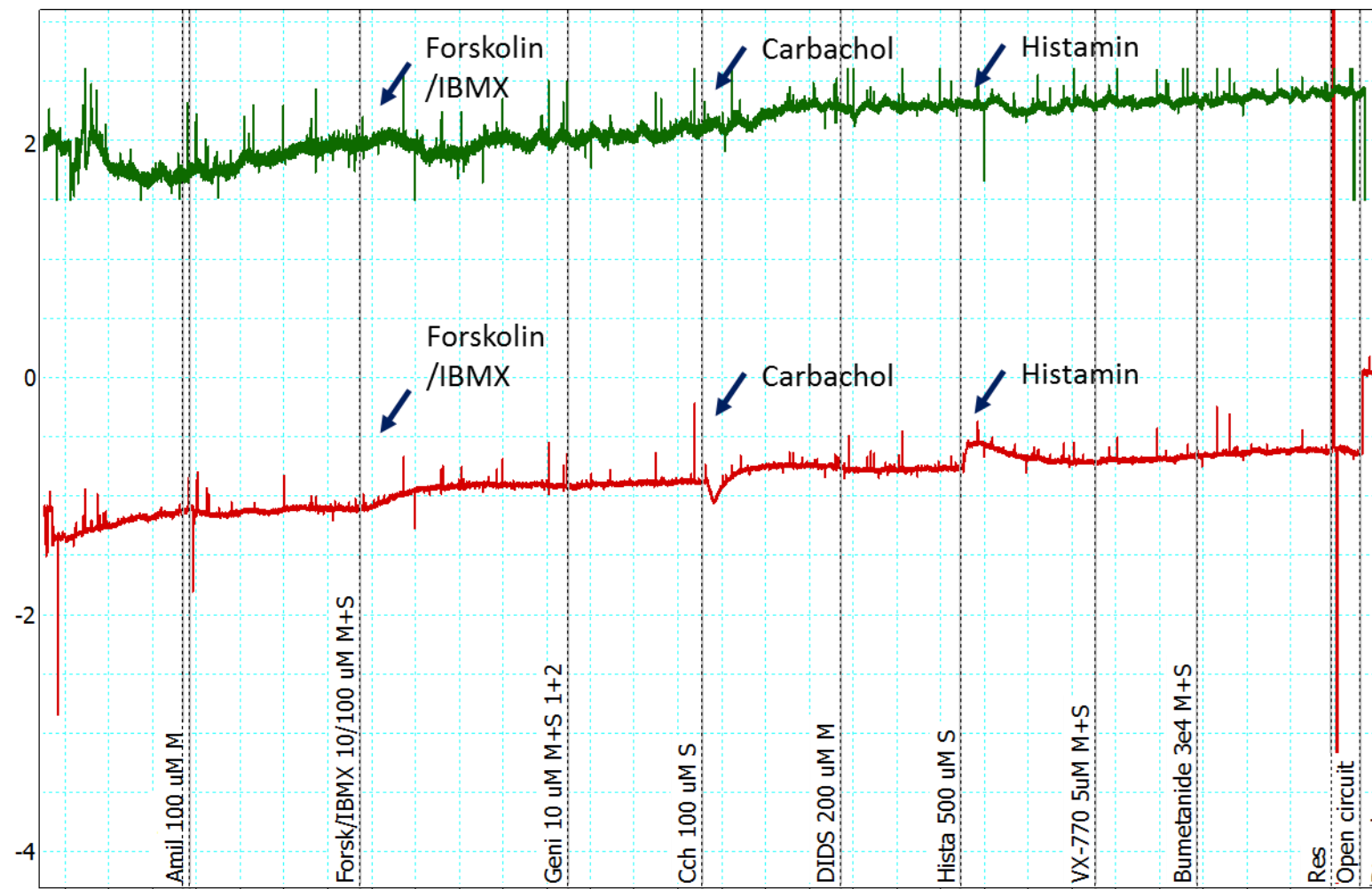
# Misurazione di potenziali nasali



**Wilschanski index = 1.00**  
**CF > 0.82** Tridello et al. JCF 2016;  
Wilschanski et al. Eur Respir J 2001

**Sermet Score = - 0.163**  
**CF < - 0.44** Tridello et al. JCF 2016;  
Sermet-Gaudelus et al. Am J  
Respir Crit Care Med 2010

# Misurazione di correnti intestinali in biopsie rettali



**Bicarbonate**

(adapted in collaboration with Hugo deJonge)

**Chloride**

(European Cystic Fibrosis Society Intestinal Currents Measurement SOP)

$\Delta\text{carbachol} + \Delta\text{forskolin/IBMX} + \Delta\text{histamine} = 14 \text{ uA/cm}^2$

> 34: non CF

< 10: CF-PI

**10 - 34: CF-PS**

(Derichs et al. Thorax 2010)

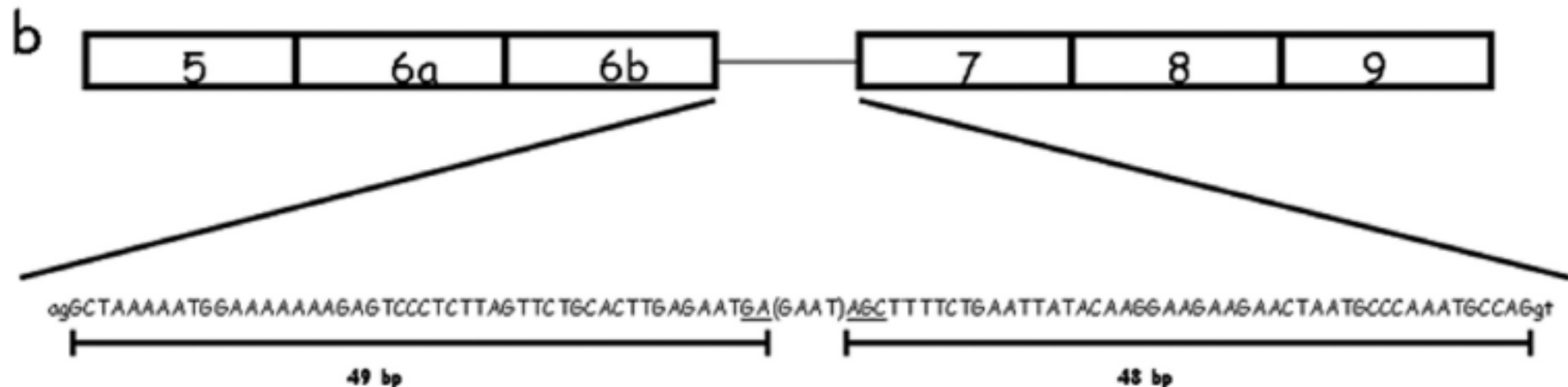




# Identificazione seconda mutazione CFTR

## Characterization of a Disease-associated Mutation Affecting a Putative Splicing Regulatory Element in Intron 6b of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gene\*

Valeria Faà<sup>‡</sup>, Federica Incani<sup>§</sup>, Alessandra Meloni<sup>‡</sup>, Denise Corda<sup>§</sup>, Maddalena Masala<sup>§</sup>, A. Maria Baffico<sup>¶</sup>, Manuela Seia<sup>||</sup>, Antonio Cao<sup>‡</sup>, and M. Cristina Rosatelli<sup>§1</sup>



Mutazione localizzata nell'introne 6b del gene CFTR che altera il processo di splicing dell'mRNA creando l'aberrante inclusione di una sequenza di 101 nucleotidi tra l'esone 6b e 7

# A New Targeted *CFTR* Mutation Panel Based on Next-Generation Sequencing Technology

the **Journal of  
Molecular  
Diagnostics**

Settembre 2017

Marco Lucarelli,<sup>\*†</sup> Luigi Porcaro,<sup>‡</sup> Alice Biffignandi,<sup>‡</sup> Lucy Costantino,<sup>‡</sup> Valentina Giannone,<sup>‡</sup> Luisella Alberti,  
Sabina Maria Bruno,<sup>\*</sup> Carlo Corbetta,<sup>§</sup> Erminio Torresani,<sup>¶</sup> Carla Colombo,<sup>||</sup> and Manuela Seia<sup>‡</sup>

Supplemental Table S1. List of mutations included in the 188-CF-NGS assay.

Exon 6b	C276X	Exon 7	c.828C>A	p.Cys276*
Exon 6b	991del5	Exon 7	c.859_863delAACTT	p.Asn287Lysfs*19
Intron 6b	1002-1110_1113delTAAG	Intron 7	c.870-1113_870-1110delGAAT	-
Intron 6b	1002-1111A>C	Intron 7	c.870-1111A>C	-
Exon 7	A309D	Exon 8	c.926C>A	p.Ala309Asp
Exon 7	1078delT	Exon 8	c.948delT	p.Phe316Leufs*12
Exon 7	R334W	Exon 8	c.1000C>T	p.Arg334Trp
Exon 7	R334L	Exon 8	c.1001G>T	p.Arg334Leu

F508DEL- c.870-113\_870-1110delGAAT



**FC !**



# Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations

THE JOURNAL OF PEDIATRICS

Diagnosi di Fibrosi Cistica in età adulta : 8,3% (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry)

## DELAYED DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS AND THE FAMILY PERSPECTIVE

MARTIN KHARRAZI, PhD, AND LISA D. KHARRAZI, OD

THE JOURNAL OF PEDIATRICS

The “*diagnostic odyssey*”!

Re: Seconda mutazione

11 giugno 2018 18:04

Da:

A: Vito Terlizzi

Dottore buonasera. Sono tanto emozionata. Spero di sentirla presto x capire il tutto. La genetista mi ha detto che è una mutazione rarissima. Intanto grazie di cuore x tutto . Buone ferie. A presto

# Conclusioni

- I casi di diagnosi/non diagnosi sono ancora comuni nella pratica clinica e di difficile gestione
- La difficoltà nella prescrizione dei farmaci è un problema rilevante
- I test funzionali NPD/ICM sono utili ma il risultato va sempre interpretato alla luce della storia clinica, del test genetico e dell'andamento del TS
- L'avvento dei pannelli in NGS ha velocizzato la diagnosi definitiva di queste forme
- E' fondamentale ricercare le mutazioni introniche del gene CFTR soprattutto nelle diagnosi dubbie in età adulta o con TS borderline + sintomi