

ABSTRACT BOOK XX CONGRESSO NAZIONALE SIFC 2024



Epatopatia, trapianto e modulatori 2

Epatopatia, trapianto e modulatori

IPERTRANSAMINASEMIA E IPERBILIRUBINEMIA IN BAMBINI CON FIBROSI CISTICA TRATTATI CON FARMACI MODULATORI DELLA PROTEINA CFTR: L'ESPERIENZA DEL CENTRO REGIONALE CAMPANO

Terracciano R.^[1], Cimbalo C.^[1], Catalano M.F.^[1], Castaldo A.^[1], Cerchione R.^[1], La Marca L.^[1], Iorio R.^[2], Di Dato F.^[2], Tosco A.^[3], Sepe A.^[3]

^[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Centro di Riferimento Regionale per la Cura della Fibrosi Cistica -Sezione Pediatrica, Università degli studi di Napoli Federico II ~ Napoli ~ Italy, ^[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione Pediatrica, Università degli Studi di Napoli Federico II ~ Napoli ~ Italy, ^[3]Dipartimento ad Attività Integrata Materno-Infantile-Centro di Riferimento Regionale per la Cura della Fibrosi Cistica- Sezione Pediatrica- A.O.U. Federico II di Napoli ~ Napoli ~ Italy

INTRODUZIONE:

I farmaci modulatori della proteina CFTR hanno rivoluzionato il trattamento della Fibrosi Cistica (FC). In particolare, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI), prescrivibile con ottima efficacia a pazienti affetti da FC eterozigoti per F508del dall'età di 6 anni, presenta un buon profilo di sicurezza sebbene possa alterare la funzione epatica e richiedere, talvolta, la sospensione della terapia. Poco è noto sulle modalità di reintroduzione del farmaco dopo sospensione. Nei pazienti in trattamento con ETI è, pertanto, mandatorio, monitorare la funzione epatica al fine di sospendere il farmaco in presenza di valori di bilirubina >2 volte il limite superiore della norma (ULN) e aumento di ALT o AST >3 volte ULN oppure di ALT o AST >5 volte ULN e ridotto in presenza di ALT o AST >2 volte ULN. Obiettivo: Monitorare la funzione epatica in bambini affetti da FC trattati con ETI in follow up presso il Centro pediatrico Regionale Campano di FC.

METODI:

Dall'analisi retrospettiva di 54 bambini affetti da FC trattati con ETI sono stati selezionati i pazienti con iperbilirubinemia (BT>1.2 mg/dl) e/o ipertransaminasemia (AST/ALT>35 U/L). Di tali pazienti sono stati raccolti i dati relativi a: genotipo CFTR, storia di epatopatia, livelli di AST, ALT, bilirubina totale (BT) e diretta (BD) al T0 e durante il follow-up, necessità di modifica/sospensione del farmaco.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Al T0, 12 pazienti avevano storia di epatopatia: 9 (16%) non cirrotica e 3 (5%) cirrotica. Durante il trattamento con ETI, 15/54 pazienti (27.7%; 7F, età media inizio terapia 11.6±3.05 anni, 6 omozigoti per F508del) presentavano alterazioni della funzione epatica: 6 (11%) iperbilirubinemia, 11 ipertransaminasemia (20.4%) ; 2/15 (13%) presentavano ipertransaminasemia e iperbilirubinemia. In 8/11 con AST e/o ALT > 2 volte ULN si riduceva il dosaggio di ETI con successiva normalizzazione delle transaminasi. Solo 1/11 pazienti (AST e ALT > 5 volte ULN) interrompeva il trattamento per 7 mesi, con progressiva riduzione dei valori di transaminasi, sebbene in assenza di normalizzazione degli stessi. Durante il follow-up, venivano escluse le principali cause di ipertransaminasemia, incluse cause genetiche. Alla reintroduzione del farmaco, con dosaggio pari a ¼ della dose prevista, si osservava normalizzazione delle transaminasi. Nei pazienti con iperbilirubinemia si effettuava analisi molecolare per sindrome di Gilbert: 5 risultavano omozigoti e 1 eterozigote per mutazioni del promotore del gene dell'UDP-glucuronosiltransferasi. Come descritto in Letteratura la nostra casistica conferma che l'ipetransaminasemia e l'iperbilirubinemia sono eventi avversi comuni nei pazienti trattati con ETI. Al fine di identificare i pazienti a rischio di sviluppare alterazioni della funzione epatica in corso di terapia sono necessari studi a lungo termine per comprendere la patogenesi di tali eventi.

EXERCISE PRESCRIPTION IN ADULT WITH LUNG-TRANSPLANTED CYSTIC FIBROSIS

Orlandi M.*^[1], Corsi M.^[1], Falconi E.^[1], Checcucci P.^[1], Borchì B.^[2], Cavallo A.^[2], Guarducci S.^[2], Bartoloni A.^[2], Donati M.^[3], Defraia C.^[3], Nesi L.^[3], Sparacio S.^[3], Mannini C.^[4], Lavorini F.^[4], Bresci S.^[2], Stefani L.^[1]

^[1]Università degli Studi di Firenze ~ Firenze ~ Italy, ^[2]Cystic Fibrosis Unit ~ Firenze ~ Italy, ^[3]Rehabilitation Unit - Aou Careggi ~ Firenze ~ Italy, ^[4]Pneumology and respiratory physiology - AOU Careggi ~ Florence ~ Italy

INTRODUZIONE:

Introduction: physical exercise intervention in cystic fibrosis (CF) is an interesting and recent topic. However few studies have been specifically addressed to detect the improvement of peripheral muscle strength, body fat-free mass and cardiovascular performance after transplantation. The aim of this study was to compare preliminary data of body composition and cardiorespiratory assessment of CF lung-transplanted patients and solid organ transplanted recipients (OTR) without cystic fibrosis, currently involved in an unsupervised tailored exercise prescription program.

METODI:

Methods: the two groups (CF and OTR) were evaluated by body composition analysis (BIA) and cardiopulmonary test (CPET). Spontaneous physical activity was assessed with IPAQ questionnaire.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Results: preliminary data were collected in 7 CF (age 42.9±12.1 yo) and 10 OTR (43.5±9.3 yo). BMI was significantly lower in CF group (22.1±2.1 vs 25.6±3.5, p = 0.03), despite similar free-fat mass (FFM) and fat mass (FM) parameters (respectively in CF and OTR: FFM 78,9±6,7% vs 72,4±11%; FM 21,0±6,7% vs 26,1±7,7%) and physical activity level, measured by IPAQ. Cardiorespiratory performance evaluated by CPET was significantly different in the two groups, especially for ventilatory response (breathing reserve 42.5±11.2 vs 39.5±12.5, p = 0.04; VE/VCO₂ slope 35.7±8 vs 32.6±5.2, p <0,001, respectively in CF and OTR) as well for the maximum oxygen pulse (76.6±6% vs 101±18%, p<0.001). Peak VO₂ did not show significant differences, although mainly reduced in CF (64.2±16.2% vs 82.6±20,4%, p = 0,06).

Conclusions: these preliminary data seem to be suggestive for a peculiar trend in CF group, showing a specific respiratory response to physical exercise. Peak VO₂, largely used to plan exercise prescription program, should not be considered as of exclusive predictive value in terms of cardiovascular fitness among transplanted CF.

EFFETTI DELLA TERAPIA MODULATRICE CON ETI SULL'INCONTINENZA URINARIA IN UNA POPOLAZIONE FC

Scopelliti G.*, Cattabiani M., Spaggiari C., Deolmi M., Fainardi V., Longo F., Pisi G.

Centro Fibrosi Cistica, Clinica Pediatrica, Dipartimento Materno Infantile, AOU di Parma ~ Parma ~ Italy

INTRODUZIONE:

L'evoluzione della terapia ha portato ad un aumento dell'aspettativa e della qualità di vita nei pazienti con Fibrosi Cistica (FC)¹. Tali fattori han fatto si che si potessero evidenziare problematiche secondarie alla patologia polmonare come l'Incontinenza Urinaria (IU)² che, come evidenziato in letteratura, è una comorbidità presente fino circa il 76% nella popolazione FC di sesso femminile^{2,3}. Lo scopo dello studio era valutare l'influenza della nuova terapia modulatrice con elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) sull'aspetto dell'IU in una popolazione FC di sesso femminile.

METODI:

L'IU è stata valutata in un gruppo di 19 pazienti adulti, con età media alla valutazione post modulatore di 38,68 anni (int. 21-59), tramite la versione italiana del questionario "International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form" (ICIQ-SF)⁴. La valutazione è stata effettuata prima e dopo l'assunzione della terapia modulatrice con ETI; ICIQ-SF è stato somministrato nelle varie visite di follow-up, durante le quali sono stati raccolti, inoltre, dati antropometrici e clinici.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Dopo modulatore le pazienti hanno avuto un incremento medio statisticamente significativo dei valori di BMI, FEV1, FVC; il punteggio medio di ICIQ-SF si riduce significativamente.

	Pre Modulatore	Post Modulatore	p Value
BMI kg/m ²	21,68 ± 2,8	22,66 ± 3,19	0,05
FEV1 % pred.	71,21 ± 18,31	81,16 ± 23,94	0,016
FVC % pred.	91,37 ± 15,44	97,05 ± 18,29	0,013
ICIQ-SF Score	5,84 ± 5,98	3,84 ± 5,35	0,013

Si segnala, inoltre, una significativa riduzione il valore scelto dalle pazienti alla domanda di quanto l'IU impattasse nella loro vita quotidiana (p = 0,01), con una media pre ETI di 2,90 ± 3,40 e post ETI di 1,68 ± 3,02.

	Pre Modulatore	Post Modulatore
No Incontinenza Urinaria	36,84%	47,37%
Lieve IU	21,05%	26,32%
Moderata IU	26,32%	15,79%
Grave IU	15,79%	10,53%

Si è riscontrata anche una riduzione dell'incidenza e della gravità dell'IU, basata sui punteggi dell'ICIQ-SF, che rimane, tuttavia, in circa il 50% delle pazienti arruolate.

La terapia con modulatore sembrerebbe avere effetti positivi anche su comorbidità secondarie alla patologia polmonare come l'incontinenza urinaria.

URTICARIAL SKIN ERUPTION AFTER STARTING ETI: NOT ONLY IN ATOPIC PATIENTS

Piccorossi A.*, Spinelli E., Balestri E., Torri C., Donati V., Ambroni M.

Cystic Fibrosis Center. M. Bufalini Hospital- Cesena. AUSL Romagna. ~ Cesena ~ Italy

INTRODUZIONE:

CFTR modulators represent targeted therapy and are related to significant improvements on health and quality of life of CF patients. Therapy with Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor (ETI) is essentially well tolerated, but in few cases skin rashes may occur. In some of these cases temporary discontinuation of ETI is required. Here we report two cases of adult patients, the first one with an history of atopic diseases, the second one without allergy-related symptoms.

METODI:

The first patient is a 28-year old female,(Q1291R;DeltaF508).Before starting therapy she presented multiple respiratory exacerbations, the CT scan that was worsened in the last months. She has a history of ABPA, recurrent symptoms of rhinoconjunctivitis and asthma, high IgE levels (>5000 U/ml) with sensitization to molds, dust mites, grass pollen and acute hypersensitivity to amoxicilline clavulanic acid. In april 2023 ETI treatment was started; after two weeks she presented an initially eritematous skin rash that evolved into urticarial rash without other symptoms. Progressive worsening of skin eruption and incomplete response to antihistamines led to discontinuation of ETI. Blood tests were performed with evidence of eosinophilia ($2.52 \cdot 10^9/L$) and IgE 4203 U/ml. C-Reactive Protein levels were normal as well as liver tests function. Spirometry revealed a decrease in MFEF compared to the previous one (92%vs99%). We administered IV Methylprednisolone for 3 days and antihistamines, followed by oral prednisone and sequential tapering. Antihistamines were continued until complete resolution of skin eruption that occurred after 8 weeks of therapy. After two months the patient got pregnant, so we decided to postpone the desensitization protocol.

The second patient is a 38-year old male,(N1303K;3849+10kbC>T). He started ETI in an off label mode, he had a mild-severe obstruction grade at spirometry (FEV1 47%) associated with recurrent acute respiratory exacerbations and minor hemoptysis (previous embolization via bronchial artery). After 10 days of ETI administration an urticarial rash occurred in absence of other symptoms, antihistamine therapy was started and ETI was discontinued. After 3 days a viral pharyngitis with fever had occurred, despite ebastine treatment skin urticaria did not seem to be improving and we added oral prednisone with a subsequent tapering. Blood testing showed increased inflammatory markers (consistent with viral infection), normal complete/differential blood count and liver tests function. IgE levels were within normal range. Urticarial rash resolved after 3 weeks. After 8 weeks he restarted therapy with a desensitization protocol: a quarter of ETI tablet was administered daily for 10 days and we added a quarter of tablet every 10 days until reaching 1 tablet/day. Upon achieved daily dose of 1 tablet of ETI, it was introduced 1 tablet of Ivacaftor every other days. Ivacaftor was stopped for appearance of conjunctivitis, arthralgia, itching and sore throat. He is currently continuing therapy with one tablet a day of ETI with clinical and functional improvement in absence of adverse effects.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Skin rashes may occur at initiation of ETI therapy not only in atopic patients but also in patients without history of allergies. Desensitization protocol represents a safe approach. Further studies are needed to better clarify pathogenic mechanisms underlying skin rash onset .

CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT IN A CYSTIC FIBROSIS PATIENT RECEIVING CFTR MODULATOR THERAPY

Spinelli E.^[1], Piccorossi A.*^[1], Grosso C.^[2], Dall'Ara S.^[1], Marchetti P.^[1], Donati V.^[1], Ambroni M.^[1]

^[1]Cystic Fibrosis Center. M. Bufalini Hospital- Cesena. AUSL Romagna. ~ Cesena ~ Italy, ^[2]Infectious Diseases Department Forlì-Cesena. M. Bufalini Hospital. AUSL Romagna. ~ Cesena ~ Italy

INTRODUZIONE:

CFTR modulators transformed clinical management and enhanced quality of life of cystic fibrosis patients. During therapy elevation of transaminases and bilirubin may occur in absence of symptoms of liver disease, periodic monitoring of liver function tests is required. In some patients additional examinations are necessary to exclude other possible causes of liver disease. We present the case of a cystic fibrosis-young man diagnosed with Hepatitis C Virus (HCV) infection during Lung Transplant assessment who was treated with glecaprevir+pribentasvir.

METODI:

The patient is a 45-years- old man (Delta f508 Homozygous) with clinical features of chronic respiratory insufficiency requiring oxygen supply, moderate-severe respiratory deficiency (FEV1 49% MFEF 12% predicted), diabetes, esophageal varices and liver fibrosis. In september 2021 Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor (ETI) was started, previous treatment was Lumacaftor / Ivacaftor with incomplete clinical benefit. Before starting ETI liver function tests were in normal range. Blood tests performed in november 2023 revealed hypertransaminasemia with values three times the upper limit of normal (Alanine Transaminase ALT 103 UI/L; Aspartate Transaminase AST 96 U/L); a dose reduction was prescribed. Subsequently occurred a worsening of respiratory symptoms and pulmonary function tests. Despite dose adjustment further increase of aminotransferases was found (ALT 120 UI/L; AST 216 U/L) and ETI was stopped. After ETI discontinuation patient required hospitalization for acute respiratory distress with decline of overall condition and weight decrease. During the stay a reduced dose of ETI (1 tablet a day) was administered with immediate benefit for patient and reduced oxygen requirement from 24hours/day to supplemental oxygen therapy only at night and during exercise. At the same time a close monitoring of blood testing was performed in absence of liver tests abnormalities. In consideration of clinical status we performed lung transplant assessment examinations with finding of HCV positive serology, quantitative real-time PCR (qPCR) detected the baseline viral load (12108717 UI/ml).

Due to the evidence of HCV infection, anti-viral treatment plan was necessary, but at the same time concomitant therapy with ETI can lead to reduction of absorption and efficacy of anti-viral drugs. For this purpose we kept the minimum dose of ETI capable of clinical benefit with minimal interference on anti-viral therapy.

Based on genotype identification (1b), taking into account possible impact of ETI and after performing infectious diseases consultation, a treatment plan with glecaprevir+pribentasvir was started. After 8 weeks of therapy viral load monitoring shown virological response and absence of detectable viremia.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

In CFTR modulators era consideration should be given to exclusion of other causes of liver tests dysfunction in order to obtain a correct therapeutic management. At the same time detection of HCV infection may impair feasibility of lung transplant list requirements, multidisciplinary counseling is essential for setting the most suitable therapy.

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ EPATICA E DEL METABOLISMO DEL COLESTEROLO IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA ETEROZIGOTI PER F508DEL IN TRANS CON UN'ALTRA MUTAZIONE PER CFTR.

Certera G.^[1], Castaldo A.^[2], Gelzo M.^[1], D'Ambrosio C.^[4], Iacotucci P.^[3], Bagnasco S.^[4], Scialo" F.^[1], Longobardi A.^[1], Vilella V.R.^[1], Esposito S.^[1], Zarrilli F.^[1], Terlizzi V.^[5], Amato F.^[1], Carnovale V.^[6]

^[1]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II, Naples, Italy - CEINGE-Advanced Biotechnology, Naples, Italy. ~ Napoli ~ Italy, ^[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università di Napoli Federico II, Naples, Italy. - SC di Pneumologia e UTSIR, AORN Santobono-Pausilipon, Naples, Italy ~ Napoli ~ Italy, ^[3]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II, Naples, Italy. ~ Napoli ~ Italy, ^[4]CEINGE-Advanced Biotechnology, Naples, Italy. ~ Napoli ~ Italy, ^[5]Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Centro Regionale Toscano per la cura della Fibrosi Cistica, Florence, Italy. ~ Firenze ~ Italy, ^[6]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Centro di Fibrosi Cistica dell'Adulto, Università di Napoli Federico II, Naples, Italy. ~ Napoli ~ Italy

INTRODUZIONE:

La combinazione di elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) corregge il misfolding della proteina CFTR con un miglioramento della sua attività nei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC). Tale combinazione è risultata sicura ed efficace già dopo 24 settimane, determinando diminuzione dei livelli di cloruro nel sudore (CS) ed aumento delle funzionalità polmonari. In precedenza, abbiamo studiato 63 pazienti affetti da FC omozigoti per la variante F508del e trattati per 3 anni con la combinazione lumacaftor/ivacaftor (LI) e poi per un anno con ETI. In questo studio abbiamo notato un miglioramento dell'indice di massa corporea (IMC) e della funzionalità polmonare con il trattamento LI e ancora di più con ETI. Tuttavia, i 3 anni di trattamento LI hanno migliorato significativamente i parametri della funzionalità epatica come la bilirubina totale e coniugata, l'alanina aminotransferasi (ALT), la fosfatasi alcalina (AP) e la γ -glutamilttransferasi (GGT), mentre il successivo trattamento ETI ha causato un aumento significativo di tali parametri.

METODI:

Abbiamo valutato i parametri epatici e il metabolismo del colesterolo in pazienti FC eterozigoti per F508del in trans con un'altra mutazione su CFTR (n=105), a livello basale e dopo 12 mesi di trattamento con ETI. La funzione epatobiliare è stata valutata mediante l'analisi di marcatori biochimici, come l'aspartato aminotransferasi e l'ALT per il danno epatico, la GGT e la AP per il danno biliare, la bilirubina e l'albumina per la funzione epatica; inoltre, mediante gas cromatografia-spettrometria di massa (GC-MS) sono stati analizzati latosterolo e fitosteroli, marcatori surrogati della sintesi de-novo e dell'assorbimento del colesterolo.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Il trattamento per un anno con ETI in pazienti FC eterozigoti per F508del ha migliorato significativamente il CS, IMC e il volume espiratorio forzato in 1 s, mentre ha causato un aumento significativo della bilirubina totale e coniugata, ALT e GGT, tuttavia, nessun paziente ha sviluppato una malattia epatica fibrotica. Tali alterazioni risultano meno evidenti di quelle precedentemente osservate in pazienti omozigoti F508del trattati con ETI. Inoltre, il trattamento con ETI ha aumentato significativamente il colesterolo sierico migliorandone l'assorbimento (correlazione tra colesterolo sierico e fitosteroli). In aggiunta, abbiamo osservato una normalizzazione della biosintesi de-novo del colesterolo (riduzione del latosterolo) differentemente da quanto accadeva nei pazienti omozigoti. Infine, nel confrontare i dati tra i pazienti che avevano una seconda variante di classe I–III e quelli che avevano una seconda variante di classe IV–VI non sono emerse differenze

significative. Questi dati suggeriscono che la seconda mutazione in trans con il F508del contribuisce a ridurre l'accumulo di colesterolo nel fegato e conseguentemente a diminuire l'infiammazione epatica. Tuttavia, non sono state osservate differenze nell'alterazione degli indici biochimici tra pazienti affetti da fibrosi cistica con e senza steatosi epatica e tra pazienti con mutazioni diverse in trans con la F508del. Sebbene le alterazioni notate nei pazienti FC eterozigoti siano meno rilevanti rispetto ai pazienti omozigoti, questi dati suggeriscono di indagare ulteriormente l'impatto molecolare della terapia ETI sulla funzionalità epatica e ricercare biomarcatori predittivi di tale impatto.

INDAGINE CLINICO-EPIDEMIOLOGICA SU IPERTENSIONE PORTALE CON O SENZA CIRROSI IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA: STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO.

Colombo C.^[3], Gramegna A.^[4], Putti G.^[3], Fraquelli M.^[2], Tosetti G.^[5], Alicandro G.^[3], Primignani M.^[5], Blasi F.^[1]

^[1]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Pneumologia e Fibrosi Cistica, Milano, Italia ~ Milano ~ Italy, ^[2]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Gastroenterologia ed Endoscopia ~ Milano ~ Italy, ^[3]Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano ~ Milano ~ Italy, ^[4]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Pneumologia e Fibrosi Cistica ~ Milano ~ Italy, ^[5]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Gastroenterologia ed Epatologia ~ Milano ~ Italy

INTRODUZIONE:

L'epatopatia associata a Fibrosi Cistica (FC) rappresenta la quarta causa di morte nei pazienti affetti dalla malattia e include due entità entrambe riconducibili al difetto di base, ma differente patogenesi: la forma biliare, a esordio in età pediatrica, con fibrosi biliare focale e possibile evoluzione a cirrosi biliare multilobulare e ipertensione portale (IP), e la forma vascolare porto-sinusoidale (PSVD), ad esordio in età adulta, con venopatia obliterativa portale, anch'essa responsabile di IP, ma senza cirrosi.

Mentre la storia naturale della malattia biliare a esordio in età pediatrica è sufficientemente caratterizzata, poco è noto su epidemiologia, fattori di rischio, ed outcome clinici e terapeutici della PSVD.

Scopo:

Lo studio si propone di stimare la prevalenza (endpoint primario) e di descrivere la storia naturale (endpoint secondario) delle due diverse forme di epatopatia associate alla FC.

METODI:

Disegno dello studio:

Verrà condotto uno studio di coorte, prospettico, multicentrico, nell'ambito della SIFC. Verranno raccolte informazioni dettagliate sulla diagnosi e il decorso dell'epatopatia associata a FC. Verranno quindi raccolti dati clinici, ecografici e biochimici, e informazioni sul trattamento prescritto per l'epatopatia non complicata e per l'IP, inclusi trattamenti farmacologici, radiologici o chirurgici.

Popolazione di studio e Follow-up:

Verranno arruolati tutti i pazienti FC in regolare follow-up presso i centri partecipanti in cui sia stata posta diagnosi di IP, definita dalla presenza di almeno uno dei seguenti criteri: splenomegalia, ridotta velocità del flusso nella vena porta, dilatazione della vena porta, presenza di ascite, circoli collaterali porto-sistemici, trombocitopenia.

L'arruolamento avverrà in occasione di una visita di controllo clinico e i pazienti saranno sottoposti a follow-up con cadenza semestrale per 24 mesi, estendibile a 60 mesi. I dati di interesse provengono da esami clinici e strumentali comunemente eseguiti nella pratica clinica per il follow-up di questa patologia e comprendono ecografia addominale ed elastografia epatica e splenica, misurazioni antropometriche (peso, altezza, BMI), misurazione dei parametri di funzione respiratoria (FEV1, FVC), prelievo ematico per valutazione di stato infettivo, funzionalità renale ed epatica (che permetterà di calcolare gli indici surrogati di fibrosi epatica APRI e FIB4), esame microbiologico dell'espettorato.

In particolare, ecografia addominale ed elastografia del fegato e della milza permetteranno di applicare l'algoritmo non invasivo proposto da Dajti E et al (Liver International Nov 2023), e verificarne la validità nel differenziare la malattia biliare da quella vascolare (PSVD).

I due gruppi di pazienti saranno messi a confronto per età, genotipo CFTR, età e severità

dell'epatopatia all'esordio, variazione della severità durante il follow-up, trapianto epatico, stato vitale al follow-up.

Il campione necessario per raggiungere gli obiettivi dello studio è di 126 pazienti.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Questo studio ha le potenzialità di dare un significativo contributo alla caratterizzazione clinica ed epidemiologica delle due forme di epatopatia severa in FC e della loro storia naturale.

La differenziazione delle due condizioni è di importante rilevanza clinica e terapeutica, particolarmente per quanto attiene alla indicazione al trapianto epatico.

Fibrosi Cistica nel bambino e nell'adulto 3

Fibrosi Cistica nel bambino e nell'adulto

SINDROME DA IPERECCITABILITÀ NEUROMUSCOLARE POST-INFETTIVA: PRIMA DESCRIZIONE IN GIOVANE AFFETTO DA FIBROSI CISTICA

Antonello R.M.^[1], **Borchi B.*^[2]**, Cavallo A.^[2], Mencarini J.^[2], Baldini F.^[2], Somma G.^[1], Bartoloni A.^[1], Grippo A.^[3], Barilaro A.^[4], Lotti A.^[5], Bresci S.^[2]

^[1]a. Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence ~ Florence ~ Italy, ^[2]b. Infectious and Tropical Diseases Unit, Careggi University Hospital ~ Florence ~ Italy, ^[3]c. SOD Neurofisiopatologia, Dipartimento Neuromuscolo-Scheletrico e degli Organi di Senso, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi ~ Florence ~ Italy, ^[4]d. SOD Neurologia 2, Dipartimento Neuromuscolo-Scheletrico e degli Organi di Senso, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi ~ Florence ~ Italy, ^[5]e. Department of Neurosciences, Drug and Child Health, University of Florence ~ Florence ~ Italy

INTRODUZIONE:

I disordini del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP) correlati alla fibrosi cistica (FC) sono ancora poco descritti in letteratura.

METODI:

Descriviamo il primo caso noto in letteratura di sindrome da ipereccitabilità neuromuscolare post-infettiva (PNHS) in un individuo affetto da FC con riacutizzazione respiratoria.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Un ragazzo di 23 anni affetto da FC (diagnosi alla nascita con test del sudore positivo, CFTR G542X/E585X) si presenta al controllo ambulatoriale con febbre (38°C), tosse e disordini neuromuscolari preceduti da calo ponderale, difficoltà di concentrazione e sudorazioni notturne. Non ricoveri pregressi, in anamnesi colonizzazione respiratoria cronica da *S. aureus* meticillino-sensibile (MSSA) e *P. aeruginosa* toti-sensibile. Svolge regolare attività fisica e lavora come magazziniere. Su indicazione del Medico di Medicina Generale aveva assunto metilprednisolone 16 mg/die per una settimana senza beneficio.

All'esame obiettivo, si riscontrano tremori distali dell'arto superiore destro, ipostenia degli arti destri e diffusa iperreflessia, estrema difficoltà alla deambulazione per dolore e rigidità agli arti e fini crepitii bibasali polmonari. Non deficit dei nervi cranici né deficit sensitivi.

Eseguiti esami ematici che documentano leucocitosi neutrofila e incremento della PCR, con valori nella norma di mioglobina, creatinina, CPK ed elettroliti. All'EGA arterioso: pH 7.5, pO₂ 77 mmHg, pCO₂ 35.3 mmHg, lattati 1.1 mmol/L, HCO₃ 28 mmol/L. La TC torace mostra bronchiectasie e bronchiolectasie bilaterali. Su un quadro compatibile con riacutizzazione respiratoria viene avviata ossigenoterapia (FiO₂ 28%) e terapia antibiotica ev con ceftazidime 3 g/8 h e fosfomicina 4 g/6 h. L'esame colturale dell'escreato è positivo per MSSA.

A completamento diagnostico, esegue TC cranio-encefalo (negativa), RM rachide (negativa), autoanticorpi coinvolti in patologie del SNC e SNP (negativi), elettromiografia e studio di conduzione nervosa (compatibili con PNHS). Si somministra pregabalin 75 mg/die per 4 giorni e successivamente 75 mg/12 h per 2 giorni. Per mancato miglioramento clinico, in seguito a valutazione multidisciplinare si concorda di sospendere il pregabalin e proseguire la gestione della riacutizzazione respiratoria, completando 14 giorni di terapia con ceftazidime e fosfomicina. Venti giorni dopo la dimissione si riscontrano SpO₂ 93%, sibili respiratori e tachicardia e dispnea per minimi sforzi. Si prescrive nuovo ciclo di terapia antibiotica ev per 14 giorni (piperacillina/tazobactam 4/0.5 g/6 h e levofloxacina 500 mg/12 h) e metilprednisolone ev 20 mg ev/12 h. Dopo due mesi, per prove di funzionalità respiratoria inferiori al baseline, si prescrive ulteriore ciclo di terapia antibiotica per os (cotrimossazolo e levofloxacina) con rivalutazione della terapia inalatoria e della fisioterapia

respiratoria. Al follow-up, si è osservata una risoluzione completa dei sintomi e delle alterazioni strumentali entro 4 mesi dall'esordio. Non ci sono state recidive nei successivi 8 mesi.

La PNHS ha numerose condizioni predisponenti e trigger e richiede una complessa diagnosi differenziale. Questo caso sottolinea l'importanza di un approccio multidisciplinare e come una corretta gestione della riacutizzazione respiratoria abbia portato a risoluzione completa e stabile della PNHS in assenza di terapie neuroattive. Una raccolta multicentrica di casi analoghi è auspicabile per definire la miglior gestione della PNHS nel particolare setting della FC.

MICOBATTERIOSI POLMONARE DA M. ABSCESSUS: DALLA DIAGNOSI TARDIVA DI FIBROSI CISTICA AL TRATTAMENTO CON I MODULATORI DI CFTR. REPORT DI UN CASO.

Saporito M.^{*(1)}, Basile S.^[2], Massobrio L.^[1], Moi S.^[1], Giabardo P.^[1], Seglie T.^[1], Grande A.^[1], Trovato P.M.^[1], Riberi L.^[3], Orpheu G.^[2], Demichelis S.^[1], Perboni A.^[1], Messori B.^[1], Del Bono V.^[4], Sestito G.^[2]

^[1]SCDO Pneumologia - settore adulti Centro Regionale Fibrosi Cistica, AOU San Luigi Gonzaga ~ Orbassano ~ Italy,

^[2]Scuola di specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Torino ~ Torino ~ Italy, ^[3]S.S.D Pneumologia interventistica, AOU San Luigi Gonzaga ~ Orbass ~ Italy, ^[4]SC Malattie Infettive e Tropicali, AO Santa Croce e Carle ~ Cuneo ~ Italy

INTRODUZIONE:

L'infezione da M. Abscessus Complex (MABSC) nella Fibrosi Cistica (FC) è associata a un deterioramento della funzione respiratoria. Nonostante regimi di trattamento complessi e prolungati il controllo della malattia polmonare da MABSC è difficile e, sebbene sia segnalato un potenziale effetto dei modulatori di CFTR, elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI), attualmente l'esperienza clinica in tale senso è limitata.

METODI:

Descriviamo il caso di una donna caucasica di 52 anni, residente all'estero, con storia di bronchiti ricorrenti dalla giovane età, bronchiectasie diffuse prevalenti ai lobi superiori note dai 25 anni, colelitiasi. Dai 33 ai 37 anni, in seguito a colturale su espettorato positivo per MABSC con lesioni escavate ai lobi polmonari superiori, era sottoposta a plurimi regimi di trattamento antimicobatterico (anti-NTM) e a terapia fagica, senza eradicazione dell'infezione. A 44 anni rientrava in Italia con febbricola ed emoftoe lieve ricorrente e, dopo valutazione pneumologica/infettivologica, si confermava diagnosi di micobatteriosi polmonare con lesioni escavate da M.Abscessus subsp. Bolletii (sensibile ad aminoglicosidi; resistente ai macrolidi) e ricerca diretta micobatteri su espettorato positiva.

Inviata al nostro Centro era posta diagnosi di FC con sufficienza pancreatica (genotipo F508del/D1152H; test del sudore: NaCl 69 mEq/L, Cl- 42 mEq/L); FEV1 1.15 l (40% predetto), BMI 19.4 Kg/m², concomitante infezione respiratoria da S.Aureus, CFQR 72. Da indicazione infettivologica avviava terapia con Imipenem/Relebactam, Cefoxitina, Linezolid, Clofazimina e Amikacina per aerosol in regime di ricovero. A 3 settimane dal trattamento miglioramento del quadro clinico per sfebbramento e risoluzione dell'emoftoe, ma fluorescenza per micobatteri su escreato persistentemente positiva, si decideva per introduzione di terapia con ETI.

Dimessa a 2 mesi dall'avvio del trattamento anti-NTM ha proseguito la terapia con bedaquilina, tedizolid, cotrimossazolo associata ad ETI.

A 3 mesi dall'inizio del trattamento anti-NTM (60 gg circa dall'avvio di ETI) negativizzazione della ricerca diretta micobatteri su escreato, con colturale negativo ai successivi 3 controlli nell'arco di 6 mesi associato a miglioramento funzionale (FEV1 54% predetto), del CFQR (88.9), del BMI (21 Kg/m²), del test del sudore (Cl 28.59 mEq/l) e radiologico (riduzione dimensionale delle formazioni cavitare). Attualmente la paziente prosegue la terapia con ETI con buona tolleranza, mentre ha sospeso la terapia anti-NTM a 11 mesi per neuropatia periferica.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Viene descritto un caso di FC diagnosticata tardivamente nonostante il quadro clinico suggestivo. Si evidenzia, inoltre, come la somministrazione concomitante del complesso regime terapeutico anti-NTM con ETI sia stata ben tollerata, con potenziale impatto dei modulatori sulla gestione

dell'infezione. Ulteriori osservazioni sono necessarie per confermare il ruolo di ETI nell' infezione da MABSC.

ANCHE I “NONNI” POSSONO ESSERE DIAGNOSTICATI COME AFFETTI DA FIBROSI CISTICA!

Orpheu G.*^[1], Sestito G.^[1], Massobrio L.^[2], Moi S.^[2], Giabardo P.^[2], Seglie T.^[2], Grande A.^[2], Trovato P.M.^[2], Perboni A.^[2], Demichelis S.^[2], Messore B.^[2], Basile S.^[1], Saporito M.^[2]

^[1]Scuola di specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Torino ~ Torino ~ Italy, ^[2]SCDO Pneumologia - settore adulti Centro Regionale Fibrosi Cistica, AOU San Luigi Gonzaga ~ Orbassano ~ Italy

INTRODUZIONE:

La fibrosi cistica (FC) può essere diagnosticata in età adulta e non è mai troppo tardi per prendere in considerazione il sospetto di diagnosi in presenza di una clinica suggestiva.

Scopo del presente lavoro è stato quello di analizzare e descrivere le caratteristiche clinico epidemiologiche di una popolazione di soggetti affetti da FC o patologia CFTR-related (CFTR RD) che erano nonni a dicembre 2022.

METODI:

Trattasi questa di un'analisi retrospettiva monocentrica svolta presso il settore adulti del Centro regionale di riferimento per la FC di Torino.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

La casistica è costituita da 8 pazienti (pz) 6 F (di cui 2 con CFTR-RD) e 2M (di cui 1 con CFTR-RD) a cui è stata diagnosticata la Fibrosi Cistica in età adulta (> 18 anni) per sintomatologia respiratoria, con un ritardo diagnostico medio di circa 20 anni dall'inizio dei sintomi [6-37 anni].

Caratteristiche della popolazione dei “nonni con FC” alla diagnosi: età media alla diagnosi 57 anni [32-74]; Valore medio di Cl- 72 mEq/l [43-133] al test sudore; genotipo comprendente un mutazione a funzione residua; FEV1pp medio 85 [40-109]; 4 pz con infezione respiratoria da S.aureus, 5 con infezione da P. aeruginosa, 2 infetti da M.Avium, senza le caratteristiche cliniche per definire un quadro di micobatteriosi; 3 presentavano insufficienza pancreatica esocrina.

Al momento della diagnosi di FC, tutti i pazienti erano genitori di figli sani (media 2 figli/pz [1-3]) e 5 erano già nonni (nipoti risultati negativi allo screening neonatale per FC). Le “nonne” erano diventate madri con gravidanze spontanee, un “nonno” aveva adottato due figli e l'altro aveva intrapreso un percorso di procreazione assistita per infertilità.

Dei 15 figli biologici, 12 sono stati sottoposti ad analisi genetica in seguito alla diagnosi “tardiva” di FC nei genitori, risultando portatori sani di una mutazione a carico del gene CFTR, mentre in 3 casi l'analisi genetica è stata rifiutata.

Tutti i nipoti (totale 20) sono in buona salute (età media attuale 10 anni [1-26]) e sono risultati negativi allo screening neonatale per FC; sono inoltre stati informati a procedere a consulenza genetica per escludere lo stato di portatore di mutazione FC prima di intento procreativo.

L'età media attuale del nostro campione di “nonni” affetti da FC è 69 anni (62-76); 3 hanno avviato trattamento con modulatori CFTR (exacافتor/tezacافتor/ivacافتor), 1 è deceduto per insufficienza respiratoria all'età di 72 anni.

I nostri dati mostrano che, anche se i pazienti erano stati sintomatici per anni, il ritardo nella diagnosi era così significativo che sono diventati genitori e nonni prima ancora di essere diagnosticati come affetti da FC e che l'essere “nonno affetto da FC” è un nuovo aspetto familiare e sociale da considerare.

NON È MAI TROPPO TARDI: UN CASO DI DIAGNOSI DI FIBROSI CISTICA ALLA SOGLIA DEI 60 ANNI

Catone A.*^[1], Di Giorgi F.^[1], Lomi M.^[1], De Francesco M.^[1], Dente F.L.^[2], Carrozzi L.^[1]

^[1]Università degli studi di Pisa ~ Pisa ~ Italy, ^[2]UO Pneumologia Pisa ~ Pisa ~ Italy

INTRODUZIONE:

La fibrosi cistica (FC) viene più frequentemente diagnosticata in età infantile. Malattia di lieve entità, dovuta a mutazione del gene CFTR con funzione residua, può portare a diagnosi in età adulta, che non rappresenta necessariamente ritardo diagnostico. La diagnosi precoce è fondamentale allo scopo di rallentare il declino della funzione polmonare, trattare i deficit nutrizionali, migliorare la qualità della vita e la prognosi. Descriviamo un caso di diagnosi di FC in età adulta.

METODI:

Valutazione di referti ambulatoriali e cartella clinica.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Uomo di 58 anni, ex modesto fumatore, non familiarità per malattie polmonari; due figlie in apparente buona salute. A 14 anni polipectomia nasale e riferito riscontro di addensamenti polmonari con successiva diagnosi di fistola arterovenosa polmonare. Da allora storia di frequenti riacutizzazioni bronchitiche. Nel 2014 insorgenza di dispnea da sforzo per cui intraprendeva percorso pneumologico con successiva diagnosi di BPCO con ostruzione di grado severo e bronchiectasie cilindriche e cistiche. Iniziava regolare terapia inalatoria con LABA/LAMA/ICS e azitromicina a lungo termine. Non presenti deficit immunitari o riduzione dei livelli di alfa1-antitripsina. La raccolta dell'espettorato risultava positiva per Haemophilus parainfluenzae dal 2014 e per Staphylococcus aureus dal 2018. A febbraio 2024 ricovero in UTI per peggioramento della dispnea e grave acidosi respiratoria trattata con ventilazione meccanica non invasiva (VMNI). La TC del torace mostrava netta progressione delle bronchiectasie prevalentemente ai lobi superiori. Trasferito presso la Sub-UTI della nostra UO dove, per riscontro di Pseudomonas aeruginosa su broncoaspirato, veniva trattato con ceftolozano/tazobactam, levofloxacina e fisioterapia respiratoria con dispositivo a pressione positiva. Durante il ricovero, in considerazione della progressione e localizzazione radiologica delle bronchiectasie ai lobi superiori, dell'isolamento di Staphylococcus aureus e della storia infantile è stata ipotizzata forma frusta di FC. Per esigenze di laboratorio non veniva eseguito test del sudore bensì inviato campione per ricerca genetica che ha mostrato mutazione Phe508del e 3849+10KbC>T, compatibile con eterozigosi composta. Il paziente veniva inviato presso centro di riferimento regionale per FC dove intraprendeva terapia specifica con Ivacaftor e Aztreonam, oltre a proseguire ossigenoterapia, VMNI e fisioterapia respiratoria. Inoltre emergeva, agli accertamenti eseguiti, insufficienza pancreatica per cui è in trattamento con terapia enzimatica sostitutiva.

Il nostro caso si discosta dalla presentazione tipica della FC. L'età adulta, l'insorgenza tardiva di sintomi respiratori significativi, l'assenza apparente di comorbilità tipiche (non sintomi gastrointestinali e apparente fertilità) non ponevano il sospetto di tale malattia. Tuttavia, la progressione del quadro clinico-radiologico, la severità della compromissione polmonare (FEV1<1L già dai 40 anni) e i riscontri microbiologici hanno messo in dubbio il precedente inquadramento delle bronchiectasie come idiopatiche e posto il sospetto di malattia genetica, poi confermata. La diagnosi in età adulta di FC, seppur non comune, garantisce ai pazienti l'accesso a terapie specifiche che ne migliorano la prognosi. Invitiamo quindi a considerare la FC come possibile causa di bronchiectasie anche nei pazienti adulti.

TERAPIA CON MODULATORI E OUTCOME CLINICI IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA A 3 ANNI DI TRATTAMENTO: L'ESPERIENZA DEL NOSTRO CENTRO

Papale M.*^[1], Parisi G.F.^[1], Sciuto L.^[1], Pecora G.^[1], Presti S.^[1], Mulè E.^[1], Aloisio D.^[1], Rotolo N.^[1], Manti S.^[2], Leonardi S.^[1]

^[1]UOC Broncopneumologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, AOU Policlinico "G.Rodolico-San Marco", Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania ~ Catania ~ Italy, ^[2]Università degli Studi di Messina ~ Messina ~ Italy

INTRODUZIONE:

I modulatori del regolatore della conduttanza transmembrana della Fibrosi Cistica (CFTR) rappresentano terapie mirate che agiscono direttamente sul canale CFTR. È stato dimostrato che la triplice terapia con Elexacaftor/Tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) e con Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) migliorano la funzionalità polmonare e la qualità di vita nei pazienti affetti Fibrosi Cistica (FC). Tuttavia gli effetti di ELX/TEZ/IVA e LUM/IVA sui disturbi respiratori del sonno (DRS) e sulla forza dei muscoli respiratori sono stati poco studiati in letteratura.

METODI:

Si tratta di uno studio retrospettivo c/o il nostro Centro di Fibrosi Cistica di Catania da Marzo 2020 a Marzo 2024 di pazienti affetti da Fibrosi Cistica che hanno avviato terapia con modulatori CFTR, specificatamente ELX/TEZ/IVA e LUM/IVA. Lo scopo di questo studio è di valutare gli effetti dei modulatori in pazienti con FC in termini di funzionalità respiratoria, parametri poligrafici cardiorespiratori notturni, valutazione della forza muscolare respiratoria specificatamente la pressione massima inspiratoria (MIP) e la pressione massima espiratoria (MEP). Gli outcomes secondari includono la valutazione del test del cammino in 6 minuti (6MWT), Indice di Massa Corporea e la qualità della vita con questionari CFQ-R.

In tutti i pazienti sono stati eseguiti la poligrafia cardiorespiratoria notturna, esami della funzionalità respiratoria con spirometria (FEV1) e Lung Clearance Index (LCI 2,5), MIP, MEP e test del cammino in 6 minuti in basale, a cadenza annuale dall'inizio del trattamento per un totale di 3 anni.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Sono stati valutati 43 pazienti (età media $14,3 \pm 6,5$ anni) con FC dall'avvio del trattamento con modulatori. Nel Gruppo in trattamento con ELX/TEZ/IVA è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo dei parametri spirometrici dall'inizio del trattamento e mantenimento nei 3 anni: 10.32 ± 11.35 FEV1 al T0 ($P < 0.0001$), 14.67 ± 12.82 al T12 ($P < 0.0001$), 21.37 ± 13.83 al T24 ($P < 0.0001$), $18,84 \pm 15.71$ al T36 ($P < 0.01$); il FEF 75 al T0 9.59 ± 13.76 ($p < 0.0001$) e 12.31 ± 14.85 al T36 ($p < 0.01$).

Gli indici di forza muscolare: MIP ha mostrato valori di 11.33 ± 9.86 a T36 ($p < 0.05$) e MEP al T36 pari a 14.89 ± 20.05 ($p < 0.05$). L'analisi del LCI 2.5% ha evidenziato un trend in netto miglioramento confermato soprattutto alla valutazione dei 3 anni, T36 -3.81 ± 1.98 ($p < 0.01$). La qualità della vita con CFQ-R score ha mostrato un netto guadagno a 3 anni, T36 92.06 ± 4.36 ($p < 0.05$).

Nel gruppo in trattamento con LUM/IVA, invece, le modifiche statisticamente significative sono state osservate in termini di valori spirometrici FEV1 con un iniziale aumento del 7 ± 11.8 % ad 1 anno di terapia rispetto ai valori basali ($P > 0.05$).

In entrambi i gruppi, è stato evidenziato un miglioramento in modo significativo dei valori di

saturazione media notturna e la frequenza respiratoria media durante il sonno.

Com'è noto ormai in letteratura i parametri ossimetrici notturni correlano strettamente con la funzionalità respiratoria in termini di FEV1 e LCI.

Per la nostra esperienza, il trattamento con modulatori ha mostrato un'alta efficacia nel miglioramento dei parametri cardiorespiratori notturni e della forza dei muscoli respiratori in pazienti con FC anche a distanza di 3 anni da inizio del trattamento.

GRAVIDANZA E MODULATORI NEI CENTRI PER LA FIBROSI CISTICA: RISULTATI DELLA SURVEY DEL GRUPPO FISIOTERAPISTI DELLA SOCIETÀ ITALIANA PER LA FIBROSI CISTICA

Guarise R.^[1], Retucci M.^[2], Scopelliti G.^[3], Carta F.^[4], Balestri E.^[5], D'Elia A.^[6], D'Ippolito M.^[7], Fogazzi A.^[8], Gaggero S.^[9], Giostra P.^[10], Mamprin G.^[11], Peruzzi A.^[12], Piermarini I.^[13], Tomezzoli S.^[1]

^[1]Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Azienda ospedaliera Universitaria Intergata di Verona ~ Verona ~ Italy, ^[2]Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Sezione Adulti, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano ~ Milano ~ Italy, ^[3]Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Clinica Pediatrica, Università di Parma, Parma ~ Parma ~ Italy, ^[4]Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Sezione Pediatrica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano ~ Milano ~ Italy, ^[5]Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Ospedale Bufalini, Cesena ~ Cesena ~ Italy, ^[6]Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Calabria, Lamezia Terme ~ Lamezia Terme ~ Italy, ^[7]Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Sezione Adulti, Azienda ospedaliera-universitaria "Federico II" Napoli ~ Napoli ~ Italy, ^[8]Centro di Supporto per la Fibrosi Cistica, ASST Spedali Civili Brescia ~ Brescia ~ Italy, ^[9]Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Ospedale Gaslini, Genova ~ Genova ~ Italy, ^[10]Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Regione Toscana, Livorno ~ Livorno ~ Italy, ^[11]Servizio di Supporto per la Fibrosi Cistica, Ospedale Ca' Foncello, Treviso ~ Treviso ~ Italy, ^[12]Centro di riferimento per la Fibrosi Cistica, Azienda ospedaliero-universitaria Ospedali Riuniti, Ancona ~ Ancona ~ Italy, ^[13]Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Ospedale pediatrico "Bambino Gesù", Roma ~ Roma ~ Italy

INTRODUZIONE:

L'avvento dei modulatori della proteina CFTR ha portato negli anni ad una radicale modifica nello stato di salute dei pazienti FC rendendo più concreta la considerazione di una o più gravidanze. Diversi studi hanno mostrato come funzionalità respiratoria, stato nutrizionale, controllo delle infezioni respiratorie, aderenza al programma fisioterapico siano aspetti fondamentali per garantire un decorso ottimale della gravidanza. Le ultime raccomandazioni sottolineano come gli aggiustamenti delle terapie debbano essere precoci. L'obiettivo di questo lavoro è descrivere l'andamento delle gravidanze negli ultimi 10 anni nei centri FC italiani in termini di funzionalità respiratoria, management della fisioterapia respiratoria e dell'attività fisica, decorso respiratorio post partum.

METODI:

Un questionario con 28 domande a risposta breve e a scelta multipla è stato ideato dal coordinamento del Gruppo Fisioterapisti della Società Italiana di Fibrosi Cistica (SIFC) per raccogliere dati sulle gravidanze nell'ultimo decennio (2014-2024) ed è stato inviato ai fisioterapisti dei 27 centri FC italiani.

Il questionario raccoglie il Centro di provenienza e i dati specifici delle gravidanze: numero totale, terapia con eventuali modulatori, frequenza delle spirometrie, valori migliori di FEV1 (in % del predetto) pre e post partum, utilizzo di O2-terapia e NIV/CPAP, interruzione della terapia con broncodilatatori, modifiche nei programmi di disostruzione bronchiale e di allenamento/attività fisica, incidenza di diabete gestazionale e CFRD preesistente, sviluppo di sintomatologia correlabile a incontinenza urinaria e/o stipsi e numero di aborti spontanei.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Sono pervenuti dati da 13 centri FC. Nell'ultimo decennio ci sono state 84 gravidanze di cui 36 in terapia con modulatori (30 con Kaftrio, 5 con Kalydeco e 1 con Orkambi). 12 centri su 13 hanno

dichiarato di eseguire la spirometria semplice ogni 3 mesi con particolare cautela nell'ultimo trimestre gestazionale. Sono pervenuti i dati spirometrici di 66 pazienti ed il valore medio migliore di FEV1 nei 12 mesi pre gravidanza era 84.8(2.5)% del predetto e 81(2.7)% del predetto nell'anno post partum. Nessuna paziente era in O2-terapia prima della gravidanza, 5 pazienti hanno avuto necessità di supplementazione di O2-terapia, di cui solo 1 ha dovuto proseguirla anche nel post partum. 3 pazienti utilizzavano NIV o CPAP durante il sonno in gravidanza e hanno continuato nel post partum. Il programma di disostruzione è stato modificato in 12 pazienti, sospendendo principalmente le strategie a pressione positiva. L'attività fisica è stata ridotta di intensità e frequenza o sospesa in 32 gravidanze. 9 pazienti hanno sviluppato diabete gestazionale, 6 avevano già CFRD. Sintomi di disfunzione urinaria e stipsi sono stati riscontrati rispettivamente in 6 e 15 pazienti. Il tasso di incidenza di aborto spontaneo è stato del 10.1%.

Le gravidanze in terapia con modulatori mostrano una gestione integrata della terapia respiratoria, con un monitoraggio frequente tramite spirometrie e adattamenti terapeutici tempestivi. L'incidenza di complicanze (diabete gestazionale, sintomi di disfunzione urinaria e stipsi) sottolinea l'importanza di un approccio multidisciplinare per ottimizzare l'outcome materno e neonatale. L'indagine conferma la necessità di continue valutazioni e aggiustamenti nel management terapeutico delle donne FC peri e post partum.

IMPATTO DELLA TERAPIA CON ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR (ELE/TEZ/IVA) SU ADOLESCENTI CON FIBROSI CISTICA: STUDIO DI FOLLOW-UP DI 24 MESI SULLA CASISTICA DEL CENTRO DI VERONA

Guarise R., Tomezzoli S.*, Salamon E., Zambito G.D., Brignole C., Signorini M., Paiola G., Volpi S., Lucca F., Cipolli M.

Centro di Riferimento per la Fibrosi Cistica, Azienda ospedaliera Universitaria Intergata di Verona ~ Verona ~ Italy

INTRODUZIONE:

I farmaci modulatori della proteina CFTR si sono dimostrati in grado di influenzare positivamente la stabilità clinica, la funzione polmonare e migliorare la partecipazione alle attività quotidiane. Negli ultimi 5 anni, diversi studi hanno evidenziato miglioramenti nella capacità di esercizio e nello stato nutrizionale degli adolescenti con FC ma anche criticità nell'aderenza alla terapia e nella gestione del carico terapeutico fisioterapico. L'obiettivo del nostro studio è stato indagare gli effetti a 1 e 2 anni di terapia con ELE/TEZ/IVA sull'aderenza, sui cambiamenti della routine di fisioterapia respiratoria, sull'attività fisica, sulla forza muscolare, sulla funzione respiratoria e sulla stabilità clinica nei pazienti adolescenti con FC.

METODI:

È stata condotta un'analisi retrospettiva su pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni seguiti dal Centro Fibrosi Cistica di Verona, trattati con ELE/TEZ/IVA per almeno 2 anni. Sono state effettuate visite ambulatoriali programmate che includevano spirometria, il Test del cammino di 6 minuti (6MWT), Handgrip Test (HGT) e consulenza fisioterapica per la valutazione del programma domiciliare. Sono stati raccolti dati su frequenza e giorni di ospedalizzazione per esacerbazione respiratoria nell'anno precedente e nei 2 anni successivi all'inizio della terapia con ELE/TEZ/IVA. I dati sono stati espressi come media(ds).

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Sono stati analizzati 37 pazienti (15 femmine) con età media di 14,7(2,1) anni. La percentuale di FEV1, FVC e FEF25-75 predetti è aumentata significativamente (rispettivamente del 14,3%, 7,8% e 32,1%) dopo un anno, senza ulteriori aumenti dopo 2 anni. L'HGT (Kg) è aumentato significativamente del 21,9% ad 1 anno e del 7% a 2 anni. Le ospedalizzazioni sono diminuite da 1,16(1,3) nell'anno precedente a 0,16(0,4) a 1 anno e a 0,18(0,5) dopo 2 anni di terapia. I giorni di ricovero sono passati da 14(17,5) a 1,4(3,6) e 3,5(9) giorni (p-value <0.0001). Il 78% dei pazienti che effettuava la disostruzione bronchiale (DB) 2 volte al giorno ha ridotto la frequenza a una volta al giorno dopo 2 anni, mentre il 42% dei pazienti ha ridotto la frequenza di DB a meno di 5 volte a settimana. Non sono stati riportati cambiamenti nelle tecniche di DB entro 2 anni. Nei pazienti che già svolgevano attività fisica prima di iniziare ELE/TEZ/IVA il FEV1 a 12 mesi è aumentato del 32% in più rispetto a quelli che non lo facevano, risultato confermato anche a 24 mesi. La distanza percorsa al 6MWT è aumentata di 25 m dopo un anno di trattamento e di ulteriori 13 m tra il primo e il secondo anno di terapia. Gli antibiotici inalatori sono stati sospesi su indicazione clinica nel 21,7% dei pazienti a 12 mesi di terapia con ELE/TEZ/IVA, raggiungendo il 47,8% dopo 24 mesi. La maggior parte dei pazienti ha continuato le terapie mucolitiche senza variazioni nei 2 anni di trattamento. I risultati hanno evidenziato i benefici complessivi di ELE/TEZ/IVA nel migliorare la condizione clinica e gli outcome funzionali negli adolescenti con FC. La riduzione della frequenza di DB e la sospensione della terapia antibiotica inalatoria in una proporzione sostanziale di pazienti non ha influenzato negativamente i risultati, indicando un impatto positivo sulla riduzione del carico terapeutico. L'attività fisica strutturata gioca un ruolo importante nel potenziare l'effetto di

ELE/TEZ/IVA. Tuttavia, è necessaria una comprensione dettagliata del suo impatto sulla routine quotidiana attraverso un monitoraggio prospettico a lungo termine.

VALUTAZIONE GLICOMETABOLICA MEDIANTE MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO PRIMA E DOPO L'INIZIO DI TRATTAMENTO CON ETI: DATI PRELIMINARI SU PAZIENTI PEDIATRICI CON FIBROSI CISTICA

Cimbalò C.^[1], Rosanio F.M.^[2], Di Candia F.^[2], Fierro A.^[2], Mozzillo E.^[2], Sepe A.^[3], Tosco A.^[3]

^[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Centro di Riferimento Regionale per la Cura della Fibrosi Cistica -Sezione Pediatrica, Università degli studi di Napoli Federico II ~ Napoli ~ Italy, ^[2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Centro di Riferimento Regionale per la Cura del Diabete, Università degli studi di Napoli Federico II ~ Napoli ~ Italy, ^[3]Dipartimento ad Attività Integrata Materno-Infantile-Centro di Riferimento Regionale per la Cura della Fibrosi Cistica-Sezione Pediatrica- A.O.U. Federico II di Napoli ~ Napoli ~ Italy

INTRODUZIONE:

I farmaci modulatori del canale regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) rappresentano un nuovo approccio per il trattamento della Fibrosi Cistica (FC), con effetti benefici sia sul decorso della malattia che sulle sue complicanze. In particolare, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) è attualmente prescrivibile con ottima efficacia a pazienti affetti da FC eterozigoti per F508del dall'età di 6 anni. In letteratura sono presenti dati contrastanti, in merito all'impatto di ETI sulle alterazioni glico-metaboliche nei pazienti con FC e, ad oggi, esistono pochi studi che ne valutino l'efficacia in termini di miglioramento del profilo glicemico in pazienti in età pediatrica. Obiettivo del nostro studio è stato, pertanto, quello di valutare il profilo glicemico di pazienti pediatrici con FC, prima e dopo l'inizio del trattamento con ETI, utilizzando sia la curva da carico orale di glucosio (OGTT) che i sistemi di monitoraggio continuo della glicemia (CGM).

METODI:

Sono stati raccolti dati relativi a mutazioni genetiche, parametri antropometrici, variabili di controllo glicometabolico (emoglobina glicosilata, insulina, c-peptide, OGTT) e metriche dei sensori CGM [Time in range (TIR), Time above range (TAR), Time below range (TBR), coefficiente di variabilità (CV), glicemia media, glucose management indicator (GMI)] dei bambini con FC in follow-up presso il nostro centro di riferimento regionale, prima e sei mesi dopo l'inizio del trattamento con ETI.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Sono stati arruolati otto bambini (1 maschio, età media $9,8 \pm 1,7$ anni) in trattamento con ETI. L'analisi dei dati dell'OGTT ha mostrato una riduzione statisticamente significativa della glicemia media a T120 6 mesi dopo l'inizio del trattamento (172 ± 33 mg/dl vs 144 ± 28 mg/dl, $p < 0,05$). Non sono state osservate differenze significative in termini di variazione dei livelli di insulina, c-peptide ed emoglobina glicosilata prima e dopo l'inizio della terapia. Analizzando le metriche del CGM, non abbiamo osservato differenze significative nel TIR, mentre abbiamo osservato una riduzione significativa del TAR (diminuito da $3,4 \pm 3,8\%$ a $0,7 \pm 0,7\%$, $p < 0,05$) dopo l'inizio del trattamento con ETI. In un precedente studio del nostro gruppo di ricerca, condotto su bambini e adulti, il trattamento con modulatori CFTR (Lumacaftor/Ivacaftor e ETI) non ha mostrato alcun miglioramento significativo del profilo glucometabolico. Anche in questa analisi preliminare su un piccolo numero di pazienti pediatrici in trattamento con ETI, il farmaco modulatore di CFTR non ha determinato un cambiamento significativo nella funzione delle beta cellule pancreatiche, nonostante un impatto positivo sulle glicemie T120 e sul TAR. Sono necessari ulteriori studi a lungo termine e su un campione più ampio di pazienti pediatrici per capire se l'inizio tempestivo di una terapia con modulatori del CFTR in pazienti pediatrici con FC possa prevenire la disfunzione delle cellule beta e, di conseguenza, prevenire le alterazioni glico-metaboliche.

VALORI PREDITTIVI DI AVANZAMENTO DI MALATTIA IN FIBROSI CISTICA: IL LUNG CLEARANCE INDEX

Ferrero C.*, Ronco L., Barrocu L., Roberto G., Folino A., Esposito I.

Pneumologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza ~ Torino ~ Italy

INTRODUZIONE:

La gestione clinica della Fibrosi Cistica (FC) richiede una valutazione multidisciplinare, in quanto le alterazioni funzionali possono avere connotazioni multisistemiche e interdipendenti.

Negli ultimi anni, in aggiunta ai test standard di funzionalità polmonare (spirometria), si è aggiunto il washout polmonare di un gas inerte che fornisce una misura dell'efficienza della ventilazione nelle piccole vie aeree, espressa da un aumento del tempo necessario per eliminare dal polmone l'azoto durante il respiro a volume corrente. Nel soggetto con FC l'inomogeneità della ventilazione è un fenomeno precoce, evidenziabile già nel bambino molto piccolo e asintomatico. Il Lung Clearance Index (LCI) è un indice, derivato da questo test, sensibile alle alterazioni delle vie aeree periferiche in fase precoce di malattia, anche quando la spirometria risulta ancora nella norma.

Scopo dello studio è quello di valutare se in una popolazione FC le modifiche nelle piccole vie aeree si accompagnano a variazioni delle condizioni cliniche.

METODI:

Sono stati inclusi 146 pazienti affetti da FC (16±6 anni) afferenti al centro. Sono stati eseguiti test di funzionalità respiratoria, esami colturali, funzionalità pancreatica e indici di infiammazione intestinale.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

I pazienti inclusi nello studio avevano un'età di 16±6 anni, il 49% era di sesso femminile e il 70% aveva almeno una mutazione $\Delta F508$; la funzionalità respiratoria media era FEV1 92±19%pred, LCI 8,5±2,9, elastasi fecale 222±224, calprotectina 215±515 e il 20% aveva un tampone faringeo positivo (MRSA o P. Aeruginosa).

E' stata trovata una correlazione negativa significativa tra LCI e %FEV1 ($p<0,001$) e tra LCI ed elastasi fecale ($p<0,001$) e positiva tra LCI e calprotectina ($p<0,05$), ma non tra %FEV1 ed elastasi fecale e calprotectina.

L'LCI risultava significativamente diverso suddividendo la popolazione per età ($p<0,001$) e sufficienza/sufficienza pancreatica ($p<0,001$).

Il test del washout dell'azoto fornisce un indice sensibile ad un peggioramento della ventilazione delle piccole vie aeree prima che questo venga evidenziato dalla spirometria. La disomogeneità ventilatoria delle piccole vie sembra essere associata ad una diminuzione dell'elastasi fecale e ad un aumento dell'infiammazione intestinale. Nonostante in letteratura sia riportata un'associazione tra infezioni intestinali e malattia polmonare, qui si riporta che il peggioramento della ventilazione delle piccole vie aeree inizia già quando vi è la sola infiammazione intestinale.

Nel caso si evidenzi l'alterazione di uno di questi parametri potrebbe essere di interesse eseguire un test del washout dell'azoto a respiri multipli per poter attuare le misure necessarie ed evitare un decadimento delle condizioni cliniche dei pazienti. Ulteriori studi saranno necessari per indagare questa relazione.

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITA' RESPIRATORIA CON OSCILLOMETRIA FORZATA IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA: L'ESPERIENZA DEL NOSTRO CENTRO

Papale M.*^[1], Sciuto L.^[1], Parisi G.F.^[1], Pecora G.^[1], Presti S.^[1], Mulé E.^[1], Aloisio D.^[1], Rotolo N.^[1], Manti S.^[2], Salvatore L.^[1]

^[1]UOC Broncopneumologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, AOU Policlinico "G.Rodolico-San Marco", Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania ~ Catania ~ Italy, ^[2]Università di Messina ~ Messina ~ Italy

INTRODUZIONE:

L'oscillometria forzata (FOT) è una tecnica di fisiopatologia respiratoria utilizzata per calcolare l'impedenza del sistema toraco-polmonare. Per impedenza (Z) si intende la forza di opposizione di un circuito al passaggio di un impulso misurata come espressione di due variabili, la resistenza (R) e la reattanza (X) a diverse frequenze dai 5Hz, espressione delle impedenze totali del sistema toraco-polmonare, ai 20Hz, espressione delle impedenze più prossimali e quindi delle vie aeree centrali. In letteratura pochi studi hanno comparato i parametri di funzionalità respiratoria mediante FOT con spirometria e Lung Clearance Index, non vi sono abbastanza studi clinici in pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC). Lo scopo di questo studio pertanto riguarda il monitoraggio della funzionalità respiratoria mediante la valutazione delle vie aeree mediante FOT a varie frequenze in pazienti con FC.

METODI:

Si tratta di uno studio osservazionale c/o il nostro Centro di Fibrosi Cistica di Catania da Agosto 2023 ad Agosto 2024, di pazienti affetti da Fibrosi Cistica, in condizioni stabili in assenza di riacutizzazioni da almeno 3 mesi, alcuni in corso di triplice terapia con modulatori CFTR, specificatamente Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA). Lo scopo di questo studio è di valutare la funzionalità respiratoria mediante FOT parallelamente ai convenzionali metodi già in uso. In tutti i pazienti è stata eseguita la misurazione dei FOT a cadenza semestrale e annuale con X e R a frequenze variabili pari a 5, 11 e 19 HZ.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Sono stati studiati 30 pazienti con Fibrosi Cistica (18 femmine/12 maschi), età media 23,29, di cui 17 già in terapia con ELX/TEZ/IVA da oltre 6 mesi.

Nel gruppo dei pazienti in trattamento con ELX/TEZ/IVA i FOT alla prima valutazione hanno mostrato i seguenti valori:

- R a 5 e 11 Hz è risultata patologica nel 47% dei pazienti con valori medi di Z score rispettivamente 1,02 e 0,78.

- R a 19 Hz è risultata patologica nel 29,5% dei pazienti, Z score pari a 0,42.

- X a 5 HZ è risultata patologica nel 35% dei pazienti e a 11Hz nel 47% dei pazienti con valori medi di Z score rispettivamente -1,31 e -1,171

La valutazione annuale ha evidenziato:

- R a 5 Hz ridotta nel 35% dei pazienti, Z score 0,73

- R 11 Hz migliorata nel 41% dei pazienti, Z score 0,51

- R 19 Hz ridotta nel 22% dei pazienti, con Z score pari a 0,23.

- X a 5 e 11 HZ in netto miglioramento in tutti i pazienti con Z score rispettivamente -0,9 e -0,87.

Nel gruppo dei pazienti non in trattamento con triplice terapia la valutazione iniziale ha già evidenziato valori di R a 5 e 11 HZ e di X a 5 HZ patologici nell'85% dei pazienti e di X ad 11 Hz nel 77, dimostrando che in corso di terapia con ELX/TEZ/IVA già da alcuni mesi, i valori di valutazione

iniziali sono notevolmente più bassi rispetto al gruppo non in trattamento, per criteri non eleggibili in atto. Pertanto, lo studio dei FOT si è dimostrato un utile strumento di valutazione della funzionalità respiratoria aggiuntivo al pari dei precedenti strumenti di valutazione già in corso in pazienti con FC. Le successive valutazioni future potrebbero indicare un eventuale ruolo predittivo dei valori di FOT per la valutazione delle vie aeree distali parallelamente alla variazione dei valori spirometrici e di LCI.

TRANSIZIONE IN FIBROSI CISTICA: UN MODELLO IN UNA SFIDA ANCORA APERTA

Russo Krauss A.*^[1], Borchi B.^[2], Mencarini J.^[2], Cavallo A.^[2], Mannini C.^[3], Campolmi I.^[2], Baldini F.^[4], Guarducci S.^[4], Donati M.^[1], Defraia C.^[1], Nesi L.^[1], Sparacio S.^[1], Vivarelli L.^[1], Avarello A.^[2], Neri A.S.^[5], Galici V.^[5], Terlizzi V.^[5], Roselli E.^[6], Pierattini V.^[6], Fusco I.^[5], Biagi L.^[5], Longone M.^[5], Di Minno A.^[5], Teodori C.^[7], Innocenti D.^[8], Masi E.^[8], Ferrari B.^[8], Castellani C.^[8], Masolini M.^[8], Degl'Innocenti C.^[8], Francalanci M.^[5], Lavorini F.^[3], Taccetti G.^[5], Bartoloni A.^[9], Bresci S.^[2]

^[1]Dipartimento delle Professioni Tecnico Sanitarie e della Riabilitazione AOU Careggi ~ Firenze ~ Italy, ^[2]SOD Malattie Infettive e Tropicali AOU Careggi ~ Firenze ~ Italy, ^[3]SOD Pneumologia e Fisiopatologia Toraco-Polmonare AOU Careggi ~ Firenze ~ Italy, ^[4]Dipartimento delle Professioni Infermieristiche e Ostetriche AOU Careggi ~ Firenze ~ Italy, ^[5]Centro Regionale Toscano per la Fibrosi Cistica AOU Meyer IRCCS ~ Firenze ~ Italy, ^[6]UP Dietetica professionale, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS ~ Firenze ~ Italy, ^[7]Servizio di Psicologia Ospedaliera Pediatrica AOU Meyer IRCCS ~ Firenze ~ Italy, ^[8]Unità Professionale di Riabilitazione AOU Meyer IRCCS ~ Firenze ~ Italy, ^[9]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi di Firenze ~ Firenze ~ Italy

INTRODUZIONE:

Grazie al miglioramento nella diagnosi e ai progressi nei trattamenti, il numero di pazienti adulti con Fibrosi Cistica (FC) è molto aumentato ed è tuttora in crescita, con conseguenti manifestazioni, complicanze e necessità differenti da quelle dell'età pediatrica; da qui la necessità di incrementare i servizi dedicati alla cura del paziente adulto.

Il passaggio all'età adulta dei pazienti con malattie croniche pone sempre molte sfide correlate alla necessità di individuare personale sanitario idoneo alla presa in carico di un paziente non sempre autonomo nella gestione della sua patologia, così da evitare la perdita al follow-up e l'aumento di complicanze.

Obiettivo della transizione dei pazienti adulti con FC dall'AOUM all'AOU-Careggi (AOUC) è quello di implementare un percorso di cura presso AOUC con un approccio multidisciplinare per i pazienti adulti in carico al centro pediatrico di Firenze, secondo determinati criteri.

METODI:

I pazienti con FC in carico all'AOU-Meyer (AOUM) al 2022 erano 400 di cui 250 adulti: 30 con trapianto d'organo; 120 già noti al team dell'adulto; 100 non ancora noti.

Priorità di transizione:

- pazienti con trapianto d'organo/i e valore FEV1 \leq 50%
- pazienti con mutazioni non modulabili
- pazienti noti al team dell'adulto
- pazienti non ancora noti al team dell'adulto

Criteri di inclusione nel "protocollo standard":

- età \geq 18 anni
- adeguato sviluppo cognitivo/emotivo
- adeguate capacità relazionali/comportamentali
- adeguato grado di autonomia

La continuità nel processo di transizione è garantita da: standardizzazione delle cure mediante lo sviluppo di procedure condivise e basate sulle Linee Guida, collaborazione e condivisione continuativa tra l'equipe pediatrica e quella dell'adulto; sviluppo progressivo dell'indipendenza; visite congiunte; presenza di una figura di riferimento per ciascuna delle due equipe.

Gli indicatori di monitoraggio utilizzati sono: la soddisfazione complessiva dei pazienti e la percentuale dei pazienti adulti in carico all' AOUC che abbia effettuato controlli trimestrali sul totale di quelli in carico da oltre tre mesi (lo standard atteso per questo indicatore è un valore superiore al 90%). Il questionario di gradimento ha indagato, tra i vari item, l'attivazione del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE), fungendo da spunto per la divulgazione di tale informazione e la disponibilità all'assistenza nella sua attivazione e nel suo utilizzo tramite "app".

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Dal 16 agosto 2023 (data di avvio dell'attività per pazienti adulti presso AOUC) al 30 agosto 2024 gli accessi totali sono stati 569; è stata effettuata almeno una visita in 135 adulti su 250 afferenti al centro pediatrico, di cui 31 con trapianto. I pazienti che, nell'arco di questi 12 mesi, hanno effettuato regolarmente i controlli a cadenza trimestrale sono il 93% (116/125).

Il 72% dei pazienti si ritiene "pienamente soddisfatto" dell'avvenuta transizione, grazie alla possibilità di affrontare e discutere problematiche legate all'età adulta, ma anche grazie alla continuità creata con l'ospedale pediatrico.

Il percorso di transizione condiviso, oltre agli aspetti clinici, pone attenzione ai "bisogni" globali del paziente, permettendo la realizzazione di una personalizzazione delle cure dove l'assistito diventa parte integrante del team con l'obiettivo di migliorare la qualità di cura e di vita.

CAMPI SCUOLA PER RAGAZZI CON FIBROSI CISTICA: TABÙ O REALE PROSPETTIVA?

Ciprandi R.*^[1], Del Monte M.^[2], Cresta F.^[1], Pescini R.^[1], Proietti Gaffi G.^[2], Bassi M.^[1], Minuto N.^[1], Maghnie M.^[1], Castellani C.^[1], Casciaro R.^[1]

^[1]IRCCS Gaslini ~ Genova ~ Italy, ^[2]3. DINO GMI (Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili), Università di Genova ~ Genova ~ Italy

INTRODUZIONE:

L'organizzazione di campi estivi per ragazzi con Fibrosi Cistica (FC), realizzata in passato, ha dimostrato di essere non più percorribile per il rischio di infezione crociata da germi multiresistenti, in particolare per la Burkholderia cepacia, notoriamente correlato a rapido declino della funzionalità polmonare e prognosi peggiore in persone con FC. La partecipazione ad attività di gruppo si era dimostrata altresì positiva dal punto di vista nutrizionale, funzionale e psicologico, impattando sulla percezione soggettiva dello stato di salute.

METODI:

Pur mantenendo l'obiettivo di rispettare il rigoroso isolamento tra i pazienti, il Centro FC Ligure ha avviato una collaborazione con il Centro Regionale di Diabetologia che organizza da anni campi estivi (con anche la presenza di personale sanitario) dedicati a ragazzi con Diabete Mellito tipo 1 (DM1), consentendo la partecipazione da circa 2 anni, anche ad un solo soggetto con FC e diabete correlato (CFRD) per campo programmato. I campi si dividono in due tipologie, scuola di vela e campo equitazione con due fasce d'età, rispettivamente 6-10 e 11-16 aa. L'obiettivo dei campi è favorire l'accettazione della propria patologia, affrontando lo stigma legato alle terapie attraverso la condivisione. È stata valutata la qualità di vita dei ragazzi tramite il questionario Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised (CFQ-R) prima e dopo la partecipazione al campo.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

L'analisi dei punteggi del CFQ-R, comparando le risposte ottenute prima del campo (V0) e dopo 3-6 mesi (V1), ha evidenziato un incremento in alcuni domini. In particolare, è stato riportato un miglioramento nelle seguenti aree: sfera emotiva (V0: media 82; V1: media 92.2); sfera sociale (V0: media 51.5; V1: media 66); immagine corporea (V0: media 82.2; V1: media 95.6); sfera nutrizionale (V0: media 71.1; V1: media 84.5); carico terapeutico percepito (V0: media 40; V1: media 53.3). In seguito a tale esperienza, è stato rilevato un impatto positivo significativo, che ha portato i ragazzi a percepirsi meno soli di fronte alla malattia. La condivisione in gruppo al momento delle terapie ha permesso di sperimentare, una percezione di minore fatica rispetto all'impegno richiesto relativamente alla gestione della FC e del CFRD. Il distacco dalla famiglia, sostituito dalla possibilità di supporto, da parte dei pari e degli operatori presenti, ha inoltre consentito di poter sperimentare sé stessi in una modalità ed un contesto inediti, impattando positivamente sulla sfera psichica. Significativi gli incrementi osservati nei punteggi delle aree indagate. La partecipazione a campi estivi dedicati a ragazzi con FC non è ovviamente possibile, ma la condivisione della patologia cronica rappresenta un punto di forza dell'iniziativa, portando ad un miglioramento nella percezione soggettiva di malattia e nella responsabilizzazione dei pazienti.

Riteniamo auspicabile che questa esperienza possa essere replicata ed estesa, adottandola come potenziale modello integrativo di cure.

Blau H, Mussaffi-Georgy H, Fink G, et al. Effects of an intensive 4-week summer camp on cystic fibrosis. Chest. 2002;Apr 121(4):1117-1122.

Pegues DA, Carson LA, Tablan OC, et al. Acquisition of Pseudomonas cepacia at summer camps

for patients with cystic fibrosis. Summer camp study group. *J Pediatr.* 1994 May;124(5 Pt 1):694-702.

Kaplan TA, McKey RM Jr, Toraya N, Moccia G. Impact of CF summer camp. *Clin Pediatr (Phila).* 1992 Mar;31(3):161-7

SFIDE CLINICHE NELLA GESTIONE DELLA GRAVIDANZA NELLE PAZIENTI CON FC

Burgio A.M.*^[1], D'Alessandro S.^[2], Orlando M.A.^[1], Termini L.^[1], Ferlisi A.^[1], D'Arpa A.^[1], Barberi C.^[2], Schillizzi M.^[2], Bertolino M.^[1], La Fata S.^[3], Barrale S.^[1], Alio W.^[4], D'Amico M.^[5], Ficili F.^[1], Corsello G.^[2]

^[1]U.O. Il Pediatria ad indirizzo Pneumologico ed Allergologico, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina" – ARNAS Civico di Palermo ~ Palermo ~ Italy, ^[2]Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo ~ Palermo ~ Italy, ^[3]Presidio Ospedaliero G. Di Cristina ~ Palermo ~ Italy, ^[4]U.O.C. Ostetricia e Ginecologia, ARNAS Civico di Palermo ~ Palermo ~ Italy, ^[5]U.O.C. Radiologia Interventistica, ARNAS Civico di Palermo ~ Palermo ~ Italy

INTRODUZIONE:

I farmaci modulatori della proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) hanno aumentato la sopravvivenza mediana dei pazienti con Fibrosi Cistica (FC), consentendo alle donne affette di considerare la possibilità di una gravidanza.

Aspetti materni che influenzano l'esito della gravidanza includono: funzionalità polmonare e cardiaca, controllo del diabete correlato alla fibrosi cistica (CFRD), sufficienza pancreatica. Una malattia moderata/grave pregravidica (FEV1 \leq 60 % del predetto e/o un indice di massa corporea (BMI) \leq 21 kg/m²) è associata a maggiore rischio di nascita pretermine e basso peso. I modulatori altamente efficaci hanno mitigato il peggioramento della funzionalità respiratoria previsto in gravidanza (riduzione del FEV1 ~2%).

È prioritario migliorare lo stato nutrizionale preconcezionale con l'obiettivo ideale di un BMI \geq 22 kg/m². In caso di CFRD, è auspicabile un adeguato controllo glicemico con target pregravidico di HbA1c <6,5% e <6,0% durante la gravidanza.

È necessario che i neonati esposti ad ivacaftor in utero o durante l'allattamento al seno eseguano screening oftalmologico e test di funzionalità epatica.

METODI:

Maria, 40 anni affetta da FC (genotipo F508del omozigote), in follow-up presso il nostro Centro ha acconsentito al proseguimento del trattamento con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor durante la gravidanza.

La paziente con malattia moderata-grave (FEV1 44%, BMI 16.3 kg/m²), durante la gravidanza ha presentato una riduzione del FEV1 di circa l'1%. Maria è affetta anche da CFRD in trattamento con terapia insulinica, in gravidanza ha presentato Hb1Ac 5,7% (valore pre-gravidico di 7,2%).

Alla 12^a settimana di gestazione ha presentato due episodi di emottisi massiva per cui è stata eseguita terapia con acido tranexamico, trasfusione di emazie concentrate per anemizzazione e avviata terapia antibiotica. Per il verificarsi di un ulteriore episodio di emottisi moderata (160cc), in considerazione dell'elevato rischio per la vita della paziente e in accordo con quest'ultima, è stato eseguito studio angiografico delle arterie bronchiali mediante TC a milliamperaggio e chilovoltaggio ridotti e utilizzando camice piombato di protezione per l'addome. Alla luce del referto che mostrava "ectasia delle arterie bronchiali" e nell'ipotesi di sanguinamento dal polmone di sinistra, si procedeva a embolizzazione del ramo sinistro e dell'altra arteria bronchiale comune. Non si sono verificate complicanze post-operatorie.

La gravidanza è esitata in taglio cesareo programmato a 36+6 settimane di gestazione. Il peso alla nascita del neonato era di 3915g (100°C) e lunghezza di 51cm (97°C), meconio emesso entro le 24 ore di vita. Lo screening metabolico allargato ha dato esito negativo. L'allattamento al seno non è stato prolungato per volontà materna. Il neonato in atto non ha presentato eventi avversi legati all'uso dei farmaci modulatori. Contiamo di eseguire il test del sudore e la visita oculistica ai tre mesi di vita.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Il caso presentato è un esempio concreto delle complesse problematiche che potrebbero presentarsi nella gestione di una paziente affetta da FC in gravidanza.

Per i dati limitati in merito, si sottolinea l'importanza di studi prospettici per approfondire la comprensione degli effetti dei farmaci modulatori della proteina CFTR sulla gravidanza sia in termini di salute materna che di sviluppo fetale.

IL FOLLOW UP CHE TI SALVA

D'Arpa A.^[1], Schillizzi M.^[2], Orlando M.A.^[1], Termini L.*^[1], Burgio A.M.D.^[1], D'Alessandro S.^[2], Barberi C.^[2], Bonaccorso M.R.^[1], Lo Piparo C.^[1], Cintorino D.^[3], Caruso A.M.^[4], Panzuto F.^[5], Vallone M.G.^[6], Ficili F.^[1], Corsello G.^[2]

^[1]U.O. Il Pediatria ad indirizzo Pneumologico ed Allergologico, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina" – ARNAS Civico di Palermo ~ Palermo ~ Italy, ^[2]Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo ~ Palermo ~ Italy, ^[3]Dipartimento di Pediatria, Unità di Chirurgia e dei Trapianti Pediatrici, IRCCS – ISMETT, UPMC di Palermo ~ Palermo ~ Italy, ^[4]U.O. Chirurgia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina" – ARNAS Civico di Palermo ~ Palermo ~ Italy, ^[5]U.O.C. Radiologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina" – ARNAS Civico di Palermo ~ Palermo ~ Italy, ^[6]U.O.C. Radiologia Interventistica, ARNAS Civico di Palermo ~ Palermo ~ Italy

INTRODUZIONE:

Il coinvolgimento pancreatico è comune nei soggetti FC, con compromissione sia della funzionalità esocrina che endocrina. L'85-90% dei pazienti FC con mutazioni funzionalmente gravi evolve in insufficienza pancreatica fin dai primi mesi di vita. Il restante 10-20% presenta conservata funzionalità pancreatica che, tuttavia, negli anni può essere compromessa. Pertanto, si effettua un periodico dosaggio di amilasi e lipasi e chimotripsina fecale in aggiunta all'esecuzione di ecografie addome previste per tutti i pazienti FC. La pancreatite acuta è comune nei soggetti FC a pancreas sufficiente, più rara in presenza di insufficienza pancreatica. Una complicanza locale tardiva è la pseudocisti, raccolta di liquido pancreatico delimitata da parete neoformata. Questa può presentarsi anche in corso di pancreatite cronica o a seguito di grave trauma addominale; può essere asintomatica o causare dolore addominale intenso. Le complicanze acute includono emorragia, sovrainfezione e rottura in cavità peritoneale o in visceri contigui. In diagnosi differenziale rientrano neoplasie pancreatiche, cisti non neoplastiche e quadri di cistosi pancreatica.

METODI:

A., 8 anni, è affetto da FC (F508del/712-1G>T) a pancreas insufficiente dall'età di 7 mesi. A settembre 2022 un'eco addome di controllo evidenziava una formazione a livello dell'VIII segmento epatico. Sia l'ecografia che la successiva RM non mostravano alterazioni di milza e pancreas e depongono per angioma epatico con indicazione al follow-up. Il successivo controllo ecografico mostrava la presenza di un'altra formazione ovalare settata di 9x9 cm in contiguità con milza e pancreas. In anamnesi non dolore addominale rilevante, pregresse pancreatiti o traumi maggiori recenti; riferito soltanto un lieve trauma da implosione di un gonfiabile a seguito del quale A. non aveva lamentato disturbi. L'approfondimento RM confermava la presenza della formazione cistica in assenza di gettoni solidi interni. Inizialmente le caratteristiche e la rapida crescita ponevano il sospetto di pseudo cisti pancreatica. Dopo valutazione multidisciplinare veniva eseguito drenaggio percutaneo eco-guidato con prelievo di liquido cerebro idico mucoso. Lo studio dei markers tumorali aveva evidenziato aumento del CA19.9 per cui, nel sospetto di teratoma/neoplasia cistica del pancreas, veniva consigliata la definizione istologica. La successiva asportazione chirurgica con studio cito-istologico ha posto diagnosi finale di cisti emorragica di verosimile natura post-traumatica.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Nel caso di A. tra le ipotesi diagnostiche vi erano una neoplasia cistica del pancreas e una pseudocisti da pregressa pancreatite, quest'ultima poco probabile data l'insufficienza pancreatica e l'assenza di dolore addominale. L'origine traumatica era stata inizialmente esclusa data l'anamnesi negativa per traumi maggiori. È sempre più frequente il riscontro occasionale di lesioni cistiche del

pancreas in pazienti FC asintomatici. Con l'aumento dell'aspettativa di vita le complicanze extrapolmonari della FC, tra cui neoplasie epatiche e pancreatiche, rappresentano una causa crescente di morbilità. È quindi fondamentale uno stretto follow-up per individuare precocemente tali problematiche. Nel caso presentato, il monitoraggio strumentale periodico cui i pazienti FC sono sottoposti, ha permesso di identificare una lesione addominale post-traumatica con tempestiva presa in carico e trattamento, evitando così lo sviluppo di complicanze potenzialmente fatali.

Genetica in fibrosi cistica 4

Genetica in fibrosi cistica

UN CASO DI DISOMIA UNIPARENTALE NELLA FIBROSI CISTICA

Comegna M.*^[3], Di Domenico C.^[1], Ordichelli M.^[1], D'Andrea B.^[1], Pezone L.^[1], Piscopo C.^[2], Castaldo G.^[3]

^[1]CEINGE Biotechnologie Avanzate Franco Salvatore scarl ~ Napoli ~ Italy, ^[2]U.O.C. Genetica Medica e di Laboratorio, Azienda ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Antonio Cardarelli ~ Napoli ~ Italy, ^[3]Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotechnologie Mediche, Università Federico II; CEINGE Biotechnologie Avanzate Franco Salvatore scarl. ~ Napoli ~ Italy

INTRODUZIONE:

La disomia uniparentale (UPD) è una condizione rara in cui entrambe le regioni cromosomiche omologhe o i segmenti vengono ereditati da un unico genitore. La UPD comporta due tipi principali di rischio di sviluppo: l'ereditarietà di un tratto recessivo o l'insorgenza di un disturbo dell'imprinting. La Fibrosi Cistica (FC) è causata da mutazioni a carico del gene CFTR presente sul cromosoma 7, sul quale sono, inoltre, presenti importanti geni coinvolti nell'imprinting (GRB10; MEST) che controllano la crescita.

METODI:

Sul DNA estratto da sangue periferico della paziente, mediante l'impiego di specifiche coppie di primer sono state amplificate le regioni comprendenti i 27 esoni e le regioni introniche fiancheggianti del gene CFTR e sottoposte a sequenziamento automatico con metodo di Sanger. L'analisi dei dati è stata effettuata mediante software CodonCode Aligner.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Una bambina di 4 anni è giunta alla nostra attenzione all'età di circa 3 mesi per il suo peso alla nascita di 2,22 Kg, SGA (piccola per età gestazionale), deficit di crescita, presenza di muchi ed intervento chirurgico per ileo da meconio.

L'analisi genetica ha evidenziato la presenza in eterozigosi delle varianti c.358G>A p.Ala120Thr e c.2991G>C p.Leu997Phe nel gene CFTR. Inizialmente, lo studio di segregazione sui genitori ha dimostrato che entrambe le varianti sono di origine materna, pertanto, tali varianti segregherebbero sullo stesso allele materno risultando madre e figlia portatrici non affette di FC. Inoltre, è stata esclusa anche la possibilità di non paternità. Successivamente, l'analisi genetica è stata estesa anche ai due fratelli maggiori del probando, in quanto il primogenito aveva presentato difficoltà respiratorie alla nascita e la secondogenita ileo da meconio. L'analisi molecolare ha evidenziato la presenza, in eterozigosi, della variante c.2991G>C, p.Leu997Phe nel primogenito e della variante c.358G>A, p.Ala120Thr nella secondogenita. Tale risultato favorisce l'ipotesi secondo cui le varianti non siano presenti nella madre in cis ma in trans e che al momento del concepimento della paziente in esame si sia verificato un evento di UPD, che avrebbe annullato il contributo embrionale paterno per quanto riguarda il cromosoma 7, su cui è collocato il gene CFTR. Pertanto, sia nella madre che nel probando emerge una condizione di fibrosi cistica nella sua forma atipica supportata nel probando anche dalla sua condizione clinica. Inoltre, al suddetto probando, è stata diagnosticata la sindrome di Silver Russel (SRS); tale sindrome nel 10% dei casi è, infatti, dovuta a UPD materna del cromosoma 7 che comporta un alterato funzionamento dei geni sottoposti ad imprinting, presenti su di esso.

CONCLUSIONI

Ad oggi, in letteratura sono stati descritti pochi casi di UPD in cui è coinvolta un'unica variante del

gene CFTR. Nel nostro caso, invece, il probando eredita ben due varianti secondo un ipotetico meccanismo genetico di UPD.

Inoltre, il caso presentato mette in evidenza che la SRS è accompagnato da gravi difficoltà di alimentazione, scarso appetito, reflusso gastroesofageo e ritardo della crescita. Questa constatazione è di fondamentale importanza in CF, dove uno scarso peso o un indice di massa corporea basso è associato ad un più rapido deterioramento della funzione polmonare ed aumento della mortalità (1). Pertanto, il raggiungimento ed il mantenimento di uno stato nutrizionale ottimale è uno dei pilastri del trattamento della FC.

1. Stallings, V. A., et al., 2008.

L'IMPORTANZA DELL'APPROFONDIMENTO MOLECOLARE NEL PROTOCOLLO DI SCREENING NEONATALE DI FIBROSI CISTICA IN CAMPANIA

Farina F.*^[1], Comegna M.^[2], Scorza M.^[1], Esposito G.^[1], Verrillo D.F.^[1], Castaldo G.^[2]

^[1]CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore scarl ~ Napoli ~ Italy, ^[2]CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore scarl / Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università Federico II; ~ Napoli ~ Italy

INTRODUZIONE:

*these authors contributed equally

La Fibrosi Cistica (FC) è una malattia genetica complessa in cui severità e sintomatologia possono variare molto da persona a persona, anche in base al tipo di mutazioni del gene CFTR, influenzandone l'andamento e l'evoluzione. Per questo motivo la FC rientra nel programma di Screening neonatale obbligatorio, che consente di diagnosticare precocemente la malattia sia nella sua forma classica che in una percentuale di CFTR-Related Disorder (CFTR-RD). Questo favorisce, già dai primi mesi di vita, terapie tempestive ed un andamento clinico migliore della malattia. I neonati con diagnosi incerta allo screening sono denominati Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID). In tale condizione sono presenti due varianti nel gene CFTR di cui almeno una con conseguenze cliniche variabili e test del sudore (ST) borderline o negativo. In Campania, il protocollo di screening neonatale della Fibrosi Cistica, eseguito presso il Ceinge Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, prevede il doppio dosaggio del tripsinogeno immunoreattivo (IRT), seguito dall'analisi molecolare. Qualora vengano riscontrate una o più mutazioni, viene eseguita un'analisi genetica di sequenziamento, su prelievo di sangue periferico, e le mutazioni vengono poi ricercate nei genitori per stabilire lo stato di eterozigotità del neonato.

METODI:

Il dosaggio del tripsinogeno immunoreattivo (IRT) viene eseguito su spot di Guthrie, tra la 2a e la 4a giornata di vita. In caso di IRT positivo (cut-off > 48 ng/mL), si esegue un secondo dosaggio tra la 20a e la 30a giornata e, in caso di seconda positività (cut-off > 37 ng/mL), si effettua l'analisi molecolare di 1° livello, mediante Reverse Dot Blot, che consente di individuare le 88 mutazioni più frequenti del gene CFTR con una detection rate del 92% circa. Se all'analisi di 1° livello vengono rilevate una o più mutazioni, su un nuovo campione di sangue periferico, del neonato e dei genitori, viene eseguito l'approfondimento diagnostico, attraverso il sequenziamento Sanger, dell'intero gene CFTR, raggiungendo una detection rate del 94%.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Dal 2021 ad oggi, in Campania, circa 700 neonati risultati positivi al dosaggio del tripsinogeno, sono stati sottoposti ad analisi molecolare di 1° livello mediante Reverse Dot-Blot.

Dalle analisi, circa l'85% è risultato sano (WT) mentre il restante 15% è risultato portatore. Sui neonati portatori è stato eseguito, quindi, l'approfondimento molecolare mediante sequenziamento Sanger dell'intero gene CFTR, al fine di rilevare la presenza di un'eventuale seconda mutazione. Nel 25% circa dei casi, infatti, dopo il sequenziamento, è stata riscontrata una seconda mutazione che ha consentito la riformulazione della diagnosi del neonato, classificandolo come affetto o come CFSPID.

Considerato, quindi, che la FC è caratterizzata da una significativa variabilità sia in termini di esordio che di manifestazioni cliniche, l'approfondimento molecolare di 2° livello consente di individuare precocemente i nuovi casi di FC che possono così essere fin da subito presi in carico dai centri di riferimento per avviare il programma di cure e follow-up.

Inoltre, tale protocollo di screening dà la possibilità ai genitori dei neonati affetti e/o portatori, di

ricercare le mutazioni trovate nei figli, identificando nella coppia il portatore sano di Fibrosi Cistica; ciò è utile non solo a livello personale, ma anche a livello familiare nell'aspettativa di future gravidanze.

CFTR COMPLEX ALLELES: A LITERATURE REVIEW

Blaconà G.*^[2], Bruno S.M.^[2], Pierandrei S.^[2], Eramo A.^[1], Ferraguti G.^[2], Lucarelli M.^[3]

^[1]Dept. of Oncology and Molecular Medicine, Istituto Superiore di Sanità ~ Rome ~ Italy, ^[2]Dept. of Experimental Medicine, Sapienza University of Rome ~ Rome ~ Italy, ^[3]Dept. of Experimental Medicine, Sapienza University of Rome; Istituto Pasteur Italia - Fondazione Cenci Bolognetti, Sapienza University of Rome ~ Rome ~ Italy

INTRODUZIONE:

Cystic Fibrosis (CF) is characterized by a wide variability of clinical manifestation because of the large number of different pathogenic variants affecting the CFTR gene as well as several other factors, such as complex alleles (with two or more variants in cis on a single allele). A suitable knowledge of the relationship between genotype and phenotype in CF is based on a better understanding of the basic mechanisms, from the mutated genotype to residual functional protein and, finally, to the clinical phenotype. In turn, this knowledge will improve diagnostic, prognostic and therapeutic strategies. In particular, the occurrence of complex alleles could explain part of the clinical variability found in CF, since sequence variations in cis on the same allele often affect transcript levels and/or the residual functionality of the CFTR protein, as well as the effectiveness of CFTR modulators. The presence of unidentified complex allele in a group of patients with the same apparent genotype but different clinical manifestations could explain the different severity of conditions and/or response to modulatory treatments.

METODI:

In order to collect the currently available information on CFTR complex alleles, a thorough bibliographic search has been conducted. Overall, over 180 papers were evaluated and all the information were collected in a catalog including the list and characteristics of CFTR complex alleles currently known.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

More than one hundred complex alleles were listed. For each complex allele the bibliographic sources, the occurrence in CF or CFTR-RD patients and, whenever possible, the differential effect at clinical and cellular level (compared to the effect of single variations) as well as any confirmatory studies were reported. Particular attention has been paid to the influence of complex alleles on the modulatory therapy.

The mechanism of action and the pathogenic role has been clarified only for a small part of the CFTR complex alleles already known. Functional studies are mandatory to understand the role of the identified complex alleles in the different clinical manifestations of the disease, as well as to distinguish the contribution of single variants. The knowledge of their pathogenic effect and mechanism may improve the diagnosis and prognosis of the disease and is expected to be crucial both to define the individual outcome and to guide the choice for the most suitable modulatory therapeutic approach for each patient.

NUOVE FRONTIERE DI DIAGNOSI PRENATALE IN FIBROSI CISTICA: LA CELOCENTESI

Termini L.^[1], Barberi C.^[2], D'Arpa A.^[1], Orlando M.A.^[1], Burgio M.^[1], D'Alessandro S.^[2], Schillizzi M.^[2], Calamia M.A.^[1], Giambona A.^[3], Vinciguerra M.^[3], Leto F.^[3], D'Alcamo E.^[3], Ficili F.^[1], Corsello G.^[2]

^[1]U.O. Il Pediatria ad indirizzo Pneumologico ed Allergologico, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina" – ARNAS Civico di Palermo ~ Palermo ~ Italy, ^[2]Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo ~ Palermo ~ Italy, ^[3]U.O.S.D. Diagnostica Molecolare Malattie Rare Ematologiche, Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello" di Palermo ~ Palermo ~ Italy

INTRODUZIONE:

La celocentesi rappresenta una procedura innovativa per la diagnosi prenatale di emoglobinopatie e malattie

geneticamente trasmissibili, tra cui la fibrosi cistica (FC), rivolta a coppie a rischio. Questa tecnica si distingue per essere la più precoce, poiché effettuabile tra la 7a e la 9a settimana di gestazione (WG).

Attualmente le altre procedure di diagnosi prenatale disponibili sono la villocentesi e la amniocentesi; la

prima si effettua tra la 10a e la 13a WG e prevede il prelievo di villi coriali, la seconda si effettua tra la 15a e

la 18a tramite prelievo di liquido amniotico.

La procedura consiste nel prelievo, sotto controllo ecografico per via transvaginale, di circa 1 ml di liquido

celomatico in cui sono contenute anche cellule di origine fetale che vengono isolate e da cui viene estratto il

DNA fetale su cui effettuare la diagnosi.

METODI:

In collaborazione con l'U.O.S.D. di "Diagnostica Molecolare Malattie Rare Ematologiche" dell'Azienda

Ospedaliera "Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello" di Palermo è stato condotto uno studio per valutare

l'accuratezza diagnostica della celocentesi in coppie a rischio di FC.

Sono state incluse cinque coppie a rischio di FC, di cui una con rischio anche di β -talassemia. Le celocentesi

sono state effettuate tra le 8+2 e le 9+3 WG. Le cellule fetali sono state isolate tramite micromanipolatore per

evitare la contaminazione del DNA materno e successivamente sono state amplificate e sequenziate regioni

target del DNA fetale contenenti varianti patogenetiche parentali dei geni CFTR e HBB.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Quattro feti su cinque sono risultati affetti da FC e le gravidanze sono state interrotte dopo esecuzione di

consulenza genetica. In tre casi i risultati sono stati confermati tramite analisi del tessuto placentare.

Un feto

è risultato portatore sano di FC; i genitori hanno rifiutato l'esecuzione di ulteriori procedure invasive per cui

la gravidanza risulta attualmente in corso senza complicazioni.

La celocentesi offre una diagnosi prenatale precoce per malattie genetiche monogeniche tra cui la FC, rappresentando un'alternativa valida alla villocentesi e all'amniocentesi. Consente una diagnosi almeno quattro settimane prima rispetto alle altre procedure permettendo, in caso di feto affetto, un'interruzione volontaria di gravidanza (IVG) entro la 12a settimana di gestazione, in considerazione delle gravi implicazioni della malattia e della probabilità di trasmissione (25%) quando entrambi i genitori sono portatori. La IVG precoce risulterebbe una procedura meno traumatica dell'aborto terapeutico praticato dopo tale epoca, permettendo inoltre di ridurre il carico emotivo della coppia dietro tale scelta.

CFTR VARIANTS IN EASTERN SICILY POPULATION: CURRENT AND FUTURE INSIGHTS FOR A BEST GENETIC SCREENING STRATEGY

Papa C.^[1], Cardone S.^[2], Micciche" L.^[2], Simone S.^[2], Lucanto M.C.*^[3], Cristadoro S.^[3], Lombardo M.^[3], Costa S.^[3], Rotolo N.^[4], Parisi G.^[4], Ragusa A.^[2]

^[1]Laboratorio Genetica Molecolare, AOU Policlinico "S. Marco-G. Rodolico" Catania. ²Laboratorio Genetica Molecolare, Oasi Research Institute-IRCCS,94018 Troina, Italy ~ CATANI; TROINA (EN) ~ Italy, ^[2]Laboratorio Genetica Molecolare, AOU Policlinico "S. Marco-G. Rodolico" Catania ~ Catania ~ Italy, ^[3]UOSD Gastroenterologia pediatrica e fibrosi cistica, ME ~ MESSINA ~ Italy, ^[4]UO Broncopneumologia Allergologia e Fibrosi Cistica ~ Catania ~ Italy

INTRODUZIONE:

Introduction

Cystic Fibrosis is most prevalent monogenic autosomal recessive disease in Caucasian population due by the abnormal transport of ions and fluid across epithelial cell membranes.

Geographic distribution in the world respects a north/South decreasing frequency beyond that a fair variability of CFTR variants.

So far more than 2000 variants have been described of which only 352 have been verified to be pathogenic.

CFTR Variants interfere with CFTR protein production by compromising the normal route of protein synthesis, folding, trafficking, activation or membrane stability. Combinations of these abnormalities it is possible.

Because of a degree of CFTR functionality, from zero to quasi normal protein expression, levels of CFTR are associated with a range of clinical manifestations going from classical cystic fibrosis (CF) to a group of mild clinical conditions called CFTR-related disorders (CFTR-RDs).

According to the CFTR2 database, CFTR variants classification is based on their degree of pathogenicity and divided into 4 different classes: CF causing, variants of Varying Clinical Consequence (VVCC), non-CF causing, Variants of Unknown Significance (VUS).

Scope of this work was to better define the true frequency of cystic fibrosis and kind of CFTR variants in East Sicily, to improve CFTR screening strategy in normal population as well as patients affected by classical CF, CFTR-related disorders, CRMS/CFSPID inconclusive diagnosis.

METODI:

Material and Methods

CFTR variants of 1800 individuals including patients affected by Cystic fibrosis (n.39) and CFTR-related disorders (n.132), CRMS/CFSPID (n.317) besides individuals from normal population (n.590).

We articulated the work in three phases: screening for known and structural variants; discovery of novel loss-of-function variants; and investigation of remaining variants.

Variants were annotated by CFTR2, INSERM FR, CFTR NGS catalogue, gnomAD v2.1.1, Integrative GenomicsViewer (IGV2.16.2), CADD v1.7, SpliceAI-visual.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Results

All variants identified in the first two phases and coding region variants found in the third phase were interpreted and classified by ACMG criteria through ClinVar (NCBI), Varsome version 1, franklin2.genoox.

CF-causing variants was found in all CF patients and in heterozygosity with VVCC and VUS variants,

in (2/132) CFTR-RDs and (21/317) CRMS/CFSPID patients.

Full gene sequencing enabled delineation of structural variants (large insertions or deletions), of which one deletion and one duplication are novel.

Furthermore, our results shown that the frequency of cystic fibrosis carriers in Sicily is slightly higher (1/25) than the Italian population (1/30).

Conclusion

This work analyzing a large cohort of individuals from east -Sicily, from general population and the three major classes of CF disease, establishing that analysis of complete CFTR sequence improves sensitivity of variant detection and can identify pathogenetic variants missed by typical screening testing.

Infezioni e microbioma nella FC 5

Infezioni e microbioma nella FC

TERAPIA CON ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR IN PAZIENTI CON INFEZIONE DA ASPERGILLUS FUMIGATUS

Lanfranchi C.*^[1], Rizza C.^[1], Alicandro G.^[2], Russo M.C.^[1], Claut L.^[1], Nazzari E.^[1], Bulfamante A.M.C.^[1], Cariani L.^[3], Blasi F.^[4], Daccò V.^[1]

^[1]Cystic Fibrosis Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, 20122, Milan, Italy; ~ Milano ~ Italy,

^[2]Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, 20122, Milan, Italy ~ Milano ~ Italy,

^[3]Microbiology Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, 20122 Milan, Italy ~ Milano ~ Italy,

^[4]Respiratory Unit and Cystic Fibrosis Adult Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, 20122, Milan, Italy ~ Milano ~ Italy

INTRODUZIONE:

Prima dell'introduzione della terapia con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) nella pratica clinica, l'infezione da *Aspergillus fumigatus* (Af) era associata ad un'aumentata morbilità nei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC). Tuttavia, gli effetti della terapia con ETI sui marker immunologici di infezione da Af e sulla funzionalità respiratoria sono poco noti. Pertanto, in questo studio, abbiamo valutato le variazioni nei markers immunologici di infezione da Af e nelle misure di funzionalità respiratoria nei pazienti con FC in terapia con ETI.

METODI:

È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo includendo tutti i pazienti che hanno iniziato la terapia con ETI tra il 2021 e il 2022 presso il centro di FC di Milano. Sono stati identificati due gruppi di pazienti: un gruppo trattato con antifungini nei cinque anni precedenti l'inizio della terapia con ETI e un gruppo di controllo che ha iniziato ETI nello stesso periodo ma che non è stato mai trattato con antifungini. Nei pazienti trattati con antifungini, sono stati raccolti gli esami ematochimici comprensivi di IgE totali, IgE ed IgG specifiche anti-Af e conteggio degli eosinofili dai tre anni precedenti fino ai 12 mesi successivi all'inizio della terapia con ETI. Per stimare l'effetto di ETI sugli esiti dello studio abbiamo utilizzato delle equazione di stima generalizzata pesate considerando la probabilità condizionata di essere nel gruppo Af. I pesi sono stati ottenuti con la tecnica IPTW utilizzando le seguenti variabili: sesso, età, stato di omozigosi per F508del, colonizzazione da *P. aeruginosa* e il FEV1. Gli effetti del trattamento sugli indicatori immunologici sono stati valutati come riduzione percentuale annua della loro media geometrica, mentre gli effetti sulle misure di funzione respiratoria sono stati valutati in termini di differenze medie rispetto al valore pretrattamento.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Sono stati inclusi 63 pazienti trattati con antifungini prima di iniziare ETI e 81 controlli in terapia con ETI non precedentemente trattati con antifungini. Nei tre anni precedenti l'inizio di ETI, i marker immunologici erano stabili. A un anno dall'inizio della terapia con ETI, la media geometrica è diminuita del 20% (95% CI: 3, 33) per le IgE totali, del 38% (95% CI: 20, 52) per le IgG specifiche anti-Af, del 15% (95% CI: 4, 24) per il conteggio degli eosinofili, mentre la variazione delle IgE specifiche anti-Af non è risultata statisticamente significativa. Il FEV1 è migliorato a 12 mesi in entrambi i gruppi (+13.6, 95% CI: 10.6, 16.5 nel gruppo Af e +14.0, 95% CI: 11.0, 17.0 nel gruppo di controllo), così come il FEF25-75 (+24.3, 95% CI: 17.9, 30.7 nel gruppo Af e +24.9, 95% CI: 17.9, 31.8 nel gruppo di controllo), senza differenze significative tra i due gruppi ($p=0.66$ e $p=0.98$, rispettivamente). Il LCI2.5 è diminuito significativamente ai 12 mesi (-2.2, 95% CI: -3.0; -1.5 nel gruppo Af e -2.7, 95% CI: -3.4; -2.0 nel gruppo di controllo) senza differenze significative tra i gruppi ($p=0.20$). Nei cinque anni precedenti l'inizio della terapia con ETI, 16 pazienti hanno sviluppato

aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA), mentre non sono stati registrati casi di ABPA durante la terapia.

In conclusione, la terapia con ETI ha migliorato i markers immunologici correlati ad Af e ridotto l'insorgenza di ABPA. La sospensione della terapia antifungina non ha comportato differenze tra i due gruppi nel miglioramento delle misure di funzionalità respiratoria.

GENOMIC TYPING OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA STRAINS ISOLATED FROM CYSTIC FIBROSIS PATIENTS BEFORE AND AFTER IVACAFTOR/TEZACAFTOR/ELEXACAFTOR THERAPY.

Bignotti G.*^[2], Pezzona R.^[1], Roversi S.^[1], Messali S.^[3], Timpano S.^[5], Salvi M.^[5], Rottigni S.^[5], Badolato R.^[5], Fiorentini S.^[4]

^[1]ASST Spedali Civili di Brescia ~ Brescia ~ Italy, ^[2]Università degli Studi di Brescia ~ Brescia ~ Italy, ^[3]ASST Spedali civili di Brescia-Università degli studi di Brescia ~ Brescia ~ Italy, ^[4]Università degli studi di Brescia-ASST Spedali Civili di Brescia ~ Brescia ~ Italy, ^[5]Centro Regionale di supporto per la Fibrosi Cistica, Clinica pediatrica, ASST Spedali Civili di Brescia ~ Brescia ~ Italy

INTRODUZIONE:

Innovative therapies for the treatment of Cystic Fibrosis (CF), involving drugs that modulate the Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), has been shown to radically alter the natural history of the disease and represent a milestone in its treatment. It's well known that *Pseudomonas aeruginosa* (PA) is one of the main pathogens in chronic CF-patients lung infection, as it is a major cause of progressive decline in lung function, respiratory failure, and mortality.

The aim of this study is to generate a 'proof of concept' regarding the eradication of PA chronic infection capacity of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor therapy, through molecular analysis of PA strains.

Eligible subjects are patients who has been classified as chronically PA-infected before starting ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor treatment. Under treatment, they experienced a period of at least six months during which PA was no longer isolated before a new positive culture. Two PA strains (one before and one after therapy) isolated from each of seven patients that met these characteristics were subjected to Whole Genome Sequencing (WGS) to determine their clonality or phylogenetic distance.

METODI:

WGS was performed using the Nextera XF Flex DNA kit for library preparation and a MiSeq System (Illumina) to obtain PA's sequences. K.SNP 4.1 tool was used to build the phylogenetic tree in order to determine the relationships between the different bacterial strains. Phylogenetic analysis was performed using the maximum parsimony algorithm to determine the phylogenetic distance between PA isolates analysed. Additionally, Multi Locus Sequence Typing (MLST) and serogroup analysis was determined using the web tools available at https://pubmlst.org/bigsub?db=pubmlst_paeruginosa_seqdef and <https://pathogen.watch/>.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

The analysis showed that, in four out of the seven patients analysed, the same serogroup (serogroup O) of PA was present in pre- and post-therapy. Furthermore, they also maintained the same Sequence Type (ST). Phylogenetic analysis confirmed that the same bacterial clone was conserved throughout the period of observation. It is worth noting that, after therapy, the other three patients were colonized by PA phylogenetically distant from the PA strains isolated from the same patients during his/her chronic status. It cannot be excluded that, in these patients, multiple PA strains coexisted before therapy. To clarify this point, further metagenomic analyses will be carried out.

CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM PER LA TERAPIA DELLE RIACUTIZZAZIONI POLMONARI IN SOGGETTI ADULTI CON FIBROSI CISTICA: ESPERIENZA CLINICA PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA CAREGGI, FIRENZE

Manciulli T.*^[1], Borchi B.^[2], Pollini S.^[1], Campolmi I.^[2], Galano A.^[3], Cavallo A.^[2], Kriselda K.^[1], Mencarini J.^[2], Taccetti G.^[4], Rossolini G.M.^[1], Bartoloni A.^[1], Bresci S.^[2]

^[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia ~ Firenze ~ Italy, ^[2]Unit Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia ~ Firenze ~ Italy, ^[3]SOD Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia ~ Firenze ~ Italy, ^[4]Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze, Italia ~ Firenze ~ Italy

INTRODUZIONE:

Le infezioni croniche da *P. aeruginosa* (PA) e le relative riacutizzazioni respiratorie costituiscono una problematica per il paziente affetto da Fibrosi Cistica (FC). I pazienti infettati da ceppi di PA multidrug resistant (MDR) hanno limitate opzioni terapeutiche (regimi di combinazione contenenti colistina) gravate da tossicità non trascurabile. L'avvento del ceftolozano/tazobactam (TOL/TAZ), una combinazione tra un betalattamico e un inibitore delle betalattamasi (BL/BLI) a spiccata attività anti-PA ha rappresentato una novità anche nel campo della FC. Riportiamo la nostra esperienza monocentrica nell'utilizzo del TOL/TAZ come antibiotico principale in regimi colistin-sparing e carbapenem-sparing in pazienti FC riacutizzati.

METODI:

Abbiamo condotto una revisione delle cartelle dei pazienti affetti da FC ricoverati presso la SOD Malattie Infettive e Tropicali, Unit Fibrosi Cistica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze. Abbiamo incluso tutti i pazienti con diagnosi di riacutizzazione respiratoria trattata con regimi contenenti TOL/TAZ dal 01/01/2016 fino al 30/06/2024. Le riacutizzazioni sono state definite sulla base di criteri internazionali. Abbiamo raccolto dati clinici, microbiologici.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

In totale abbiamo osservato 39 episodi di riacutizzazione (mediana 1, IQR 1, range 1-3) in 30 pazienti. Dal punto di vista microbiologico tutti i pazienti erano colonizzati da PA, in 18 episodi (60%) con due diversi stipiti mucoso e rugoso, in 25 (64,1%) i ceppi erano MDR. In sei episodi (15,4%) i ceppi di PA erano resistenti a TOL/TAZ. In sedici riacutizzazioni (41%) erano coinvolti pazienti colonizzati da *S. aureus*. In 14 episodi (36%) erano presenti altri colonizzanti (*B. gladioli* n=2, *A. xylosoxidans* n=4, *Aspergillus* spp n=5, *S. apiospermium* n=2, *S. maltophilia* n=3). TOL/TAZ è stato utilizzato come terapia carbapenem-sparing in 31/39 riacutizzazioni (79,5%), e solo in due casi in associazione con colistina. Gli altri farmaci partner di TOL/TAZ sono stati aminoglicosidi (n=24), fluorochinoloni (n=11) e fosfomicina (n=12). In soli tre casi (8%) sono stati utilizzati tre antibiotici attivi per PA. La presenza di co-infezioni è stata gestita con approccio individualizzato al paziente. Nessuno dei pazienti ha manifestato tossicità attribuite a TOL/TAZ, utilizzato alla dose di 3g ogni 8 ore (o a dose variata secondo filtrazione glomerulare). In tutti i casi osservati si è osservata una risoluzione della riacutizzazione. La mediana della durata dei ricoveri è stata di 14 giorni (IQR 5, range 7-109) e della terapia antibiotica di 14 giorni (IQR 3, range 5-32).

La nostra esperienza conferma l'importanza di TOL/TAZ come agente anti-PA in pazienti affetti da FC sia per evitare l'utilizzo di opzioni potenzialmente tossiche (colistina) sia in ottica carbapenem-sparing.

IMPACT OF ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR ON LUNG MICROBIOME IN PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS AND ADVANCED LUNG DISEASE

Premuda C.*^[1], Gramegna A.^[1], Narayana J.K.^[2], Ivan F.X.^[2], Jaggi T.K.^[2], Contarini M.^[3], Terranova L.^[3], Carnevale Schianca M.^[3], Retucci M.^[3], Lorè N.I.^[4], Aliberti S.^[5], Chotirmall S.H.^[6], Blasi F.^[1]

^[1]Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milan, Italy; Respiratory Unit and Cystic Fibrosis Center, Internal Medicine Department, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy ~ Milano ~ Italy, ^[2]Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, Singapore, Singapore ~ Singapore ~ Singapore, ^[3]Respiratory Unit and Cystic Fibrosis Center, Internal Medicine Department, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy ~ Milano ~ Italy, ^[4]Division of Immunology, Transplantation and Infectious Diseases, IRCCS Ospedale San Raffaele, 20132 Milan, Italy ~ Milano ~ Italy, ^[5]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy; Respiratory Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy ~ Milano ~ Italy, ^[6]Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, Singapore, Singapore; Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tan Tock Seng Hospital, Singapore, Singapore ~ Singapore ~ Singapore

INTRODUZIONE:

Lung disease is the main cause of morbidity and mortality in adults with cystic fibrosis (CF), with chronic lung infection being the main driver of pulmonary disease progression.

The recent introduction of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) has offered unprecedented improvements in overall health, raising high expectations regarding the potential impact of ETI on chronic infections. However, traditional microbiology fails to fully capture microbiological changes post-ETI. In recent years, studies relying on culture-independent technologies have improved our understanding in this field, but they have yielded mixed results due to the heterogeneity of the population included.

Our study aimed to investigate microbiome-related changes and microbial interactions occurring before and after ETI in adults with CF (awCF) and advanced lung disease.

METODI:

AwCF were prospectively recruited at the Adult CF Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico in Milan. The study population was categorised in two groups: (1) ETI group included 12 individuals with advanced CF lung disease, receiving ETI through early-access use before EMA approval; (2) control group included 20 individuals with genotype and/or clinical characteristics not suitable for early-access treatment. Baseline and follow up sputum samples were collected and culture-independent techniques were used to study lung microbiome and interactome.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

ETI treatment was associated with an increase in microbiome alpha-diversity and a shift of the microbiome composition towards commensals after one month in awCF and advanced lung disease, but this effect decreased at one year. Despite this, there was a progressive change in the microbiome composition over time, with the bacterial communities resembling that of patients with bronchiectasis coming from the same geographical area. In the interactome analysis, ETI treatment triggered extensive rewiring of the airway microbiome, with the emergence of new potential CF pathogens over the course of the 12-month observation.

Our findings underscore the potential of culture-independent analyses to guide personalized medicine in CF, paving the way for tailored therapies that consider the individual's unique microbiome and microbial interactions. While ETI treatment induces microbiome shifts, a fully healthy microbiome

state may not be reached. Further research is crucial to unravel the intricate dynamics of the CF microbiome and its response to ETI, paving the way for optimizing treatment strategies.

Innovazione terapeutica 7

Innovazione terapeutica

DEVELOPMENT AND APPLICATION OF A LC-MS/MS METHOD FOR MONITORING CFTR MODULATORS IN BIOLOGICAL FLUIDS: A STEP FORWARD IN PERSONALIZED CYSTIC FIBROSIS TREATMENT

Mucci M.^{*[1]}, Ripani P.^[2], Recchiuti A.^[1]

^[1]Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti – Pescara, Dipartimento di Scienze mediche, Orali e Biotecnologiche ~ Chieti ~ Italy, ^[2]Centro di riferimento per la Fibrosi Cistica, Regione Abruzzo, ASL Teramo, Ospedale San Liberatore, ATRI ~ Atri ~ Italy

INTRODUZIONE:

Cystic fibrosis (CF) is the most prevalent life-shortening genetic disease in the Caucasian population, affecting approximately 100,000 individuals globally. In CF, mutations in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene lead to a malfunctioning CFTR protein. Therefore, CF patients produce a thick and sticky mucus in the lungs, gut, pancreas, and the reproductive tract, leading to progressive respiratory function loss, poor growth, and infertility. Over the past years, the landscape of CF has significantly changed with the discovery of CFTR modulator drugs targeting the basic CFTR defect. These include the triple combination of elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor (ETI), which is currently the standard care for approximately 90% of CF patients. Consequently, there is a growing demand for monitoring ETI concentrations in biological fluids to support precision-based therapies in practical scenarios, including monitoring ETI in pregnant CF women and breastfed children. To this end, we introduce a novel LC-MS/MS-based quantification process for ETI in biological fluids, designed for rapid, sensitive, and minimally invasive drug monitoring.

METODI:

Elexacaftor (VX-445), tezacaftor (VX-661), and ivacaftor (VX-770) were detected and quantified in 100 µL of plasma or breast milk collected 12 hours after the last daily intake of ETI. Following protein precipitation, 10 µL of samples were injected into an Agilent 1260 Infinity II HPLC system equipped with a C18 (50 x 2.1 mm, 18 µm, Phenomenex) column using a gradient of acidified water/acetonitrile mobile phase (from 55:45 to 65:35 in an 8-minute run). The Agilent Ultivo QQQ mass spectrometer was equipped with a Jet Stream electrospray ionization (ESI) source and operated in positive mode. Standard curves and quality controls (QC) were obtained by spiking a pool of blank matrix with an analytical standard and internal standard (all from Cayman Chemicals). The 8-point calibration curve, ranging from 0.39 to 50 pg/µL, included the lower limit of quantitation/detection, which were calculated according to the EMA's guidelines.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Results Our findings indicate that VX-445, 661, and 770 were present in plasma and breast milk at ng/mL concentrations, while 100-200 lower concentrations were measured in plasma from an infant 6 hours post milk feed, suggesting maternal-newborn transfer of the 3 components of ETI.

Conclusions These findings demonstrate that the methodology developed and employed here is a significant advancement over previously published methods as it enables quantification of ETI from a small volume of biological sample, thereby minimizing the impact of withdrawal procedures, and with a linear dynamic range of pg/mL. Thus, it can be useful for real-life, post-marketing monitoring of ETI in patients with CF, including pregnant women, mothers, and infants. Our results also suggest that CFTR modulators can pass and remain chemically stable in breast milk, from where they can

be absorbed by infants. While this can be advantageous for treating infants with CF early after birth, there have been cases of serious side effects in newborn children exposed to ETI prematurely. Hence, these findings highlight the importance of having a rapid, sensitive, and reliable method for monitoring ETI in biological samples.

ANDAMENTO DELLA RINOSINUSITE CRONICA IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA IN TRATTAMENTO CON FARMACI MODULATORI DI CFTR

Della Gatta B., Peradotto F.M.C.*

Ospedale Infantile Regina Margherita ~ Torino ~ Italy

INTRODUZIONE:

La Fibrosi Cistica (FC) è una patologia multiorgano che riguarda diversi apparati. Per quanto concerne le alte vie respiratorie, la più frequente manifestazione di FC è la rinosinusite cronica (FC-CRS). Quest'ultima presenta infatti una prevalenza vicina al 100% sulla base della diagnosi radiologica. La principale sfida che l'otorinolaringoiatra si trova ad affrontare nella gestione dei pazienti affetti da FC consiste proprio nella diagnosi e nel trattamento della FC-CRS.

Questa patologia può essere sottostimata nonostante la sua alta incidenza e quindi curata in maniera inadeguata o tardiva, soprattutto nella popolazione pediatrica.

ETI è una combinazione farmaceutica approvata nel 2019 costituita da 2 correttori (Elexacaftor e Tezacaftor) ed un potenziatore (Ivacaftor). Questo farmaco è in grado di migliorare il processing, trafficking e functioning di CFTR.

Questa terapia si è dimostrata un efficace nel curare diversi aspetti della patologia.

Questo studio descrive l'efficacia di ETI nel curare la FC-CRS nei bambini, analizzando la popolazione pediatrica in cura presso il centro di riferimento pediatrico della fibrosi cistica per il Piemonte e la valle d'Aosta del Regina dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino.

I dati che presentiamo di seguito riguardano i primi 10 pazienti analizzati, seguirà uno studio con un follow up più lungo ed una popolazione più ampia.

METODI:

Lo scopo dello studio è di analizzare l'efficacia di ETI sulla CRS nei pazienti pediatrici affetti da FC.

I parametri valutati sono:

- la sintomatologia rinosinusale valutata con con il " sinus and nasal quality of life survey" (SNOT5) validato per l'età pediatrica;
- la qualità di vita legata allo stato di salute del paziente (HRQoL) determinata con una scala analogica visiva;
- l'obiettività endoscopica e l'eventuale presenza di bulging mediale (LNW) valutata usando lo score di lund kennedy modificato (mLK).

Ogni parametro è stato esaminato prima di iniziare la terapia con ETI, a 3 e a 6 mesi dall'inizio della terapia.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Questi risultati descrivono i primi 10 pazienti arruolati nello studio, che hanno completato i primi 6 mesi di terapia.

Alla baseline, al mese 3 ed al mese 6 sono stati registrati: SNOT5 score, HRQoL mediante scala analogica visiva da 0 a 10, score di Lund Kennedy modificato e l'eventuale presenza di bulging mediale.

Alla baseline la media dello SNOT5 è di 2,76, dopo 3 mesi cala a 1,04 e dopo 6 mesi a 1,02. La differenza media dalla baseline è di -1,72 dopo 3 mesi e -1,74 dopo 6 mesi, il p value è sempre inferiore a 0,05.

La QoL media registrata alla baseline è di 7.5, aumenta a 9,7 dopo 3 mesi e a 9,8 a 6 mesi. La differenza media rispetto alla baseline è +2,20 dopo 3 mesi e +2,30 dopo 6 mesi. Il p value è rispettivamente di 0,009 e 0,005.

La media dello score di Lund Kennedy modificato è 4,8 alla baseline, dopo 3 mesi migliora scendendo a 2,6 e scendendo a 2 dopo 6 mesi. La differenza media dalla baseline è -2,20 dopo 3 mesi e -2,80 dopo 6 mesi, con un p value rispettivamente di 0,008 e 0,003.

ad un primo sguardo è evidente come ETI sia in grado di migliorare i sintomi e l'obiettività endoscopica nei pazienti che lo assumono. Questo si traduce in uno spiccato calo nella frequenza delle riacutizzazioni rinosinusalì e di conseguenza si può supporre delle riacutizzazioni polmonari. È interessante notare come il miglioramento sia già significativo dopo 3 mesi di terapia.

IL TRATTAMENTO CON ELEXACAFITOR-TEZACAFITOR-IVACAFITOR IN PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA CON MALATTIA RESPIRATORIA SEVERA: ESPERIENZA REAL LIFE CON FOLLOW UP A 48 MESI.

Sestito G.^[3], Saporito M.^[1], Riberi L.^[2], Massobrio L.^[1], Basile S.^[3], Moi S.^[1], Giabardo P.^[1], Seglie T.^[1], Grande A.^[1], Trovato P.M.^[1], Demichelis S.^[1], Perboni A.^[1], Messori B.^[1], Nada C.^[4], Orpheu G.^[3]

^[1]SCDO Pneumologia – settori adulti Centro Regionale Fibrosi Cistica, AOU San Luigi Gonzaga ~ Orbassano ~ Italy, ^[2]S.S.D Pneumologia interventistica, AOU San Luigi Gonzaga ~ Orbassano ~ Italy, ^[3]Scuola di specializzazione in Malattie dell' Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Torino ~ Torino ~ Italy, ^[4]SCDO Farmacia Ospedaliera - AOU San Luigi Orbassano ~ Orbassano ~ Italy

INTRODUZIONE:

L'efficacia in Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) nei pazienti con Fibrosi Cistica (FC) è riconosciuta nell'ambito dei trials clinici ed è ritenuta in grado di modificare l'andamento della malattia. L'obiettivo dello studio è quello di valutare la risposta clinica al trattamento con ETI in una coorte di pazienti (pz) adulti affetti da FC con malattia polmonare severa.

METODI:

Trattasi di uno studio retrospettivo monocentrico condotto su 13 pz adulti (10 M; età media 37.3 anni (30-48) affetti da FC in forma completa di malattia con insufficienza pancreatica, afferenti al settore adulti del Centro Regionale Piemonte e Valle d'Aosta dell'AOU San Luigi Gonzaga-Orbassano (TO), che hanno iniziato ETI nell'ambito di un programma di accesso precoce nominale previa approvazione da parte del Comitato Etico, nel periodo dicembre 2019–maggio 2020. Otto pz erano già trattati con tezacaftor/ivacaftor.

Caratteristiche cliniche all'avvio della trattamento con ETI :genotipo CFTR: 8 F508del/F508del, 4 F508del/Mutazione a funzione minima, 1 F508del/unknown;. FEV1pp medio 36 (24-40), diabete mellito in terapia insulinica in 6, tutti con infezione respiratoria cronica da patogeni gram negativi (P aeruginosa in 8, Achromobacter spp in 4, B. Cepacia in 1); 7 in ossigenoterapia domiciliare di cui 3 con in NIV; 3 in lista attiva per trapianto bipolmonare (Tx) e 4 in valutazione per l'inserimento in lista. Sono stati valutati i seguenti parametri: funzione respiratoria espressa come FEV1pp, numero di esacerbazioni respiratorie/anno/pz (ER), giorni/anno/pz di terapia antibiotica (tATB) ev in regime di ricovero e per os, BMI (Kg/m²), test del sudore (Cl mEq/l), infezione respiratoria valutata su colturale di espettorato/tampone faringeo, relativamente ai periodi "12 mesi prima" (PRE) e "48 mesi dopo" (POST) l'avvio di ETI.

A 6 mesi dall'inizio di ETI i pz in attesa di Tx sono stati sospesi dalla lista; a 48 mesi solo 1 è in valutazione per Tx (per rischio elevato di recidiva di pneumotorace), nessuno è in NIV e solo 1 mantiene ossigeno notturno.

Nel confronto tra i due periodi di valutazione si è inoltre osservato: incremento stabile della funzione respiratoria [FEV1pp medio PRE 36 (24-40) vs a 48 mesi 48 (30 -75)]; riduzione stabile delle ER anno/pz (3.91 nell'anno precedente vs nel POST 0.41 nei primi 12 mesi, 0.58 a 12-24 mesi, 1 a 24-36 mesi, 0.91 a 36-42 mesi), riduzione dei giorni di tATB/anno/pz per os (16.25 nell'anno precedente vs nel POST 2.08 nei primi 12 mesi, 5.91 a 12-24 mesi, 9.4 a 24-36 mesi, 6.9 a 36-48 mesi) ed ev in ricovero (40.58 nell'anno precedente vs nel POST 3.4 nei primi 12 mesi, 1.25 tra i 12-24 mesi, 3.83 a 24-36 mesi, 2.5 a 36-48 mesi); incremento del BMI PRE medio 20.32 (15-24.4) vs POST a 48 mesi 21.9 (15.2-25); non si sono osservate variazioni nello status di infezione respiratoria cronica. Il test del sudore si è normalizzato in tutti i pz [Cl PRE medio 102.9 (86-121) vs POST a 48 mesi 41.1 (10-57)].

In un caso si è verificata tossicità epatica con sospensione per tre mesi e successiva reintroduzione

a dose ridotta, in un caso si è riscontrata ipertensione arteriosa per cui avviato trattamento.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

I dati raccolti, in linea con quelli degli studi clinici, confermano l'efficacia clinico-funzionale di ETI anche in pazienti con patologia respiratoria severa nel follow up a 4 anni, nonostante la persistenza di infezione batterica.

QUALITA' DI VITA E TERAPIA CON ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR: LA VALUTAZIONE DEI BAMBINI DAI 6 AI 13 ANNI E DEI LORO CAREGIVER.

Buniotto F.*, Tridello G., De Scolari A., Perobelli S., Cipolli M.

Centro Fibrosi Cistica - AOUI Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata ~ Verona ~ Italy

INTRODUZIONE:

Diversi studi hanno mostrato un miglioramento nei parametri clinici e nella qualità di vita nei pazienti adulti con fibrosi cistica e una mutazione DELTAF508 in terapia con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI). Mancano ancora dati relativi agli effetti di ETI sulla qualità di vita in età pediatrica.

METODI:

Con l'obiettivo di verificare i cambiamenti nella qualità di vita nei pazienti dai 6 ai 13 anni, presso il Centro Fibrosi Cistica di Verona dal 26/08/2021 al 30/06/2024 sono stati arruolati 48 pazienti, che avevano almeno una mutazione F508del e un anno di trattamento. I pazienti sono stati valutati prima dell'inizio del trattamento (T0), dopo 12 (T1) e 24 mesi (T2). I dati clinici e il CFQ-R sono stati raccolti in ogni momento. Tutti gli 8 domini (funzionamento fisico, funzionamento emotivo, funzionamento Sociale, problematiche alimentari, immagine corporea, carico terapeutico, sintomi respiratori e digestivi) comuni alle versioni dei questionari (CFQ-R 6-11, CFQ-R 12-13, CFQ-R ≥ 14) sono stati analizzati e trasformati in punteggi (0-100). Sono state inoltre raccolte, tramite interviste semistrutturate ai genitori, informazioni su cambiamenti ed eventuali effetti collaterali riscontrati dall'inizio della terapia ed è stata somministrata la versione CFQ-R parent/caregiver che oltre ai domini previsti per i pazienti indaga anche vitalità, percezione di salute, controllo del peso e funzionamento scolastico.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

I 48 pazienti arruolati (27F/21M), al T0 avevano un'età mediana di 10,30 anni (range 6-13), un FEV1% mediano di 91 e un BMI mediano di 15,95. Mentre la situazione respiratoria indicava un discreto stato funzionale, lo stato nutrizionale dei pazienti era di "sottopeso" in circa la metà (52%). L'effetto della terapia con ETI è stato particolarmente significativo in quest'area: il BMI ad un anno cresce fino a 16,45 punti mediana e a due anni a 18,12 punti mediana. Anche i dati soggettivi derivanti dal CFQ-R sostengono il migliore rapporto dei pazienti con il cibo con un aumento di dieci punti nel primo anno (NS) che si conferma nel secondo (+5.5 mediana p 0.05).

Le aree CFQ-R al T0 riportavano valori superiori a 66 punti mediana e l'area più problematica riguardava il carico terapeutico (55.56 mediana), che migliora in modo statisticamente significativo ad un anno dall'inizio di ETI (+11.11), ma peggiora a due anni (-11.1). A questo proposito si può ipotizzare che la necessità di mantenere il trattamento fisioterapico quotidiano sia percepito dal paziente come un eccessivo carico visto l'aumentato benessere fisico e il miglioramento della qualità di vita globale.

La valutazione dei caregiver al T0 era sostanzialmente positiva, tutti i domini riportavano valori mediani superiori a 66.67, tranne che per l'area carico terapeutico (44.44), a distanza di un anno si osserva un miglioramento particolarmente significativo in quest'area (+11.12) parallelamente a quanto succede nei ragazzi.

All'intervista semistrutturata sugli eventuali effetti collaterali comportamentali, psicologici o cognitivi in 4 casi i genitori hanno riportato brain fog, problemi di attenzione, concentrazione e memoria, comportamento nervoso e aggressivo, in 1 caso ansia e pensieri ossessivi.

In sintesi, benché la qualità di vita nei pazienti fosse già sufficientemente buona al T0, la terapia con

ETI ha comportato un significativo miglioramento sia nelle valutazioni dei pazienti che dei loro caregiver. Gli effetti collaterali sono stati limitati.

THERAPEUTIC TARGETING OF CFTR MUTATION-SPECIFIC DEFECTS IN CYSTIC FIBROSIS PATIENT-DERIVED RESPIRATORY CELLS AND ORGANIDS: ADVANCED IN VITRO MODELS AND ASSAYS TO GUIDE PERSONALIZED THERAPY

Lo Cicero S.^[1], Castelli G.^[1], Cerio A.M.^[1], Ceci A.^[1], Blaconà G.^[2], Virgulti M.^[2], Allushi S.^[2], Sette G.^[1], Amato F.^[3], Cimino G.^[4], Lucarelli M.^[5], Eramo A.*^[1]

^[1]Dept. of Oncology and Molecular Medicine, Istituto Superiore di Sanità, ~ Rome ~ Italy, ^[2]Dept. of Experimental Medicine, Sapienza University of Rome ~ Rome ~ Italy, ^[3]Dept. of Molecular Medicine and Medical Biotechnologies, University of Naples Federico II, CEINGE Biotechnologie Avanzate S.c.a.r.l ~ Naples ~ Italy, ^[4]Cystic Fibrosis Reference Center of Lazio Region, AOU Policlinico Umberto I ~ Rome ~ Italy, ^[5]Dept. of Experimental Medicine, Sapienza University of Rome, Pasteur Institute, Cenci Bolognetti Foundation, Sapienza University of Rome ~ Rome ~ Italy

INTRODUZIONE:

More than 2100 CFTR pathogenic variants responsible for cystic fibrosis (CF) have been described, most of them poorly characterized. These findings have a dramatic translational impact on the so-called precision, mutation-specific therapies. The highly efficient triple combination Trikafta has been approved by FDA for the most frequent F508del and additional 177 CFTR pathogenic variants. However, the majority of rare CFTR pathogenic variants remain not eligible for CFTR modulators. It is crucial to determine if unexplored CFTR pathogenic variants may be rescuable by clinical modulators, as well as to identify strategies to restore CFTR function for non-responding variants. The identification of targetable molecular defects may provide ancillary strategies for combined therapies. For instance, inhibition of CFTR mRNA degradation by nonsense mediated RNA decay (NMD) pathway or favoring the translational readthrough, may lead to increased CFTR protein available for modulators, in the context of premature termination codons (PTC) mutations. However, strategies allowing full restoration of CFTR function are still an unmet need especially for CF patients with rare pathogenic variants, mostly excluded from clinical trials. The approach of “theratyping”, (in vitro testing of genotypes responding to a specific therapy), has been accepted by the FDA as valid tool to extend clinical modulators approval for patients with in vitro-responding genotypes.

METODI:

We optimized and used one of the most advanced models for theratyping, the highly efficient primary cell models based on airway conditionally reprogrammed cells (CRC) derived from patient nasal epithelia, with the aim of restoring the function of CFTR rare variants, through modulators or combined approaches coupling modulators with compounds targeting mutation-specific cellular defects. We generated CRC-derived ALI cultures and organoid models and optimized the corresponding assays: immunoblot to detect the amount and conformation of CFTR protein and FIS of organoids to assess its basal or pharmacologically restored function.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

We performed a large validation of nasal ALI-cultures and organoids that showed their high ability to mimic patient pathologic tissue, CFTR residual activity and modulator response. We theratyped more than 100 CFTR genotypes, more than 40 of them rare (lacking F508del variant). We found correspondence between in vitro response of CFTR variants to modulators and their FDA-approval status. Importantly, our studies revealed some uncharacterized CFTR variants that proved responsive to clinical modulators, as well as the expected lack of response of other CFTR genotypes, as those bearing PTC mutations. Moreover, targeting of the PTC W1282X variant by combination of the modulators elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor (ETI) with NMD inhibition determined a remarkable CFTR function recovery, in the absence of translational readthrough agents. Further studies are

ongoing to investigate other PTC variants response to different NMD inhibitors and readthrough agents combinations.

Our results substantiate the patient nasal CRC-derived models/assays as powerful in vitro tools to predict modulator efficacy in each patient, guiding out-of label prescription in CF. The evaluation of response to approved-modulators as well as the identification of innovative strategies for non-responding genotypes is highly relevant, contributing to improve personalized therapy and quality of life of CF patients.

EFFICACIA DI ETI IN UNA PAZIENTE ETEROZIGOTE PER L1077P

Castaldo A.*^[1], Vilella V.R.^[2], Amato F.^[2], Cimbalo C.^[1], Buonpensiero P.^[1], Di Pasqua A.^[1], Salvadori L.^[1], Polizzi S.^[1], Arnone M.T.^[1], Tosco A.^[1], Sepe A.^[1]

^[1]*Centro Regionale per la cura della Fibrosi Cistica, Regione Campania-Unità Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli Federico II, Napoli, Italia ~ Napoli ~ Italy*, ^[2]*Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università Di Napoli Federico II, Napoli, Italia ~ Napoli ~ Italy*

INTRODUZIONE:

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) è un farmaco approvato per il trattamento della Fibrosi Cistica (FC) che determina un aumento della quantità e dell'attività della proteina CFTR in membrana con conseguente miglioramento della prognosi della malattia.

ETI è attualmente approvato in Italia per pazienti > 6 anni con almeno una mutazione F508del. La sua efficacia su mutazioni a funzione minima/residua è attualmente in corso di valutazione.

METODI:

Presentiamo il caso clinico di V., 11 anni, affetta da FC e insufficienza pancreatica con genotipo G542X/L1077P e quadro clinico caratterizzato da BPCO bronchiectasica, frequenti riacutizzazioni respiratorie, epatopatia non cirrotica ed alterato metabolismo glicidico (IGT e INDET). Fino all'età di circa 10 anni, il genotipo CFTR non consentiva l'accesso alla terapia con farmaci modulatori della proteina CFTR. Alla luce del quadro clinico severo, al fine di valutare l'efficacia dei modulatori in ex-vivo si decideva di praticare brushing nasale come test funzionale del trasporto ionico trans-epiteliale della proteina. Dopo coltura delle cellule di epitelio nasale, la funzionalità della proteina CFTR veniva studiata mediante la misura della corrente trans-epiteliale in camera di Ussing, con e senza trattamento con ETI. I risultati mostravano una risposta, seppur statisticamente non significativa, in termini di aumento della corrente CFTR dipendente dopo trattamento con ETI. Alla luce di tale risultato e di dati aneddotici di pazienti con mutazione L1077P trattati con ETI con buona risposta clinica, la paziente iniziava terapia con ETI in off-label. Dopo tre mesi di trattamento, si registravano: miglioramento dei parametri auxologici e spirometrici, della qualità di vita (CFQR-R) con riduzione della tosse e dell'espettorazione, aumento dell'appetito, aumentata tolleranza all'attività fisica. Il test del sudore si normalizzava. Gli esami di laboratorio mostravano una lieve ipertransaminasemia che non necessitava di modifiche del dosaggio o di sospensione del farmaco.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

In FC la terapia di precisione è di cruciale importanza per i pazienti con forma severa di malattia e genotipo non candidabile alla terapia con gli attuali farmaci modulatori della proteina CFTR. Nella nostra paziente il brushing nasale ha rappresentato un valido test funzionale per valutare la risposta a ETI in ex-vivo. Il nostro caso sottolinea che anche minimi aumenti dell'attività di CFTR, dopo esposizione cellulare a ETI, possono portare ad un miglioramento clinico rilevante. Alla luce della nostra esperienza, la valutazione in ex-vivo può rappresentare un utile approccio per valutare l'efficacia dei modulatori in pazienti attualmente non candidati alla terapia con farmaci modulatori.

Microbiologia in FC 10

Microbiologia in FC

EVOLUZIONE ATTRAVERSO ADATTAMENTO CROMOSOMICO E COESISTENZA DI CLONI SELEZIONATI: COME PSEUDOMONAS AERUGINOSA PERSISTE PER ANNI NELLE VIE AEREE DEI PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA E NE INFLUENZA LA PROGnosi

Rossitto M.*^[1], Vrenna G.^[1], Fox V.^[1], Tuccio Guarna Assanti V.^[2], Essa N.^[2], Lepanto M.S.^[2], Raimondi S.^[2], De Santis M.L.^[2], Fini V.^[2], Granaglia A.^[2], Yu La Rosa K.^[2], Montemitro E.^[3], Alghisi F.^[3], Majo F.^[3], Cristiani L.^[3], Boni A.^[3], Bella S.^[3], Cutrera R.^[3], Perno C.F.^[2], Bernaschi P.^[2]

^[1]Medicina Multimodale di Laboratorio, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS ~ Roma ~ Italy, ^[2]Unità di Microbiologia e Diagnostica di Immunologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS ~ Roma ~ Italy, ^[3]Unità di Pneumologia e Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS ~ Roma ~ Italy

INTRODUZIONE:

Pseudomonas aeruginosa (Pa) colonizza cronicamente i polmoni dei pazienti con fibrosi cistica (FC), causando un aumento della morbilità e della mortalità. Sono necessari studi longitudinali che esplorino l'adattamento di Pa per migliorare le strategie terapeutiche.

METODI:

Sono stati selezionati 609 ceppi di Pa raccolti tra il 2004 e il 2023 responsabili di colonizzazioni croniche in 51 pazienti FC per un periodo compreso tra 5 e 19 anni. Sono stati inclusi nello studio 14 pazienti con esito sfavorevole, per valutare l'impatto della colonizzazione batterica sulla prognosi: nello specifico, 10 pazienti con esito fatale, 2 dei quali dopo il trapianto, e altri 4 pazienti trapiantati. Gli isolati batterici sono stati sottoposti a sequenziamento dell'intero genoma (WGS) per valutare sequence type (ST), resistoma, viruloma e polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) rispetto al ceppo corrispondente ancestrale. Gli SNP responsabili di mutazioni non sinonime e quelli che risultano in codoni di stop sono stati valutati per identificare geni pato-adattativi putativi tra i cloni. La resistenza fenotipica agli antibiotici è stata valutata tramite microdiluzione in brodo.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

L'analisi degli ST ha rivelato la presenza di 60 ST diversi, tra cui 7 cloni ad alto rischio, 14 condivisi, e 19 nuovi (10 dei quali evoluti a partire da cloni colonizzanti i singoli pazienti). 11 pazienti hanno mostrato una co-colonizzazione a lungo termine da parte di > 1 ST.

L'analisi di resistoma e viruloma ha dimostrato la presenza di numerosi geni di resistenza e virulenza: l'analisi degli SNP intra-paziente suggerisce che l'accumulo di SNP nei geni di resistenza sia il principale fattore di insorgenza della resistenza. Inoltre, nel 57% dei pazienti è stato individuato almeno un isolato hypermutator, che accumula cioè oltre 50 SNPs/anno rispetto al suo ancestrale. L'81% di questi ceppi hypermutator presenta fenotipi di resistenza multipla o estesa ai farmaci (MDR/XDR): mutazioni non sinonime in mutT e mutL sembrano essere collegate alla comparsa di MDR in ST precedentemente non resistenti.

L'impatto delle terapie con modulatori è stato valutato in 17 pazienti: i cambiamenti variano dall'acquisizione di nuovi ST, all'aumento di SNP in ST persistenti, con comparsa di ceppi hypermutator, alla perdita di geni di virulenza. Il clone epidemico ad alto rischio ST274 sembra persistere e sovra infettare sotto terapia con modulatori. Inoltre, coesiste stabilmente per anni con il clone multiresistente ST3243, adottando un'interessante divisione fenotipica (cioè ST274 è esclusivamente mucoide e ST3243 esclusivamente non mucoide). Questa coesistenza prolungata sembra correlare con una prognosi sfavorevole nei 3 pazienti (2 trapiantati) che presentavano

entrambi gli ST.

L'associazione tra ST e prognosi sfavorevole è stata osservata anche nel caso di altri cloni, come nel caso del clone epidemico ad alto rischio ST235 e del clone australiano AUST-03.

In conclusione, l'evoluzione genetica di Pa nel corso degli anni nei pazienti con FC può avere un impatto clinico, non solo in termini di aumento della resistenza, ma anche di influenza sulla prognosi. Il ruolo della terapia con modulatori nell'interrompere questa evoluzione microbiologica è attualmente oggetto di studio.

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DEI CEPPI DI PSEUDOMONAS AERUGINOSA ISOLATI DA PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA IN TERAPIA CON ELEXACFTOR-TEZACFTOR-IVACFTOR

Liporace M.F.*^[1], Orena B.S.^[1], Teri A.^[1], Girelli D.^[1], D'Accico M.^[1], Callegaro A.^[1], Russo M.C.^[2], Cigana C.^[3], Cariani L.^[1]

^[1]SC Microbiologia e Virologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano. ~ Milano ~ Italy,

^[2]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Dipartimento Materno Infantile, Fibrosi Cistica, Milano.

~ Milano ~ Italy, ^[3]Unità Infezioni e Fibrosi Cistica, Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, Ospedale San Raffaele, Milano. ~ Milano ~ Italy

INTRODUZIONE:

Le infezioni delle basse vie aeree contribuiscono alla progressiva perdita della funzione polmonare che caratterizza il decorso clinico dei pazienti affetti da Fibrosi Cistica (FC). *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) risulta essere uno degli agenti eziologici più frequentemente isolato in questi pazienti. L'introduzione dei modulatori della proteina CFTR, farmaci in grado di potenziare o addirittura ripristinare la funzione, la stabilità e l'espressione del CFTR, ha rappresentato un miglioramento significativo nel trattamento della FC. Questo progresso ha raggiunto il suo apice con l'approvazione della prima terapia a base di una combinazione di tre modulatori: elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor (ETI).

Questo studio si propone di ricercare la clonalità intra-paziente dei ceppi longitudinali di Pa isolati dalle vie respiratorie di pazienti con infezione cronica in trattamento con ETI.

METODI:

Presso il Centro Regionale di Riferimento Pediatrico di Fibrosi Cistica della Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, sono stati arruolati 203 pazienti (115 maschi, età mediana 20 anni, range 6-34 anni,) in terapia con ETI. I pazienti sono stati sottoposti a esame colturale delle vie respiratorie per la ricerca di Pa. 10 dei 203 pazienti sono risultati cronicamente colonizzati da Pa. I ceppi di Pa di questi pazienti sono stati raccolti prima dell'inizio di ETI e fino a 24 mesi dopo l'inizio del trattamento con cadenza semestrale.

La caratterizzazione molecolare dei ceppi di Pa è stata eseguita mediante Multi Locus Sequence Typing (MLST). Il Sequence Type (ST) è stato assegnato confrontando il set di varianti alleliche nei geni housekeeping *aroE*, *guaA*, *mutL*, *noD*, *ppsA* and *trpE*. L'analisi dati del MLST ha permesso di valutare la clonalità degli isolati longitudinali di ogni singolo paziente.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Sono stati analizzati 67 ceppi di PA mediante MLST. L'analisi dei dati ha dimostrato che i ceppi appartenenti ad ogni singolo paziente sono di natura clonale perché mostrano lo stesso ST nel tempo. Solo un paziente ha mostrato l'acquisizione di un clone differente dopo 12 mesi dalla terapia con ETI. Inoltre, i pazienti hanno mostrato cloni differenti, suggerendo l'assenza di trasmissione inter-paziente.

Sono stati identificati un totale di 11 cloni, di origine sia ambientale che ospedaliera. Nello specifico:

- 5 pazienti hanno acquisito cloni ambientali, quali ST633, ST245, ST439, ST885 e ST562.
- 1 solo paziente, in corso di riacutizzazione respiratoria, a 12 mesi dall'inizio del trattamento con ETI ha acquisito il clone ospedaliero ST109, che ha temporaneamente sostituito il clone ST633. Questo clone è frequentemente associato ad esacerbazioni dell'infezione a causa dell'aumento della motilità e della produzione di alginato, con conseguente maggiore resistenza antibiotica.
- 5 pazienti hanno acquisito cloni ospedalieri, quali ST395, ST132, ST1701, ST108 e ST27. Questa

tipologia di cloni è tipica di ceppi di Pa Multi-Drug Resistant (MDR), con spiccata resistenza ai carbapenemi.

Sono necessari ulteriori studi per identificare particolari fenotipi o varianti geniche di Pa che potrebbero influenzare l'efficacia del trattamento con ETI.

Nutrizione 11

Nutrizione

OUTCOME NUTRIZIONALE IN BAMBINI ED ADOLESCENTI AFFETTI DA DA FIBROSI CISTICA, DOPO POSIZIONAMENTO DI GASTROSTOMIA ENDOSCOPICA PERCUTANEA (PEG) E TERAPIA ETI: ESPERIENZA DI DI DUE CENTRI AD ALTO VOLUME

Rizza E.^[1], Alghisi F.^[2], Pane A.^[3], Barrocu L.^[1], Ferrero C.*^[1], Goia M.^[1], Romano E.^[1], Cutrera R.^[2], Esposito I.^[1]

^[1]*Pneumologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza ~ Torino ~ Italy,*

^[2]*Pneumologia Pediatrica, Ospedale Bambino Gesù ~ Roma ~ Vatican City State (Holy See),* ^[3]*Chirurgia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza ~ Torino ~ Italy*

INTRODUZIONE:

La gestione nutrizionale dei pazienti affetti da fibrosi cistica, complicati da quadri di malnutrizione grave, è spesso un problema di difficile approccio e risoluzione. Le motivazioni sono molteplici: elevate richieste metaboliche legate alla patologia di base, ridotta compliance terapeutica, palatabilità degli alimenti a fini speciali, difficile gestione di un appropriato introito calorico. La gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) è un presidio diffusamente descritto in letteratura come via di nutrizione artificiale sicura ed efficace, di provata utilità quale booster dello status nutrizionale di questi pazienti.

METODI:

E' stata eseguita la raccolta retrospettiva dei dati relativi a tutti i pazienti affetti da fibrosi cistica ed afferenti a due centri ad alto volume (Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino e Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma) nel periodo compreso fra Gennaio 2015 e Dicembre 2023, selezionando quelli che, dopo un follow up di almeno un anno con valutazione nutrizionale e multidisciplinare, sono stati selezionati per il posizionamento di PEG.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Sono stati selezionati in totale 16 pazienti; l'età media al momento del posizionamento della PEG era pari a 10 anni e 2 mesi (range: 24 mesi – 19 anni), con un rapporto maschi:femmine 6:10; i valori di Z-score per peso, altezza e BMI registrati prima della procedura erano, nell'ordine, pari a -2.83, -1.77 e -2.11. In 4 pazienti si è riscontrata grave pneumopatia in fase avanzata; comorbidità maggiori (quali diabete ed epatopatia severa) erano inoltre presenti in 4 pazienti. La procedura chirurgica è stata eseguita in tutti i pazienti con la medesima tecnica, ovvero "pull gastrostomy" (mediante kit per gastrostomia endoscopica percutanea standard), in anestesia generale e con intubazione orotracheale. Non è stata osservata nessuna complicanza chirurgica né anestesilogica. Dopo la procedura, trascorse almeno 24 ore, i pazienti hanno ricevuto progressivamente la nutrizione enterale per via gastrostomica sino al raggiungimento di almeno il 100% del loro fabbisogno calorico, tipicamente mediante somministrazione di idrolisato proteico, sempre ottimizzando i tempi di infusione in base ai limiti individuali di tolleranza (al fine di evitare episodi di reflusso gastroesofageo o vomito). Ogni paziente è stato sottoposto a rivalutazione completa di follow-up dopo un anno, con rideterminazione dei valori di Z-score per peso, altezza e BMI, che erano pari a -2.22, -1.39, -1.61. Fra questi pazienti, 13 hanno iniziato terapia ETI mantenendo il medesimo regime nutrizionale enterale. In questo sottogruppo, è stato eseguito un ulteriore follow-up a 6 mesi, determinando quindi i valori di Z-score per peso, altezza e BMI basali (al momento dell'inizio della terapia ETI) e dopo 6 mesi; i valori rilevati sono stati rispettivamente -2.44, -1.56 e -2.08, e -1.93, -1.71 e -1.27. Conclusioni. I nostri risultati confermano che il posizionamento di PEG, oltre ad essere una

procedura standardizzata, sicura ed efficace, è in grado di determinare un evidente miglioramento dello stato nutrizionale di bambini ed adolescenti affetti da fibrosi cistica, con ulteriore miglioramento se in associazione con terapia ETI. Tuttavia, l'efficacia della nutrizione enterale risulta essere variabile da individuo a individuo, nonché strettamente correlata alle eventuali complicanze della patologia di base (pneumopatia avanzata o altre comorbidità) ed alla compliance terapeutica.

EFFICACIA DI ETI IN UNA BAMBINA AFFETTA DA FIBROSI CISTICA E SMA TIPO1

Cerchione R.^{*[1]}, Tosco A.^[2], Bitetti I.^[3], Cimbalo C.^[1], Castaldo A.^[1], Arnone M.T.^[2], Capasso F.^[1], Sepe A.^[2]

^[1]Sezione Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Centro Regionale Fibrosi Cistica, A.O.U. Federico II, Napoli, Italia ~ Napoli ~ Italy, ^[2]Sezione Pediatrica, Dipartimento Materno Infantile, Centro Regionale Fibrosi Cistica, A.O.U. Federico II, Napoli, Italia ~ Napoli ~ Italy, ^[3]U.O.C Neurologia Pediatrica, A.O.R.N. Santobono Pausilipon ~ Napoli ~ Italy

INTRODUZIONE:

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia autosomica recessiva dovuta a mutazioni nel gene SMN1 che codifica per la proteina SMN (Survival Motor Neuron), essenziale per la sopravvivenza e il normale funzionamento dei motoneuroni. La SMA presenta una grande variabilità clinica, con forme più o meno gravi. Il 95% circa delle SMA è causato da delezioni in omozigosi degli esoni 7 e 8 nel gene SMN1, che codifica per la proteina SMN. Un secondo gene, SMN2 contribuisce a produrre solo il 10% della proteina SMN a lunghezza completa. Pur con alcune eccezioni, la gravità della SMA correla inversamente con il numero delle copie del gene SMN2

La SMA tipo 1 presenta sin dai primi mesi di vita una grave ipotonia, difficoltà respiratorie, pianto flebile e difficoltà nell'alimentazione. Descriviamo il caso clinico di una bambina affetta da Fibrosi Cistica (FC) e SMA tipo 1 in terapia con Nusinersen (oligonucleotide antisense) dall'età di 12 mesi e con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) dall'età di 5 anni e 6 mesi.

METODI:

M., 6 anni e 3 mesi affetta da Fibrosi Cistica (FC) con Insufficienza Pancreatica diagnosticata mediante screening neonatale (genotipo CFTR: F508del/ 4016insT) e SMA tipo 1 diagnosticata all'età di 12 mesi sulla base del quadro clinico e dell'analisi molecolare del gene SMN1 (delezione in omozigosi degli esoni 7 e 8 di SMN1, 2 copie di SMN2). La piccola presentava ipotonia severa, riflessi osteotendinei non elicetabili, fascicolazioni della lingua, ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo motorio, scarsa crescita, infezioni respiratorie ricorrenti, assenza del riflesso della tosse. La paziente veniva inviata presso il Centro di Riferimento per la SMA (AORN Santobono-Pausilipon), iniziava terapia con Nusinersen, oligonucleotide antisense e proseguiva follow-up cogestito con il Centro di Riferimento per FC. Al T0 e durante il follow-up quadrimestrale veniva effettuata valutazione funzionale motoria mediante scala Chop Intend (Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders) che mostrava un punteggio iniziale di 22/64 e un valore massimo di 49/64 all'età di 3 anni. All'età di 5 anni e 6 mesi, alla luce del quadro clinico caratterizzato da frequenti riacutizzazioni respiratorie, infezione cronica da Pseudomonas Aeruginosa, distrofia severa, la paziente iniziava terapia con ETI per uso compassionevole.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Dopo 6 mesi dall'introduzione di ETI si registravano: incremento ponderale significativo (aumento di 3 kg), sebbene senza risoluzione della distrofia, miglioramento del Lung Clearance Index (LCI T6: 6 vs LCI T0: 9), riduzione del numero delle riacutizzazioni respiratorie richiedenti terapia antibiotica e.v. rispetto ai sei mesi pre-trattamento (T6: 1 vs T0: 2), miglioramento del punteggio della scala Chop Intend (50/64).

In conclusione, la nostra esperienza conferma che la terapia con ETI comporta miglioramento dei parametri auxologici, della funzione polmonare e riduzione delle riacutizzazioni respiratorie. Nel nostro caso, è ipotizzabile che l'incremento del valore della Chop Intend possa essere riconducibile all'incremento ponderale registrato e al miglior trofismo muscolare, seppur limitato dalla malattia di

base. A nostra conoscenza il presente è l'unico caso di FC associato a SMA tipo 1 in terapia con ETI e Nusinersen. Per tale motivo è necessario monitorare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di ETI nella nostra paziente.

Fisioterapia 12

Fisioterapia

NUOVE PROSPETTIVE IN FIBROSI CISTICA: PROPOSTA DI UN QUESTIONARIO PER INDAGARE IL TREATMENT BURDEN NELL'ERA DEI MODULATORI

Cupido L.^[3], Gaggero S.^[2], Retucci M.^[3], Privitera E.R.^[3], Grosso F.^[2], Gramegna A.^[4], Contarini M.^[1], Daccò V.^[5], Blasi F.^[4]

^[1]Pneumologia e Fibrosi Cistica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Via Francesco Sforza 35, 20122 ~ Milano ~ Italy, ^[2]U.O.S.D. Centro Fibrosi Cistica IRCCS Istituto Giannina Gaslini ~ Genova ~ Italy, ^[3]Pneumologia e Fibrosi Cistica, Dipartimento delle professioni sanitarie, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Via Francesco Sforza 35, 20122, Milano, Italia ~ Italy, ^[4]Pneumologia e Fibrosi Cistica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Via Francesco Sforza 35, 20122, Milano, Italia, Dipartimento Fisiopatologia e Trapianti, Università degli Studi di Milano ~ Milano ~ Italy, ^[5]Dipartimento di Pediatria, Centro Fibrosi Cistica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Via Francesco Sforza 35, 20122, Milano, Italia ~ Milano ~ Italy

INTRODUZIONE:

Nell'era della terapia con Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI), le équipes dei Centri di Riferimento si sono trovate davanti a pazienti con bisogni differenti, in assenza di linee di indirizzo su come gestire le cure in questa nuova realtà. Di fronte ad un miglioramento delle condizioni cliniche, alcuni pazienti hanno variato in autonomia le terapie assunte o hanno manifestato tale necessità. In questo scenario è stato proposto un questionario con l'obiettivo di verificare se i pazienti coinvolti avessero apportato variazioni al programma di terapie quotidiane. I Centri coinvolti sono il Centro di Riferimento Regionale (CCR) Fibrosi Cistica della Regione Lombardia presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e il Centro di Riferimento Regionale Fibrosi Cistica della Regione Liguria presso l'Istituto Giannina Gaslini di Genova.

METODI:

È stato proposto e somministrato il questionario a pazienti in terapia con ETI (30 CRR Milano e 30 CRR Genova) tra febbraio e marzo 2024. Il questionario si compone di una sezione anagrafica e 5 item: disostruzione bronchiale (DB), esercizio fisico (EF), antibiotici inalatori, broncodilatatori e mucoattivi. Sono state sviluppate 8 domande per ciascun item riguardanti i tempi, le eventuali modifiche apportate, l'impatto sulla qualità di vita e l'utilità della terapia misurata con scala Likert.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Sono stati analizzati i dati di 60 pazienti, di cui 23 di sesso femminile con età media di 38,4 anni. Il campione risulta disomogeneo per anno di avvio di ETI e valore di FEV1 pre e post ETI. Per l'item disostruzione bronchiale (DB) si evidenzia una netta riduzione (pari al 50%) del tempo dedicato su forma volontaria, senza un parere positivo dell'équipe del CCR. Per quanto riguarda l'esercizio fisico (EF) si osserva che il 13% ne ha incrementato l'intensità. La quantità di tempo necessaria per l'assunzione di farmaci per via inalatoria si è ridotta del 40% circa e tali variazioni sono avvenute su indicazione dei CRR. In particolare, queste modifiche hanno riguardato la riduzione dei mucoattivi (media pre 30,4 min/die; media post 17,4 min/die) in accordo con i dati della letteratura. In conclusione, lo studio merita approfondimenti quali l'analisi della correlazione tra modifica della DB e numero di riacutizzazioni annue, l'indagine sul livello di attività fisica e la possibilità di coinvolgere altri CRR.

LA TELEMEDICINA E LA TELERIABILITAZIONE: STRUMENTI INNOVATIVI PER MIGLIORARE L'ADERENZA TERAPEUTICA NEI PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA (FC). UN CASO CLINICO.

Minervino I.*^[1], Ingianni N.^[1], Brivio A.^[1], Mariani A.^[1], Russo M.C.^[2], Daccò V.^[2]

^[1]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Direzione Aziendale delle Professioni Sanitarie, Milano; Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Dipartimento Materno Infantile, SC Pediatria - Fibrosi Cistica Milano ~ Milano ~, ^[2]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Dipartimento Materno Infantile, SC Pediatria - Fibrosi Cistica Milano ~ Milano ~ Italy

INTRODUZIONE:

La telemedicina e la teleriabilitazione rappresentano strumenti innovativi nella gestione dei pazienti affetti da patologie croniche, permettendo un supporto continuo e la possibilità di interventi tempestivi, particolarmente utili in caso di riacutizzazioni respiratorie.

Questo caso descrive l'esperienza di E.C., un paziente affetto da FC (genetica omozigosi per N1303K), insufficienza pancreatica, infezione respiratoria cronica da *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia gladioli*. All'ultimo controllo ambulatoriale presenta un FEV1 pari al 37% del predetto quindi con un grado di compromissione respiratoria severo. Il paziente, negli ultimi anni, ha avuto ricoveri molto frequenti: nel 2020 2, nel 2021 3, nel 2022 5, nel 2023 4; nel 2024, dopo altri 4 ricoveri tra gennaio e luglio, il paziente ha concordato la necessità di migliorare la sua aderenza terapeutica, e per questo è stato incluso in un progetto di telemedicina che prevedeva un contatto quindicinale con un fisioterapista.

METODI:

Dopo il 4° ricovero nel luglio 2024, ogni 15 giorni è stata eseguita una visita in telemedicina in cui, con la supervisione del fisioterapista, il paziente ha svolto la seduta di fisioterapia e ha assunto la terapia inalatoria. Durante l'incontro è stata incentivata la corretta esecuzione e l'assunzione di tutti i trattamenti prescritti. Al termine delle quattro sedute è stato somministrato al paziente un questionario rispetto alle modalità e al gradimento del progetto.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Durante le sedute sono emerse alcune problematiche: scorretta modalità di assunzione delle terapie, non rispetto del timing e della frequenza della terapia antibiotica inalatoria, non esecuzione regolare delle sedute di disostruzione bronchiale. La ricomparsa della tosse è stata identificata come principale causa della scarsa aderenza. L'intervento educativo ha permesso al paziente di rimodulare il proprio comportamento rispetto alla costanza dell'assunzione delle terapie e alla modalità di esecuzione rafforzando la sua motivazione.

Il questionario ha rivelato che il paziente ha tratto grande beneficio dall'utilizzo della telemedicina, giudicandola un metodo efficace per proseguire il programma terapeutico, con una cadenza quindicinale ritenuta ottimale. Tuttavia, il paziente ha espresso il desiderio di non essere seguito in telemedicina anche per il programma di riallenamento.

L'aderenza terapeutica nei pazienti con fibrosi cistica rappresenta una sfida significativa per tutto il team di cura. È fondamentale raccogliere dati oggettivi da esperienze cliniche simili per definire chiare indicazioni sull'utilizzo di tale nuova opzione di trattamento.

ATELETTASIA LOBARE IN CORSO DI TERAPIA CON ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR (ETI)

Buonpensiero P., Cerchione R.*, Cimbalo C., Del Giudice L.A., Pecchia G., Espasiano R., Viscusi F., Di Pasqua A.

Sezione Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Centro Regionale Fibrosi Cistica, A.O.U. Federico II, Napoli, Italia ~ Napoli ~ Italy

INTRODUZIONE:

Nell'ultimo decennio i farmaci modulatori della proteina CFTR hanno rivoluzionato l'andamento clinico della Fibrosi Cistica (FC), in particolar modo per quel che riguarda la malattia polmonare. Attualmente la triplice terapia con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) è disponibile per pazienti con almeno una mutazione F508del a partire dai sei anni di vita.

Il quadro respiratorio del paziente con FC può complicarsi con l'insorgenza di atelettasia con una frequenza di circa il 4-11%. Attualmente non sono disponibili dati relativi alla frequenza di tale complicanza nei pazienti pediatrici in terapia con farmaci modulatori della CFTR.

Descriviamo il caso di una bambina con diagnosi di FC in terapia con ETI da circa un anno che ha presentato una riacutizzazione respiratoria complicata da atelettasia lobare.

METODI:

I, età 8 anni, è una paziente affetta da FC con insufficienza pancreatica, diagnosticata mediante screening neonatale (analisi molecolare del gene CFTR: F508del/N1303K). Il quadro clinico della piccola è caratterizzato da una broncopneumopatia cronica bronchiectasica con infezione intermittente da *S. aureus* e alterata tolleranza glicidica. All'età di 7 anni per una storia clinica caratterizzata da numerose riacutizzazioni respiratorie talvolta richiedenti ospedalizzazione, iniziava terapia con ETI con miglioramento dello stato nutrizionale e della funzione respiratoria. Durante il follow-up si registrava una ridotta compliance alla terapia disostruente prescritta con soluzione ipertonica al 6%, dornase alfa e utilizzo di PEP – MASK per 2 volte al giorno.

All'età di 8 anni giungeva a ricovero per sospetta riacutizzazione respiratoria con riscontro alla radiografia del torace di atelettasia totale del lobo superiore destro, in assenza di segni clinici di distress respiratorio acuto. Veniva dunque impostata terapia antibiotica endovenosa e terapia steroidea e veniva, inoltre, implementato il programma di disostruzione bronchiale con introduzione di Intrapulmonary percussive ventilation (IPV), 3 cicli die da 15 minuti 280 Hz 12 cmH₂O. Nel corso della degenza la piccola presentava un miglioramento delle condizioni cliniche e una progressiva riduzione dell'area atelettasica monitorata mediante ecografia polmonare. Dopo circa 10 giorni della terapia praticata si assisteva ad una completa risoluzione dell'atelettasia.

RISULTATI E CONCLUSIONI:

Nella nostra esperienza questo è il primo caso di riacutizzazione respiratoria complicata da atelettasia lobare in corso di terapia con ETI. La scarsa compliance al programma di disostruzione bronchiale prescritto potrebbe aver contribuito all'insorgenza di tale complicanza in corso di riacutizzazione respiratoria. E' possibile ipotizzare che la terapia con ETI, grazie alla sua efficacia nella fluidificazione delle secrezioni bronchiali, potrebbe aver favorito la rapida risoluzione del quadro atelettasico in associazione all'intensificazione della fisioterapia respiratoria, evitando il ricorso all'esecuzione della broncoscopia.

Tale esperienza conferma la necessità di monitorare strettamente l'aderenza alle terapie di

disostruzione bronchiale prescritte nei pazienti in trattamento con farmaci modulatori della CFTR .

Table of Contents

IPERTRANSAMINASEMIA E IPERBILIRUBINEMIA IN BAMBINI CON FIBROSI CISTICA TRATTATI CON FARMACI MODULATORI DELLA PROTEINA CFTR: L'ESPERIENZA DEL CENTRO REGIONALE CAMPANO	2
EXERCISE PRESCRIPTION IN ADULT WITH LUNG-TRANSPLANTED CYSTIC FIBROSIS	4
EFFETTI DELLA TERAPIA MODULATRICE CON ETI SULL'INCONTINENZA URINARIA IN UNA POPOLAZIONE FC	5
URTICARIAL SKIN ERUPTION AFTER STARTING ETI: NOT ONLY IN ATOPIC PATIENTS	7
CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT IN A CYSTIC FIBROSIS PATIENT RECEIVING CFTR MODULATOR THERAPY	9
VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ EPATICA E DEL METABOLISMO DEL COLESTEROLO IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA ETEROZIGOTI PER F508DEL IN TRANS CON UN'ALTRA MUTAZIONE PER CFTR.	11
INDAGINE CLINICO-EPIDEMIOLOGICA SU IPERTENSIONE PORTALE CON O SENZA CIRROSI IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA: STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO.	13
SINDROME DA IPERECCITABILITÀ NEUROMUSCOLARE POST-INFETTIVA: PRIMA DESCRIZIONE IN GIOVANE AFFETTO DA FIBROSI CISTICA	16
MICOBATTERIOSI POLMONARE DA M. ABSCESSUS: DALLA DIAGNOSI TARDIVA DI FIBROSI CISTICA AL TRATTAMENTO CON I MODULATORI DI CFTR. REPORT DI UN CASO.	18
ANCHE I "NONNI" POSSONO ESSERE DIAGNOSTICATI COME AFFETTI DA FIBROSI CISTICA!	20
NON È MAI TROPPO TARDI: UN CASO DI DIAGNOSI DI FIBROSI CISTICA ALLA SOGLIA DEI 60 ANNI	22
TERAPIA CON MODULATORI E OUTCOME CLINICI IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA A 3 ANNI DI TRATTAMENTO: L'ESPERIENZA DEL NOSTRO CENTRO	24
GRAVIDANZA E MODULATORI NEI CENTRI PER LA FIBROSI CISTICA: RISULTATI DELLA SURVEY DEL GRUPPO FISIOTERAPISTI DELLA SOCIETÀ ITALIANA PER LA FIBROSI CISTICA	26
IMPATTO DELLA TERAPIA CON ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR (ELE/TEZ/IVA) SU ADOLESCENTI CON FIBROSI CISTICA: STUDIO DI FOLLOW-UP DI 24 MESI SULLA CASISTICA DEL CENTRO DI VERONA	28
VALUTAZIONE GLICOMETABOLICA MEDIANTE MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO PRIMA E DOPO L'INIZIO DI TRATTAMENTO CON ETI: DATI PRELIMINARI SU PAZIENTI PEDIATRICI CON FIBROSI CISTICA	30
VALORI PREDITTIVI DI AVANZAMENTO DI MALATTIA IN FIBROSI CISTICA: IL LUNG CLEARANCE INDEX	32
VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA CON OSCILLOMETRIA FORZATA IN PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA: L'ESPERIENZA DEL NOSTRO CENTRO	33
TRANSIZIONE IN FIBROSI CISTICA: UN MODELLO IN UNA SFIDA ANCORA APERTA	35
CAMPI SCUOLA PER RAGAZZI CON FIBROSI CISTICA: TABÙ O REALE PROSPETTIVA?	37
SFIDE CLINICHE NELLA GESTIONE DELLA GRAVIDANZA NELLE PAZIENTI CON FC	39
IL FOLLOW UP CHE TI SALVA	41
UN CASO DI DISOMIA UNIPARENTALE NELLA FIBROSI CISTICA	44

L'IMPORTANZA DELL'APPROFONDIMENTO MOLECOLARE NEL PROTOCOLLO DI SCREENING NEONATALE DI FIBROSI CISTICA IN CAMPANIA	46
CFTR COMPLEX ALLELES: A LITERATURE REVIEW	48
NUOVE FRONTIERE DI DIAGNOSI PRENATALE IN FIBROSI CISTICA: LA CELOCENTESI	49
CFTR VARIANTS IN EASTERN SICILY POPULATION: CURRENT AND FUTURE INSIGHTS FOR A BEST GENETIC SCREENING STRATEGY	51
TERAPIA CON ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR IN PAZIENTI CON INFEZIONE DA ASPERGILLUS FUMIGATUS	54
GENOMIC TYPING OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA STRAINS ISOLATED FROM CYSTIC FIBROSIS PATIENTS BEFORE AND AFTER IVACAFTOR/TEZACAFTOR/ELEXACAFTOR THERAPY.	56
CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM PER LA TERAPIA DELLE RIACUTIZZAZIONI POLMONARI IN SOGGETTI ADULTI CON FIBROSI CISTICA: ESPERIENZA CLINICA PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA CAREGGI, FIRENZE	57
IMPACT OF ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR ON LUNG MICROBIOME IN PEOPLE WITH CYSTIC FIBROSIS AND ADVANCED LUNG DISEASE	58
DEVELOPMENT AND APPLICATION OF A LC-MS/MS METHOD FOR MONITORING CFTR MODULATORS IN BIOLOGICAL FLUIDS: A STEP FORWARD IN PERSONALIZED CYSTIC FIBROSIS TREATMENT	61
ANDAMENTO DELLA RINOSINUSITE CRONICA IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA IN TRATTAMENTO CON FARMACI MODULATORI DI CFTR	63
IL TRATTAMENTO CON ELEXACAFTOR-TEZACAFTOR-IVACAFTOR IN PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA CON MALATTIA RESPIRATORIA SEVERA: ESPERIENZA REAL LIFE CON FOLLOW UP A 48 MESI.	65
QUALITA' DI VITA E TERAPIA CON ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR: LA VALUTAZIONE DEI BAMBINI DAI 6 AI 13 ANNI E DEI LORO CAREGIVER.	67
THERAPEUTIC TARGETING OF CFTR MUTATION-SPECIFIC DEFECTS IN CYSTIC FIBROSIS PATIENT-DERIVED RESPIRATORY CELLS AND ORGANIDS: ADVANCED IN VITRO MODELS AND ASSAYS TO GUIDE PERSONALIZED THERAPY	69
EFFICACIA DI ETI IN UNA PAZIENTE ETEROZIGOTE PER L1077P	71
EVOLUZIONE ATTRAVERSO ADATTAMENTO CROMOSOMICO E COESISTENZA DI CLONI SELEZIONATI: COME PSEUDOMONAS AERUGINOSA PERSISTE PER ANNI NELLE VIE AEREE DEI PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA E NE INFLUENZA LA PROGnosi	73
CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DEI CEPPI DI PSEUDOMONAS AERUGINOSA ISOLATI DA PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA IN TERAPIA CON ELEXACAFTOR-TEZACAFTOR-IVACAFTOR	75
OUTCOME NUTRIZIONALE IN BAMBINI ED ADOLESCENTI AFFETTI DA DA FIBROSI CISTICA, DOPO POSIZIONAMENTO DI GASTROSTOMIA ENDOSCOPICA PERCUTANEA (PEG) E TERAPIA ETI: ESPERIENZA DI DI DUE CENTRI AD ALTO VOLUME	78
EFFICACIA DI ETI IN UNA BAMBINA AFFETTA DA FIBROSI CISTICA E SMA TIPO1	80
NUOVE PROSPETTIVE IN FIBROSI CISTICA: PROPOSTA DI UN QUESTIONARIO PER INDAGARE IL TREATMENT BURDEN NELL'ERA DEI MODULATORI	83

LA TELEMEDICINA E LA TELERIABILITAZIONE: STRUMENTI INNOVATIVI PER MIGLIORARE L'ADERENZA TERAPEUTICA NEI PAZIENTI CON FIBROSI CISTICA (FC). UN CASO CLINICO.	84
ATELETTASIA LOBARE IN CORSO DI TERAPIA CON ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR (ETI)	85

A

Alghisi F.	73; 78
Aliberti S.	58
Alicandro G.	13; 54
Alio W.	39
Allushi S.	69
Aloisio D.	24; 33
Amato F.	11; 69; 71
Ambroni M.	7; 9
Antonello R.M.	16
Arnone M.T.	71; 80
Avarello A.	35

B

Badolato R.	56
Bagnasco S.	11
Baldini F.	16; 35
Balestri E.	7; 26
Barberi C.	39; 41; 49
Barilaro A.	16
Barrale S.	39
Barrocu L.	32; 78
Bartoloni A.	4; 16; 35; 57
Basile S.	18; 20; 65
Bassi M.	37
Bella S.	73
Bernaschi P.	73
Bertolino M.	39
Biagi L.	35
Bignotti G.	56
Bitetti I.	80
Blaconà G.	48; 69
Blasi F.	13; 54; 58; 83
Bonaccorso M.R.	41

Boni A.	73
Borchi B.	4; 16; 35; 57
Bresci S.	4; 16; 35; 57
Brignole C.	28
Brivio A.	84
Bruno S.M.	48
Bulfamante A.M.C.	54
Buniotto F.	67
Buonpensiero P.	71; 85
Burgio Arcangelo Marco	39
Burgio Arcangelo Marco Domenico	41
Burgio M.	49

C

Calamia M.A.	49
Callegaro A.	75
Campolmi I.	35; 57
Capasso F.	80
Cardone S.	51
Cariani L.	54; 75
Carnevale Schianca M.	58
Carnovale V.	11
Carrozzi L.	22
Carta F.	26
Caruso A.M.	41
Casciaro R.	37
Castaldo A.	2; 11; 71; 80
Castaldo G.	44; 46
Castellani Carlo	37
Castellani Chiara	35
Castelli G.	69
Catalano M.F.	2
Catone A.	22
Cattabiani M.	5
Cavallo A.	4; 16; 35; 57

Ceci A.	69
Cerchione R.	2; 80; 85
Cerio A.M.	69
Cernera G.	11
Checucci P.	4
Chotirmall S.H.	58
Cigana C.	75
Cimbalo C.	2; 30; 71; 80; 85
Cimino G.	69
Cintorino D.	41
Cipolli M.	28; 67
Ciprandi R.	37
Claut L.	54
Colombo C.	13
Comegna M.	44; 46
Contarini Marina	83
Contarini Martina	58
Corsello G.	39; 41; 49
Corsi M.	4
Costa S.	51
Cresta F.	37
Cristadoro S.	51
Cristiani L.	73
Cupido L.	83
Cutrerà R.	73; 78

D

D"Accico M.	75
Daccò V.	54; 83; 84
D"Alcamo E.	49
D"Alessandro S.	39; 41; 49
Dall"Ara S.	9
D"Ambrosio C.	11
D"Amico M.	39
D"Andrea B.	44
D"Arpa A.	39; 41; 49

De Francesco M.	22
De Santis M.L.	73
De Scolari A.	67
Defraia C.	4; 35
Degl" Innocenti C.	35
Del Bono V.	18
Del Giudice L.A.	85
Del Monte M.	37
D"Elia A.	26
Della Gatta B.	63
Demichelis S.	18; 20; 65
Dente F.L.	22
Deolmi M.	5
Di Candia F.	30
Di Dato F.	2
Di Domenico C.	44
Di Giorgi F.	22
Di Minno A.	35
Di Pasqua A.	71; 85
D" Ippolito M.	26
Donati M.	4; 35
Donati V.	7; 9

E

Eramo A.	48; 69
Espasiano R.	85
Esposito G.	46
Esposito I.	32; 78
Esposito S.	11
Essa N.	73

F

Fainardi V.	5
Falconi E.	4
Farina F.	46
Ferlisi A.	39

Ferraguti G.	48
Ferrari B.	35
Ferrero C.	32; 78
Ficili F.	39; 41; 49
Fierro A.	30
Fini V.	73
Fiorentini S.	56
Fogazzi A.	26
Folino A.	32
Fox V.	73
Francalanci M.	35
Fraquelli M.	13
Fusco I.	35

G

Gaggero S.	26; 83
Galano A.	57
Galici V.	35
Gelzo M.	11
Giabardo P.	18; 20; 65
Giambona A.	49
Giostra P.	26
Girelli D.	75
Goia M.	78
Gramegna A.	13; 58; 83
Granaglia A.	73
Grande A.	18; 20; 65
Grippo A.	16
Grosso C.	9
Grosso F.	83
Guarducci S.	4; 35
Guarise R.	26; 28

I

Iacotucci P.	11
Ingianni N.	84

Innocenti D.	35
Iorio R.	2
Ivan F.X.	58

J

Jaggi T.K.	58
-----------------	----

K

Kriselda K.	57
------------------	----

L

La Fata S.	39
La Marca L.	2
Lanfranchi C.	54
Lavorini F.	4; 35
Leonardi S.	24
Lepanto M.S.	73
Leto F.	49
Liporace M.F.	75
Lo Cicero S.	69
Lo Piparo C.	41
Lombardo M.	51
Lomi M.	22
Longo F.	5
Longobardi A.	11
Longone M.	35
Lorè N.I.	58
Lotti A.	16
Lucanto M.C.	51
Lucarelli M.	48; 69
Lucca F.	28

M

Maghnie M.	37
Majo F.	73
Mamprin G.	26

Manciulli T.....	57
Mannini C.	4; 35
Manti S.	24; 33
Marchetti P.....	9
Mariani A.	84
Masi E.	35
Masolini M.....	35
Massobrio L.	18; 20; 65
Mencarini J.	16; 35; 57
Messali S.	56
Messore B.	18; 20; 65
Micciche" L.	51
Minervino I.	84
Minuto N.	37
Moi S.....	18; 20; 65
Montemitro E.	73
Mozzillo E.....	30
Mucci M.....	61
Mulé E.....	33
Mulè E.....	24

N

Nada C.	65
Narayana J.K.	58
Nazzari E.	54
Neri A.S.	35
Nesi L.	4; 35

O

Ordichelli M.	44
Orena B.S.	75
Orlandi M.....	4
Orlando M.A.	39; 41; 49
Orpheu G.	18; 20; 65

P

Paiola G.	28
Pane A.	78
Panzuto F.	41
Papa C.	51
Papale M.	24; 33
Parisi Giuseppe.....	51
Parisi Giuseppe Fabio	24; 33
Pecchia G.....	85
Pecora G.....	24; 33
Peradotto F.M.C.....	63
Perboni A.	18; 20; 65
Perno C.F.	73
Perobelli S.	67
Peruzzi A.....	26
Pescini R.	37
Pezone L.	44
Pezzona R.	56
Piccorossi A.	7; 9
Pierandrei S.	48
Pierattini V.	35
Piermarini I.....	26
Piscopo C.....	44
Pisi G.	5
Polizzi S.....	71
Pollini S.....	57
Premuda C.....	58
Presti S.	24; 33
Primignani M.....	13
Privitera E.R.....	83
Proietti Gaffi G.....	37
Putti G.	13

R

Ragusa A.....	51
---------------	----

Raimondi S.....	73
Recchiuti A.....	61
Retucci M.....	26; 58; 83
Riberi L.....	18; 65
Ripani P.....	61
Rizza C.....	54
Rizza E.....	78
Roberto G.....	32
Romano E.....	78
Ronco L.....	32
Rosanio F.M.....	30
Roselli E.....	35
Rossitto M.....	73
Rossolini G.M.....	57
Rotolo N.....	24; 33; 51
Rottigni S.....	56
Roversi S.....	56
Russo Krauss A.....	35
Russo M.C.....	54; 75; 84

S

Salamon E.....	28
Salvadori L.....	71
Salvatore L.....	33
Salvi M.....	56
Saporito M.....	18; 20; 65
Schillizzi M.....	39; 41; 49
Scialo" F.....	11
Sciuto L.....	24; 33
Scopelliti G.....	5; 26
Scorza M.....	46
Seglie T.....	18; 20; 65
Sepe A.....	2; 30; 71; 80
Sestito G.....	18; 20; 65
Sette G.....	69
Signorini M.....	28

Simone S.....	51
Somma G.....	16
Spaggiari C.....	5
Sparacio S.....	4; 35
Spinelli E.....	7; 9
Stefani L.....	4

T

Taccetti G.....	35; 57
Teodori C.....	35
Teri A.....	75
Terlizzi V.....	11; 35
Termini L.....	39; 41; 49
Terracciano R.....	2
Terranova L.....	58
Timpano S.....	56
Tomezzioli S.....	26; 28
Torri C.....	7
Tosco A.....	2; 30; 71; 80
Tosetti G.....	13
Tridello G.....	67
Trovato P.M.....	18; 20; 65
Tuccio Guarna Assanti V.....	73

V

Vallone M.G.....	41
Verrillo D.F.....	46
Villella V.R.....	11; 71
Vinciguerra M.....	49
Virgulti M.....	69
Viscusi F.....	85
Vivarelli L.....	35
Volpi S.....	28
Vrenna G.....	73

Y

Yu La Rosa K. 73

Z

Zambito G.D. 28

Zarrilli F. 11