



SCREENING NEONATALE NON CONCLUSIVO: COME ARRIVARE AD UNA DIAGNOSI?

DR VITO TERLIZZI

Centro Regionale Toscano per la Fibrosi Cistica
AOU Meyer, Firenze



POTENZIALE CONFLITTO D'INTERESSI DA DICHIARARE

<i>Tipo di affiliazione o supporto finanziario</i>	<i>Sponsor</i>



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e  WhatsApp)

CRMS: “CFTR-Related Metabolic Syndrome”

Cystic Fibrosis Foundation Practice Guidelines for the Management of Infants with CFTR-Related Metabolic Syndrome during the First Two Years of Life and Beyond

Borowitz et al. J Pediatr 2009

CFSPID: “Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis”

Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening

Munck et al. J Cyst Fibros 2015



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e  WhatsApp)

Definizione: CRMS/CFSPID

**SCREENING NEONATALE POSITIVO +
TEST DEL SUDORE < 30 mEq/L +
2 CFTR "VARIANTS", DI CUI 1 o NESSUNA "CF CAUSING"**

**SCREENING NEONATALE POSITIVO +
TEST DEL SUDORE BORDERLINE (30-59 mEq/L) +
1 o NESSUNA "CF CAUSING"**

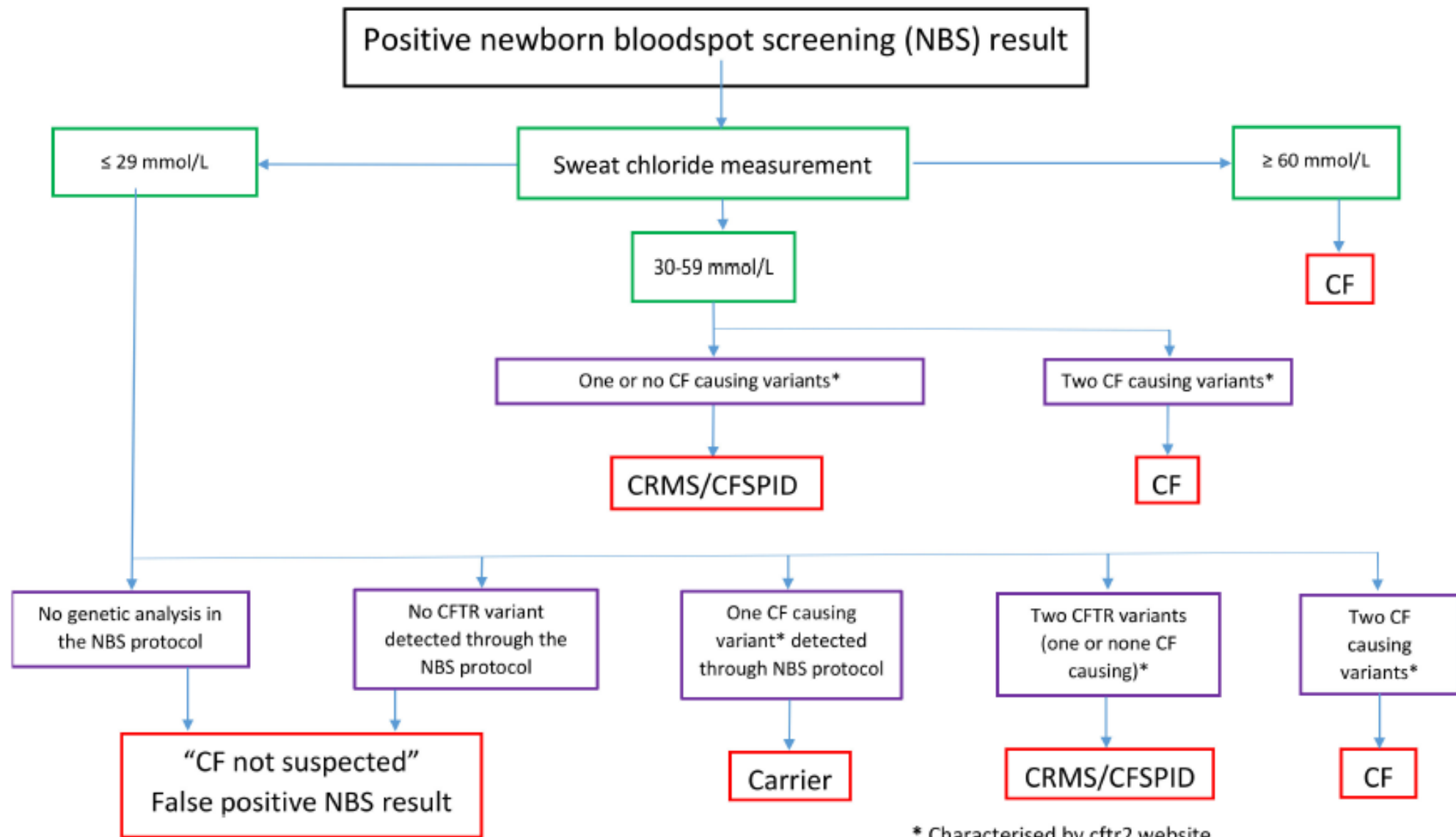
Ren CL, et al. J Pediatr 2017

Southern KW et al, J Cyst Fibros 2019

CFTR variants: "CF causing", "non-CF causing", "varying clinical significance", "unknown significance" (<https://cftr2.org/>)



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)



Southern KW et al, J Cyst Fibros 2019



Per info e supporto tecnico contattare: +39 02 4775 7712 (Telefono e WhatsApp)

CRMS/CFSPID: gestione clinica ed evoluzione

- Follow up presso centro FC
- Ridurre il rischio di cross infezione con pazienti FC
- Test del sudore
- Sequenziamento genetico + MLPA
- Consultazione sito CFTR2
- Consulenza genetica
- Tampone faringeo
- Esami radiologici/ematici solo se necessario
- Elastasi fecale
- Supplementazione salina
- Vaccino antiinfluenzale

Ren CL et al. J of Pediatr 2017
Munck A et al. J Cyst Fibros 2015
Borowitz et al. J Pediatr 2009



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

CRMS/CFSPID: comunicazione con le famiglie

Phenotype is more important than genotype

- Many infants with CRMS will continue to be healthy and will thrive
- Males with CRMS may be at higher risk of infertility

Convey the news that we are uncertain about the prognosis:

- We expect this child to lead a full life
- Some, but not all individuals with CRMS may develop symptoms that should be treated
 - Some individuals with CRMS are at high risk for male infertility
- This is why we need to establish the current baseline and follow this child in our clinic
- We may not have all the answers right now, but new information becomes available all the time

Borowitz et al. J Pediatr 2009

CRMS/CFSPID: principali casistiche

	Kharrazi et al. [14]	Groves et al. [15]	Ren et al. [16]	Levy et al. [17]	Terlizzi et al. [18]	Ooi et al. [19]	Munck et al. [21]
Study design	Retrospective	Retrospective case control	CFF registry	Cross sectional	Retrospective	Prospective case control	Prospective case control
Country	USA California	Australia	US	US Wisconsin	Italy Tuscany	Canada, Italy	France
Birth period	2007–2012	1996–2010	2010–2012	1994–2012	2011–2016	2007–2013	2002–2009
Follow up duration (y)	Mean 4.5	10	1	8	Median 0.6	Median 2.2	Mean 7.4
Number CF	345	225	1540	300	32	80	63
Number CRMS/CFSPID	533	29 ²	309	57	50	82	63 ²
CF:CRMS/CFSPID	0.65:1	7.8:1	5:1	5.2:1	0.64:1	1.8:1 ⁶	6.3:1 ⁶
Conversion to CF, N (%)	20 (5.8)	14/29 (48) matched to CF	NA ⁴	NA ⁴	5 (10)	9 (11)	28(44)
Increased SCC ≥ 60 mmol/L	17	2 ³			5	2	8
2 CF causing mutations	0	0			0	4	12
Both criteria	0	0			0	3	8
Other criteria	3	12			0	0	0
Age at conversion (y)	Mean 2.5 \pm 1.4				Median 2 (0.2–4)	Mean 1.8 \pm 1.2	Unk ¹
Pseudomonas aeruginosa, N (%)	Unk ¹	78.6	10.7	39	25 ⁵	12	24
Pancreatic insufficiency, N (%)	3/15 (15)	4/29 (14)	14/309 (4.5)	0	0	0	0
F508del/R117H, N (%)	Unk ¹	4/14 (29)	80/309 (26)	37/57 (63)	0	16/82 (19.5)	27/63 (43)

¹ Unk: unknown; ² definition slightly different from CRMS/CFSPID; ³ only 8/14 had a repeated sweat test; ⁴ NA: non-applicable; ⁵ only 8/50 had swab culture. CF: ⁶ CF: CRMS/CFSPID ratio from the algorithm. Cystic fibrosis, CFTR: CF transmembrane conductance regulator (gene), CFMS: CFTR-related metabolic syndrome, CFSPID: CF screen-positive, inconclusive diagnosis, SCC: sweat chloride concentration

Ad oggi è raccomandato un follow up dei soggetti CRMS/CFSPID almeno fino a 6 anni di età

Sono necessari studi su più ampie coorti monitorate per un più lungo follow up

Munck A. Int J Neonatal Screen 2020
Munck A et al Pediatr Pulmonol 2020

Esistono fattori predittivi di evoluzione da CFSPID ad FC?

CRMS/CFSPID ➡ FC

VS

CRMS/CFSPID ➡ CRMS/CFSPID

I soggetti CRMS/CFSPID che evolvono in FC tendono più frequentemente a:

1. Non presentare differenze cliniche significative
2. Esser colonizzati più frequentemente da batteri quali *P. aeruginosa* o *S. maltophilia*
3. Presentare alla diagnosi valori di test del sudore nel range borderline
4. Presentare una variante causing in trans con una variante a conseguenze cliniche variabili

Questi dati sono basati su casistiche poco numerose o con breve follow up

Ooi C et al. Pediatrics 2015
Terlizzi V et al J Cyst Fibros 2019
Terlizzi V et al. Pediatr Pulmonol 2020
Munck A et al. Pediatr Pulmonol 2020

Abnormal Lung Clearance Index in Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID) Children with Otherwise Normal FEV₁

Kasai AS et al. Lung 2020

LCI e spirometria in 3 gruppi di soggetti di età 5-5,5 anni:

- FC (n.19): LCI medio 8.0
- CFSPID (n.17): LCI medio 6.90
- Sani (n.18): LCI 6.39

LCI CFSPID vs soggetti sani: non differenza significativa (p 0.494)

LCI CFSPID vs FC: differenza significativa (p 0.039)

Parametri spirometrici CFSPID vs FC: non differenze significative

2/17 (11.7%) soggetti CFSPID con LCI alterato, test del sudore nella norma, asintomatici

LCI può predire lo sviluppo di malattia polmonare precoce negli individui CFSPID ?



Per info e supporto tecnico contattare: +39 02 4775 7712 (Telefono e WhatsApp)

Cystic Fibrosis screen positive inconclusive diagnosis (CFSPID): an italian multicenter survey evaluating prevalence, clinical data, management and outcome

FFC#30/2018

Centri coinvolti:

- Firenze
- Napoli
- Milano
- Brescia
- Ancona
- Roma

OBIETTIVI



1. Valutare retrospettivamente prevalenza, management e outcomes clinici di soggetti CFSPID nati dal 01.01.2011 al 31.08.2018.
2. Valutare prospetticamente gli outcomes clinici di soggetti CFSPID nati dal 01.09.2018 al 31.12.2019, seguiti fino al 30.06.2020, effettuando test del sudore ogni 6 mesi e sequenziamento genetico.



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

Fase retrospettiva (01.01.2011-31.08.2018): risultati

336 soggetti CFSPID vs 257 pazienti FC

Status diagnostico dei CFSPID al 31.8.2018
(follow up medio: 3.3 years)



CFSPID: 80.7% (N. 271)
CFTR-RD: 1.2% (N. 4)
FC: 5.3% (N. 18)
Portatori sani: 8.0% (N. 27)
Soggetti sani: 4.8% (N.16)

I soggetti CFSPID presentano un valore di IRT nettamente inferiore rispetto ai pazienti FC

PANCREATITE



1.9% vs 2.0% pazienti FC, p n.s.

DISIDRATAZIONE



1.5% vs 11.2% in pazienti FC, p <0.001

P.AERUGINOSA



20.5% vs 53.4% in pazienti FC, p <0.001



Per info e supporto tecnico contattare: +39 02 4775 7712 (Telefono e WhatsApp)

Management CFSPID: differenza tra centri

	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Centro 4	Centro 5	Centro 6
Rx torace	34.5%	43.8%	8.2%	66.9%	63.5%	100.0%
TAC torace	17.2%	0.0%	0.0%	0.7%	5.4%	0.0%
Tampone/ aspirato faringeo	79.3%	43.8%	16.4%	71.3%	94.6%	100.0%
Supplementazione e salina	89.7%	56.3%	11.5%	34.6%	10.8%	54.5%
Fisioterapia respiratoria	24.1%	31.3%	1.6%	44.1%	20.3%	54.5%



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e  WhatsApp)

Soggetti CFSPID con diagnosi conclusiva di FC (5.3%, età media 2 anni)

	<i>Age at CF diagnosis (months)</i>	<i>First mutation</i>	<i>Second mutation</i>	<i>Symptoms</i>	<i>Bacterial colonization</i>	<i>First sweat chloride value</i>	<i>Last sweat chloride value</i>
1	49	F508del	(TG)12T5	none	non chronic MSSA and HI	26	157
2	31	F508del	(TG)13T5	none	non chronic MSSA	31	122
3	43	S1455X	(TG)13T5	hypochloremic dehydration	non chronic MSSA	43	112
4	30	F508del	R117C	pneumonia/pancreatitis	non chronic MSSA and PA	59	101
5	23	W1282X	R117H-7T	none	non chronic MSSA and PA	53	87
6	10	N1303K	R334L*	none	non chronic MSSA	35	85
7	15	N1303K	(TG)12T5	none	none	36	79
8	50	N1303K	(TG)12T5	none	non chronic HI	37	78
9	12	R334W	F1052V	none	none	21	74
10	21	F508del	(TG)12T5	none	non chronic HI	33	73
11	43	G524X	D1152H	none	non chronic MSSA, PA, HI	34	71
12	25	F508del	S737F°	none	non chronic MSSA and HI	51	69
13	5	G1244E	c,1584+18672	none	none	46	69
14	3	F508del	(TG)13T5	none	non chronic MSSA	53	65
15	23	F508del	(TG)12T5	none	non chronic MSSA, MRSA, HI	44	62
16	28	Q1476X	3272-26A>G	pneumonia/bronchiectasis	non chronic MSSA, PA	38	56.5
17	9	711+3A>G	R334L*	none	non chronic MSSA, HI	48	51
18	37	F508del	L997F	none	non chronic PA	26	60

Dati under review

Fase prospettica (01.09.2018-31.12.2019-----→30.06.2020)

Dati completi di 50 soggetti CFSPID

43/50 (86%) dei CFSPID effettuava il test del sudore ogni 6 mesi

100% effettuava il sequenziamento genetico + MLPA

Dopo un follow up medio di 8.5 mesi (range 1-16.2 mesi):

- 35/50 (70%): CFSPID (v.s 80.7% della fase retrospettiva, follow up 3.3 anni)
- 6/35 (12%): FC
- 8/35 (16%): portatori sani
- 1/35 (2%): soggetto sano

Diagnosi definitiva raggiunta nel 35% dei soggetti CFSPID con 1 mutazione CFTR (vs 7.6% della fase retrospettiva, $p < 0.001$)



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)

Screening neonatale non conclusivo: come arrivare ad una diagnosi?

1. Effettuare il test del sudore ogni 6 mesi può agevolare la diagnosi definitiva (FC, sani, portatori sani) dei soggetti CFSPID
2. Resta la difficoltà di gestione dei CFSPID con 2 varianti CFTR (0-1 CF causing) e test del sudore nella norma (revisionare CFTR2)
3. Tampone faringeo, profilo genetico, LCI e monitoraggio clinico potrebbero identificare precocemente i “sorvegliati speciali”



Genotipo soggetti CFSPID: può aiutarci?

	nr	%
F508del	138	20.5%
(TG)12T5 *	92	13.7%
D1152H*	50	7.4%
L997F*°	33	4.9%
N1303K	18	2.7%
Complex alleles*	13	1.9%
R117H°	11	1.6%
2789+5G>A	9	1.3%
(TG)11T5*	8	1.2%
D1270N*	8	1.2%
(TG)13T5*	7	1.0%
G524X	7	1.0%
W1282X	7	1.0%
122 variants	182	27.1%
unknown	89	13.2%
Total	672	100.0%

Estrapolati i dati di 43 soggetti CFSPID con almeno una D1152H



I soggetti CFSPID con D1152H + CF causing presentano più frequentemente:

1. Episodi di pancreatite (CFTR-RD)
2. Isolamento di Pseudomonas aeruginosa
3. Riacutizzazioni respiratorie
4. Prescrizione di fisioterapia respiratoria
5. Prescrizione di supplementazione salina
6. Prescrizione di esami radiologici

Dati under review

Estensione progetto CFSPID (FFC#24/2020)

- Proseguire la raccolta dati di tutti i soggetti ancora CFSPID (effettuando test del sudore ogni 6 mesi) o con diagnosi definitiva di CFTR-RD o FC (follow up massimo > 10 anni)
- Revisionare retrospettivamente tutte le diagnosi di CFSPID fornite dai centri (con l'ausilio di 2 revisori esterni al progetto)
- Valutare l'impatto psicologico della comunicazione di diagnosi non conclusiva e confrontarlo con la percezione di malattia delle famiglie dei pazienti FC



Ringraziamenti

Centro FC Milano

Prof.ssa Colombo

Dott.ssa Claut

Dott.ssa Moroni

Centro FC Napoli:

Prof.ssa Raia

Dott.ssa Tosco

Dott.ssa Castaldo

Centro FC Brescia

Dott.ssa Padoan

Dott.ssa Timpano

Dott.ssa Marsiglio

Centro FC Roma

Dr Cimino

Dr.ssa Bertasi

Dipartimento di Medicina Sperimentale Sapienza Università Roma

Prof Lucarelli

Centro screening neonatale Regione Lazio

Prof Angeloni

Centro FC Ancona:

Dott.ssa Fabrizzi

Dott.ssa Caporelli

Dott.ssa Cirilli

Centro FC Firenze

Dr Taccetti

Lucia Zavataro (monitor)

Pietro Piccinini (monitor)

Paolo Bonomi (statistico)

Fondazione Ricerca FC

Delegazione FFC Siena

Delegazione FFC Monterotondo Roma

Delegazione FFC Olbia



Per info e supporto tecnico contattare: **+39 02 4775 7712** (Telefono e WhatsApp)



DOCCONGRESS

© 2020 Doc Congress S.r.l.
All rights reserved