

Ti ricordiamo che questo materiale
è di proprietà dell'Autore.
Come partecipante al
XXVIII CONGRESSO NAZIONALE SIMRI
questo materiale ti è fornito da SIMRI
per esclusivo uso personale concesso
dall'Autore



XXVIII CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

Il respiro: scienza e terapia per la salute del bambino

Programma

Torino, 10-12 ottobre 2024

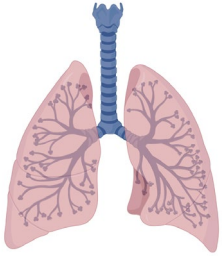
*UOC Pneumologia e Fibrosi Cistica
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma
Direttore, Prof R. Cutrera*

**CASO CLINICO:
QUANDO LA CLINICA INDIRIZZA LA GENETICA**
Dr.ssa Boni Alessandra



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Il caso clinico di G.



1 mese di vita

PRIMA VISITA
BRONCOPNEUMOL
OGICA

ANAMNESI FISILOGICA

- Gravidanza normodecorsa, nato a termine (41 s.g.) , PN 3310 g
- A poche ore dalla nascita comparsa di distress respiratorio da probabile inalazione di meconio
- Somministrato ossigeno (FiO2 0.4) in culla
- Dimesso dopo 10 giorni di osservazione



ANAMNESI FAMILIARE

- Genitori non consanguinei
- Non familiarità per asma né per atopia
- Familiarità per RGE



ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA

- Storia di respirazione rumorosa
- Tosse quotidiana trattata con aerosol medicato senza beneficio dal primo mese di vita
- RX Torace : accentuazione della trama polmonare alla base polmonare

Il caso clinico di G.

Ricovero presso la nostra UOC:

- PSG e tCO2 nella norma
- ph-impedenzometria: RGE

Follow up gastroenterologico



- ✓ Tentativo di dieta APLV +uovo
- ✓ Tentativo Antagonista recettore H2
- ✓ Descritta tosse laringea
- ✓ Broncospasmo ricorrente

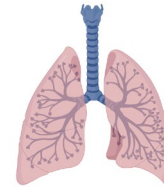
Il visita broncopneumologica:

- Rinite cronica
- Russamento per respirazione orale
- Otite media catarrale
- Tosse catarrale ricorrente con broncospasmo
- Presso altro c/o brushing nasale riferito negativo
- Ripetuta ph-metria negativa

2013

2014

Un episodio di polmonite trattata con Macladin e riferita disfagia per solidi con episodio sospetto di polmonite ab ingestis



2016



Day Hospital broncopneumologico : 4 anni

Test del sudore
negativo
Test genetico FC I
livello: 1 VUS

Porta in visione
Videofluoroscopia
negativa

Screening
immunologico
negativo



Aspirato ipofaringeo per
cronici:
H.Influenzae e
S.pneumoniae > 1.000.000
copie/ml

Bronchite
asmatiforme

Avviata terapia
con ICS + LTRA +
PEP mask

Visita ambulatoriale broncopneumologica

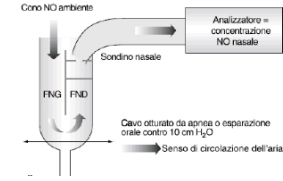
Agosto 2017



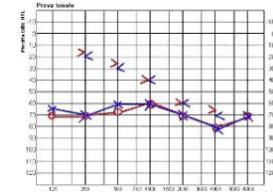
- ✓ Tosse catarrale
- ✓ Broncospasmo ricorrente
- ✓ Secrezioni nasali continue
- ✓ Febbri ricorrenti
- ✓ Aspirati positivi per H.influenzae



nNO nasale= 4 ppb media



Esame audiopendenzometrico= ipoacusia trasmissiva pantonale moderata bilaterale



Ipertrofia adenoidea: necessario intervento chirurgico



Persiste rinite e tosse cronica....

LTRA + ICS + CS topico nasale a cicli + PEP mask + Azitromicina a gg alterni

- Intervento di **adenoidectomia**



- Ripete nNO nasale= **6 ppb media**
- Spirometria: FEV1 59% -0.72; FVC 59% -0.80; FEV1/FVC 101%) con test broncodilatazione negativo
- Intervento di **drenaggio transtimpanico bilaterale**

2018



2018

- Ecocardio nella noma



2019



PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia

Laura Behan^{1,2,3}, Borislav D. Dimitrov^{4,5}, Claudia E. Kuehni⁶, Claire Hogg⁷, Mary Carroll^{1,2}, Hazel J. Evans¹, Myrofora Goutaki⁸, Amanda Harris¹, Samantha Packham¹, Woolf T. Walker^{2,9} and Jane S. Lucas^{1,10}

Affiliations: ¹Primary Ciliary Dyskinesia Centre, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK; ²Clinical and Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; ³School of Applied Psychology, University College Cork, Cork, Ireland; ⁴NIHR Southampton Respiratory Biomedical Research Unit, University of Southampton and University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK; ⁵Primary Care and Population Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; ⁶Faculty of Social and Preventive Medicine, University of Bonn, Bonn, Switzerland; ⁷Primary Ciliary Dyskinesia Centre, Dept of Paediatrics, Royal Brompton and Harefield Foundation Trust, London, UK.

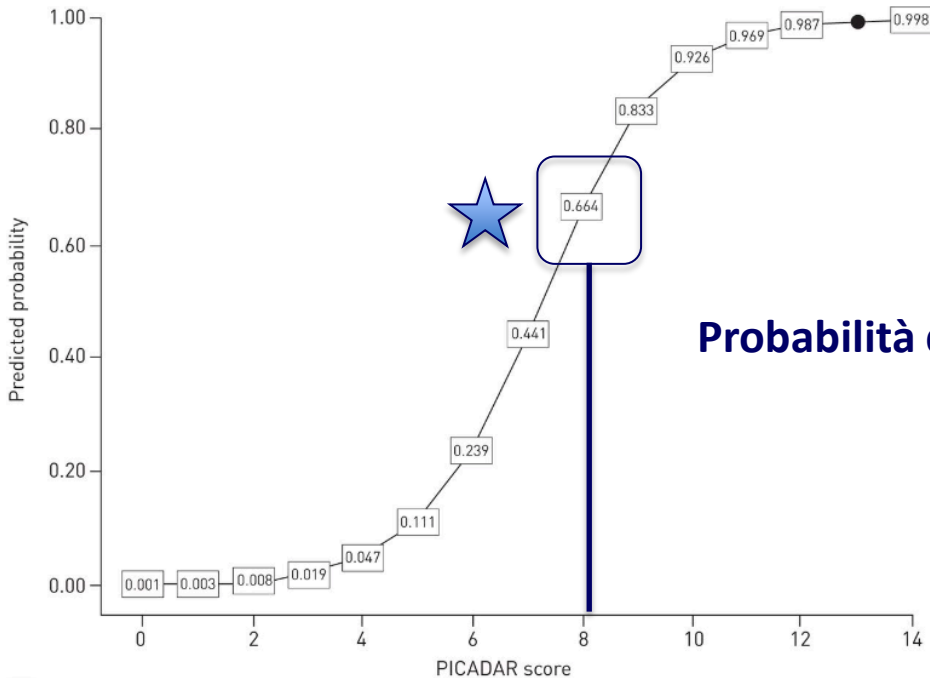
Il caso clinico di G.

Totale=8

PICADAR score for primary ciliary dyskinesia

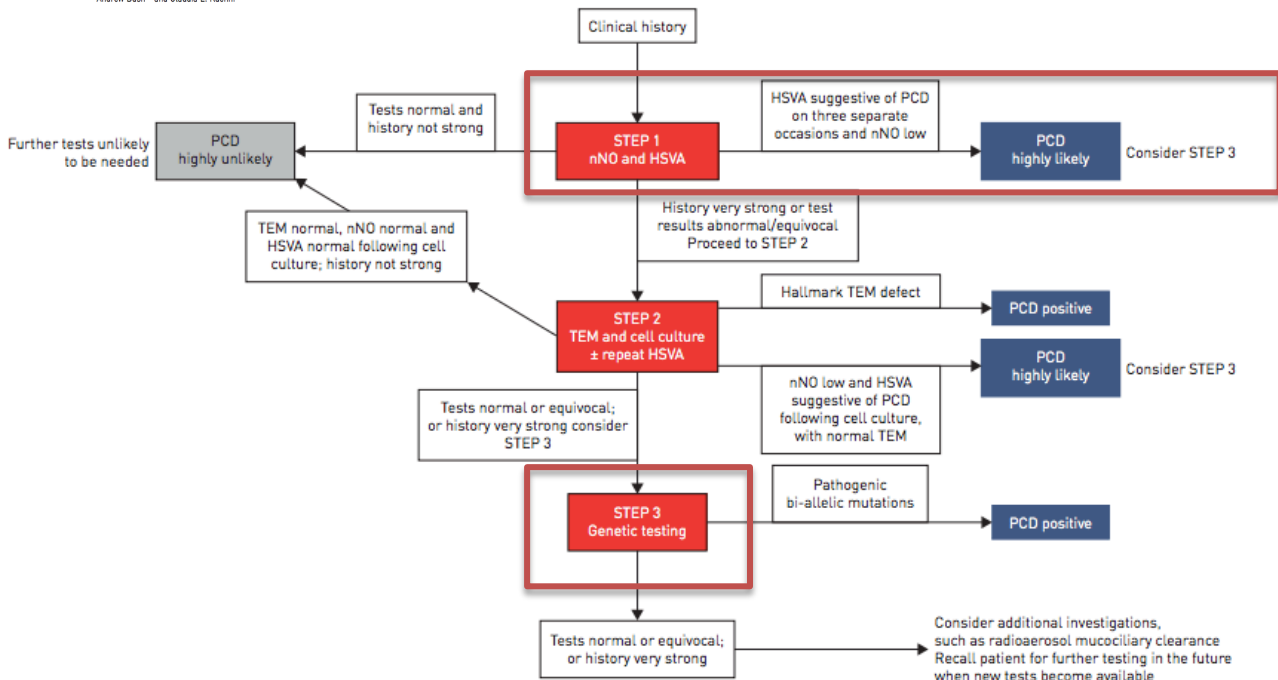
Does the patient have a daily wet cough that started in early childhood?	Yes – Complete PICADAR.	
	No – Stop. PICADAR is not designed for patients without a wet cough.	
1. Was the patient born pre-term or full term?	Term	2
2. Did the patient experience chest symptoms in the neonatal period (eg, tachypnea, cough, pneumonia)?	Yes	2
3. Was the patient admitted to a neonatal unit?	Yes	2
4. Does the patient have a situs abnormality (situs inversus or heterotaxy)?	Yes	4
5. Does the patient have a congenital heart defect?	Yes	2
6. Does the patient have persistent perennial rhinitis?	Yes	1
7. Does the patient experience chronic ear or hearing symptoms (eg, glue ear, serous otitis media, hearing loss, ear perforation)?	Yes	1
Total score		

PICADAR is a predictive score with seven simple questions to predict the likelihood of having primary ciliary dyskinesia (PCD). It can be used in patients with chronic productive cough and other respiratory symptoms starting in early childhood. The total score is calculated, and for a cut-off score of 5, the sensitivity and specificity of the tool are 0.90 and 0.75.



Jane S. Lucas^{1,2}, Angelo Barbato¹, Samuel A. Collins^{1,2}, Myrofora Goutak^{1,2},
Laura Behar^{1,2}, Dian Caudin^{1,2}, Sharon Dell^{1,2}, Ernst Eber^{1,2},
Estelle Escudier^{1,12}, Robert A. Hirst^{1,2}, Claire Hoag^{1,2}, Mark Jorissen^{1,2},
Philipp Lutz^{1,2}, Marie Legendre^{1,12}, Margaret W. Leigh^{1,2}, Fabio Midulla^{1,2},
Kim G. Nielsen^{1,2}, Hymut Ornan^{1,2}, Jean-Francois Pappas^{1,2}, Petr Pohunek^{1,2},
Beatrice Redfern^{1,2}, David Rigau^{1,2}, Bernhard Rindlisbacher^{1,2},
Francesca Santamaria^{1,2}, Amelia Shoemark^{1,2}, Deborah Snijders^{1,2},
Thomy Tonias^{1,2}, Andrea Tilieni^{1,2}, Woolf T. Walker^{1,2}, Claudius Werner^{1,2},
Andrew Bush^{1,2} and Claudia E. Kuehn^{1,2}

ERS GUIDELINES | J.S. LUCAS ET AL.



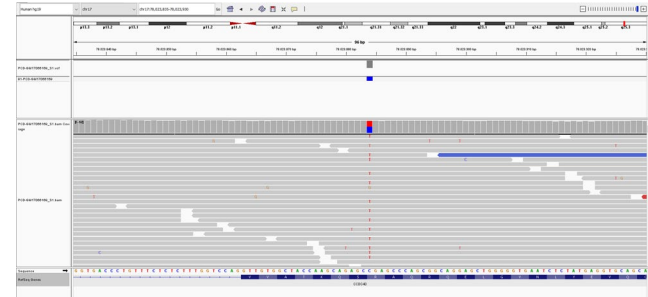
**Brushing nasale:
campione
ipocellulare con
ciglia rarefatte,
prevalentemente
immobili.
Ove presente il
movimento appare
fortemente
rallentato e di
aspetto rigido**

Il caso clinico di G.

Analisi genetica per sospetta Discinesia Ciliare Primitiva (PCD)

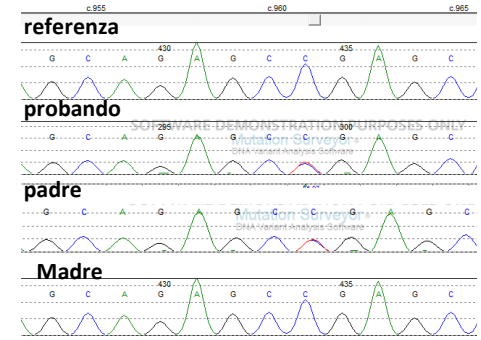
Studio delle regioni codificanti e delle giunzioni esone-introne dei geni DNAH5 (NM_001369.2), DNAI1 (NM_012144.2), DNAI2 (NM_023036), CCDC114 (NM_144577.3), CCDC103 (NM_213607.1), DNAAF1 (NM_178452.4), DNAAF2 (NM_018139.2), LRRC6 (NM_012472.3), DNAH11 (NM_001277115), CCDC39 (NM_181426.1), CCDC40 (NM_017950.3), RSPH4A (NM_001010892.2), RSPH1 (NM_080860), CCDC151 (NM_145045), ARMC4 (NM_018076), ZMYND10 (NM_015896) e SPAG1 (NM_172218).

2019: sequenziamento NGS pannello ~ 20 geni



NM_017950.3 (CCDC40): c.[961C>T];[=] (p.[(Arg321Ter)];[=])
(in eterozigosi, paterna-patogenetica)

Consulenza genetica: Se sospetto clinico di DCP è forte eseguire SNP array per delezioni e duplicazioni coinvolgenti gene CCDC40



Persiste rinite e tosse cronica....

- ❑ Esame audiometrico: **ipoacusiva trasmissiva lieve**
- ❑ nNO = **12 ppb** media
- ❑ Spirometria FVC 1.65L (71%), FEV1 1.20L (60%), FEV1/FVC 73%, test broncodilatazione negativo

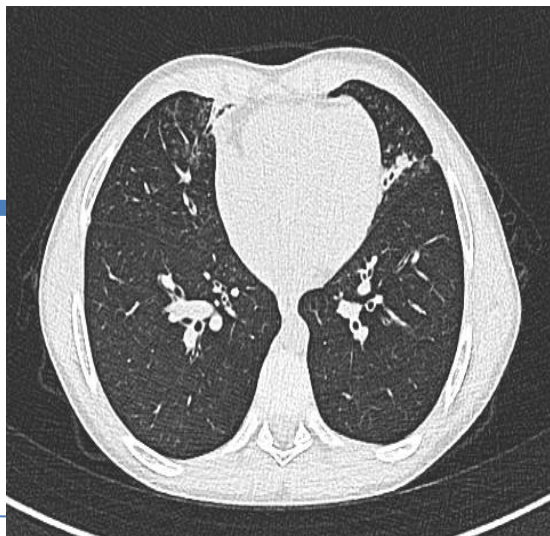
- ❑ Eseguiti **SNP array (risoluzione 100 kb)**: non micro duplicazioni né microdelezioni
- ❑ TC torace: **bronchiectasie bilaterali**
- ❑ TC seni paranasali: impegno mucoso etmoidomascellare non oblitterante

- ❑ 4 episodi di febbre e tosse

2022



2023

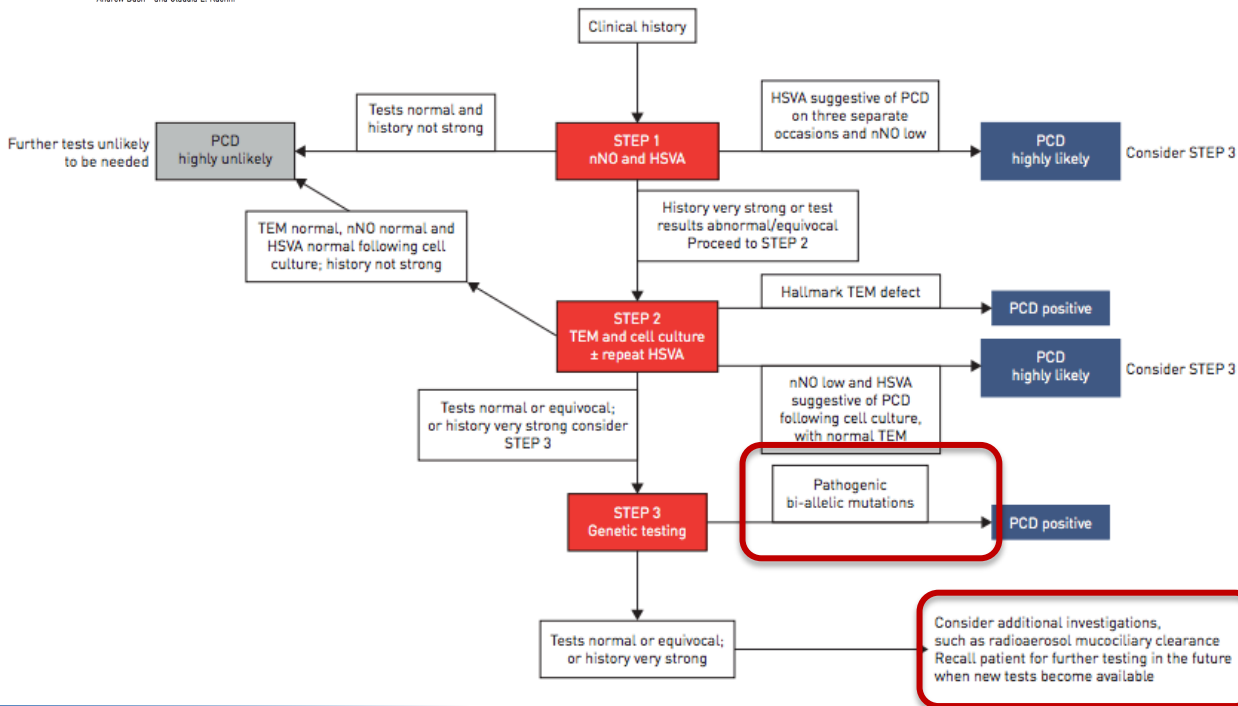


2024



Jane S. Lucas^{1,2}, Angelo Barbatto¹, Samuel A. Collins^{1,2}, Myrofora Goutak^{1,2},
Laura Behar^{1,2}, Dian Caudin^{1,2}, Sharon Dell^{1,2}, Ernst Eber^{1,2},
Estelle Escudier^{1,12}, Robert A. Hirst^{1,2}, Claire Hoag^{1,2}, Mark Jorissen^{1,2},
Philipp Lutz^{1,2}, Marie Legendre^{1,12}, Margaret W. Leigh^{1,2}, Fabio Midulla^{1,2},
Kim G. Nielsen^{1,2}, Hymut Ornan^{1,2}, Jean-Francois Pappas^{1,2}, Petr Pohunek^{1,2},
Beatrice Redfern^{1,2}, David Rigau^{1,2}, Bernhard Rindlisbacher^{1,2},
Francesca Santamaria^{1,2}, Amelia Shoemark^{1,2}, Deborah Snijders^{1,2},
Thomy Tonias^{1,2}, Andrea Tilieni^{1,2}, Woolf T. Walker^{1,2}, Claudius Werner^{1,2},
Andrew Bush^{1,2} and Claudia E. Kuehn^{1,2}

ERS GUIDELINES | J.S. LUCAS ET AL.



Il caso clinico di G.

2024: sequenziamento NGS pannello ~ 60 geni + analisi genomica con Whole genome sequencing

Pannello di geni in silico; analisi focalizzata alle regioni codificanti e alle giunzioni esone-introne (± 5 bp) dei geni DNAH5 (NM_001369.2), DNAI1 (NM_012144.2), DNAI2 (NM_023036), CCDC114/ODAD1 (NM_144577.3), CCDC103 (NM_213607.1), DNAAF1 (NM_178452.4), DNAAF2 (NM_018139.2), LRRC6 (NM_012472.3), DNAH11 (NM_001277115), CCDC39 (NM_181426.1), CCDC40 (NM_017950.3), RSPH4A (NM_001010892.2), RSPH1 (NM_080860), ODAD3 (NM_145045), ODAD2/ARMC4 (NM_018076), ZMYND10 (NM_015896), DNAH1 (NM_015512.4), SPAG1 (NM_172218), CFAP298 (NM_021254), RSPH3 (NM_031924), CCDC65 (NM_033124.5), RSPH9 (NM_152732.5), CCNO (NM_021147), DNAAF3 (NM_001256714.1), DNAL1 (NM_031427), DRC1 (NM_145038), DNAAF4 (NM_130810), DNAAF5 (NM_017802), MCIDAS (NM_001190787), NME8 (NM_016616), DNAH8 (NM_001206927), GAS8 (NM_001481), OFD1 (NM_003611), RPGR (NM_000328.3), TTC25 (NM_031421), CFAP300 (NM_032930), STK36 (NM_015690), DNAJB13 (NM_153614), FLNA (NM_001456.3), DNAH9 (NM_001372), CEP290 (NM_025114), HPS4 (NM_022081), DNAH7 (NM_018897), DNAH10 (NM_207437), PIH1D3/ DNAAF6 (NM_173494), GAS2L2 (NM_139285), TP73 (NM_005427.4), FOXJ1 (NM_001454), SPEF2 (NM_024867), HYDIN (NM_001270974), NEK10 (NM_152534.4), TTC12 (NM_017868), CFAP53 (NM_145020), NME5 (NM_003551), TTC12 (NM_017868.4), LRRC56 (NM_198075.4), DNAH6 (NM_001370.2), CFAP57 (NM_152498.3), CEP164 (NM_014956), CFAP74 (NM_001304360), CFAP221 (NM_001271049.2), CLXN (NM_024593), DAW1 (NM_178821). La presenza di regioni di cromosomiche omologie al gene HYDIN con elevata similarità di sequenza abbassano la sensibilità analitica del test.



NM_017950.4 (**CCDC40**):
c.[961C>T];[=]
p.[(Arg321Ter)];[=]



NC_000017(**CCDC40**):
17:78011871-78014119del in
eterozigosi



NM_015690.5 (**STK36**):
c.[523C>T];[=]
p.[(Arg175Ter)];[=]

Sequenziamento NGS eseguito in trio con Twist Human Comprehensive Exome Kit (Twist Bioscience) su piattaforma NovaSeq6000 (Illumina).

Sequenziamento Whole Genome (WGS) eseguito con kit DNA PCR-Free Library Prep (Illumina) e analizzato con TruSight Software Suite (Illumina).

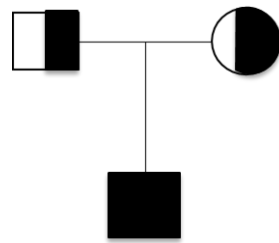


Il caso clinico di G.

Filters and Tools		RELEVANCE	PATHOGENIC	NOTES	LOCATION	GENOMIC AND GENETIC DATA				ASSOCIATED SAMPLES		OVERLAPPING ASSOCI...		EFFECT & PREDICTION					CLINICAL EVIDENCE																														
FILTERS						REF	LEN	% RMSK	CYTOGE...	Z...	FATHER	MOTHER	FATHER	MOTHER	E...	C...	G...	M...	E...	PHENO (...)	CLI...	OMI...	OMIM INHE...																										
Enter Filter Name		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		17:80028121-17:80041412	N	13.3K	33.95	17q25.3	HET					1	DEL	1	2	3	5	177.75			AR(1)																									
FREQUENCY Max AF Dom filter Max AF Rec filter EFFECT AND PREDICTION SV - Effect <input type="checkbox"/> Always show PAT/LP (ClinVar) <input type="checkbox"/> Always show PAT/LP (in house V) PHENOTYPES <input type="checkbox"/> "Ciliary dyskinesia" <input type="checkbox"/> Weak Association Results		<p>Genes affected by DEL at Chr17:80028121-Chr17:80041412</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>GENE</th> <th>OVERLAP</th> <th>PHENO</th> <th>MATCHED ...</th> <th># EXONS</th> <th>ENH SC...</th> <th>ENH-G...</th> <th>OMIM (GENE)</th> <th>OMIM INHERITANCE</th> <th>#GNF</th> <th>#GNP</th> <th>#D-HOM S...</th> <th>#D-HET SN...</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>★ CCDC40</td> <td>PARTIAL</td> <td>177.75</td> <td>1/1</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> <td>Ciliary dyskinesia, primary, 15</td> <td>AR</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>																						GENE	OVERLAP	PHENO	MATCHED ...	# EXONS	ENH SC...	ENH-G...	OMIM (GENE)	OMIM INHERITANCE	#GNF	#GNP	#D-HOM S...	#D-HET SN...	★ CCDC40	PARTIAL	177.75	1/1	3			Ciliary dyskinesia, primary, 15	AR				2
GENE	OVERLAP	PHENO	MATCHED ...	# EXONS	ENH SC...	ENH-G...	OMIM (GENE)	OMIM INHERITANCE	#GNF	#GNP	#D-HOM S...	#D-HET SN...																																					
★ CCDC40	PARTIAL	177.75	1/1	3			Ciliary dyskinesia, primary, 15	AR				2																																					

Whole genome sequencing:
risoluzione più alta

c.961C>T
(p.Arg321Ter)



Del ex2-3

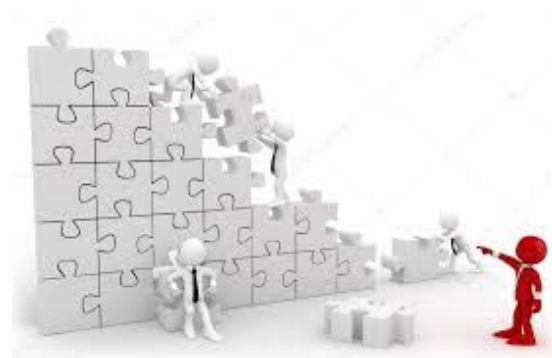
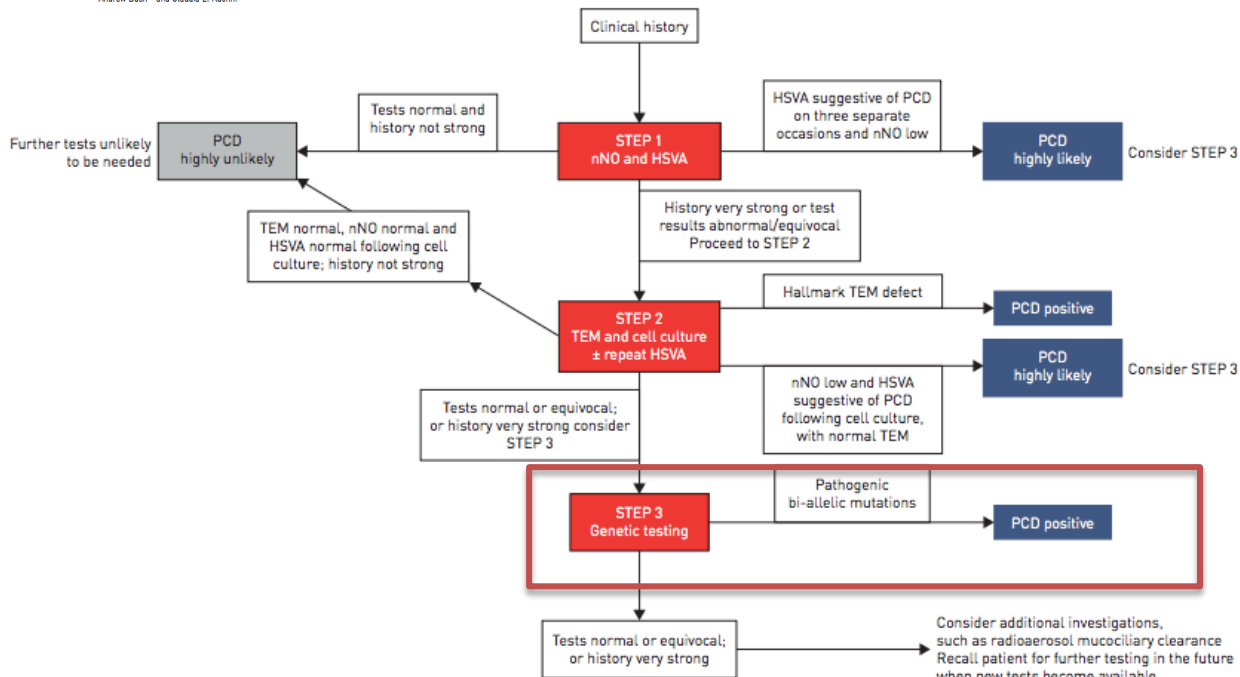
c.961C>T (p.Arg321Ter) + Del ex2-3

Microdelezione di ~ 2 kb
in condizione di
eterozigosi composta
nel
gene CCDC40 a
segregazione materna



Jane S. Lucas^{1,2}, Angelo Barbato¹, Samuel A. Collins^{1,2}, Myrofora Goutak^{1,2},
Laura Behar^{1,2}, Dian Caudin^{1,2}, Sharon Dell^{1,2}, Ernst Eber^{1,2},
Estelle Escudier^{1,12}, Robert A. Hirst¹, Claire Hoag¹, Mark Jorissen¹⁵,
Philipp Lutzin¹, Marie Legendre^{1,12}, Margaret W. Leigh¹⁶, Fabio Midulla¹⁷,
Kim G. Nielsen¹⁸, Heymut Omran¹⁹, Jean-Francois Pappas^{1,21}, Petr Pohunek²²,
Beatrice Redfern²³, David Rigau²⁴, Bernhard Rindlisbacher²⁵,
Francesca Santamaria²⁶, Amelia Shoemark¹⁴, Deborah Snijders¹,
Thomy Tonias⁴, Andrea Tilieni¹⁰, Woolf T. Walker^{1,2}, Claudius Werner¹¹,
Andrew Bush¹⁴ and Claudia E. Kuehn¹

ERS GUIDELINES | J.S. LUCAS ET AL.



**Diagnosi di Discinesia
ciliare primitiva**

Il caso clinico di G.



- ✓ *La clinica deve sempre guidarci a tenere alto il sospetto*
- ✓ *PICADAR score è un tool molto utile da dover far conoscere anche a neonatologi e otorinolaringoiatri e pediatri di libera scelta*
- ✓ *Mantenere follow up o contatti con un centro specializzato se forte sospetto, in attesa di nuovi strumenti diagnostici*
- ✓ *La genetica è uno strumento utile se guidato dai clinici*



Grazie



alessandra.boni@opbg.net
pcdbronco@opbg.net

