



## Verbale di riunione

### GdL ISTIOCITOSI

<b>Sede</b>	A.O.U Meyer, Viale Pieraccini 24, Firenze
-------------	---

<b>Data</b>	<b>Ora inizio</b>	<b>Ora conclusione</b>
18.06.2013	10.30	15:30

<b>Convocati</b>	Tutti i componenti del GdL
<b>Presenti</b>	Aricò Maurizio - Firenze Asaftei Sebastian - Torino Barone Angelica - Parma Cetica Valentina – Firenze Ciambotti Benedetta – Firenze Coniglio Maria Luisa- Firenze Conte Massimo - Genova Da Ros Martina - Firenze Fiori Gian Mario - Cagliari Guerzoni Maria Elena – Modena La Dogana Saverio - San Giovanni Rotondo Lombardi Alessandra – Roma Luti Laura - Pisa Micalizzi Concetta - Genova Miraglia Vito - Catania Muggeo Paola - Bari Perruccio Katia - Perugia Sieni Elena - Firenze Varotto Stefania - Padova

<b>Ordine del giorno</b>	
	1. Organizzazione attuale (MA) 2. Protocolli di diagnosi e cura(ES): LCH-IV EURO-HIT NI-0501 3. Studi in corso: MAS (ES) Eterozigoti (ES) Perforina (VC)

	<p>LCH Neurofunzionale (ES)  LCH IL-17 (MA)  4. Proposte nuovi studi (MA):  Epidemiologico LCH  LCH-S-2005  M. Rosai  5. Caso clinico (ES)</p>
--	--

<p><b>Argomento 1</b>  Organizzazione attuale (MA)</p>	<p><b>Maurizio Aricò (Nuova sede e recapiti):</b>  Rete Regionale Oncoematologia Pediatrica  Istituto Toscano Tumori (I.T.T.)  Via T. Alderotti 26N  50139 Firenze  Tel. 055-4382801  Fax 055-4385252  maurizio.arico@ittumori.it</p> <p>Direttore  SODC Clinica e Laboratorio Malattie Rare del Sangue  Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer  Viale Pieraccini, 24  50139 Firenze</p> <p><b>NB: Si raccomanda che i campioni siano recapitati sempre al solito indirizzo:</b>  Dr.ssa Valentina Cetica – Dr. M.Aricò  SODC Clinica e Laboratorio Malattie Rare del Sangue  Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer  Viale Pieraccini, 24  50139 Firenze</p>
<p><b>Argomento 2</b>  Protocolli terapeutici</p>	<p>Si discute sullo stato di avanzamento delle procedure di approvazione nei vari centri.</p> <p><b><u>Nuovo protocollo LCH-IV:</u></b></p> <p>La Dogana (S.G.Rotondo): ha presentato tutta la documentazione.  Barone (PR), Miraglia (CT), Fiori (CA), Guerzoni (MO): manca la documentazione  Luti (PI): non ha partecipato al precedente GDL, si riserva.  Conte (GE): Il comitato Etico richiede tutta la documentazione in italiano e Polizza Assicurativa</p>

integrale. Spera di Presentare tutto a luglio.

Varotto (PD): ha presentato tutto, ma ha problemi con la Farmacia.

Muggeo (BA) e Perruccio (PG): presentato tutto, aspettano i consensi in italiano.

Lombardi (Roma OPBG): presentato tutto.

Asaftei (TO): ha inviato tutto, è in avanzamento di approvazione.

La documentazione completa sarà presto scaricabile direttamente dal sito dell'AIEOP.

Allo stato attuale le schede di raccolta dati saranno inviate a Firenze che si farà carico dell'input sul database internazionale (MARVIN).

### **Nuovo protocollo europeo HLH (EURO-HIT-HLH)**

coordinato da M. Aricò e approvato dal CE dell'Ospedale A.O.U Meyer. Nazioni partecipanti: Italia, Germania, Spagna, Austria, Repubblica Ceca.

**Germania:** tuttora in fase di discussione con le autorità regolatorie; sperano di avere la approvazione nazionale a breve.

**Spagna:** approvato a Barcellona e a Bilbao.

**Austria:** passato il I livello, è in corso di approvazione.

**Praga:** aperto all'arruolamento.

#### **Italia**

Torino: approvato.

Perugia, Padova, Roma, Bari, Catania: hanno presentato tutta la documentazione, sono in fase di approvazione.

Genova: devono presentare la documentazione.

Parma, Cagliari, San Giovanni Rotondo, Pisa, Modena: mancano documenti.

La documentazione completa sarà presto scaricabile direttamente dal sito dell'AIEOP.

Stato di arruolamento: Sono stati arruolati 2 pazienti Cechi senza mutazioni. E' stata completata la fase di induzione in entrambi, con due eventi avversi.

La raccolta dei dati è effettuata online direttamente da ogni Centro partecipante. Firenze valida la scheda di registrazione; una volta validati i dati non sono più modificabili. Da questo momento in poi partono richiami settimanali per eventuali aggiornamenti del paziente.

	<p><b><u>NI-0501:</u></b>  Trial di fase 2 per i pazienti con FHL riattivata. Centro partecipanti: 2 in Spagna, Vienna, Praga, 7 in Italia: Genova, Torino, Monza, Padova, Napoli, Firenze, Roma. I centri sono già attivi e si aspetta il primo paziente.</p>
<p><b>Argomento 3</b>  Studi in corso</p>	<p><b><u>MAS</u></b>  Progetto in collaborazione con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reumatologia, Bambino Gesù, Roma</li> <li>• Oncoematologia Pediatrica, Pausilipon, Napoli</li> <li>• Ematologia Gaslini, Genova</li> </ul> <p>Raccolti circa 40 casi, studiati per clinica, funzionale e genetica. Si chiede ai vari centri di completare le informazioni cliniche mancanti, per giungere a breve alla pubblicazione dei dati.</p> <p><b><u>Eterozigoti</u></b>  Progetto in collaborazione finora con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oncoematologia Pediatrica, Pausilipon, Napoli</li> <li>• Oncoematologia Pediatrica, Padova</li> </ul> <p><b>OBIETTIVO:</b>  Valutare l'incidenza di: sindrome emofagocitica, malattie neoplastiche, malattie autoimmunitarie, altre condizioni in una coorte di soggetti noti per essere portatori di mutazioni monoalleliche dei geni LEF- correlati.</p> <p><b>METODI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analisi retrospettiva e prospettica del Registro HLH con identificazione delle famiglie con differenti sottotipi di LEF</li> <li>• Selezione dei soggetti eterozigoti e costruzione di un database dedicato</li> <li>• Raccolta di informazioni cliniche e aggiornamento del follow-up mediante intervista telefonica o di persona con particolare riferimento allo sviluppo di malattie neoplastiche, autoimmunitarie, sindrome emofagocitica nella coorte in studio</li> <li>• Calcolo della incidenza cumulativa delle sopracitate condizioni nella nostra coorte vs. incidenza nella popolazione generale italiana.</li> </ul> <p><b>STATO DI AVANZAMENTO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 130 soggetti eterozigoti arruolati</li> <li>• 28/130 (21.5%) hanno sviluppato una condizione patologica</li> </ul>

## Perforina

Valentina Cetica presenta lo stato di avanzamento dello studio comparativo tra genotipo (mutazioni di *PRF*) e fenotipo (espressione di perforina in citofluorimetria).

## Malattia neurodegenerativa nella ICL

in collaborazione con

- UO Neurologia (R. Guerrini, C. Barba)
- UO Radiologia (C. Fonda, S. Savelli, M. Mortilla) della A.O.U Meyer.

STATO DI AVANZAMENTO: **28 pazienti** con diagnosi istologica di ICL arruolati da vari Centri Italiani tra il 2010 e il 2012 distinti per presenza di evidenza radiologica (MR) di ND-ICL (gruppo 1) e assenza di evidenza radiologica ma con fattori di rischio (DI e lesioni craniofacciali) per ND-ICL (gruppo 2). Età mediana significativamente più bassa nei pazienti del gruppo 1. Otto pazienti inizialmente riferiti come gruppo 2 poi sono stati arruolati come gruppo 1.

METODI: Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica neurologica, potenziali evocati e RM cranio encefalo + spettroscopia secondo un protocollo standardizzato.

RISULTATI: La proporzione di MS non è diversa nei due gruppi (74% vs 64%). Le riattivazioni sono più frequenti nel gruppo 1 (82% vs. 54%). Tutti i pazienti del gruppo 1 hanno DI (n=11) o lesioni ossee CF (n=14). **L'esame obiettivo neurologico** è risultato patologico in 8/17 pazienti del gruppo 1, con manifestazioni cliniche conclamate in 2/8.

I **SEPs** sono risultati alterati in 11/17 pazienti del gruppo 1 vs 1/11 del gruppo 2 ( $p=0.02597$ ). La **RM con spettroscopia** ha evidenziato una riduzione del rapporto NAA/Cr nel cervelletto di 9/17 (52%) pazienti del gruppo 1, nessuno del gruppo 2. Il **follow-up** ad una mediana di 12 mesi ha mostrato peggioramento di esame neurologico e/o dei potenziali mentre la RM è rimasta stabile.

CONCLUSIONI: La **combinazione di esame obiettivo neurologico, SEPs e RM + spettroscopia** rappresenta uno strumento diagnostico sensibile per lo screening di casi con ND-ICL tra i pazienti a rischio.

- **L'esame obiettivo neurologico e i SEPs** sembrano

	<p>essere i tests più sensibili per il <b>follow-up</b> e potrebbero essere utili per selezionare i pazienti candidati a nuove terapie sperimentali.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>I pazienti con ND-ICL hanno un età alla diagnosi di ICL più precoce:</b> sono predisposti geneticamente? O la storia della malattia si evolve diversamente?</li> </ul> <p><b><u>Patogenesi: LCH e IL-17</u></b></p> <p>Il gruppo collaborativo Firenze, Lione, Stoccolma ha dimostrato di recente (PONE, PLoS One. 2013;8:e56865) che cellule derivanti da pazienti con LCH attiva sono “più brave” rispetto al controllo, a formare e mimare il modello dello pseudogranuloma. Inibendo IL-17 le cellule del paziente si comportano come il controllo. Probabilmente i pazienti hanno cellule circolanti che formano granulomi indipendenti da IL-17. Forse perché i monociti del paziente ICL producono IL-7 da soli? Lo sviluppo attuale è mirato a identificare le cause di questo vantaggio proliferativo e di sopravvivenza delle DC dei pazienti con LCH. Un altro lavoro dello stesso gruppo ha dimostrato che citarabina e vinblastina sono i farmaci antiproliferativi più efficienti nell’uccidere le DC in questo modello (Clin Dev Immunol. 2013;2013:701305.)</p>
<p><b>Argomento 4</b> Proposte</p>	<p><b><u>Studio epidemiologico LCH</u></b></p> <p>Si ricorda il progetto, più volte discusso, di registrare tutti i pazienti Italiani con LCH nel Database AIEOP 1.01. Su questa base sarebbe possibile poi raccogliere pochissime informazioni su dati all’esordio, terapia e follow-up con particolare riferimento allo sviluppo di riattivazioni e complicanze.</p> <p>Roma preferisce mandare il cartaceo. Genova intende collaborare, anche utilizzando l’invio di un file contenente i dati rischiesti, importabile nel database AIEOP. Torino è disponibile a collaborare, anche fornendo un file preformato (dati monocentrici pubblicati di recente).</p> <p>Proposta approvata.</p> <p><b><u>Salvage therapy per LCH-MS-Risk LCH-S-2005</u></b></p> <p>Sarebbe interessante raccogliere i dati dei pazienti trattati negli anni, in quanto in letteratura esiste molto poco.</p> <p>Torino ha 3 pazienti e 1 in corso, Padova e Firenze: 2; Genova, Cagliari: almeno un paziente ciascuno.</p> <p>Proposta approvata.</p>

	<p><b><u>Registro Rosai-Dorfmann</u></b>  In Italia dovrebbero esserci circa 20 casi. Si concorda di raccogliere dati su presentazione clinica, trattamento, e outcome. Chi è interessato dovrebbe raccogliere queste informazioni in modo da poter stilare una tabella per raccolta dati.  Roma: 1 paziente. Padova: 1 paziente.</p>
<p><b>Argomento 5</b>  Caso Clinico</p>	<p>Giorgia, 3 anni: Malattia di Erdheim-Chester, rarissima in età pediatrica e di difficile diagnosi. In letteratura esistono 7 casi clinici pediatrici. Si discutono gli aspetti clinici, di diagnosi e trattamento.</p>

Il presente verbale viene inviato in formato digitale a tutti i componenti del GdL per assicurarne la diffusione e la conoscenza.

Data, 09.07.13

Redatto da:

Maria Luisa Coniglio

Letto e approvato da:

Elena Sieni

Maurizio Aricò