

## RIUNIONE GdL INSUFFICIENZE MIDOLLARI

26 Febbraio 2015, Verona

**Presenti:** Marta Pillon, Simone Cesaro, Ugo Ramenghi, Paola Saracco, Baldo Martire, Piero Farruggia, Carlo Dufour, Fabio Tucci, Francesca Fioredda, Enrico Cappelli, Lucia Notarangelo, Daniela Onofrillo, Angelica Barone, Anna Savoia, Maria Elena Cantarini, Saverio Ladogana, Matteo Maruzzi, Paola Corti, Marta Verna, Federico Verzegnassi, Fabio Timeus, Giovanna D'Amico, Laura Luti, Elena Mastrodicasa, Elisa Cannata, Jessica Serafinelli, Giovanna Russo, Chinello Matteo, Rubert Laura, Nocerino Agostino, Giona Fiorina, Maurizio Miano, Silvia Fasoli, Johanna Svahn, Maria Luisa Casciana, Antonio Marzollo, Elena Varotto, Andrea Finocchi, Marco Cipolli.

### **Mattino: ore 10.30-13-10**

**S. Cesaro/M. Cipolli: Rete e registro SDS in Italia-Attività Scientifica.** Vengono presentati i dati del registro italiano che arruola pazienti dal 1995 e ad oggi annovera 108 casi di SDS, la maggior parte dei quali hanno ricevuto diagnosi e sono stati arruolati in regioni del nord Italia. Viene sottolineata la multidisciplinarietà della malattia e la necessità di sensibilizzare alla registrazione dei pazienti specialisti di ambiti diversi (prevalentemente gastroenterologi, epatologi ed ematologi pediatrici e dell'adulto).

Viene presentata la scheda di registrazione (allegata al presente verbale): le schede vanno inviate a [emily.pintani@ospedaleuniverona.it](mailto:emily.pintani@ospedaleuniverona.it)

Progetti di ricerca: I Centri coinvolti o coinvolgibili nell'immediato futuro nella raccolta del materiale biologico (sangue midollare) per motivi di diagnostica e ricerca sono almeno cinque.

- Padova (morfologia/immunofenotipo)
- Varese (Citogenetica)
- Monza (Mesenchimali)
- Genova (Studi di Biochimica)
- Verona (Studi di biochimica + diagnostica molecolare)

Dalla discussione emerge che sarebbe comodo individuare un unico centro referente per il materiale; tuttavia per il centro in questione potrebbe essere un impegno gravoso e si rischierebbe di ritardare i tempi di arrivo del midollo nei vari laboratori compromettendo la qualità del materiale da analizzare. Sarebbe più fattibile individuare due poli di riferimento ovvero Padova/Monza (già attivo) e Verona/Genova. C. Dufour ipotizza la necessità di 15-20 campioni per gli studi iniziali di biochimica, collezionabili nell'arco di 2 anni. P. Farruggia conclude suggerendo che i centri interessati, a partire da quelli di Genova e Verona, si raccordino ai fini della centralizzazione dei campioni e per la regolamentazione del lavoro con il comitato etico. Le direttive per l'invio dei campioni biologici verranno pertanto meglio definite al prossimo incontro.

**S. Cesaro/F. Timeus: Aggiornamento sullo studio retrospettivo-osservazionale su diagnosi, monitoraggio e trattamento del clone PNH in età pediatrica ed adolescenziale.** Ad oggi soltanto 4-5 centri hanno aderito allo studio, e pertanto viene rinnovato l'invio a partecipare (alcuni

membri del GdL non avevano ricevuto le schede). Viene discusso se includere nel gruppo in studio soltanto i soggetti con PNH classica o anche i pazienti con cloni percentualmente poco significativi. C. Dufour esprime perplessità sul cut-off adottato in alcuni centri (1%) perché è stato dimostrato che un cut-off nettamente inferiore, come quello adottato a Torino (0.01%), ha mostrato in alcuni studi un elevato potere predittivo. P. Farruggia ritiene rischioso l'inserimento di pazienti con cloni PNH in assenza di segni clini di malattia, soprattutto in relazione alle difficoltà d'interpretazione di dati provenienti da laboratori diversi. Il GdL alla fine concorda, dopo dibattito, sulla opportunità di includere nello studio solo i casi di PNH classica e di aplasie midollari con cloni PNH rilevanti (e conseguente emolisi). P. Saracco propone di coinvolgere gli ematologi dell'adulto per ampliare la casistica e S. Cesaro ribadisce la necessità di avere una base da cui partire anche per poter poi chiedere la collaborazione di altri gruppi.

**J Svahn/C. Dufour: Aggiornamento dei dati del registro FA e aggiornamento relativo alla pubblicazione del paper clinico sui pazienti con AF.**

Dal mese di marzo 2013 sono arrivati al laboratori di Ematologia del Gaslini, in particolare ad Enrico Cappelli, i campioni di 14 pazienti con FA, tuttavia non per tutti i casi è stata contestualmente inviata la scheda per la raccolta dei dati: si sollecitano pertanto i centri ad inviare, ai fini della correlazione clinico-laboratoristica, anche le schede. J. Svahn si offre di inviare le schede ai centri che non ne siano in possesso.

Per quanto concerne il paper su 97 pazienti Fanconi, ci sono, fra tanti, due dati di particolare interesse:

1. In 1/3 dei pazienti il quadro ematologico tende a migliorare nel tempo.
2. Nel gruppo dei pazienti con indicazione al TMO quelli che sono andati realmente al trapianto hanno un rischio di mortalità più elevato dei non trapiantati. In particolare il dato è significativo per i trapiantati MUD. La numerosità del campione è troppo bassa per trarre conclusioni sul mismatch.

Il lavoro verrà sottomesso nei prossimi giorni a Blood.

**C. Dufour/E.Cappelli: proposta di studio sulla valutazione dei BM di sorveglianza nei pazienti Fanconi.** E. Cappelli illustra la possibilità di testare in vitro molecole con potere antiossidante in grado di "correggere" i difetti della catena respiratoria, nell'ipotesi di arrivare ad identificare una molecola in grado di migliorare, in vivo, l'emopoiesi. Illustra come un'alterazione dei complessi che intervengono nella catena respiratoria è presente, anche se a livello diverso, anche nella SDS. C. Dufour sottolinea quanto potrebbe essere utile individuare i potenziali bersagli molecolari per poi testare in vitro l'effetto di molecole fornite dall'industria ("un correttore dell'ematopoiesi che agisca potenziando la catena respiratoria e quindi migliorando emopoiesi"). Il materiale biologico impiegato nello studio è sangue midollare, per cui rimane valido l'invito a mandare campioni di sangue midollare a Genova alla diagnosi di FA o al midollo di sorveglianza.

**A. Savoia:** illustra il caso di una famiglia egiziana, nell'ambito della quale vi era: 1) una paziente con piastrinopenia amegacariocitica sospetta per CAMT; 2) il fratello della paziente affetto da anemia aplastica; 3) entrambi genitori con una conta piastrinica ai limiti inferiori del range di

normalità. Entrambi i pazienti presentavano una risposta ematologica al romiplostin e pertanto si decideva di studiare il gene THPO: riscontrata così una mutazione in omozigosi di THPO. In letteratura descritta una famiglia meglio caratterizzata (Dasouki ed al. Blood 122:3440, 2013). L'invito è a riflettere sulla possibile presenza nei centri AIEOP di casi simili fra i pazienti con Anemia Aplastica Congenita senza caratterizzazione genetica.

**A. Savoia: proposta di studio prospettico sui markers di evoluzione clonale in pazienti affetti da Anemia di Fanconi.** Vengono illustrate le varie metodiche con cui sarebbe possibile studiare l'evoluzione clonale. Vengono discussi vantaggi, svantaggi e costi (circa 2000,00 euro complessivi per indagine completa). Si concorda che per ridurre i costi si potrebbe optare per la RNA/seq. A. Savoia spiega che sarebbe interessante includere nello studio anche i mosaici. Sarebbe necessario decidere quali pazienti studiare, per quanto tempo (fino al TMO?), quale materiale (midollo o sangue periferico) ed il timing dei controlli. C. Dufour propone di fare un piccolo studio pilota applicando le tre metodiche su campioni già conservati nel centro di Genova. Sarebbero disponibili campioni di DNA/RNA sequenziali di almeno 10 pazienti. Il GdL concorda nell'avviare questo studio preliminare

**P. Farruggia: comunicazione sugli studi retrospettivi multicentrici sulle Neutropenie autoimmuni e sulla Sindrome di Pearson.** Vengono presentati i dati dello studio sulle neutropenia autoimmuni e illustrate le differenze tra la popolazione con diagnosi di certezza, i pazienti con neutropenia idiopatica e le autoimmuni secondarie. Si discute su come impostare il lavoro da pubblicare e si concorda di produrre due papers uno sulle neutropenie autoimmuni primitive ed un secondo in cui vengono discusse le forme idiopatiche e le forme secondarie. Il lavoro sulla Sindrome di Pearson verrà sottomesso nei prossimi giorni al British Journal Haematology.

**P. Saracco: Proposta di studio sui dati del Registro Italiano Aplasie Acquisite trattate con IST.**

Viene proposto di riprendere a registrare in maniera sistematica i pazienti con AA trattati con IST. Il registro ha attivamente arruolato i pazienti fino al 2010 e l'ultimo up-date risale al 2013. L'indicazione è quella di riprendere ad arruolare pazienti con AA trattati con IST dal 2010 in poi. A tal fine verranno inviate schede cartacee non modificate rispetto a quelle che già conosciamo; il file Excel verrà, al contrario, snellito. Viene discussa la possibilità che ogni centro inserisca direttamente dati in Excel ma si ritiene più conveniente continuare ad usare le schede cartacee.

S. Cesaro sottolinea l'importanza che il registro rinnovi annualmente l'invito ad inviare le schede per il follow-up. Si ricorda infine che dal 2015 le nuove diagnosi di AA dovranno essere registrate nel Mod 1.01 cosa che faciliterà anche il lavoro del registro.

**Pomeriggio: ore 14.00-16.00**

**F. Fioredda: aggiornamento sullo stato del lavoro "Natural History of patients affected by severe congenital neutropenia: data from the Italian Neutropenia Registry" e aggiornamento dei dati del Registro Italiano di Neutropenie.**

Il lavoro sulle SCN è stato pubblicato su Pediatric Blood and Cancer.

Per quanto concerne l'attività del registro l'arruolamento è in costante incremento; si ricorda la data del 15 marzo come termine ultimo per l'inserimento delle nuove diagnosi e l'invio dei follow-up. Per quanto concerne i progetti futuri F. Fioredda suggerisce di studiare il follow-up post trapianto.

C. Dufour propone un lavoro che confronti l'outcome dei pazienti con indicazione al TMO effettivamente trapiantati vs quelli con indicazione a TMO che non hanno poi ricevuto il trapianto. Il confronto potrebbe essere 1 a 2 e si potrebbe unificare la coorte italiana con quella del registro francese o dei pazienti svedesi; si tenterà di coinvolgere inizialmente nello studio Jean Donadieu, responsabile del registro Francese Neutropenie.

**F. Fioredda: comunicazione relativa allo studio ALPS.** Il lavoro si propone di studiare la storia naturale della malattia e delle patologie correlate, di ottenere informazioni sul trattamento impiegato e sui risultati, ed eventualmente promuovere studi biologici. C'è già stata la approvazione del CE del Gaslini.

Vengono illustrati i criteri di inclusione e la discussione si focalizza sulla definizione di ALPS Like. La proposta di F. Fioredda è includere in questo gruppo anche i pazienti con citopenia unilineare e positività per i doppi negativi. Il criterio viene ritenuto troppo ampio e U. Ramenghi suggerisce o di elevare il cut-off di significatività dei doppi negativi o di aggiungere un altro criterio. Si conviene sull'inclusione di pazienti che abbiano anche una sola citopenia ma in associazione a segni di linfoproliferazione e doppi negativi. Per includere pazienti con citopenia bilineare sarà sufficiente la associazione con la positività dei doppi negativi. Nell'ambito dei criteri di esclusione viene eliminato il concetto "citopenie autoimmuni" perché ridondante e confondente.

Le schede di raccolta dati saranno cartacee perché il Gaslini ha il personale per il successivo inserimento dati e questa modalità consente anche di filtrare i dati stessi.

Le schede andranno inviate entro il 15 SETTEMBRE 2015.

G. Russo propone di coinvolgere il GdL del Globulo Rosso e Coagulopatia, proposta accettata.

**U. Ramenghi: informazioni relative al registro DBA e ai paper "in progress".** Vengo discusse le differenze salienti rispetto ai dati del registro americano soprattutto in termini di incidenza di neoplasie (più elevata negli USA). La notevole discrepanza è certamente riconducibile al dato che il registro italiano, al contrario di quello americano, è di tipo pediatrico.

Per quanto concerne gli autori del lavoro, nel frontespizio compariranno i nomi di coloro che hanno inserito nel registro  $\geq$  pazienti; tuttavia si cercherà di individuare una rivista che consenta di inserire dei co-authors.

**U. Ramenghi: informazioni relative al "papers" in progress sul rapporto 28s/18s nell'ambito dell'RNA ribosomiale dei pazienti affetti da DBA:**

U. Ramenghi ritiene che trattandosi di dati in parte già pubblicati non vi è spazio per un full paper e potrebbe essere più semplice tentare uno short report su una rivista ad elevato IF: si rimette a U. Ramenghi la scelta dell'authorship e della rivista, in quanto il lavoro è frutto esclusivamente della attività del centro di Torino

**La Riunione del GdL si chiude alle 16.00**

**APPUNTAMENTI:** 18-21 Aprile 2016 Primo Congresso Internazionale della SDS, Sede Verona.

**ALLEGATI AL PRESENTE VERBALE:** SCHEDE PNH, SCHEDE ALPS, SCHEDE SDS.