

RIUNIONE GdL INSUFFICIENZE MIDOLLARI

15 Ottobre 2015, Milano

VERBALE

Presenti: Marta Pillon, Simone Cesaro, Ugo Ramenghi, Baldo Martire, Piero Farruggia, Carlo Dufour, Fabio Tucci, Francesca Fioredda, Enrico Cappelli, Lucia Notarangelo, Daniela Onofrillo, Angelica Barone, Anna Savoia, Saverio Ladogana, Matteo Maruzzi, Paola Corti, Federico Verzegnassi, Fabio Timeus, Giovanna D'Amico, Laura Luti, Elena Mastrodicasa, Jessica Serafinelli, Giovanna Russo, Rubert Laura, Giona Fiorina, Maurizio Miano, Andrea Finocchi, Silvio Perrotta, Francesca Rossi, Angelamaria Petrone, Elena Facchini, Nicoletta Marra, Michelina Santopietro, Rosalba Mandaglio, Annunziata Lucarelli, Laura Sainati, Caterina Radice, Laura Lo Valvo, Sonia Bonanomi, Federica Zucchetti.

Mattino: ore 10.30-13-30

G. D'Amico: aggiornamento relativo allo studio relativo alle indagini molecolari svolte sui BM dei pazienti con Sindrome di Shwachman Diamond (SBDS)

Presentazione dei risultati iniziali dello studio da cui si evince che le cellule mesenchimali di pazienti con SBDS:

1. differenziano normalmente in adipociti, osteoblasti, condrociti ecc.
2. Non presentano alterazioni citogenetiche.
3. Non presentano alterazioni morfologiche significative.
4. Sono funzionalmente normali nel proteggere i neutrofili da apoptosi e nel promuovere la crescita delle CD34+

Lo studio dell'espressione genica mostra invece delle differenze tra cellule mesenchimali di soggetti sani e di pazienti con SBDS riguardo alcuni geni coinvolti nella embriogenesi (con alcuni geni up regolati ed altri down regolati). Per stabilire cosa succeda in vivo alle mesenchimali dei pazienti con SBDS è stata realizzata a Monza una nicchia emopoietica per mezzo di un organoide eterotopico topo/uomo. Lo studio, che richiede tre mesi per la costituzione di ogni singola nicchia emopoietica, sembra mostrare che, al contrario dei soggetti sani dove si assiste a un buon differenziamento condrale con conseguente adeguato sviluppo della nicchia emopoietica, nei pazienti SBDS una nicchia emopoietica funzionante non si forma mai, anzi gli ossicoli vengono frequentemente riassorbiti. Il numero di pazienti necessario al completamento dello studio è di 30 circa. Il GdL, durante discussione, suggerisce di studiare con la stessa metodica, ove possibile, anche le altre ribosomopatie, in particolare la DBA.

S. Cesaro/F. Timeus: Aggiornamento sullo studio Retrospettivo-Osservazionale su diagnosi, monitoraggio e trattamento del clone PNH in età pediatrica ed adolescenziale

Sono state raccolte 9 schede: età mediana 13 anni; 7 sono pazienti con AA e riscontro di clone PNH; 3 pazienti sono stati trattati con eculizumab e 2 sottoposti a TMO. Dopo discussione viene suggerito che Fabio Timeus si occupi di acquisire dalla Alexion ulteriori informazioni riguardo eventuali altri pazienti in età pediatrica affetti da PNH "tipica" e viene stabilito che il reclutamento dei pazienti resterà aperto fino ad Ottobre 2016.

C. Dufour/E. Cappelli: aggiornamento sullo studio biologico su BM dei pazienti FA e SBDS

A Genova viene studiato il metabolismo energetico in pazienti affetti da Anemia di Fanconi (FA) e SBDS. Dai risultati iniziali sembra che il fenotipo cellulare, per quanto concerne il metabolismo energetico e respiratorio, sia simile nelle due sindromi. In entrambe infatti la concentrazione di ATP è inferiore rispetto i controlli sani e si apprezza un difetto nella respirazione cellulare con conseguente aumento dei ROS e della perossidazione delle membrane; il danno di membrana mitocondriale è però apprezzabile solo nei pazienti con FA e non in quelli con SBDS. Sono allo studio eventuali molecole in grado di contrastare il danno ossidativo: la leucina, in colture di cellulari di SBDS, consente in effetti un aumento del numero di colonie e corregge il fenotipo

cellulare a livello di catena respiratoria. I campioni studiati sono però attualmente pochi e i Centri vengono pertanto invitati ad inviare i BM di sorveglianza o di diagnosi dei pazienti con FA e SBDS a Genova e Monza, oltre che a Padova.

C. Dufour: aggiornamento dei dati del registro FA e aggiornamento relativo alla pubblicazione del paper clinico sui pazienti FA

E' in corso la sottomissione del paper "clinico" sui pazienti arruolati nel registro FA ad Haematologica. Si conviene poi che, per quanto concerne l'aggiornamento del data base Fanconi, questo dovrebbe esser fatto ogni 2 anni; di conseguenza si decide che i Centri inviino il prossimo aggiornamento dati entro il 31 dicembre 2015.

A. Savoia: aggiornamento relativo allo studio prospettico sui markers di evoluzione clonale nei pazienti FA

Il lavoro potrà essere sia retrospettivo che prospettico. La metodica più adeguata allo studio dei marcatori di evoluzione viene identificata nella ricerca di eventuali mutazioni su geni target attinenti ad un pannello genico precostituito sulla base dei dati forniti della letteratura. Una volta identificate le mutazioni si potrebbe poi utilizzare l'RNA per studiare la espressione della proteina. Al momento sono disponibili 2 campioni di sangue midollare ottenuti dallo stesso paziente a distanza di anni solo di 5 casi FA trapiantati e di 5 casi FA non trapiantati; disponibili anche campioni singoli di altri 18 pazienti. Carlo Dufour comunicherà ai singoli centri i nomi di quei pazienti per i quali è stato centralizzato un solo midollo e dei quali, pertanto, si potrebbe ipotizzare l'invio di un secondo campione in occasione della prossima rivalutazione midollare.

U. Ramenghi: informazioni relative al registro DBA e al paper "in progress" sui dati del Registro DBA

Vengono presentati i dati del registro italiano DBA e viene discussa la rivista target (identificata preliminarmente in JAMA pediatrics). Si precisa che verranno inclusi come autori i medici dei centri che hanno inserito un numero di casi uguale o maggiore di 3; tutti gli altri saranno citati nei ringraziamenti. Per quanto attiene il paper sulle metodiche di screening DBA, lo stesso sembra essere in dirittura d'arrivo per la pubblicazione su BJH

Pomeriggio: ore 14.00-15.30

Fabio Tucci: presentazione dei dati più rilevanti presentati durante il meeting annuale dello SCNIR (Dublino, 5-6 Ottobre 2015).

E' stato descritto un caso di paziente con neutropenia ciclica (CN) evoluto in leucemia mieloide acuta ed un altro che ha sviluppato mutazione del GCSF-R. Si tratta comunque di casi eccezionali, presenti anche in casi di neutropenia da mutazione di WAS o in corso di glicogenosi Ib. Viene comunque meno lo stereotipo "classico" che voleva la CN non soggetta ad evoluzione in senso MDS/LA.

Viene inoltre presentato il caso di un donatore di liquido seminale che ha avuto dalla sua compagna due figli affetti da neutropenia congenita severa (SCN) e da altre 5 donne 5 figli con SCN e uno con NC. Ciò dimostra la esistenza di geni regolatori che, accompagnandosi alla mutazione di ELANE, possono condurre allo sviluppo sia di una SCN che di una CN.

E' infine mostrata la casistica di 69 casi di SCN sottoposti ad HSCT: la differenza in termini di sopravvivenza fra chi è stato trapiantato dopo o meno aver sviluppato MDS/LA non è significativa, probabilmente anche in quanto la evoluzione mielodisplastica è, nei pazienti affetti da SCN, estremamente lenta.

F. Fioredda: aggiornamento dei dati del Registro Italiano Neutropenie e proposta di studio su nuovo G-CSF peghilato

Il centro di Genova ha già esperienza di 2 pazienti con SCN in terapia con GCSF peghilato: questi 2 pazienti stanno bene a distanza di molti anni dall'inizio del trattamento. Il centro di Genova sarà centro pilota per un nuovo GCSF peghilato: l'arruolamento previsto è di 5 pazienti e vengono discusse dal GdL alcune problematiche, soprattutto di tipo burocratico-amministrativo, relative

all'arruolamento/inserimento dei pazienti. Lo studio è di fase II, e sarà presentato al comitato etico locale a fine mese. Il farmaco dovrebbe essere erogato anche extra studio (non c'è ancora certezza assoluta a riguardo). I controlli clinici e laboratoristici inizialmente saranno ravvicinati e per 2-3 settimane è necessaria la presenza del paziente presso il centro promotore. Sarà necessaria anche l'approvazione del comitato etico dei singoli centri partecipanti.

Vengono poi presentati i dati del Registro Italiano Neutropenie. Sono 410 i casi registrati, con un progressivo incremento negli anni. Il GdL si mostra favorevole alla proposta di eliminare dai casi arruolati quei circa 80 pazienti affetti da neutropenie post infettive, con diagnosi poco chiara o in corso di ALPS. Si ribadisce l'esigenza di inviare le schede di FUP ogni anno entro il 15 marzo.

P. Farruggia: proposta di studio retrospettivo sulle Neutropenie Idiopatiche ed Autoimmuni secondarie.

Un recente paper, frutto del lavoro del GdL, si è limitato ad analizzare le neutropenia autoimmuni primitive dell'infanzia. La proposta è quindi di analizzare i dati del registro riguardanti le neutropenie idiopatiche (4 test di ricerca degli autoanticorpi negativi) e le neutropenie autoimmuni secondarie (cioè accompagnate da altra malattia/manifestazione autoimmune). Da una analisi preliminare sembra emergere che le neutropenie idiopatiche esordiscano più tardi e guariscano meno rispetto le forme autoimmuni primitive e che le autoimmuni secondarie, rispetto sempre le forme primitive, presentino più spesso anche una linfocitopenia. Ai centri che hanno collaborato al primo paper verranno inviati i file excel contenenti i pazienti già inseriti, con l'invito ad inserire eventuali nuovi casi di neutropenie autoimmuni (sia primitive che secondarie) nonché eventuali altre neutropenie idiopatiche. Ai centri che non hanno fino ad ora inserito casi verranno inviati file excel "vuoti" con l'invito a inserire i propri pazienti e quindi a partecipare a questo secondo studio.

F. Fioredda: comunicazioni relative allo studio ALPS

E' uno studio multicentrico retrospettivo/prospettico: in atto sono arrivate a Genova solo due schede. Viene presentata la casistica del centro di Genova di citopenie refrattarie ALPS o ALPS like. Nel 20% si è assistito ad una risposta alla terapia di prima linea (IGEV e/o cortisone); come II linea sono stati utilizzati micofenolato o sirolimus (in genere prima MMF e poi sirolimus) ed il sirolimus appare più efficace sulle problematiche extra-ematologiche. Da un controllo in sala emerge come molti altri casi siano presenti in Italia e quindi si invitano i Centri a compilare e spedire quanto prima le relative schede.

La Riunione del GdL si chiude alle 15.30