

# RIUNIONE GdL - AIEOP INSUFFICIENZE MIDOLLARI

3 Ottobre 2016, Catania

## VERBALE

**Presenti:** Marta Pillon, Simone Cesaro, Ugo Ramenghi, Piero Farruggia, Carlo Dufour, Fabio Tucci, Daniela Onofrillo, Saverio Ladogana, Matteo Maruzzi, Fabio Timeus, Giovanna D'Amico, Elena Mastrodicasa, Jessica Serafinelli, Giovanna Russo, Laura Rubert, Maurizio Miano, Michelina Santopietro, Laura Lo Valvo, Paola Saracco, Maria Luisa Casciana, Silvia Fasoli, Annunziata Lucarelli, Maria Claudia Meli, Angelica Barone, Francesca Rossi, Silverio Perrotta, Luciadora Notarangelo, Maria Caterina Putti, Francesca Fioredda, Roberta Ghilardi, Nadia Mirra, Andrea Ciliberti, Paola Corti, Piera Samperi, Angela Trizzino.

### **MATTINO: ORE 10.30 - 13.30**

#### **G. D'Amico: aggiornamento sullo studio "in vivo" della nicchia midollare ottenuta da MSC di pazienti SDS e nuova proposta di collaborazione.**

Viene ricordato il primo progetto sulla nicchia ematopoietica che era stato testato su circa 15 pazienti SDS, e che aveva dimostrato un difetto in questi pazienti nella generazione dell'ossicolo. Da osservazioni preliminari sembrerebbe che il blocco si genererebbe tra le 4 e le 8 settimane; si suppone ci possano essere difetti nella vascolarizzazione o una alterazione a livello degli osteoclasti. Solo in 2 casi si sono visti infiltrati infiammatori.

Un secondo progetto nasce dalla collaborazione con il dott. Marco Cipolli e riguarda il farmaco PTC124, in atto già utilizzato in trial clinici nella Duchenne e nella fibrosi cistica. I dati iniziali relativi alla sua efficacia sulle colonie midollari di pazienti con SDS sono contrastanti, ma il campione deve essere notevolmente implementato. Si sottolinea l'importanza dell'invio dei campioni di BM di pazienti SDS direttamente a Monza.

#### **S. Cesaro: aggiornamento dei dati del Registro Italiano SBDS e stato di avanzamento del paper "clinico".**

Attualmente sono inseriti 121 pazienti, di cui 111 con diagnosi genetica. Poco meno della metà sono di 0-12 anni. Il 60% presenta aumento delle transaminasi alla diagnosi. Dal punto di vista ematologico, alla diagnosi l'anomalia più frequente è la neutropenia. Si è visto spesso un trend ematologico in miglioramento per i valori di neutrofili e di emoglobina in età adolescenziale, mentre le piastrine mostrano una tendenza al calo progressivo. I decessi sono stati 15 (14%) e gli HSCT 11 (10%). L'evoluzione in eventi ematologici sfavorevoli ha riguardato 14 pazienti (12%). Una diagnosi precoce si associa più frequentemente ad una evoluzione ematologica sfavorevole. Vengono presentate le curve di sopravvivenza (OS intorno all'84% a 25 anni di vita) e di EFS (79% a 25 anni). Ad ogni nuovo inserimento viene chiesta la compilazione del consenso e l'invio di una scheda socio-anagrafica e di una scheda di diagnosi; la scheda di FUP deve essere inviata almeno una volta all'anno. Andando sul sito (<http://www.registroitalianosds.org/RI-SDS.html>) si trovano tutte le indicazioni. Viene mostrata una diapositiva dove sono indicati i pazienti inseriti nel registro ma con dati mancanti. Si decide che il termine ultimo e definitivo per l'invio dei dati è il 30 novembre pv.

#### **S. Cesaro: presentazione dei dati relativi al paper "A retrospective study of the Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Italian pediatric and adolescent patients".**

Brevemente viene presentato questo studio retrospettivo che ha come obiettivo principale quello di descrivere la casistica PNH nell'ambito dei centri AIEOP. Sono inclusi 13 casi (5 con forma classica e 8 con clone PNH associato ad AA/MDS): 3 pazienti hanno fatto eculizumab e 3 sono stati sottoposti a BMT.

#### **F. Timeus: aggiornamento dei dati relativi allo studio sul clone PNH in pazienti con leucemia acuta.**

Viene descritto il caso iniziale di una paziente con LLA-T esordita con trombosi SNC e che ha continuato a presentare eventi trombotici anche sotto profilassi con eparina: veniva riscontrato un piccolo clone PNH (0,33%), presente fino a quando la paziente non è andata al trapianto (dove ha sofferto anche di embolia polmonare). Dopo il BMT non ha più avuto episodi trombotici e il clone è scomparso. Sono stati raccolti 35 casi di LLA di Torino, Palermo e Genova, analizzandoli all'esordio e a g+78. Nell'11% dei pazienti si è osservato un piccolo clone che andava dallo 0,06% allo 0,3%. Nel 20% dei casi con clone PNH è stato trovato un clone anche sui blasti. Al g+ 78 tutti i pazienti non presentavano più il clone. Si propone di aumentare il numero dei pazienti e di fare la valutazione a g +33 e g+78. Fabio Timeus stilerà un progetto che proporrà al suo CE e i centri interessati invieranno a lui i campioni di sangue periferico (1 EDTA).

**U. Ramenghi: informazioni relative allo “studio retrospettivo- prospettico Italiano sui pazienti affetti da DBA” e al relativo paper “in progress”. Aggiornamento anche sui possibili studi “ancillari” derivati.**

Vengono forniti i dati relativi al Registro DBA: 239 pazienti. C'è assenza di correlazione genotipo-fenotipo tranne che nei casi con mutazione di RPL5 (malformazioni craniofacciali o del pollice) e RPL11 (malformazioni del pollice). La diagnosi molecolare è stata fatta su 229 pazienti. Nel FUP c'è una discreta percentuale di paziente in remissione spontanea; 10 sono i decessi su 239 pazienti (7 post TCSE). Vengono espone 3 proposte di nuovi studi: 1) sui casi remissione; 2) sulle gravidanze; 3) sull'eventuale difetto immunitario concomitante.

**F. Tucci: aggiornamento sull'incontro SCNIR del 24-25.9.16.**

Viene descritta la casistica SCNIR-braccio europeo. Sono stati fino ad ora segnalati 2 casi di evoluzione in leucemia/MDS in pazienti con neutropenia ciclica. Fra i pazienti che vanno incontro a trasformazione in MDS/LA il 74% presentava una mutazione del recettore del G-CSF. Stranamente si è rilevato come la maggiore sensibilità dello studio di mutazione del recettore del G-CSF sia su SP e non su BM. Altro dato emerso è che la ricerca di mutazione di RUNX1 è raccomandata solo se la percentuale del clone con mutazione del recettore del G-CSF è superiore al 5%.

**M. Miano: aggiornamento relativo allo studio retrospettivo-prospettico sulle malattie del telomero.**

Viene descritta la situazione attuale. Sono in atto arruolabili allo studio 17 pazienti con mutazioni note (4 DKC1, 4 TERC, 4 TINF2, 3 TERT, 2 USB1) e 5 pazienti con clinica suggestiva ma senza mutazione identificata. Obiettivo dello studio sarà la raccolta dei dati clinici e lo studio della correlazione genotipo-fenotipo. Viene mostrata la scheda di registrazione che dovrà essere approvato dal CE di Genova-Gaslini.

### **POMERIGGIO: ORE 14.30 - 16.30**

**F. Fioredda: “Studio retrospettivo-prospettico Italiano sui pazienti affetti da neutropenia”: aggiornamento e proposta di studio su “Outcome del trapianto di midollo vs terapia cronica con fattore di crescita dei neutrofili in soggetti affetti da SCN (ambito internazionale: EBMT + Registri Nazionali).”**

I casi di neutropenia continuano ad aumentare in modo costante. Si discute su come qualificare ed ottimizzare il lavoro fino ad svolto. Viene poi descritta la proposta di studio sulla comparazione dell'outcome nei pazienti con SCN trapiantati e non trapiantati.

**P. Farruggia: aggiornamento sullo studio retrospettivo sulle Neutropenie Autoimmuni Secondarie.**

Descrizione iniziale di due casi di Sindrome di Clericuzio, sospettata per essere una malattia del telomero.

Attualmente nello studio sono registrati 261 casi di Neutropenia autoimmune primitiva e 27 di secondaria. Da una analisi preliminare le differenze più significative appaiono la data di esordio e diagnosi (più tardive nelle secondarie), le infezioni severe (più frequenti nelle secondarie) e la monocitosi (più frequente nelle forme primitive). Nei 27 casi di forme secondarie le malattie

autoimmuni più frequentemente associate sono Evans, celiachia e tiroiditi. Si concorda di proporre inizialmente il futuro lavoro ad American Journal of Hematology.

**F. Fioredda: Sindrome autoimmune proliferativa e malattie correlate in ALPS.IT.NET. Report clinico e prospettive diagnostico/terapeutiche.**

L'analisi che viene proposta è su 104 casi: il 35% sono ALPS e il 65% sono forme ALPS correlate. Da un punto di vista clinico la linfo-proliferazione è più frequente nelle APLS e la citopenia autoimmune nelle ALPS like. Per quanto riguarda la terapia, il micofenolato sembra essere più efficace nelle APLS; ottima sembra essere la efficacia complessiva del Sirolimus.

**M. Miano: presentazione della library di 156 geni (NGS) suddivisi in 6 pannelli: BMF, Neutropenia, ALPS + ALPS like/immunodysregulation/CVID, istiocitosi emofagocitiche, ID, Chromosome breakage disorders.** Presentazione dei dati iniziali e del verosimile elevato impatto "diagnostico" della tecnica.

**C. Dufour: Difetto energetico/respiratorio in FA. Ruolo nell'insufficienza midollare?**

Nei pazienti FA c'è un difetto di respirazione per un difetto di trasporto di elettroni, il che genera un aumento dello stress ossidativo. L'idea è di valutare la clonogenicità delle CD34+ di pazienti FA e di controlli sani in condizioni di ipossia e normossia. I campioni devono essere inviati a Enrico Cappelli all'Istituto G. Gaslini (provetta in litio eparina).

Segue breve aggiornamento sul Brushing al cavo orale che verrà anche quest'anno effettuato da colleghi tedeschi. L'anno prossimo potrebbe aggiungersi Palermo alle sedi prescelte (necessaria la approvazione di ogni singolo C. Etico locale).

**P. Saracco: aggiornamento sui dati allo "Studio retrospettivo - prospettico Italiano sulle Aplasie Acquisite" e sugli studi sull'outcome longterm dei pazienti trattati con IST e sulla qualità di vita dei pazienti affetti da AA.**

Verrà svolta una indagine sull'outcome, sulla qualità di vita e sulla capacità riproduttiva dei pazienti trattati con IST. Verrà utilizzato un questionario derivato dal già utilizzato SF36. Una valutazione iniziale sembra segnalare la percezione da parte dei pazienti di una buona salute fisica e di una accettabile salute mentale.

**La Riunione del GdL si chiude alle 16.30**

**LA PROSSIMA RIUNIONE SI TERRA' A MILANO IL 9.03.2017**