

RIUNIONE GdL - AIEOP INSUFFICIENZE MIDOLLARI

9 Marzo 2017, Milano

VERBALE

Presenti: Marta Pillon, Simone Cesaro, Ugo Ramenghi, Piero Farruggia, Carlo Dufour, Fabio Tucci, Daniela Onofrillo, Saverio Ladogana, Matteo Maruzzi, Fabio Timeus, Elena Mastrodicasa, Jessica Serafinelli, Giovanna Russo, Maurizio Miano, Michelina Santopietro, Paola Saracco, Angelica Barone, Silverio Perrotta, Luciadora Notarangelo, Francesca Fioredda, Andrea Ciliberti, Paola Corti, Angela Trizzino, Rosalba Maldaglio, Elena Palmisani, Giulia Guerrini, Antonio Marzollo, Anna Pegoraro, Emanuela D'Angelo, Marinella Veltroni, Walter Barberi, Marta Goglio, Roberta Bottega, Enrico Cappelli, Maddalena Marinoni, Laura Luti, Barbara Crescenzi, Federico Verzegnassi, Nicoletta Marra, Alex Moretti, Andrea Finocchi, Beatrice Filippini, Elena Facchini, R. Burnelli, A. Savoia, C. Danesino.

S. Cesaro: aggiornamento sullo stato di avanzamento del paper “clinico” basato sui dati del Registro Italiano SBDS

L'idea è di utilizzare i dati ricavati dal registro per scrivere un lavoro Italiano concentrato sulla evoluzione ematologica dei pazienti con SDS. Il registro è cresciuto negli anni e, ad oggi, sono inseriti 131 pazienti (di cui 121 con diagnosi genetica), classificati in base a genetica, residenza, età e sesso. Esiste un sito (<http://www.registroitalianosds.org>) dove si possono scaricare le schede e i consensi in pdf. Si ricorda l'importanza di ottenere sempre il consenso dalle famiglie e/o dai pazienti. Il Registro si articola su scheda socio-anagrafica, scheda di diagnosi e di follow-up. Viene mostrato l'elenco dei centri e dei medici che collaborano attivamente, la lista dei pazienti deceduti e dei pazienti persi al FUP. La prevalenza in Italia è di 1/157.000 nati e i casi attesi sono di 2-4/anno. C'è una lieve prevalenza nei maschi (68%). Clinica: insufficienza pancreatica nel 77%, insufficienza epatica nel 61%, ritardo di crescita nel 59%, infezioni nel 57%. Dal punto di vista ematologico, alla diagnosi la neutropenia è il dato più caratteristico. Si è osservato un trend ematologico in peggioramento per i valori delle piastrine in età adolescenziale. Dei 121 pazienti con caratterizzazione genetica il 13% ha avuto una evoluzione ematologica grave: di questi il 56% con evoluzione in leucemia e il 38% con evoluzione in insufficienza midollare grave. 13 pazienti su 121 (11%) sono stati sottoposti a TCSE (4 decessi). Vengono presentate le curve di sopravvivenza: in un periodo di osservazione di 12 anni si osservano 15 decessi e, a 25 anni, la sopravvivenza è dell'82% e l'EFS è del 76%. Si pone l'attenzione su due problemi del registro: 1) i pazienti persi al FUP (sono il 20%); 2) mancano dati sulla citogenetica di molti pazienti. Si decide di chiudere la raccolta dati al 31 Marzo e quindi procedere alla scrittura del lavoro.

S. Cesaro: aggiornamento sullo stato di avanzamento del paper “A retrospective study of the Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Italian pediatric and adolescent patients”.

Il lavoro è stato inviato a *Blood cells, Molecules and Diseases*: il 15 Febbraio è stata inviata la versione rivista e si è in attesa di una risposta.

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

Viene ricordato il caso “iniziale” di una paziente con LLA-T che ha presentato una serie di eventi trombotici gravi, senza evidenze di alterazioni nello screening trombofilico ma con riscontro di un piccolo clone PNH (0,33%) presente fino a quando non è andata al trapianto (ultimo evento trombotico nell'immediato post trapianto è stata un'embolia polmonare). Ad oggi sono stati studiati 54 pazienti: nel 9% era presente un piccolo clone PNH (0,06-0,3%). Nel 20% dei pazienti è stato trovato un clone anche sui blasti. Al giorno + 78 i pazienti sono tutti negativi per il clone. Potrebbe

essere utile continuare a ricercare il clone anche oltre il giorno + 78. E' importante raccogliere bene i dati clinici, soprattutto riguardo gli eventi tromboembolici. Si propone di concentrarsi su quei pazienti affetti da LLA che hanno presentato eventi tromboembolici gravi così da potere restringere il campione da studiare. Lo studio (che fino ad ora ha arruolato pazienti di Torino, Genova Palermo, e Monza) verrà esteso a tutti i centri AIEOP dopo approvazione da parte del CE di Torino.

C. Danesino: L'evoluzione continua della genetica della SBDS.

Vengono presentati inizialmente i dati disponibili relativi alle basi patogenetiche e molecolari della SDS. Successivamente vengono presentate le informazioni relativi alla coorte di 92 pazienti italiani monitorati dal 1999 con indagini di biologia molecolare (41/99 presentano anomalie cromosomiche). Si fa' quindi riferimento alla recentissima scoperta (Blood, 6.1.2017) di un nuovo gene (*DNAJC21*) implicato nella insorgenza della SDS, e alla possibilità, in atto non verificata, che alcuni pazienti possano presentare una malattia digenica.

A. Savoia: nuove modalità di esecuzione in assistenza della analisi molecolare in AF.

Viene ricordato che esistono 21 geni AF identificati e che, tra questi, alcuni come BRCA1, BRCA2, PAL2 e BRIP1, sono anche geni di predisposizione al Tumore alla mammella di tipo ereditario. Di questi 21 geni, 16 sono inseriti in un pannello di NGS che viene utilizzato già da alcuni anni. Viene descritta la modalità di esecuzione della indagine genetica. Sono stati analizzati 41 pazienti: 32 pazienti sono DEB+ (di questi il 90% ha la mutazione), 9 pazienti sono DEB- o incerto (8 senza mutazione accertata). Viene presentata la nuova modalità di esecuzione (*in assistenza*) dell'analisi genetica: i documenti da allegare sono ancora in fase di definizione e, una volta chiariti gli ultimi punti residui, verrà inviato ai Centri AIEOP l'elenco delle documentazioni richieste per fornire la prestazione.

R. Bottega: dati preliminari sullo studio relativo alla funzionalità mitocondriale in AF.

Lo studio riguarda il ruolo dei mitocondri nella patogenesi della FA. Viene descritto il ruolo delle proteine, codificate dai geni responsabili della FA, nei processi di riparazione del DNA a livello del nucleo. E' ipotizzabile, e in alcuni aspetti già dimostrata, una funzione di queste proteine FA anche a livello del citoplasma, verosimilmente in modo preminente a livello mitocondriale. E' stata indagata la p.His913Pro, mutazione comune nei pazienti siciliani: questa proteina sembra associarsi, probabilmente per una residua funzionalità intermedia a livello mitocondriale, a un fenotipo *mild*. Sono stati studiati 6 pazienti: 5/6 con fenotipo (ematologico e/o malformativo) lieve, 3/6 sottoposti ad HSCT (donatori consanguinei) in presenza di fenotipo ematologico *non grave*, nessun evento ematologico avverso rilevato. In conclusione, per la prima volta, viene dimostrata una correlazione genotipo/fenotipo in FA, il che potrebbe avere un impatto importante su eventuali nuove terapie antiossidanti e il timing dell'HSCT.

C. Dufour: nuove prospettive del database italiano dei pazienti con FA.

Viene illustrata la possibilità di operare una fusione fra i 2 database dei pazienti FA italiani. Il GdL approva alla unanimità l'idea di perseguire l'unificazione dei dati. Si dovranno definire i dettagli della fusione.

F. Fioredda: aggiornamento sui dati relativi allo "Studio retrospettivo-prospettico Italiano sui pazienti affetti da neutropenia" e sulla proposta relativa allo 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 inseriti nel Registro continuano ad aumentare, come evidenziato dalle curve di arruolamento (468 pazienti inseriti fino ad ora, di cui 241 autoimmuni, 100 idiopatiche e 32 SCN). La proposta di Studio, già presentata ad Ottobre 2016, sulla comparazione dell'outcome in pazienti

con SCN trapiantati e non trapiantati è ancora in fase iniziale, ma è confermata la possibilità di analizzare anche i dati del registro francese.

Si propone infine di valorizzare i dati esistenti, favorire la registrazione di nuovi pazienti, ottimizzare la compilazione del follow-up ed operare un controllo crociato tra dati del registro e dati raccolti per i singoli studi.

P. Farruggia: a) aggiornamento sullo studio retrospettivo sulle Neutropenie Autoimmuni Secondarie; b) proposta di studio retrospettivo sulle Neutropenie Idiopatiche dell'infanzia.

E' in fase di avanzata realizzazione la prima stesura del paper sulle neutropenie autoimmuni secondarie ad altra patologia autoimmune: si tratta di 26 pazienti i cui dati sono stati confrontati con quelli di 263 pazienti affetti da neutropenia autoimmune primitiva dell'infanzia. Si evidenzia come le forme secondarie siano gravate da maggiori complicanze infettive, esordiscano in età più avanzata e non guariscano quasi mai. Ultimato questo studio, si procederà con quello concernente le neutropenie idiopatiche (almeno 4 dosaggi negativi degli anticorpi anti-neutrofilo).

U. Ramenghi: informazioni relative allo "studio retrospettivo- prospettico Italiano sui pazienti affetti da DBA" e al relativo paper "in progress".

Vengono descritti i risultati dell'analisi statistica sui dati. Presenza di correlazioni genotipo-fenotipo statisticamente significative per RPL5 (malformazioni craniofacciali), RPL11 (malformazioni del pollice e frequente remissione post steroidi), RPS26 (risposta agli steroidi assente). E' stato sequenziato GATA1 in 34 maschi di cui uno solo è risultato mutato (mutazione ereditata dalla madre). E' stata effettuata in NGS una analisi in 15 pazienti non mutati. L'OS globale a 50 anni è pari all'87.5%. Il paper è in avanzata fase di preparazione.

M. Goglio: Aggiornamento riguardo gli studi "ancillari" sui pazienti italiani con DBA

Lo studio retrospettivo-prospettico Italiano multicentrico sui pazienti affetti da DBA (ex Registro italiano) ha ottenuto l'autorizzazione dal CE di Torino; la segreteria AIEOP si occuperà di inviare ad ogni centro la documentazione necessaria per l'approvazione da parte del singolo CE locale. Si ricorda che è necessario far firmare ai nuovi pazienti il consenso per l'inserimento nello studio. Sui pazienti andati incontro a remissione e sulle pazienti che sono andate incontro a gravidanza (16 di cui 15 con mutazione accertata) verranno avviati studi ancillari.

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

Lo studio sulle malattie del telomero deve essere approvato dal Comitato Etico di Genova. In questo momento in Italia esistono 17 pazienti con mutazioni note e 5 pazienti con clinica suggestiva ma senza mutazione identificata. L'obiettivo dello studio sarà di raccogliere i dati clinici, studiare evoluzione/FollowUp e identificare eventuali correlazioni genotipo-fenotipo. Sono state già pressoché completate le analisi, effettuate su donatori sani, volte a identificare i valori (ripartiti per età) della lunghezza normale del telomero.

F. Fioredda/M. Miano: Aggiornamento sui dati relativi allo studio su Sindrome autoimmune proliferativa e malattie correlate in ALPS.IT.NET.

Totale casi raccolti: 138 (solo 19 extra Gaslini). Si propone di studiare meglio il profilo immunologico di questi pazienti. Tra i dati già disponibili vi sono il dosaggio delle Ig e le sottopopolazioni linfocitarie; ancora incompleti (32%) invece i dati sulle citochine (IL10 e IL18). Lo screening con il pannello ALPS e lo screening con le citochine è ben avviato. Viene descritto lo SCORE diagnostico.

P. Saracco: aggiornamento sui dati relativi 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.

Lo studio riguarda la qualità di vita riguarda di pazienti maggiorenni che hanno avuto un’aplasia midollare trattata inizialmente con immunosoppressione. Dallo studio (42 pazienti analizzati) è risultato che la percezione del benessere fisico è superiore rispetto quella del benessere psichico: la sopravvivenza globale a 25 anni è stata dell’82%.

La Riunione del GdL si chiude alle 15.30

LA PROSSIMA RIUNIONE SARA’ AD OTTOBRE 2017