

RIUNIONE GdL - AIEOP INSUFFICIENZE MIDOLLARI

26 OTTOBRE 2017, Milano

VERBALE

Presenti: Marta Pillon, Simone Cesaro, Piero Farruggia, Carlo Dufour, Daniela Onofrillo, Saverio Ladogana, Matteo Maruzzi, Fabio Timeus, Elena Mastrodicasa, Giovanna Russo, Maurizio Miano, Paola Saracco, Angelica Barone, Silverio Perrotta, Luciadora Notarangelo, Francesca Fioredda, Andrea Ciliberti, Paola Corti, Marinella Veltroni, Marta Goglio, Maddalena Marinoni, Laura Luti, Barbara Crescenzi, Federico Verzeznassi, Beatrice Filippini, Elena Facchini, Roberta Burnelli, Anna Savoia, Piera Samperi, Francesco Saettini, Sara Bonanomi, Baldo Martire, Margherita Nardi, Angela Petroni, Giuseppe Menna, Paola Loffredo, Giulia Guerrini, Annalisa Bosco, Fiorina Giona, Roberta Ghilardi, Nicoletta Masera, Laura Sainati, Gianluca Boscarol, Maria Luisa Casciana, Raffaella Colombatti.

Assenti giustificati: A. Zatterale, F. Tucci, A. Finocchi, T. Lucarelli, S. Fasoli, U. Ramenghi, P. Quarello.

L'incontro ha inizio alle ore 10.40

S. Cesaro: aggiornamento sul paper basato sui dati del Registro Italiano SDS.

Il paper è stato già quasi completato, ma è ancora incompleta nella parte relativa alla citogenetica. Di circa 50 pazienti è disponibile la citogenetica all'esordio ed almeno un controllo successivo: è necessario un ulteriore sforzo per i dati mancanti. Laura Sainati si impegnerà a verificare i dati in suo possesso e a fornire un ulteriore aggiornamento.

Authorship: tra gli autori verranno inseriti Danesino ed eventualmente un collaboratore a sua scelta, Cipolli che il responsabile del Registro e tutti i centri che hanno inserito almeno due casi. I criteri potrebbero subire variazioni in base alle richieste della rivista che accetterà il lavoro.

Nota a margine: si precisa che la politica di questo GdL è volta ad includere il maggior numero di autori possibili, riconoscendo un ruolo, ove possibile, anche ai centri che si limitano all'invio di pochi casi e/o campioni.

G. D'Amico: aggiornamento sullo studio riguardante la nicchia midollare ottenuta da MSC di pazienti con SDS.

Cellule mesenchimali da midollo osseo di donatore sano e paziente con SDS vengono inoculate in cavia e formano, ove possibile, un ossicolo. La percentuale di riuscita della formazione di ossicoli è nettamente migliore nel caso di impianto di cellule di donatori che non di cellule di pazienti con SDS.

Per comprendere in quale momento le cellule SDS vanno incontro a processo involutivo l'analisi sull'ossicolo è stata ripetuta a 2, 4 e 8 settimane dall'impianto. I due ossicoli, donatore vs. SD, si sviluppano ugualmente sino alla seconda settimana mentre alla 4^a compaiono differenze legate al mancato sviluppo vascolare all'interno dell'ossicolo originato da cellule SDS. Esiste dunque un problema relativo alla neoangiogenesi.

E' stato effettuato uno studio di gene expression su ossiculi alla quarta settimana valutando l'RNA di geni coinvolti nell'angiogenesi per vedere se alcuni mostrassero deficit di espressione: in realtà tali geni appaiono over-espressi, quale verosimile meccanismo compensatorio alla carente vascolarizzazione. Per quanto è stato possibile studiare il danno a carico delle cellule derivate da paziente con SDS non risiede pertanto nel deficit dei fattori angiogenetici più noti. Si è quindi ipotizzato che possa esservi una incapacità intrinseca alla formazione di strutture vascolari. L'esperimento verrà completato mettendo a contatto le cellule endoteliali murine con le cellule mesenchimali sane e non. Il lavoro fino ad ora condotto sarà poi, in tempi brevi, avviato a pubblicazione.

Authorship: come da consuetudine nel GdL.

Anna Savoia: aggiornamento sullo studio relativo alla funzionalità mitocondriale in AF.

Il lavoro è stato ri-sottomesso ad Haematologica. Come chiesto dai revisori lo studio di funzionalità è stato esteso ad almeno 10 mutazioni missense e, per quanto possibile, correlato al fenotipo dei pazienti.

Nota a margine: E' necessario che tutti i campioni inviati alla Genetica Medica del Burlo Garofalo vengano accompagnati dai consensi del Burlo rispettando la modulistica e le richieste specifiche. Per avere risposte ufficiali riguardo alle analisi eseguite in passato in regime di ricerca sarà necessario, nella maggior parte dei casi, inviare nuovamente i campioni unitamente alla documentazione.

F. Fioredda: aggiornamento sui dati relativi a:

- **"Studio retrospettivo - prospettico Italiano sui pazienti affetti da neutropenia".** Proposta: concentrare le energie sullo studio di pazienti con neutropenia cronica severa ($N < 500$) che ad oggi non hanno una diagnosi di certezza: in questo setting potrebbe essere utile lo studio dell'esoma.
- **"Outcome del trapianto di midollo vs. terapia cronica con G-CSF in soggetti affetti da SCN (ambito internazionale: EBMT + Registri Nazionali)".** I dati mostrano come i pazienti trattati con basse dosi di G-CSF ma avviati ugualmente al trapianto hanno un outcome peggiore rispetto i non trapiantati. Il dato dovrà essere verificato ma sembra confermare come l'indicazione al trapianto debba essere posta valutando attentamente ogni singolo paziente e la sua storia.

Nota a margine: Farruggia propone al gruppo Francesca Fioredda come possibile futura responsabile del GdL, invitando in ogni caso chi fosse interessato a proporsi per l'incarico.

P. Farruggia: proposta di studio retrospettivo sulle Neutropenie Idiopatiche dell'infanzia.

Studio di confronto fra neutropenie idiopatiche (IN) ed autoimmuni (AIN): la neutropenie idiopatiche (= 4 autoanticorpi negativi) sembrano presentare aspetti in comune con le neutropenie autoimmuni secondarie. Ai centri verrà spedito un file excel con la richiesta di completare i dati relativi ai vecchi pazienti affetti da AIN primitiva o da IN e di inserire gli eventuali nuovi casi affetti da queste 2 patologie.

Farruggia presenta poi un breve report sull'ultimo incontro dello SCNIR – branca europea, in particolare alcuni dati sulla neutropenia etnica, e concorda con il GdL l'assegnazione ad alcuni componenti dello stesso della redazione di alcune schede malattia che, come da richiesta del CD AIEOP, verranno successivamente inserite sul sito AIEOP.

M. Goglio: informazioni sul paper relativo ai pazienti italiani affetti da DBA e sugli studi “ancillari” in progress.

DATI REGISTRO: Nel registro sono attualmente inseriti 270 pazienti di cui 173 con mutazione nota. Di circa 61 pazienti mancano informazioni importanti circa il follow-up. Goglio invierà un sollecito ad ogni centro con i nomi dei pazienti per i quali mancano informazioni.

STUDIO SULLE GRAVIDANZE Sono al momento disponibili le schede inviate dai centri di Palermo, Genova e Torino. Si sollecita invio delle schede e si raccomanda di prendere in considerazione tutte le donne in età fertile almeno a partire dai 15 anni di età perché potrebbero essersi verificati in questa coorte aborti spontanei o IVG.

Viene poi presentato il concetto di *remissione atipica* relativo a un paziente asintomatico, che non ha mai necessitato di trattamento: il gruppo suggerisce, se possibile, di modificare questa terminologia in quanto il termine *remissione* può far pensare soprattutto a un soggetto sintomatico andato incontro a guarigione. Nel registro sono stati individuati nove pazienti con queste caratteristiche: si tratta per lo più genitori di pazienti noti perché sintomatici. C. Dufour sottolinea come sarebbe interessante cercare di verificare se questi soggetti non siano portatori di altre mutazioni/polimorfismi compensatori della mutazione alla base della DBA.

Nota a margine. I campioni ematici inviati al laboratorio di Torino devono essere accompagnati da una lettera dove viene fatta chiaramente menzione degli esami richiesti (non semplicemente “studio DBA”, che è terminologia troppo generica); si sottolinea come lo studio genetico non potrà essere eseguito se il laboratorio non avrà ricevuto l'apposito consenso informato.

M. Miano/F. Fioredda, aggiornamento sugli studi relativi a:

- **Malattie del telomero:** E' in corso la validazione della metodica per la valutazione della lunghezza dei telomeri, anche attraverso il confronto dei risultati del Gaslini con quelli di un centro di riferimento tedesco. E' inoltre in corso lo studio su controlli sani per la costituzione di un range di normalità per l'età pediatrica, dato non presente in letteratura. C. Dufour suggerisce l'inserimento di un altro parametro clinico tra quelli suggestivi di telomeropatia, ovvero il sanguinamento gastrointestinale.
- **Sindrome autoimmune proliferava e malattie correlate in ALPS.IT.NET.** E' stata condotta una analisi sulle caratteristiche citofluorimetriche dei pazienti con ALPS, ALPS Like e citopenie isolate: si conferma come le ALPS ed ALPS LIKE abbiano comportamento simile e le citopenie si scostino da questo standard.

P. Saracco, aggiornamento relativo agli studi su:

- **outcome long-term dei pazienti con AA trattati con IST.** Nello studio su outcome long-term arruolati sono 29 pazienti con un follow up di 25 anni: insorgenza di relapse nel 13% e di evoluzione clonale soltanto in due casi (per cloni EPN clinicamente silenti);

altro dato “strano” è costituito dal riscontro di due pazienti con risposta parziale e dipendente da ciclosporina a distanza di 18 e 25 anni dalla diagnosi. EFS complessiva intorno al 50% includendo però anche i casi persi al follow-up. Viene suggerito di non considerare “evento” la perdita al follow-up ma di censurare il follow-up all’ultima visita.

- **qualità di vita dei pazienti affetti da AA.** Al momento il dato emergente è che la maggior parte dei pazienti valuta come buona la propria condizione fisica ma il 20% degli stessi prova un disagio psicologico; inoltre, circa un 20% delle donne teme una eventuale gravidanza mentre le donne che hanno già avuto una gravidanza sembrano non aver mai avuto chiara percezione del rischio di recidiva legato alla gravidanza stessa. Il disagio psicologico è maggiore nei pazienti con età alla diagnosi > di 12 anni e riguarda in particolare il momento della terapia con siero antilinfocitario e delle visite di controllo.

C. Dufour: aggiornamento sul “nuovo” database italiano dei pazienti con AF.

La Prof.ssa A. Zatterale e il Dott. C. Dufour hanno convenuto di fondere i dati del registro Fanconi con sede Napoli con quelli del Registro Fanconi con sede Gaslini. Da un primo incrocio dei dati sembra che nel Registro a sede Napoli siano presenti circa 125 soggetti non presenti nel Registro a sede Gaslini. Si cercherà di completare la acquisizione dei dati mancanti in tutti i pazienti e, qualora un centro non fosse in grado di completare le schede, verrà verosimilmente istituita una task force che si occuperà di raccogliere i dati direttamente presso il centro che ha in carico il paziente.

Verbale redatto da Daniella Onofrillo e Piero Farruggia

La riunione si conclude alle ore 13.40