

VERBALE GdL INSUFFICIENZE MIDOLLARI 27 Marzo 2025

Partecipanti in presenza : Savoia A, Pierri F, Palmisani E, Facchini E, Turrini E, Barone A, Licciradello M, Tucci F, Cuzzubbo D, Samperi P, Russo G, Perrotta S, Farruggia P, Guarina A, Mastrodicasa E, Crescenzi B, Petrone A, Barat V, Quarello P, Torchio F, Bruschi B, Corti P, Fabiola G, Pegoraro F, Roveta A, Saettini F, Robustelli G, Cantarini ME, Verzegnassi F, Giagnuolo G, Costagliola G, Chinello M, Cavalleri L, Tripodi S, Veltroni M, Albrici G, Ramenghi U, Dufour C, Pillon M

Partecipanti online: Zanardi S, Lanciotti M, Lupia M, Miano M, Cincotti T, Daniela Onofrillo, Gabelli M, Filippini B, Lo Iotina MT, Profeti E, Boscarol G, Angarano R, Maggio A, Zatterale A, Plazzi G, Marinoni M, Finocchi A, D'Amico G.

In apertura viene ancora una volta evidenziato l' 'estremo valore dei registri di patologia rara e sottolineata l' importanza i) di avere i documenti " in regola" approvati dai propri comitati etici locali e di ii) tenere aggiornati i dati dei pazienti tramite compilazione delle schede di registrazione ed i follow up possibilmente entro i primi mesi dell' anno in corso per i dati riferiti all' anno precedente.

L' aggiornamento dello strumento "informatico" tramite RedCap può rendere piu' agevole il processo di registrazione, consentendo anche ai centri di tenere traccia dei dati longitudinali dei propri pazienti . Viene fatto girare in sala un foglio dove ognuno , oltre che la mail , poteva indicare la volonta' di essere " attivato " come accesso a Red Cap per ALPS Np, Fanconi e malattie del Telomero tenendo conto che ALPS e Telomeri sono gia' pronti , mentre per la messa in uso degli altri due registri c' e' necessita' di tempo ulteriore.

1. **Mutazione del recettore del G-CSF in neutropenia congenita grave: la lunga "storia italiana"** il dott Pegoraro presenta i dati preliminari del registro italiano riferiti a soggetti affetti da SCN che hanno effettuato il monitoraggio del recettore del G-CSF presso il Lab di genetica d Firenze dal 2004 al 2013. In totale sono stati arruolati 57 pazienti con almeno una determinazione del recettore nel corso del loro follow-up .Il 30% dei pazienti sono stati carrier di almeno un clone ; i cloni sono eterogenei e presenti singolarmente o in associazione senza una dinamica prevedibile . Il 10 % della corte ha mostrato evoluzione ad Mielodisplasia / Leucemia acuta; non si sono osservate associazioni tra l'evento trasformazione e il tipo e/o l'associazione di cloni . L'unico elemento degno di menzione e' la dimensione del clone che, se con VAF > 10% può essere predittivo di trasformazione . Viene suggerito da A Savoia lo studio della dinamica di evoluzione del singolo clone correlata alla trasformazione .

2. Applicazione machine Learning alle malattie del telomero. La “TelomerApp” .

Viene spiegato in breve dalla dott Massaccesi la tecnica della machine Learning applicata al gruppo delle malattie del telomero che ha consentito di definire in maniera meno grossolana un gruppo di pazienti con elevata probabilita' di essere affetti , ma con diagnosi non chiara . Vengono inoltre rapidamente aggiornati i numeri dei pz nel Registro e presentato il flusso dati anche in questo caso raccolti dal neonato data base costruito sulla piattaforma Red Cap. Giacomo Cavalca, bioinformatico del gruppo Gaslini, spiega la creazione di una Telomer App che e' uno strumento che tramite l'allenamento di un algoritmo ripetuto denominato “Random Forest” e' capace di definire con alta probabilita' che un pz sia affetto da malattia del telomero in base all'input dati inseriti e alle scelte dell'algoritmo. Si chiede ai centri di fornire dati dei propri pazienti per validarla su un numero piu' cospicuo di pazienti

3. ALPS.IT.NET. e connessione Immunoreum. E Palmisani

Elena Palmisani presenta i numeri aggiornati del Registro ALPS e mostra nel dettaglio il funzionamento della piattaforma Red Cap ad essa riferito . Nell'ottica di collaborazione ed interscambio dati con GdL immunodeficienze è stato inserito un link tra ALPS.IT :NET e progetto Immunoreum. I pazienti affetti da ALPS che presentano sintomi reumatologici saranno considerati eligibili alla corte di immunoreum e viceversa i pazienti inseriti in Immunoreum con i criteri di ALPS saranno inseriti nel data base ALPS . Parma, Catania e Perugia insieme al centro di Genova si dichiarano disponibili a fare un periodo di prova per approcciare il sistema ed apportare eventuali modifiche nel caso fossero necessarie. Alla fine del periodo di prova (3 mesi) verra' comunicato il libero accesso alla piattaforma a tutti i centri che ne hanno fatto richiesta tramite modulo circolato in aula

4. Studio retrospettivo italo-francese su chelazione nei pazienti DBA sotto i 3 anni . F. Torchio

Francesca Torchio del gruppo di Torino, presenta i risultati di uno studio italo-francese sulla chelazione precoce (< 3 anni di età) nei pazienti affetti da DBA. Lo studio ha incluso 63 pazienti (Francia 40 ed Italia 23) con valore mediano di ferritina di partenza di 1379 ng/ml Il chelante più frequentemente utilizzato in prima linea è stato il deferasirox (40 pz, 63%), seguito dalla deferoxamina (22 pz, 35%) e, in un solo caso, dal deferiprone. In totale, 11 pazienti (17%) hanno ricevuto una terapia combinata (deferasirox e deferoxamina) prima dei 3 anni di età.

L'atteggiamento prescrittivo è stato simile in Italia e Francia con una lieve tendenza (>18 mesi di età) dei francesi alla prescrizione della deferoxamina .L'efficacia della chelazione e' stata dimostrata da una riduzione progressiva della ferritina sierica, in particolare nei pazienti trattati per periodi più prolungati. Il trattamento è stato sospeso nel 32% dei pazienti per scarsa compliance o presunta tossicità. Nel caso del deferasirox l'effetto avverso più comune e' stato l'ipertransaminasemia, sebbene di difficile interpretazione per presenza di fattori confondenti (sovraccarico marziale severo, infezioni virali concomitanti, storia familiare di ipertransaminasemia). Non è stata osservata

tossicità renale, ma non è stato possibile risalire ai parametri precoci di tubulopatia (ipofosfatemia, beta2-microglobulinuria.) .In conclusione, i dati raccolti supportano l'efficacia e la sicurezza della chelazione precoce. Si raccomanda il monitoraggio della ferritina sierica sempre associato alla saturazione della transferrina, l'esecuzione di RMN fegato e cuore il più presto possibile e lo studio adeguato della funzione renale.

5. Studio dei meccanismi associati a trattamento indipendenza nei pazienti DBA .P. Quarello

Paola Quarello presenta i risultati relativi allo studio dei meccanismi di trattamento indipendenza nei pazienti DBA. Globalmente i pazienti in trattamento indipendenza (post terapia steroidea o spontaneamente dopo regime trasfusionale) rappresentano il 20% di tutti i pazienti come recentemente riportato nelle linee guida internazionali. Tale percentuale è analoga nel registro italiano dove si evince che questi pazienti hanno un chiaro vantaggio in termini di outcome a lungo termine. Nel 2019 il gruppo di Torino ha riportato il primo paziente italiano con reversione molecolare secondario a disomia uniparentale. Si tratta di un paziente con mutazione in RPS19 trasfusione dipendente fino all'età di 8 anni indi trasfusione indipendente con ottimi livelli di emoglobina e completa normalizzazione dei valori di eADA. Altri 3 pazienti, nel registro DBA italiano, sono stati identificati, tutti con il medesimo meccanismo di reversione molecolare. Il dato importante, anche confrontando le informazioni cliniche dei pochi pazienti riportati in letteratura è che una reversione ematologica del fenotipo si osserva se la % di cellule mutate risulta inferiore al 50%. Il laboratorio di Torino si rende disponibile ad approfondire la situazione ematologica e molecolare dei pazienti in trattamento indipendenza per cui, previo consenso per analisi genetiche, è sufficiente inviare un campione in EDTA".

DBA e SNC . Perrotta S.

Il dott Perrotta e la dottssa Tartaglione presentano una proposta di studio retrospettivo in pazienti affetti da DBA ed anomalie dell SNC rilevate tramite imaging di RM o TAC. Le immagini RM o TC cranio del distretto facciale dei pazienti possono essere spedite via wettransfer 'indirizzo immacolata.tartaglione@unicampania.it. Alla ricezione loro manderanno un **breve form da compilare** per raccogliere informazioni c<liniche riguardo al pz. L' arruolamento chiude a settembre 2025

C'e' la possibilita' presso i centri di Padova e Salerno di effettuare RM in regime gratuito previo contatto con i colleghi proponenti.

6. Proposta di survey italiana su PNH. A Barone

L'emoglobinuria parossistica notturna e' una patologia estremamente rara in eta' pediatrica. L'idea, promossa sa Angelica Barone ed Elena Turrini del centro di Parma, e' di aggiornare i dati di follow up dei pazienti descritti nella precedente survey (anno 2017) e implementare con pazienti nuovi. Essendo inoltre disponibili in commercio nuovi farmaci inibitori complemento (eculizumab e

ravulizumab) potrebbe essere interessante condividere l'esperienza della loro applicazione. Si invierà una survey ai centri AIEOP a breve, con deadline di compilazione il 30 aprile 2025. Si discute sui criteri di inclusione basati sulla dimensione del clone o sulla attività emolitica del clone. La decisione finale è quella di stare il più larghi possibile per poi eventualmente restringere la corte in seconda istanza.

7. Storia naturale dell'Anemia di Fanconi : dati del registro Italiano. F Pierri

Filomena Pierri ci aggiorna sullo studio di corte dei pazienti italiani affetti da Anemia di Fanconi in un lavoro in fase di revisione su American J of Hematology. Tale corte, include soggetti trapiantati di midollo e non. - La probabilità di sopravvivenza della corte è del 47% a 30 anni di età con quota minore per i soggetti "trasformati"

La prognosi dei soggetti con ritardo nell'effettuazione del TMO per qualsivoglia ragione avevano una probabilità di sopravvivenza minore. Emerge pertanto il concetto di intercettare il momento più opportuno per il trapianto che è rappresentato dal passaggio dalla citopenia moderata alla citopenia grave. La neoplasia è la seconda causa di morte dopo le infezioni nei soggetti sottoposti a trapianto che non. In linea con i dati della letteratura, l'incidenza cumulativa di neoplasie ematologiche e solide, soprattutto nei soggetti di età >20 anni, è maggiore nei soggetti sottoposti a trapianto rispetto ai non trapiantati, ma non correlabile alla presenza di GVHD.

Della porzione dei soggetti descritti nel precedente lavoro (32 pazienti 33% della corte originale) che avevano un'ematologia stabile/migliorativa senza TMO, dopo un più lungo FUP solo 18(56%) sono vivi dopo un follow up di 10.9 anni ed un terzo ha una citopenia stabile (in due casi consistente con un mosaicism). Questo dato conferma ulteriormente che l'indicazione al trapianto per i soggetti affetti da Fanconi, non sia automatico proprio perché il fenotipo extraematologico non è revertito, anzi tendenzialmente è peggiorato dal trapianto.

8. Antioxidants as a new potential therapy for altered angiogenesis and metabolism

in Shwachman-Diamond Syndrome stromal niche G. D' Amico

Il gruppo guidato da Giovanna D'Amico dal 2010 studia la nicchia midollare dei pz con SDS che mostra alterazioni importanti della neoangiogenesi determinata dall'incapacità di formare i vasi. Approfondendo i meccanismi all'interno della nicchia, veniva rilevata un'alterazione del metabolismo energetico per difetto via glicolitica. Di fatto le cellule dei soggetti SDS hanno una più alta percentuale di ROS rispetto alle cc normali. Si è osservato inoltre un aumento di contenuto di ferro ed un aumento rapporto ferrico/ferroso.

Le cellule di SDS possono essere trattate con antiossidanti. In presenza di antiossidanti di diverse specie (es NAC, DMSO) si ha una riduzione del difetto delle vie mitocondriali e con ripristino del normale/basale ATP/AMP e conseguente riduzione del danno cellulare stesso.

Il programma futuro a medio /breve termine sarà quello di caratterizzare ulteriormente le alterazioni vascolari, le molecole e i metaboliti in SDS BM plasma, esplorare il ruolo del metabolismo del ferro nelle cc mesenchimali in SDS in particolare del ferro a livello mitocondriale

Al fine di implementare la dimensione del campione si è pensato rendere lo studio multicentrico. A breve saranno disponibili i documenti da sottoporre al Comitato Etico; gli autori si augurano una adesione entusiasta all'iniziativa con spedizione di materiale che può arricchire la corte attualmente in studio

9. Development of translational read-through-inducing drugs as novel therapeutic options for patients with Fanconi anemia. V Bezzetti, C. Dufour

Valentino Bezzetti, PI del progetto ed assente giustificato, per voce di Carlo Dufour ci mostra i risultati in vitro dell'azione di Amlexanox e Ataluren su colture linfocitarie immortalizzate di pazienti affetti da Anemia di Fanconi con mutazioni nonsense. In Fanconi A, C ed F, il 16%, 21% e 31% dei soggetti affetti è carrier di mutazioni non senso. Il danno causato dalle suddette mutazioni è una interruzione di continuità di "lettura" della proteina Tale, meccanismo è corretto dai cosiddetti "readthrough" che "riparano" l'interruzione e ripristinano la sequenza di lettura; uno di questi farmaci, Ataluren, è già utilizzato in Duchenne con mutazioni non senso. In estrema sintesi le linee in vitro trattate con i due farmaci determinano in vitro un aumento significativo della proteina A ed F ed una riduzione della quota di P53. Solo ataluren per contro è in grado di ridurre l'effetto clastogenico dei tossici cellulari e di ripristinare la lamina con riduzione dei micronuclei sui fibroblasti che sono sintomo di danno cellulare. Questi dati in vitro preliminari dovranno essere confermati ed approfonditi.

10. Registro GATA2 deficiency: update e nuovi studi F. Saettini

Francesco Saettini ci aggiorna sulla numerosità del Registro GATA2 che ad oggi include 31 pazienti. Il consorzio europeo GATA2 è un altro progetto in itinere con due obiettivi fondamentali i) verificare il ruolo delle cellule mesenchimali riguardo alla espressione di malattia e ii) studiare la correlazione genotipo/fenotipo dei pz GATA2 affetti. Viene riassunto inoltre un lavoro appena sottoposto sul microbiota in GATA2 che mostra come la peculiare composizione dello stesso può favorire il danno midollare per espressione di un ambiente "infiammatorio". Viene anche presentato un progetto sulla sorveglianza immunologica in GATA2. Dati preliminari sottolineano la tendenza dei CD8 ad "esaurirsi" determinando sostanzialmente una riduzione della sorveglianza dei processi trasformativi

La riunione si chiude alle 13 e 20.