

VERBALE GdL 10 MARZO 2026

In presenza : Facchini E, ME Cantarini, LD Notarangelo, G Russo, I Fotzi, F Pegoraro, A Barone , E Turrini, A Tiri, A Argentieri, M Chinello, A DiLucia, ASavoia, G Del borrello, V Barat, R Ghilardi, P Quarello , F Verzegnassi, A Zagaria, C Ballabio, R Valli, M Marinoni, D De Padova, MC Putti, ; Gabelli, F Cillo, M Pillon, A Marzollo, S Pelli, P Farruggia, A Guarina, G Giagnuolo, D Leardini, B Filippini, RE Saia, I Mariotti , D Cuzzubbo F Pierri, A Colella, L Arcuri, F Fioredda, M Miano, E Palmisani, MCGiarratana, P Corti, I. D'alba, F Tucci, B Bruschi, A Roveta.

Online: C Dufour, T Cacco, I Tartaglione, A Civino, M Lupia, A Conti, B Crescenzi, M Lanciotti, S Zanardi, E Cappelli, L Cavalleri, Giulia A, S Spina, F Raggi, R Angarano, A Civino, A Zatterale, N Tovaglieri, R Lista, B Martire, A Conti, E Attardi

1) “REDCap per tutti”: accessibilità agli studi di raccolta dati e Comitati Etici

Il Dott. Colella illustra il lavoro effettuato negli ultimi sei mesi presso l'Unità di Ematologia del Gaslini di Genova per la creazione di un nuovo format di raccolta dati, in sostituzione dei vecchi file Excel e Access. È stata adottata la piattaforma REDCap; tale cambiamento richiede un emendamento da parte dei Comitati Etici. Il primo, riguardante l'Anemia di Fanconi, è stato appena sottomesso; i restanti saranno inviati entro giugno 2026. L'accesso sarà attivato per tutti coloro che hanno espresso la volontà di aderire tramite la compilazione di un file Excel dedicato.

2) Disfunzione mitocondriale e modifiche epigenetiche nei pazienti con Anemia di Fanconi (AF) post-trapianto

F. Pierri aggiorna sul microambiente midollare nell'AF, caratterizzato da uno stato pro-infiammatorio. È stato indagato come la nicchia midollare influenzi le cellule del sangue dei pazienti dopo il trapianto di cellule staminali emopoietiche. Post-trapianto, il microambiente rimane pro-infiammatorio e pro-ossidativo, con un aumento della produzione di IL-8, marker di stress ossidativo coinvolto nella patogenesi dei tumori testa-collo. Questo stato altera il metabolismo mitocondriale delle cellule del donatore, che acquisiscono un profilo epigenetico intermedio tra quello pre-trapianto e quello tipico dell'AF. I passi successivi studieranno i meccanismi dei difetti mitocondriali nelle cellule del donatore e il loro impatto sull'outcome a lungo termine.

3) Proposta di programma di follow-up ORL nei pazienti Fanconi

T. Cacco (specialista ORL del Gaslini) presenta un progetto di sorveglianza delle lesioni precancerose nell'AF. In linea con le linee guida della *Fanconi Cancer Foundation*, è previsto un controllo ORL semestrale: l'incidenza di tumori testa-collo in questi pazienti, infatti, anticipa drasticamente la fascia d'età dai consueti 50-60 anni ai 20-30 anni. Il progetto mira a descrivere la storia naturale delle lesioni e include pazienti dai 10 anni in su, tramite visita, bioendoscopia periodica e, se necessario, *brushing* citologico. La bioendoscopia permette di magnificare le caratteristiche tissutali

(biopsia ottica) e mappare l'infiammazione. Il progetto, partito a ottobre 2024, ha già coinvolto 14 pazienti. L'opportunità è estesa a tutti i pazienti in Italia (Contatto: tommasocacco@gaslini.org).

4) Studio di metilazione nella DBA come strumento diagnostico ed in pazienti che hanno revertito

P. Quarello aggiorna sull'analisi di metilazione condotta su 80 pazienti della coorte italiana DBA (pubblicata su *AJH*, 2026). Attualmente, il 22% dei pazienti italiani con DBA non ha una diagnosi genetica. L'analisi ha mostrato che i casi con gene ignoto si collocano in un cluster epigenetico ben differenziato, permettendo di identificare mutazioni precedentemente non rilevate. Sorprendentemente, nei pazienti "revertiti" molecolarmente (tramite disomia uniparentale), il profilo di metilazione non si corregge insieme al gene, suggerendo un "imprinting iniziale" persistente. Lo studio, finanziato dalla *DBA Foundation* americana, punta ora ad allargare la coorte ai familiari e all'estensione verso la SDS.

5) Studio delle malformazioni encefalo/massiccio facciale nella DBA

I. Tartaglione invita alla raccolta di immagini TAC e RMN (encefalo e massiccio facciale) di pazienti DBA per valutare retrospettivamente la prevalenza di anomalie del sistema nervoso centrale e le correlazioni genetiche. Le immagini saranno revisionate da un neuroradiologo dell'Università di Padova tramite invio via WeTransfer (renzomanara@unipd.it). Al momento sono disponibili dati di circa 30 pazienti da 15 centri AIEOP. Per partecipare: immacolata.tartaglione@unicampania.it (termine arruolamento: settembre 2026).

6) Ruolo delle VUS nelle malattie del telomero (TBD)

L. Arcuri analizza il fenomeno delle varianti di significato incerto (VUS) nelle malattie del telomero su 98 pazienti del Gaslini. La rivalutazione longitudinale ha permesso di riclassificare 11 VUS come benigne. Utilizzando un tool di *machine learning* (Massaccesi E. et al., *Hemasphere* 2026), è emerso che i pazienti con VUS confermate mostrano una probabilità di TBD maggiore rispetto a quelli con varianti riclassificate. Lo studio sottolinea che le VUS non sono sempre innocue e richiedono follow-up dedicati.

7) DADA2 : aspetti ematologici ed efficacia in vitro di anti TNFalfa, ADA2 ricombinante ed Eltrombopag

Il Dott. Miano ha presentato i dati di una ricerca San Raffaele/Gaslini su 19 soggetti con deficit di ADA2. Nel 60% dei casi è presente un difetto clonogenico dei progenitori midollari. È stato studiato l'effetto di anti-TNF alfa, ADA2 ricombinante e TPO-mimetici (eltrombopag): questi ultimi correggono parzialmente lo stato iperinflammatorio e il deficit di crescita dei progenitori ematopoietici. Si propone di allargare la coorte attraverso la raccolta di nuovi campioni.

8) ALPS “Double Face” e Registro ALPS.IT.NET

E. Palmisani e A. Civino presentano l'aggiornamento del registro ALPS e il passaggio dei dati a REDCap. Un progetto pilota con i centri di Parma, Perugia e Catania ha confermato l'efficacia della nuova piattaforma. L'emendamento per il cambio di piattaforma è stato inoltrato al Comitato Etico del Gaslini ad aprile 2026 e dovrà essere recepito dai centri locali. L'obiettivo è applicare i nuovi criteri "ALPID" alla popolazione italiana. Viene inoltre illustrata la collaborazione tra ALPS.IT.NET e Immunoreum (capofila Civino e Tommasini) per descrivere le manifestazioni reumatologiche nelle immunodeficienze (IEI). Lo studio ha chiuso l'arruolamento il 31 marzo 2026 con 203 pazienti (64% femmine, età mediana 20 anni). La categoria più rappresentata è la CVID e il sintomo reumatologico più frequente è l'artrite.

9) Analisi longitudinale della citogenetica in SDS: dati del Registro Italiano

R. Valli illustra un lavoro di follow-up longitudinale a lungo termine sulle anomalie cromosomiche in pazienti con sindrome di Shwachman-Diamond (SDS). L'analisi è stata effettuata sui controlli annuali di 107 pazienti su un totale di 156 registrati. I risultati evidenziano: isocromosoma 7 in 15 pazienti, delezione del 20 in 24 pazienti, presenza di entrambe le anomalie in 4 pazienti e LOH di EIF6 in 3 soggetti. Tali mutazioni, seppur considerate "benigne" per i meccanismi di perdita di EIF6 o di acquisizione di proteina SDS, non escludono la trasformazione in MDS o leucemia, poiché presenti in cloni di dimensioni variabili. La trasformazione avviene infatti in una quota di questi soggetti con una prognosi non ottimale. Il lavoro è stato recentemente sottomesso all'*European Journal of Human Genetics*.

10) Update sulla survey italiana PNH – E. Turrini

È stato effettuato un aggiornamento della casistica dei soggetti pediatrici affetti da PNH rispetto al 2017, a 8 anni dal precedente studio (Mercuri A, Dufour C, et al. *Blood Cells Mol Dis*. 2017). Hanno risposto 16 centri (Bolzano, Cagliari, Catania, Firenze, Genova, Monza, Napoli Pausilipon, Palermo, Parma, Pavia, Perugia, Pisa, Rimini, S. Giovanni Rotondo, Trieste, Verona), segnalando complessivamente 11 nuovi pazienti, di cui 3 con PNH classica e 8 con PNH associata ad aplasia midollare. Tra i centri rispondenti, 4 avevano partecipato allo studio del 2017. Dei pazienti descritti nel 2017, 6 sono ancora in follow-up, 4 sono stati trasferiti presso altri centri e uno è stato sottoposto a trapianto (dati non disponibili per i restanti 5). I risultati confermano la bassa prevalenza della PNH in età pediatrica e la limitata esperienza nell'uso dei nuovi farmaci; tali dati necessitano di un'osservazione più lunga, con un orizzonte temporale stimato di 5 anni.

11) Registro GATA2 and beyond – F. Saettini

Il registro italiano della GATA2 deficiency, promosso da Francesco Saettini (IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza), nato nel gennaio 2022, ha arruolato a oggi 45 pazienti (pediatrici e adulti) in collaborazione con i GdL Insufficienze Midollari, MDS e IPINet. Il progetto integra dati clinici,

ematologici e multi-omici. Dopo la pubblicazione del primo lavoro descrittivo nel 2023 (*Journal of Clinical Immunology*), nel 2025 è stato pubblicato un case report che evidenzia la correlazione inversa tra CD8 midollari ed evoluzione mielodisplastica. Attualmente è in revisione uno studio su 12 pazienti relativo alle variazioni di microbiota, metaboloma e lipidoma fecale pre e post-trapianto. È inoltre in fase di stesura un lavoro su 5 pazienti che indaga, tramite RNAseq e CyTOF, il metabolismo mitocondriale nelle cellule T CD8+, i cui risultati mostrano un profilo alterato associato a una ridotta sorveglianza immunologica. Infine, è prevista la creazione del registro nazionale per la sindrome SAMD9/9L per avviare studi funzionali mirati.

12) Ematopoiesi clonale in insufficienze midollari: spaziamo? – F. Fioredda
Vengono presentati i risultati dell'analisi longitudinale sui cloni mieloidi in una coorte di soggetti con insufficienze midollari o PIRD seguiti presso l'Istituto G. Gaslini (gennaio 2024 - dicembre 2025). Sono stati analizzati 117 campioni (93 midolli e 24 periferici) di 84 pazienti (età mediana 19,9 anni). La coorte comprendeva: 27 PIRD, 43 insufficienze midollari congenite (iBMF: 13 SCN, 11 FA, 9 TBD, 4 SDS, 4 DBA, 2 CAMT) e 14 anemie aplastiche (AA). L'ematopoiesi clonale è risultata più frequente nelle iBMF (14%) rispetto ad AA (7%) e PIRD (7%). Le varianti più comuni riguardano *TP53* (rilevata in pazienti giovani con SDS) e *KRAS* (in giovani adulti con PIRD). Il monitoraggio clonale può guidare il follow-up e le strategie terapeutiche. Si propone di allargare la coorte uniformando i pannelli genetici utilizzati tra i centri.

13) Neutropenie Late Onset e Long Lasting: non più solo cosa da bambini – M.C. Giarratana
La coorte italiana delle neutropenie "Long Lasting" e "Late Onset" (già descritta nel 2024) viene aggiornata a 85 pazienti (45% femmine; età mediana 14,5 anni). La neutropenia è lieve nel 34%, moderata nel 38% e grave nel 28% dei casi. Infezioni gravi sono state riportate nel 10% dei soggetti, mentre emerge un'incidenza cumulativa rilevante di fenomeni autoimmuni (23% a 6 anni, 55% a 20 anni). Il profilo immunologico mostra riduzione di cellule B, NK e T-reg, con aumento di B "double negative" e uno shift verso il fenotipo memoria (sia B che T), elementi di sospetto per Inborn Errors of Immunity (IEI), sostenuti in un sottogruppo da mutazioni in *TNFRSF13B*, *CARD11* e *FASL*. Si propone di estendere la raccolta dati tramite RedCap ed anche ai pazienti adulti, con l'impegno di coinvolgere il GIMEMA.

Comunicazioni "last minute" Francesca Tucci (San Raffaele, Milano) informa che ISS/AIFA hanno approvato il protocollo di terapia genica per l'osteopetrosi TCIRG1 (cellule autologhe trasdotte con vettore lentivirale). Il trial aprirà verosimilmente a fine aprile per pazienti di età inferiore ai 2 anni senza donatore HLA-identico 10/10.