



open access journal

pediatric **reports**

eISSN 2036-7503 | www.pagepress.org/pr

XXXVII Congresso nazionale AIEOP
Bari, 20-22 maggio 2012
ABSTRACTS

PEDIATRIC REPORTS

ISSN 2036-749X - eISSN 2036-7503

Editor-in-Chief

Maurizio Aricò, Italy

Editorial Board

Dario Galante, University Department of Anesthesia and Intensive Care and University Hospital Ospedali Riuniti of Foggia, Italy

Eleonora Gambineri, Paediatric Immunology Unit, Anna Meyer Children's Hospital, Florence, Italy

Carl Philip Kaplan, University School of Medicine, Stony Brook, NYStony Brook, USA

Veronica Neefjes, Royal Aberdeen Children's Hospital, Aberdeen, UK

Carlo Rodriguez Galindo, Department of Oncology, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA

Kieko Sato, Department of Pediatric Dentistry, Nihon University School of Dentistry, Tokyo, Japan

Shinsaku Imashuku, Takasago-seibu Hospital, Takasago, Japan

Thomas Boehler, University of Heidelberg, Mannheim Institute of Public Health; Medical Service of Statutory Health Insurance in Baden-Wuerttemberg, Mannheim, Germany

Editorial Staff

Emanuela Fusinato, Managing Editor

Cristiana Poggi, Production Editor

Claudia Castellano, Production Editor

Anne Freckleton, Copy Editor

Jeanette Mitchell, Copy Editor

Filippo Lossani, Technical Support

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO



Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale
Policlinico - Ospedale Giovanni XXIII, Bari



XXXVII CONGRESSO NAZIONALE AIEOP

Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica
Affiliata alla S.I.P.

BARI 20-22 Maggio 2012 • Sheraton Nicolaus Hotel & Conference Center

ABSTRACT BOOK

ABSTRACTS / Comunicazioni e Poster

Tumori solidi	1
Trapianto	9
Leucemie e Linfomi	21
Ematologia	33
Altro	43

ABSTRACTS / Dati per Letti

.....	58
-------	----

XXXVII Congresso Nazionale AIEOP

Bari, 20-22 maggio 2012

TUMORI SOLIDI

CP01

L'IDENTIFICAZIONE DI UN INSIEME DI 20 GENI IN GRADO DI PREDIRE LA SOPRAVVIVENZA DEI PAZIENTI DI STADIO 4 NEL NEUROBLASTOMA MEDIANTE COMBINAZIONE DI PROFILI DI ESPRESSIONE GENICA E DATABASE PUBBLICI

Petrosino G., Capasso M., Coco S., Tonini G.P., Iolascon A.
Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche, CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli, Italy; U.C. Anatomia e Citoistologia Patologica, IRCCS A.O.U. Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy; Italian Neuroblastoma Foundation, IRCCS AOU, National Institute for Cancer Research, Genova, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il profilo di espressione genica mediante l'uso di microarray ha permesso di ottenere un potente approccio in grado di predire la prognosi del neuroblastoma. Il nostro obiettivo è stato, usufruendo di un set di pochi geni, discriminare i pazienti di stadio 4 in tre differenti categorie di rischio (basso, intermedio ed alto rischio).

METODI: Nel nostro studio abbiamo selezionato e validato un insieme di geni specifici per lo stadio 4 utilizzando quattrocento geni individuati attraverso tre predittori genici di rischio del neuroblastoma già pubblicati (Oberthuer et al., 2006, Asgharzadeh et al., 2006, Vermeulen et al., 2009), la ricerca di lavori in Medline (100 articoli analizzati) e la rianalisi dei dati di microarray pubblici su cellule del neuroblastoma trattate con acido retinico (GSE9169). Per trovare la combinazione ottimale di geni in grado di predire la sopravvivenza, sono state eseguite analisi di Cox regression ed area sotto la curva (AUC) in due dataset di microarray indipendenti (GSE2446 e R2 (<http://r2.amc.nl>)) composti, rispettivamente, da 102 e 40 pazienti di stadio 4.

RISULTATI: Il profilo di espressione di 20 geni, ottenuti dai set di geni già pubblicati e dalla ricerca in Medline, è risultato avere un valore predittivo indipendente di sopravvivenza. Inoltre, la sua capacità di predire la sopravvivenza è stata convalidata in quattro dataset indipendenti di microarray pubblici su pazienti di stadio 4 (Kaplan Meier, $P=9.1 \times 10(e)-17$, $P=2.0 \times 10(e)-3$, $P=1.0 \times 10(e)-4$, $P=6.5 \times 10(e)-10$). L'analisi di AUC, in tre differenti dataset, ha dimostrato che questo insieme di geni risulta essere il migliore rispetto ai tre set pubblici utilizzati. Infine, negli stessi dataset, i 20 geni sono in grado di incrementare il potere predittivo di marcatori clinici già noti come l'età e lo status di MYCN (aumento di AUC=6.1%, 12.9%, 10%).

CONCLUSIONI: Abbiamo individuato una combinazione di 20 geni in grado di predire con affidabilità, attraverso l'utilizzo di diversi dataset, la sopravvivenza dei pazienti di stadio 4. Il trattamento di tali pazienti rimane una delle più grandi sfide per gli oncologi pediatrici, per questo motivo tali geni potrebbero essere utili per identificare pazienti i cui tumori sono caratterizzati da un comportamento meno aggressivo, importante per una terapia appropriata.

C001

RISULTATI DELLO STUDIO DI FASE II DI IMATINIB MESILATO IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA NEUROBLASTOMA METASTATICO RECIDIVATO O NON RESPONSIVO

Calafiore L.,¹ Corrias M.V.,² Dai D.,³ Luksch R.,⁴ Zanazzo G.,⁵ Castellano A.,⁶ Amoroso L.,⁷ Della Casa Alberighi O.,⁸ Wang Y.,³ Garaventa A.,⁷

¹Dipartimento di Ematologia e Oncologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy ²Laboratorio di Oncologia, ⁷Unità di Oncologia pediatrica, Dipartimento Di Ematologia e Oncologia, ⁸Unità di Farmacia Clinica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy; ³Oncology Clinical Pharmacology; ⁴Unità di Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano; ⁵Dipartimento di Ematologia e Oncologia, IRCCS Burlo Garofalo, Trieste; ⁶Dipartimento di Ematologia e Oncologia pediatrica, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italy

INTRODUZIONE: È stato condotto uno studio di Fase II in pazienti pediatrici affetti da neuroblastoma metastatico recidivato o non responsivo. Gli obiettivi primari erano la risposta clinica e la tossicità a dose limitata di una somministrazione continua per via orale giornaliera di Imatinib mesilato in pazienti con neuroblastoma metastatico refrattario o recidivato. Gli obiettivi secondari erano riuscire ad ottenere dati sulla farmacocinetica (PK) e valutare l'analisi molecolare dell'espressione TH come biomarcatore surrogato di risposta (PD).

METODI: Sono stati arruolati ventiquattro pazienti in due fasi, rispettivamente di 10 e 14 pazienti. Ad ogni paziente, è stata somministrata una dose iniziale di 340 mg/m² die per le prime 4 settimane; successivamente se non è stata osservata tossicità maggiore, la dose è stata aumentata a 600 mg/m² die per un massimo di 12 cicli (4 settimane ogni ciclo). Lo studio della farmacocinetica è stato eseguito nel corso dei primi tre cicli e l'analisi molecolare di malattia residua minima è stata eseguita all'ingresso e durante lo studio fino alla progressione tumorale.

RISULTATI: Una tossicità di grado 3 è stata osservata in pochi pazienti durante la fase di aumento di dose e non è stata osservata nessuna tossicità di grado 4. Sono state osservate sette risposte maggiori (29%) di cui 5 con remissione completa di durata da 6 a 52 mesi e 2 risposte parziali di durata di 14 e 29 mesi. Altri due pazienti (8,3%) hanno avuto una malattia stabile per 6 e 8 mesi. La media di esposizione plasmatica a dosaggi 340-600 mg/m² di Imatinib era 82,3 µg hr/mL, coerente con quello osservato nei pazienti leucemici adulti trattati con 1000 mg al giorno. Livelli bassi o assenti di espressione TH su midollo osseo all'inizio dello studio è risultato significativamente correlata con una migliore risposta clinica.

CONCLUSIONI: La somministrazione orale continua di Imatinib a 600 mg/m² die come dose di mantenimento è stata ben tollerata. Imatinib si è dimostrato attivo in un gruppo di pazienti con minima malattia residua. L'associazione di Imatinib con chemioterapia potrebbe meritare ulteriori studi.

C006

NUTLIN-3 SENSIBILIZZA LE CELLULE DI MEDULLOBLASTOMA ALL'APOPTOSI INDOTTA DA AGENTI CHEMIOTERAPICI ATTRAVERSO LA STABILIZZAZIONE DI P53 MEDIANTE INIBIZIONE DI MDM2

Zin A., De Bortoli M., Bonvini P., Bovassi A., Rosolen A.

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Fondazione Città della Speranza, Malo-Vicenza, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il medulloblastoma (MB) è il più frequente tumore cerebrale maligno del bambino. La prognosi è sfavorevole soprattutto nei pazienti con metastasi, progressione o recidiva di malattia ed è pesantemente condizionata dagli effetti collaterali della chemioterapia e della radioterapia. La ricerca attuale si concentra pertanto sull'individuazione di agenti terapeutici alternativi che possano determinare un miglioramento della sopravvivenza ed una limitazione degli effetti collaterali. Lo scopo dello studio è valutare l'effetto di Nutlin-3, una molecola sviluppata per inibire l'interazione p53-MDM2, in combinazione con i chemioterapici di uso comune e con il trattamento radiante su linee cellulari di medulloblastoma umano, e verificare se la somministrazione combinata determini una migliore risposta anti-tumorale rispetto ai trattamenti singoli tradizionali.

METODI: Abbiamo studiato gli effetti di Nutlin-3 da solo ed in combinazione con Etoposide, Cisplatino, Vincristina e radioterapia su linee cellulari di MB (MB1603 e Daoy). L'effetto citotossico dei trattamenti è stato dimostrato mediante saggio MTT mentre con analisi western blotting (espressione di p53, p21, PARP), citofluorimetria (TUNEL-Terminal deoxynucleotidyl transferase nick-end-labeling) e con microscopia ad epifluorescenza (colorazione DAPI) abbiamo valutato l'induzione dei meccanismi di apoptosi.

RISULTATI: Nutlin-3 induce apoptosi in cellule di MB che esprimono p53 wild type e nel trattamento combinato con chemio- o radioterapia aumenta in modo evidente l'efficacia di ogni agente chemioterapico e dell'irradiazione. L'analisi dell'attività citotossica, in cellule di MB con p53 wild type, ha evidenziato come la co-somministrazione di Nutlin-3 e chemioterapia aumenti l'effetto anti-tumorale già a partire dalle 16 ore di trattamento, raggiungendo i massimi livelli dopo le 72 ore. Abbiamo dimostrato che questi effetti sono p53-dipendenti valutando sia i livelli di espressione di p53, sia di alcuni dei suoi bersagli molecolari che regolano il ciclo cellulare (p21) e l'apoptosi (clivaggio di PARP). La linea cellulare Daoy, in cui p53 è mutata, non è sensibile al trattamento con Nutlin-3.

CONCLUSIONI: Questo studio suggerisce che l'utilizzo di nuovi approcci terapeutici in pazienti affetti da Medulloblastoma, come ad esempio gli inibitori dell'interazione p53-MDM2, potrebbe migliorare la risposta anti-tumorale ai chemioterapici di uso comune ed alla radioterapia.

C007

RABDOMIOSARCOMA RECIDIVATO DELL'ORBITA: SOPRAVVIVENZA NELL'ESPERIENZA DEL GRUPPO DI LAVORO SARCOMI PARTI MOLLI AIEOP (STSC)

Bisogno G.,¹ Soloni P.,¹ Cecchetto G.,² Scarzello G.,³ Ferrari A.,⁴ Carli M.¹

¹*Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università degli studi di Padova, Italy;* ²*Divisione di Chirurgia Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università degli studi di Padova, Italy;* ³*Unità di Radioterapia, Istituto Oncologico del Veneto, Padova, Italy;* ⁴*Unità di Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy*

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: Il Rhabdomyosarcoma dell'orbita (RMS-O) rappresenta la più frequente neoplasia maligna a partenza orbitaria in età pediatrica e rappresenta, da sola, il 10% di tutti i casi di RMS. I trattamenti multidisciplinari attuali hanno notevolmente migliorato la sopravvivenza dei pazienti affetti da malattia localizzata, mentre resta problematica la gestione della recidiva. Per valutare le probabilità di sopravvivenza dopo recidiva e i fattori prognostici correlati abbiamo rivisto i dati relativi ai pazienti recidivati dopo essere stati trattati secondo uno dei protocolli coordinati dal Gruppo di Lavoro Sarcomi delle Parti Molli dell'AIEOP.

METODI: Dal 1979 al 2005, 80 pazienti affetti da RMS-O non metastatico, sono stati arruolati in 3 protocolli consecutivi; il trattamento ha previsto una biopsia iniziale a scopo diagnostico; chemioterapia (CT) e radioterapia (RT). Ventitré pazienti (10 maschi) con età mediana di 7.8 anni (range 0.4-17.9 anni) hanno presentato recidiva di malattia e sono stati inclusi in questo studio.

RISULTATI: Con un follow-up mediano dal momento della recidiva di 13,9 anni (range 3,3-26,9), 11 bambini (47%) sono vivi in 2^a remissione completa (RC). Pur con la limitatezza del campione analizzato le probabilità di sopravvivenza sembrano essere correlate con il sottotipo istologico (1/7 alveolare; 10/16 embrionale vivi in RC), la RT (3/10 eseguita; 8/13 non eseguita) e la tipologia di recidiva (progressione/recidiva a distanza 0/4; recidiva locale (RL) 11/19). Una exenteratio orbitae è stata eseguita in 10 pazienti, di cui 4 sono attualmente vivi in RC.

CONCLUSIONI: I nostri dati suggeriscono come all'interno della popolazione dei pazienti affetti da RMS-O recidivato possano essere individuati gruppi prognostici differenti: non sembra esistere una possibilità di cura dopo recidiva per pazienti con istotipo alveolare o metastasi a distanza mentre una seconda chance sembra esistere per i pazienti con RL, istologia embrionale e non irradiati in precedenza.

P001

NEUROBLASTOMA NEL PRIMO ANNO DI VITA. FOLLOW UP A LUNGO TERMINE DEI PAZIENTI ITALIANI RECLUTATI NEL PROTOCOLLO SIOPEN INES 1999

Moscheo C., Garaventa A., Conte M., Castellano A., Casale F., Bianchi M., Luksch R., Viscardi E., Arcamone G., Pession A., Provenzi M., Tamburini A., Guarisco S., Miglionico L., Bonetti F., Mastrangelo S., Cesaro S., Pierani P., Nonnis A., D'Angelo P., Zanzotto G.A., Tonegatti L., Burnelli R., Fagnani A.M., Cellini M., Pericoli R., Scotta M.S., Parigi G., Giuliano M., Nardi M., Bagnulo S., Cosmi C., Sementa A., Mazzocco K., De Bernardi B., Di Cataldo A.

Centri AIEOP di Catania, Genova, Roma BG, Milano INT, Napoli secondo Ateneo, Napoli Pausillipon, Padova, Bologna, San Giovanni Rotondo, Bari, Bergamo, Firenze, Palermo, Pavia, Verona, Brescia, Ancona, Cagliari, Roma Gemelli, Ferrara, Milano Alfieri, Pisa, Rimini, Sassari, Trieste. Pediatria di Chiari, Gallarate, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Nel primo protocollo europeo SIOPEN per il neuroblastoma (NB) nel primo anno di vita sono stati registrati dal 1999 al 2004 oltre 800 pazienti in 4 trial secondo stadio e valore di MYCN. I criteri di eleggibilità erano molto rigidi per cui i pazienti che non avevano immediatamente ottenuto la diagnosi istologica o il valore di MYCN venivano esclusi dai trial. Poiché i pazienti non eleggibili erano spesso coloro con presentazione clinica grave, i dati di sopravvivenza pubblicati descrivono la realtà in modo eccessivamente ottimistico.¹⁻³ Abbiamo voluto estrapolare la casistica italiana, compresi i pazienti non eleggibili ma trattati secondo le indicazioni del protocollo, per verificare l'effettivo andamento di questa popolazione.

METODI: Tutti i pazienti registrati in Italia nel protocollo INES, con caratteristiche all'esordio, andamento clinico e tempo di osservazione.

RISULTATI: In 31 centri AIEOP sono stati reclutati 200 bambini di età media 3,93 mesi. Il 41% presentava un tumore localizzato operabile ed il 26% inoperabile, mentre i casi con metastasi erano 33%, 7,5% stadio 4 e 25,5% stadio 4s. Ventotto bambini non avevano soddisfatto i criteri istologici e biologici necessari per l'eleggibilità. Quindici pazienti sono deceduti per malattia, a 0-131 mesi dall'esordio (mediana 9), ed 8 di essi non erano eleggibili per i trial. Con un tempo di osservazione mediano di 104 mesi (range, 30-143), 185 pazienti sono vivi, cinque con residuo di malattia stabile e 180 in remissione completa.

CONCLUSIONI: I nostri dati confermano la buona prognosi degli infant con NB. Gli eventi infausti non sono concentrati solo nei mesi iniziali, infatti 3/15 pazienti sono deceduti oltre 36 mesi dall'esordio. Inoltre, otto dei 15 bambini deceduti non erano registrati nei trial terapeutici in quanto l'esordio particolarmente grave non aveva reso possibile una tempestiva biopsia. Tale evenienza, comune in questa tipologia di pazienti, fa sì che le casistiche di infant con NB possano presentare dati di sopravvivenza superiori a quelli reali. In conclusione, riteniamo utile in futuro l'uso di criteri di eleggibilità che consentano un reclutamento più completo. Rimane infine il consistente problema dell'assistenza ai bambini con presentazione clinica grave ed immediato rischio di vita.

Bibliografia:

1. Canete A et al. J Clin Oncol 27:1014-1019,2009
2. De Bernardi B et al. J Clin Oncol 27:1034-1040,2009
3. Rubie H et al. J Clin Oncol 29:449-455,2011

P002

RILEVANZA BIOLOGICA DEL RECETTORE TIROSIN CHINASICO ALK NEL RABDOMIOSARCOMAPeron M.,¹ Bonvini P.,^{1,2} Zin A.,^{1,2} Rosolen A.¹¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova, Italy; ²Fondazione Città della Speranza, Malo-Vicenza, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: Il rhabdomiosarcoma (RMS) è il sarcoma dei tessuti molli più comune nell'infanzia e può essere diviso in due sottotipi maggiori: alveolare (ARMS) ed embrionale (ERMS). Gli ERMS hanno prognosi significativamente migliore, localizzazioni differenti ed un potenziale metastatico inferiore rispetto agli ARMS. Questi ultimi esprimono in circa il 70-80% dei casi le proteine chimeriche PAX3/7-FKHR, le quali risultano associate ad una prognosi severa. È stata descritta l'espressione della chinasi ALK nel RMS. ALK è un recettore tirosin-chinasico espresso preferenzialmente nei neuroni del sistema nervoso centrale e periferico durante lo sviluppo embrionale. Abbiamo valutato la rilevanza biologica di ALK nei RMS, con particolare attenzione ai meccanismi che ne regolano l'attivazione.

METODI: L'interazione con la chaperone HSP90 è stata studiata mediante immunoprecipitazione. Sono state eseguite analisi dell'espressione e dell'attivazione di ALK, ERK1/2, AKT dopo trattamenti con pleiotropina, midkine ed anticorpo agonista mAb16-39. Saggi di migrazione ed invasività sono stati effettuati per valutare se ALK è implicato nella progressione tumorale.

RISULTATI: Sintesi e degradazione di ALK sono associate ad HSP90 e l'esposizione a 17-DMAG interferisce con la formazione del complesso ALK/HSP90. Conseguentemente la chinasi viene degradata attraverso l'interazione con HSP70. Pleiotropina e midkine non sono in grado di stimolare l'attività di ALK e le vie di segnale associate. L'esposizione a mAb16-39 determina una rapida fosforilazione del recettore e di ERK ed AKT associata ad aumento della proliferazione, ma non ad un incremento della migrazione cellulare. L'inibizione del pathway di STAT3, mediato da whi-p-154, causa una diminuzione dell'attivazione di ALK e di ERK ed induce apoptosi.

CONCLUSIONI: L'attivazione del recettore mediata da mAb16-39 risulta necessaria in quanto ALK non è costitutivamente espresso nelle linee di RMS. Gli effetti dell'attivazione di ALK sulla proliferazione e progressione cellulare dipendono dal grado di espressione del recettore e dalla durata della stimolazione. L'inibizione di ALK dimostra che il pathway di STAT3 risulta critico per i fenomeni di progressione e migrazione tumorale nel RMS.

P003

NUOVE REGOLE PER LA STRATIFICAZIONE DEI PAZIENTI DI NEUROBLASTOMA CHE UTILIZZANO LA VALUTAZIONE DELL'IPPOSSIA NEL TUMORE*Cangelosi D.,¹ Muselli M.,⁴ Blengio F.,¹ Versteeg R.,² Eggert A.,³ Faravanta A.,¹ Conte M.,¹ Gambini C.,¹ Varesio L.¹

¹Laboratorio di Biologia Molecolare, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy; ²Department of Human Genetics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ³Department of Pediatric Oncology and Hematology, University Children's Hospital Essen, Essen, Germany; ⁴Istituto di Elettronica e di Ingegneria dell'Informazione e delle Telecomunicazioni, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Genova, Italy *Il lavoro è stato possibile grazie all'interazione fra gruppo AIEOP e gruppo GIPOP di studio del neuroblastoma che ha permesso la raccolta dei campioni tumorali

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: L'espressione genica del tumore contiene indicazioni sulla prognosi. Abbiamo utilizzato la bioinformatica clinica per identificare i gruppi di geni rilevanti (signature), per tradurle in modelli predittivi del decorso della malattia e per estrarre dai modelli le regole chiave per identificare nuove classi di rischio. Abbiamo studiato il potenziale prognostico dell'ipossia, una condizione di basso livello di ossigeno presente in modo variabile nei tumori, la cui signature, specifica per cellule di neuroblastoma (NB-hypo), era stata

precedentemente definita.

MATERIALI E METODI: Sono stati analizzati i profili di espressione genica di 182 neuroblastomi della banca dati R2 (Amsterdam) e BIT (Gaslini). I modelli di predizioni si sono basati su algoritmi di tipo reti neurali (Artificial Neural Networks, ANN) alberi decisionali e Shadow Clustering implementato da Rulx 2.0.

RISULTATI: Abbiamo generato un classificatore basato sulla signature NB-hypo, utilizzando l'algoritmo ANN. Questo classificatore predice la prognosi dei pazienti con un'ottima accuratezza (87%). I risultati ottenuti con il classificatore NB-hypo sono stati confrontati con quelli derivati dall'analisi di 3 dei fattori di rischio classici (età alla diagnosi, amplificazione MYCN, stadio INSS), nessuno dei quali è stato in grado, individualmente, di eguagliare l'accuratezza del nostro classificatore. Abbiamo quindi pensato di cercare nuove regole che integrino le indicazioni prognostiche di tutti i fattori di rischio, incluso NB-hypo. Abbiamo utilizzato un'analisi basata sugli alberi decisionali che ha esplicitato le relazioni tra fattori di rischio e dimostrato come NB-hypo aumenti significativamente l'accuratezza della predizione della sopravvivenza dei pazienti con stadio 3 neuroblastoma. Ulteriore analisi con Rulx ha identificato esplicitamente 11 regole, estremamente accurate, per predire la sopravvivenza dei pazienti che utilizzano una combinazione di fattori di rischio classici ed NB-hypo.

CONCLUSIONI: Abbiamo dimostrato che la signature dell'ipossia, NB-hypo, è un importante fattore prognostico per il neuroblastoma e abbiamo identificato le regole per combinare NB-hypo e classici fattori di rischio nella stratificazione dei pazienti. Queste regole identificano sottogruppi di pazienti potenzialmente candidati per trattamenti differenziati.

P004

PROTOCOLLO EUROPEO PER NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO: ANALISI DELLA TOSSICITÀ DURANTE LA FASE DI MANTENIMENTO CON IMMUNOTERAPIA+ACIDO 13CIS-RETINOICO NEI PAZIENTI ITALIANIManzitti C.,¹ Garaventa A.,¹ Galleni B.,¹ Viscardi E.,³ Cuzzubbo D.,⁴ Bianchi M.,⁵ Prete A.,⁶ Bonetti F.,⁷ Castellano A.,⁸ Di Cataldo A.,⁹ Pierani P.,¹⁰ Zanazzo G.,¹¹ Luksch R.²

¹Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy; ²Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy; ³Università di Padova-Dipartimento di Pediatria, Padova, Italy; ⁴Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze, Italy; ⁵Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy; ⁶Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna, Italy; ⁷Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; ⁸Ospedale "Bambin Gesù", Roma, Italy; ⁹Policlinico Universitario Clinica Pediatrica, Catania, Italy; ¹⁰Ospedale dei Bambini "G. Salesi", Ancona, Italy; ¹¹Ospedale Infantile "Burlo Garofalo", Trieste, Italy

OBIETTIVI: Analizzare la tossicità dei pazienti (pt) italiani affetti da NB ad alto rischio arruolati nel protocollo SIOPEN-Europa Neuroblastoma, randomizzati (R2) per ricevere la terapia (th) di mantenimento, che consiste in acido cis-retinoico (RA, 160mg/mq/die x14 gg q28 gg x 6 volte) e immunoterapia per 6 mesi. Nel periodo 2005-2009 la R2 è stata tra RA vs RA + anticorpo monoclonale ch14.18 anti-GD2 (GD2 20mg/mq/die x 5 gg q28 gg x 5 volte), mentre dal Gennaio 2010 1 pt sono stati randomizzati per ricevere RA+GD2 o RA+GD2+ Interleukina-2 (IL2, 6 x10⁶ UI/mq/die x 5 gg/sett x 2 sett q28 gg x 5 volte).

METODI: Dal 2005 ad oggi 50 sono i pt randomizzati: 18 nella prima fase, 9 pt per braccio; 32 dal 2010 ad oggi, 15 pt nel braccio RA+GD2, 17 nel braccio RA+GD2+IL2. Abbiamo analizzato per tutti le tossicità riportate ad ogni ciclo come grado 3 e 4 e le schede di eventi severi avversi (SAE) ad esse correlate. Abbiamo raggruppato i pazienti RA+GD2 in un unico gruppo poiché lo schema di th non differiva nei due periodi (18 pt RA, 24 RA+GD2, 17 RA+GD2+IL2).

RISULTATI: Nei pt trattati con solo RA sono state segnalate 2 SAE: una sepsi al 3° ciclo e una progressione di malattia (PM) al 6° ciclo. Nel gruppo RA+GD2, 6 sono le SAE segnalate in 5 pt, tutte in occasione del 1° ciclo: un pt ha presentato midriasi bilaterale al 1° ciclo e sintomatologia neurologica con allucinazioni e disorientamento al 4°. Le altre 4 SAE sono state: idrope della colecisti con midriasi e sepsi da streptococco, setticemia con diarrea e orticaria, distress respiratorio severo, PM. Nel gruppo RA+GD2+IL2, un pt è deceduto per emorragia cerebrale prima della th per cui l'analisi è stata condotta su 16 pt. Le SAE segnalate sono state 11/9 pt: tutte al 1° ciclo. Quattro pt hanno presen-

tato capillary leak syndrome, con un decesso per insufficienza cardio-respiratoria. Di questi 4 pt, due hanno riportato una SAE nel 2° e 3° ciclo, rispettivamente aumento della creatinina e midriasi. Tre pt hanno presentato iperpiressia con dolore severo, uno di questi con associata epatotossicità. Un paziente ha presentato edema polmonare acuto ed uno midriasi persistente.

CONCLUSIONI: Il trattamento RA+GD2+ IL2 appare presentare una maggiore tossicità, soprattutto in occasione del 1° ciclo. La capillary leak syndrome rappresenta la più temuta complicanza del trattamento, particolare attenzione deve essere posta ai sintomi precoci e alla modulazione dei dosaggi di IL2 e GD2 in rapporto alle tossicità manifestate.

P005

UN ARCHIVIO DATI PER LA GESTIONE DI MATERIALE BIOLOGICO E GENOMICO DA TUMORI PEDIATRICI

Izzo M.,^{1,2} Barzaghi S.,¹ Blengio F.,¹ Gambini C.,³ Garaventa A.,⁴ Schenone A.,² Fato M.M.,² Varesio L.¹

¹Laboratorio di Biologia Molecolare, IRCCS Gaslini, Genova, Italy; ²Dipartimento di Informatica, Sistemistica e Telematica, Università di Genova, Italy; ³U.O. Anatomia Patologica, IRCCS Gaslini, Genova, Italy; ⁴U.O.C. Ematologia e Oncologia Pediatrica, IRCCS Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La Biobanca Integrata Tessuto-Genomica (BIT) dell'Istituto Giannina Gaslini è una struttura adibita alla raccolta di materiale biologico di pazienti pediatrici. L'attività di biobanking affronta una doppia problematica: da un lato gestire la conservazione di materiali biologici, dall'altro garantire la protezione delle informazioni mediche e personali relative al paziente. Come primo passo si sta progettando un archivio con interfaccia web per archiviare tutti i dati genomici e tessutali relativi ai tumori pediatrici e per diffondere le informazioni ai collaboratori.

METODI: Per gestire in modo ottimale i dati l'archivio deve soddisfare criteri di flessibilità e estensibilità. Pertanto abbiamo adottato un modello gerarchico a processi/eventi. Gli eventi rappresentano le operazioni atomiche quali acquisizione ed elaborazioni dati e qualsiasi attività relativa alla gestione dell'archivio. Un processo è definito come una raccolta di eventi in sequenza (ad esempio estrazioni e successivi test genetici). Negli ultimi anni, la quantità di informazioni genomiche da memorizzare ed elaborare è aumentata. Ad esempio, con le tecniche di sequenziamento di ultima generazione, possono essere eseguite analisi genome-wide che generano un output di centinaia di Gigabasi per corsa. Un paradigma di calcolo distribuito, come il Grid computing, è una soluzione ideale per memorizzare una grande mole di informazioni.

RISULTATI: Al momento si stanno inserendo nell'archivio i dati di 100 pazienti incluso il profilo di espressione genica e l'integrità cromosomica. L'impiego di una banca dati strutturata ed estensibile facilita l'archiviazione e il recupero di dati per successive elaborazioni. L'interfaccia web permette all'utente l'impiego di metodi di analisi statistica sotto forma di applicativi software. Il database e il flusso di informazione viene validato da bioinformatici di vari istituti. I dati raccolti vengono utilizzati per identificare nuovi biomarcatori e sviluppare i classificatori prognostici.

CONCLUSIONI: Con la creazione di una piattaforma software centralizzata è possibile fornire ad altri gruppi potenzialmente interessati, un' affidabile riserva di informazione per analisi successive, insieme a dataset completi che descrivono i profili molecolari di ogni campione. Il nostro prossimo obiettivo sarà quello di integrare la nostra biobanca locale con le altre strutture europee mediante l'utilizzo di un'architettura Grid.

P006

L'ONDANSETRON FACILITA IL PASSAGGIO DELLA DOXORUBICINA ATTRAVERSO LA BARRIERA EMATO-ENCEFALICA IN MODELLO

Cardellicchio S., Sardi I., La Marca G., Da Ros M., Malvagia S., Giunti L., Fratoni V., Farina S., Genitori L., Massimino M., Giovannini M.G., Aricò M.

Ospedale Pediatrico A. Meyer, Firenze, Italy

INTRODUZIONE: Abbiamo recentemente dimostrato in un modello murino che il pre-trattamento con morfina incrementa la concentrazione di doxorubicina nel tessuto cerebrale, in assenza di segni di aumento

della tossicità acuta sistemica. Abbiamo ipotizzato che questo avvenga per una facilitazione della diffusione del farmaco oltre la barriera emato-encefalica (BEE). Come spiegazione di questo fenomeno, ipotizziamo che la morfina inibisca la pompa di efflusso P-gp (MDR-1) localizzata sulla BEE e sulle cellule tumorali. L'ondansetron, farmaco antiemetico comunemente utilizzato nella terapia di supporto ai pazienti sottoposti a chemioterapia, è un altro competitor della P-gp. Abbiamo pertanto analizzato, nel medesimo modello murino, l'alterazione indotta sulla BEE dal pre-trattamento con ondansetron, valutando la distribuzione della doxorubicina a livello cerebrale.

METODI: I ratti sono stati pretrattati con differenti dosi di ondansetron (0,5-2 mg/Kg) intraperitoneale prima dell'iniezione di doxorubicina (12 mg/kg). L'analisi quantitativa della doxorubicina è stata eseguita mediante spettrometria di massa. Il danno cardiaco e renale è stato analizzato misurando l'accumulo della doxorubicina, l'attività enzimatica della LDH nel plasma ed i livelli plasmatici di malondialdeide.

RISULTATI: La concentrazione di doxorubicina è risultata significativamente più alta in tutte le aree del cervello dei ratti pretrattati con ondansetron rispetto ai controlli (P < 0,001), con un accumulo che raggiunge il doppio. Questo è evidente solo alla dose terapeutica di ondansetron (2 mg/kg I.P.), mentre dosi più basse non sono risultate efficaci. Il pre-trattamento con ondansetron non ha indotto un aumento dell'attività del LDH o della perossidazione lipidica rispetto ai controlli.

CONCLUSIONI: I dati suggeriscono che il pre-trattamento con l'ondansetron è in grado di aumentare l'accumulo di doxorubicina all'interno del cervello, verosimilmente modulando la permeabilità della BEE, senza indurre tossicità acuta cardiaca o renale. Questi risultati potrebbero fornire il razionale per applicazioni cliniche nel trattamento dei tumori cerebrali refrattari e aprire la strada a nuove applicazioni di farmaci attivi, ma attualmente inutilizzabili.

P007

IL RABDOMIOSARCOMA CHE INSORGE NELLE "ALTRE SEDI": MIGLIORAMENTO DELLA PROGNOSI NEL CORSO DEGLI ANNI

Tagarelli A.,¹ Carli M.,¹ Ferrari A.,² Indolfi P.,³ Garaventa A.,⁴ De Sio L.,⁵ Basso E.,⁶ Prete A.,⁷ Arcamone G.,⁸ Tamburini A.,⁹ Schiavetti A.,¹⁰ Scagnellato A.,¹ Bisogno G.¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Padova, Italy; ²Unità di Oncologia Pediatrica, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano, Italy; ³Servizio di Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, II Ateneo di Napoli, Napoli, Italy; ⁴Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy; ⁵Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy; ⁶Dipartimento di Scienze Pediatriche Adolescenza Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy; ⁷Divisione di Onco-ematologia Pediatrica e Terapia Cellulare, Università di Bologna, Bologna, Italy; ⁸Unità Operativa Pediatrica Federico Vecchio, Azienda Ospedaliera Policlinico consorziale, Bari, Italy; ⁹U.O.A. Univ. Onco-ematologia pediatrica e trapianto emopoietico, Dipartimento Di Pediatria, Azienda Ospedaliera Meyer, Firenze, Italy; ¹⁰Clinica Pediatrica I, Università degli Studi La Sapienza, Roma, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il Rbdomiosarcoma (RMS) che insorge nelle cosiddette "Altre sedi" (AS) rappresenta il 10-20% di tutti i RMS in età pediatrica. Questa denominazione si riferisce a tumori che originano da torace, addome, fegato/vie biliari, pelvi, area paraspinale e area perianale-perineale. Le AS sono solitamente associate ad una prognosi negativa. In questo studio abbiamo valutato le caratteristiche, il trattamento e i risultati ottenuti nei pazienti con RMS-AS inclusi in 3 protocolli consecutivi coordinati dal Gruppo di Lavoro Sarcomi delle Parti Molli (GL SPM) dell'AIEOP.

METODI: Dal 1979 al 2005 sono stati arruolati 132 pazienti (72 maschi) di età compresa tra 8 giorni e 17,9 anni (mediana 3,6): 31 nel protocollo RMS79, 49 nel RMS88 e 52 nel RMS96. Il tumore era insorto a livello di torace: 23 bambini (17,4%), addome: 28 (21,2%), area epato-biliare: 5 (3,8%), paraspinale: 10 (7,5%), pelvi: 55 (41,7%), area perianale-perineale: 11 (8,3%).

RISULTATI: I tumori si presentavano prevalentemente grandi (>5 cm in 105 casi), invasivi (T2 in 90), embrionali (85) e senza coinvolgimento linfonodale regionale (102). I RMS perianali-perineali si caratterizzavano per essere piccoli e di istotipo alveolare. 33 pazienti hanno ricevuto una chirurgia radicale (8 alla diagnosi e 25 dopo CT). 70 bambini (53%) hanno ricevuto RT. La sopravvivenza totale (ST) e libera da

progressione (SLP) a 5 anni sono state del 48,8% e 41,6% rispettivamente. La ST è risultata migliore per i RMS perineali (54,5%) e biliari (60%), più sfavorevole per i RMS toracici (39,1%) e pelvici (45,4%). La ST è risultata significativa in associazione al protocollo (RMS96>; RMS88>; RMS79), alla buona risposta alla CT, e alla radicalità della chirurgia differita. Una SLP significativamente migliore è stata riscontrata per i tumori non invasivi (55%) e <5 cm (58,3%). L'analisi multivariata ha confermato per la SLP il valore prognostico delle dimensioni del tumore e del protocollo.

CONCLUSIONI: Le "Altre sedi" comprendono localizzazioni differenti che possono presentare caratteristiche e prognosi diverse. In particolare tumori piccoli, e lesioni in cui è possibile ottenere una resezione completa, hanno maggiori possibilità di cura. Il nostro studio dimostra che i risultati del trattamento dei pazienti affetti da RMS-AS sono progressivamente migliorati nei protocolli successivi del GL SPM.

P008

ANALISI DELL'ESPRESSIONE DEI RECETTORI-ADRENERGICI IN TUMORI CEREBRALI MALIGNI DELL'ETÀ PEDIATRICA

Cardellicchio S., Sardi I., Giunti L., Bresci C., DA Ros M., Buccoliero A.M., Farina S., Genitori L., Massimino M., Filippi L., Aricò M.

Ospedale Pediatrico A. Meyer, Firenze, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: I recettori beta-adrenergici (beta-AR) sono molecole accoppiate alle "G-proteins" che attivano il pathway della proteina chinasi A grazie all'accumulo del secondo messaggero cAMP. Questa via di trasduzione del segnale sembra influire anche sulla vascolarizzazione tumorale mediante la regolazione dell'espressione del gene VEGF. Nei tumori maligni cerebrali, come medulloblastoma, glioblastoma edependimoma anaplastico, l'aumento della vascolarizzazione potrebbe derivare anche dall'attività mediata dal segnale beta-adrenergico. Inoltre, diversi studi epidemiologici hanno documentato un rischio significativamente più basso di sviluppo di tumore, o di recidiva, nei soggetti trattati con beta-bloccanti.

METODI: Abbiamo valutato l'espressione dei β e β -ARs in tessuto primario di 12 tumori maligni cerebrali ed in 3 linee cellulari: U87MG, T98G e DAOY. I valori di espressione ottenuti mediante qRT-PCR sono stati in seguito confermati da analisi immunostochimica. Il valore di espressione di mRNA è stato standardizzato per gliceraldeide-3 fosfato deidrogenasi (GAPDH).

RISULTATI: L'espressione di beta1-AR e beta2-AR è significativamente aumentata in tutti i 12 casi e nelle 3 linee cellulari. La mediana del valore di espressione di beta1-AR mRNA è 5,81 (range, da -7,91 a 11,20) per i tumori cerebrali e 8,50 per le linee cellulari. La mediana dell'espressione di beta2-AR mRNA, è 4,74 (range, da -9,30 a 8,45) nei tumori analizzati e di 7,62 nelle linee cellulari. Il nostro studio dimostra che nel tessuto di tumori cerebrali infantili non trattati i recettori beta adrenergici beta1-AR e beta2-AR sono espressi; un dato simile si osserva su linee cellulari di tumori cerebrali.

CONCLUSIONI: Questi dati preliminari suggeriscono che i recettori beta adrenergici possano rappresentare un nuovo target terapeutico anche nei tumori cerebrali, mediante l'impiego di propranololo o altri farmaci beta-bloccanti.

P009

EFFETTI TARDIVI IN PAZIENTI TRATTATI CON BUSULFANO AD ALTE DOSI PER TUMORI SOLIDI IN ETÀ PEDIATRICA

Vitale V., Capuano E., Hanau G., Caruso S.,¹ Faraci M., Fioredda F., Haupt R.¹

Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica - IRCCS - G. Gaslini, Genova, Italy; ¹*Servizio di Epidemiologia e Biostatistica - IRCCS - G. Gaslini, Genova, Italy*

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: Valutare la prevalenza di effetti tardivi in soggetti con tumore solido trapiantati presso l'Istituto Gaslini, dopo alte dosi di Busulfano.

METODI: Dal 2001 è operativo l'ambulatorio dei fuori-terapia al quale accedono i pazienti (pz) che hanno sospeso le cure da almeno 2 aa. Il follow-up (FU) è personalizzato in base al tipo di tumore e alle

terapie ricevute. Per i pz trattati con Busulfano si prevede il monitoraggio di complicanze pneumologiche, oculistiche, tiroidee e gonadiche.

RISULTATI: Sono stati valutati 49 pz (29M,20F), di cui 32 (65%) con Neuroblastoma (NB) e 17 (35%) con Sarcoma di Ewing (SE). La dose di Busulfano variava tra 176 e 810 mg/mq (mediana 456); 28 pz (57%) avevano ricevuto anche alte dosi di alchilanti (AA), 5 (10%) RT toracica, 12 (24%) MIBG terapeutica. L'età mediana al TMO era di 4 aa (range 2-18) e all'ultima visita di 15 aa (range 7-35). Durante il FU 3 pz (2NB e 1SE) sono recidivati a 5, 5,5 e 6 aa dal TMO, e 2 hanno sviluppato un secondo tumore (MDS e K tiroideo) rispettivamente dopo 5 e 15 aa. La durata mediana del FU è stata di 12 aa (range 2-18). Almeno 1 patologia cronica di grado 2-4 secondo CTCAE, potenzialmente riconducibile al Busulfano, è presente nell'82% dei casi (n=40). Le prove spirometriche hanno dimostrato un quadro restrittivo lieve-moderato in 11 pz (22%), di questi 1 aveva ricevuto RT toracica. Opacità del cristallino è stata evidenziata in un solo pz non irradiato. Dieci pazienti (20%) tutti con NB (9 trattati anche con MIBG terapeutica ed 1 con RT toracica) erano ipotiroidei, mentre tiroidite autoimmune si è osservata in 2 pz non irradiati (4%). In 7 pz (14%) sono stati rilevati noduli tiroidei (uno solo maligno nell'unico pz trattato con RT). All'ultima visita 9M e 1F erano in età prepubere. Tutti i 20M in età postpubere avevano uno stadio di Tanner adeguato all'età, ma 16 (80%) avevano valori di FSH elevati (14 trattati anche con alte dosi di AA). Lo spermogramma è stato eseguito in 3 pz risultati tutti azoospermici. Tutte le 19 pz in età postpubere (12 trattate anche con alte dosi di AA) hanno presentato ipogonadismo ipergonadotropo e 15 (79%) hanno avuto induzione farmacologica della pubertà.

CONCLUSIONI: Nei pz trattati con Busulfano la prevalenza di patologia cronica è elevata, ma spesso non si può escludere l'effetto additivo di altri trattamenti. La gonadotossicità costituisce il più frequente effetto tardivo, presente nell'80% dei maschi e nel 100% delle femmine.

P010

CONCORDANZA TRA VISITA OCULISTICA E RM ENCEFALO NELLO SCREENING DEL GLIOMA DELLE VIE OTTICHE NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON NEUROFIBROMATOSI TIPO 1

Pellino G.,¹ Santoro C.,¹ Pizza R.,¹ La Marca A.,¹ D'Arco M.,¹ Strianese S.,¹ Pugliese U.,¹ Nobili B.,¹ Perrotta S.¹

¹*Centro di riferimento regionale campano per la Neurofibromatosi in età pediatrica, Dip. di Pediatria, AOU SUN, Napoli, Italy*

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una condizione autosomica dominante rara (1:3000 nati). Circa il 15% dei bambini con NF1 sviluppa un glioma delle vie ottiche (GO), tipicamente un astrocitoma pilocistico anevolutivo, tanto che la Neurofibromatosi UK society raccomanda una visita oculistica (VO) annuale (acuità visiva, riflesso pupillare, fondo oculare, discriminazione dei colori, campo visivo) riservando la RM encefalo (RME) ai pazienti con VO positiva. Tuttavia ancor oggi alcuni centri praticano la RME quale indagine di screening per il GO. Ci proponiamo di dimostrare la concordanza nell'accuratezza diagnostica di GO tra screening oculistico e radiologico in bambini con NF1.

METODI: Abbiamo revisionato le cartelle cliniche di bambini con NF1 afferenti al centro pediatrico di riferimento della Seconda Università degli studi di Napoli tra il 1991 e il 2009. Abbiamo arruolati i bambini con RME che fossero stati sottoposti almeno ad una VO preliminare. Considerando la RME il gold standard nella diagnosi di GO, abbiamo valutato sensibilità, specificità e accuratezza della VO (test indice).

RISULTATI: Dei 312 pazienti con NF1 ne sono stati arruolati 89 con RME e VO preliminare. Hanno praticato la RME su nostra indicazione 57 pazienti: 30 per VO patologica, 27 per altro motivo (neurofibroma plessiforme dei n. cranici, segni/sintomi neurologici, endocrinologici). Avevano già eseguito una RME di routine presso altri centri 37 bambini. Dei 30 bambini con VO patologica, 28 presentavano realmente un GO (veri positivi) mentre 2 erano falsi positivi. Dei 10 pazienti con RME positiva per alterazioni delle vie ottiche (GO o semplice ispessimento/tortuosità del n. ottico), ma risultati negativi alla VO (2 eseguite da specialista diverso dal nostro referente), solo 3 avevano un GO (falsi negativi). Quarantanove pazienti avevano sia una VO sia una RME negativa (veri negativi). La VO ha dimostrato una sensibilità pari al 90,3%, una specificità del 96,1% e un'accuratezza del 93,9% nella diagnosi di GO.

CONCLUSIONI: La VO si conferma strumento affidabile nella diagnosi del GO rendendo non necessaria l'esecuzione routinaria di RME. È indispensabile che lo screening oculistico sia affidato ad un referente del centro. Una VO negativa non esclude la presenza di altre alterazioni delle vie ottiche (ispessimenti e/o tortuosità dei n. ottici) la cui diagnosi può essere considerata un riscontro radiologico occasionale.

P011

ALLESTIMENTO DI LINEE TUMORALI E LORO CARATTERIZZAZIONE PER LA VALUTAZIONE DI DONATORI IDONEI AL TRAPIANTO APOLOIDENTICO IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA TUMORI SOLIDI

Beghin A.,¹ Baffelli R.,¹ Giovanozzi S.,¹ D'Ippolito C.,² Schumacher R.F.,² Berchich L.,³ Tnegatti L.,⁴ Alberti D.,⁴ Porta F.,² Lanfranchi A.¹

¹Laboratorio Cellule Staminali, Servizio di Medicina di Laboratorio Pediatrico, Ospedale dei Bambini, Brescia, Italy;

²U.O. Oncoematologia Pediatrica e Trapianto Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, Brescia, Italy; ³I Anatomia e Istologia Patologica, A.O. Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy;

⁴U.O. Chirurgia Pediatrica, Ospedale dei Bambini, Brescia, Italy

INTRODUZIONE: I tumori solidi pediatrici (TPS) sono 1/3 delle neoplasie pediatriche e necessitano di una diagnosi clinico-diagnostica rapida. Le attuali terapie consentono guarigioni nel 70% dei pz con TSP. Nel restante 30% si assiste alla comparsa di chemioresistenza o alla recidiva. Nei trapianti di cellule staminali emopoietiche (CSE) da don aploidentico, è dimostrato l'effetto antileucemico delle cell NK, mediato dal mismatch tra recettori KIR del don e molecole HLA I del ricevente. Nei TSP l'effetto graft versus tumor rimane da indagare.

OBIETTIVI: allestimento di linee tumorali da tumore primario (LT) per la valutazione in vitro della loro suscettibilità a citolisi mediata da cell NK allo reattive per prevedere l'attuazione e l'efficacia di un trapianto aploidentico di CSE.

METODI: Abbiamo studiato 23 pz afferenti al nostro centro: 5 Neuroblastoma IV stadio (NB), 7 Rabdomyosarcoma (RMS), 5 tumori di Wilms (WT), 6 osteosarcoma (ATS). Si sono valutati la tipizzazione HLA di pz e genitori (potenziali don), il genotipo e il fenotipo KIR. Abbiamo campionato, processato e messo in coltura frammenti di biopsie valutate per morfologia e immunocitochimica (HIC) per determinarne le caratteristiche neoplastiche prima dell'utilizzo in citotossicità.

RISULTATI E CONCLUSIONI: Come si può osservare in tab per le LT di NB 2/4 sono non neoplastiche, 1/4 bassa espressione di marcatori specifici tumorali (10%), 1/4 cell neoplastiche >40%. Nei pz di WT: 3/5 neoplastiche >70%, 2/5 bassa espressione di WT1 (5-10%).

Nei pz di RMS: 1/7 nessuna crescita cellulare, 2/7 non neoplastiche, 3/7 neoplastiche >70%. 1/7 bassa espressione di marcatori specifici tumorali (5%). Nei pz di ATS: 1/6 nessuna crescita cellulare, 3/6 neoplastiche >70%. Da questi dati preliminari possiamo riassumere che: nelle LT da WT più del 50% sono neoplastiche, con più facile interpretazione e valutazione del citospin; abbiamo avuto più difficoltà ad allestire una LT stabile di NB senza modificazione dell'espressione dei recettori di superficie e in alcuni casi la valutazione del citospin è stata fatta solo per morfologia; nei RBS per 3/7 è stata fatta solo la valutazione morfologica e non HIC, per 3/7 i marcatori valutati all'esordio sono diversi o espressi parzialmente. Negli ATS 1/3 è stato valutato solo per morfologia, 2/3 con gli stessi marcatori dell'esordio. Le LT modificano l'espressione di recettori specifici per la patologia seppur con morfologia tumorale. L'utilizzo di una LT specifica per ogni pz è fondamentale per valutare i dati in citotossicità del don più idoneo. Stiamo analizzando l'espressione genica dei marcatori per meglio caratterizzare le LT implementando e sostituendo dove assente il dato di HIC.

N°	Paziente	TUMORE	IMMUNOISTOCHEMICA SU BIOPSIA	IMMUNOISTOCHEMICA SU CULTURA TUMORALE
1	C.A.S.	RMS	Miogenina, Actina Muscolare, Desmina	Nessuna Crescita
2	C.A.	RMS	Miogenina, Actina Muscolare, Desmina	70% cellule con morfologia neoplastica, marcatori non valutabili
3	G.A.	RMS	Miogenina, Desmina	Cellule con morfologia non neoplastica
4	S.M.G	RMS	Miogenina, Actina Muscolare, Desmina	90% cellule positive per CD56, Negative per Miogenina ed alcuni elementi positivi per Actina e Desmina
5	B.N.	RMS	Miogenina, Actina Muscolare, Desmina	Desmina 70%; Miogenina 5%
6	P.E.	RMS (forma embrionale)	Miogenina, Actina Muscolare, Desmina	Desmina e Miogenina non valutabili
7	B.A.	RMS	Miogenina, Actina Muscolare, Desmina	5% cellule positive per Desmina e Miogenina
8	P.G.	NB	NSE (Enolasi Neuro specifica)	Marcatori NB Negativi
9	Di L.M.	NB	Sinaptofisina, Cromogenina A	Cromogenina negativa; Ematossilina-Eosina: Cellule di natura neuroblastico-Gangliare; NB84a: 40%
10	V.D.	NB	Sinaptofisina, Cromogenina A	10% cellule positive per Sinaptofisina e Cromogenina A
11	L. A.	NB	CD56, NB84a: 90%	Cellule non neoplastiche per morfologia
12	G.K.	NB	Sinaptofisina, Cromogenina A	In Corso
13	B.R.	WT	WT1	5% cellule positive per WT1
14	M.S.	WT	WT1, Pancheratina	70% cellule positive per WT1
15	B.L.	WT	Valutazione per Morfologia	95% cellule positive per WT1
16	B.M.	WT	WT1	90% cellule positive per WT1
17	S. A.	WT	WT1	10% cellule positive per WT1
18	Z.D.	ATS	Valutazione per Morfologia	Morfologia Neoplastica
19	Di B.V.	ATS	CD31, CK AE1/AE3, EMA	70% CK AE1/AE3
20	B.C.	MPNST	Cd56, EMA rari elementi	90% cellule Neoplastiche
21	K.F.	OSTEOSARCOMA	Valutazione per Morfologia	Nessuna Crescita
22	V.A.	OSTEOSARCOMA	Valutazione per Morfologia	In Corso
23	M. L.	OSTEOSARCOMA	Valutazione per Morfologia	In Corso

P012

CONFRONTO TRA MISURAZIONE SIERICA E PLASMATICA DEL VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN BAMBINI CON NEOPLASIA

Schiavetti A., Federici T.,¹ Antenucci A., Megaro G., De Luca L.,¹ Conti L.

¹Dipartimento di Pediatria Università di Roma Sapienza, Roma, Italy; ¹Servizio di Trombosi ed Emostasi - Istituto Regina Elena - Roma, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il vascular endothelial growth factor (VEGF) circolante è considerato un utile marker dello stato di malattia in molte neoplasie degli adulti. È tuttora aperto il dibattito su quale misurazione, tra plasma e siero, fornisca migliori informazioni prognostiche. Scopo del nostro studio è stato quello di misurare i livelli di VEGF su siero e su plasma in bambini in terapia per tumore solido e di confrontare le due misurazioni.

METODI: Diciassette pazienti in trattamento per tumore solido sono stati divisi in due gruppi: con (8 pz) e senza (9 pz) malattia rilevabile tramite metodiche radiologiche (gruppo I e II). In mancanza di valori di normalità in età pediatrica, abbiamo utilizzato come gruppo controllo 26 bambini sani afferenti al nostro ambulatorio per chirurgia minore. Le misurazioni del VEGF, su siero e su plasma, sono state effettuate con metodica immunoenzimatica ELISA per i gruppi I, II e controlli. Le differenze tra i gruppi sono state analizzate statisticamente tramite Mann-Whitney rank-sum test.

RISULTATI: La mediana dei valori del VEGF è risultata più elevata, sia su siero che su plasma, nei bambini con neoplasia rispetto ai controlli sani. Siero: paragonando i valori del VEGF tra gruppo I e II, e tra gruppo II e controlli è risultato che nel gruppo II i livelli di VEGF sono statisticamente più elevati che nel gruppo I e nei controlli con un livello di significatività del 5%: 633.50 pg/ml vs 1150.00 pg/ml (p uguale 0.05) e 1,150.00 pg/ml vs 301.50 pg/ml (p uguale 0.01), rispettivamente. Al contrario, tra gruppo I e controlli la differenza non è risultata statisticamente significativa: 633.50 pg/ml vs 301.50 pg/ml (p uguale 0.06). Plasma: i livelli di VEGF nel gruppo II sono statisticamente più alti rispetto al gruppo I e ai controlli ad un livello di significatività dell'1%: 107.00 pg/ml vs 48.00 pg/ml (p minore 0.01) and 107.00 pg/ml vs 18 pg/ml (p uguale 0.0001), rispettivamente. Anche tra gruppo I e controlli la differenza è risultata statisticamente significativa: 48 pg/ml vs 18 pg/ml (p uguale 0.0047).

CONCLUSIONI: Le informazioni ottenute dalle misurazioni plasmatiche e sieriche del VEGF sono simili, entrambe più elevate nei

bambini con tumore rispetto ai controlli; tuttavia, la misurazione plasmatica sembra apportare migliori informazioni sullo stato di malattia nei bambini in corso di trattamento oncologico. Questo dato, se confermato su ulteriori casistiche, potrebbe risultare utile nel caso di misurazioni seriate del VEGF durante il trattamento e/o durante eventuale terapia antiangiogenica.

P013

VALORE PROGNOSTICO DI FERRITINA, ENOLASI NEURONI SPECIFICA, LATTATO DEIDROGENASI PLASMATICI E CATECOLAMINE URINARIE E PLASMATICHE IN BAMBINI AFFETTI DA NEUROBLASTOMA

Cangemi G., Reggiardo G., Barco S., Barbagallo L., Maffia A., Bugnone D., Galleni B., Conte M., Garaventa A., Corrias V.M.

Laboratorio di Anatomia Patologica, Dipartimento di Ematologia e Oncologia e Laboratorio di Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy; Data Manager e Unità di Biostatistica, Medi Service, Genova, Italy

INTRODUZIONE: Diversi parametri plasmatici/serici e/o delle vie urinarie sono stati valutati come importanti fattori prognostici per i bambini con neuroblastoma (NB), ma non sono ancora stati raggiunti risultati conclusivi.

METODI: Sono stati arruolati nello studio cinquecentocinque bambini diagnosticati in Italia tra giugno 1994 e novembre 2010. Lo studio prevedeva la valutazione centralizzata in un unico Laboratorio dei seguenti i marcatori: ferritina, NSE, LDH su siero, AVM e AOV su urine e plasma. Tali esami sono stati eseguiti alla diagnosi presso il Laboratorio italiano di riferimento dell'Istituto Giannina Gaslini, secondo metodologie standard.

Dati clinici dei pazienti sono stati desunti dal Registro Italiano Neuroblastoma. I pazienti per le analisi statistiche sono stati raggruppati in base a diverse variabili: stadio (INSS 1,2, 3, 4 e 4s), età alla diagnosi (≤ 18 mesi, vs + 18 mesi), stato di N-MYC e outcome. È stato calcolato l'Odds Ratio (OR) con intervallo di confidenza 95% (95%CI). L'analisi multivariata è stata eseguita su modello Cox, considerando solo le variabili significative.

RISULTATI: Quando l'intera coorte di pazienti è stata presa in considerazione nessuno dei diversi parametri ha raggiunto un valore prognostico indipendente. Nei pazienti con malattia localizzata senza amplificazione N-MYC è stata evidenziata un'associazione significativa tra il rapporto AOV/VMA su urine e su plasma (OR = 3,80, 95% IC 1,39-10,42; OR = 6,11 IC 95% 1,33-28,03 p <0.01, sotto di 0,5 e 0,1) e una prognosi peggiore, così come tra i valori di LDH e la prognosi (>; 1300 IU/mL OR = 7,35, IC 95% 3,90-13,86). Inoltre, nei pazienti Stadio 4 non N-MYC amplificati, i livelli di NSE superiori a 200 ng/mL e LDH superiori a 2500 IU/mL erano associati significativamente ad una prognosi peggiore.

CONCLUSIONI: Nei pazienti affetti da Neuroblastoma in qualsiasi stadio senza amplificazione N-MYC, LDH ha un valore prognostico indipendente. Nei pazienti con malattia localizzata anche il rapporto AOV/VMA urinario e plasmatico sono associati con la prognosi.

P014

STUDIO DELLA FUNZIONE RENALE A LUNGO TERMINE IN PAZIENTI NEFRECTOMIZZATI PER NEOPLASIA RENALE UNILATERALE

Schiavetti A., Cozzi D.A., Federici T., Megaro G., De Luca L., Andreoli G.

Dipartimento di Pediatria- Università "Sapienza" Roma, Italy

SCOPO: Valutare la prevalenza di disfunzione renale in pazienti (pz) nefrectomizzati per tumore renale unilaterale dell'infanzia trattati secondo protocolli SIOP.

METODI: Dal 1978, presso il Servizio di Oncologia Pediatrica dell'Università di Roma, 81 pz con tumore renale sono stati trattati secondo quattro consecutivi protocolli SIOP (21 pz operati in altra sede). Tredici pz (2 RCC e 11 WT) sono deceduti per malattia (EFS %: 84%), 2 sono deceduti per incidente stradale, 66 sono viventi senza malattia. Dei 66 pz ne abbiamo escluso 13 operati con chirurgia conservativa, 3 con breve follow-up (minore di 5 anni) e 1 con BWT. 41 pz (8

non hanno aderito) sono stati valutati con esame clinico, analisi ematochimiche, ecografia renale, misurazione della pressione arteriosa ed analisi delle urine. Per i valori stimati di filtrazione glomerulare (eGFR), sono state utilizzate le equazioni MDRD e di Schwartz (sopra o sotto 17 anni) secondo le linee guida KDOQI.

RISULTATI: 25 maschi e 16 femmine con un'età media alla diagnosi di 4 anni e 7 mesi (mediana 3 anni e 7 mesi e range 13 anni-1 mese) sono stati valutati ad un follow-up medio di 17 anni e 4 mesi (mediana 17 anni, range 33-5 anni). Quattordici pazienti (34%) presentano una eGFR minore di 90 ml/min/1,73m² (range 65-88), 1 paziente è iperteso, 8 (19,5%) presentano proteinuria (maggiore di 160 mg/L) dei quali 5 con eGFR normale, 3 (7,3%) pz presentano anomalie ecografiche del rene residuo.

CONCLUSIONI: Circa una metà dei pazienti nefrectomizzati per tumore renale unilaterale presenta una disfunzione (eGFR minore di 90 ml/min/1,73m² e/o proteinuria) del rene residuo a un lungo follow-up. È, pertanto, raccomandato un controllo seriato della funzione renale nel tempo.

P015

IMPATTO DEL CONTROLLO LOCALE DI MALATTIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEUROBLASTOMA METASTATICO

Castellano A., De Ioris M.A., De Pasquale M.D., Del Bufalo F.,

Contoli B., Locatelli F., Madafferi S., Crocoli A., Inserra A

Oncematologia e Chirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma, Italy; Università di Pavia, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: La chemioterapia, la chirurgia e la radioterapia rappresentano il trattamento standard per il neuroblastoma metastatico con età superiore ai 12 mesi. Lo scopo di questo studio è valutare l'impatto della chirurgia con o senza radioterapia sul letto tumorale primitivo sulla sopravvivenza complessiva (OS) e libera da malattia (PFS).

Metodi: Tra il 1996 e il 2009, 56 pazienti di età superiore ad 1 anno affetti da neuroblastoma metastatico sono stati arruolati in due consecutivi protocolli istituzionali che prevedevano chemioterapia convenzionale e chemioterapia ad alte dosi seguita da reinfusione di cellule staminali ematopoietiche autologhe. Trentacinque dei 56 bambini, hanno completato il trattamento con radioterapia locale (RT) ed acido cis-retinico. La chirurgia è stata eseguita dallo stesso team chirurgico e codificata dopo revisione dei referti chirurgici, anatomo-patologici e di imaging come: radicale, residuo microscopico o macroscopico. Il metodo di Kaplan-Meier e il modello di rischio proporzionale di Cox sono stati utilizzati per calcolare la probabilità di sopravvivenza globale e libera da progressione (PFS e OS) e per effettuare l'analisi multivariata dei fattori prognostici.

RISULTATI: Il PFS e OS a 5 anni relative ai pazienti con chirurgia radicale, residui microscopici o macroscopici sono state rispettivamente: 22% (95% CI10-37%) e 34% (95% CI19-49%); 36% (95% CI5-70%) e 47% (95% CI11-76%) e 33% (95% CI8-62%) sia per OS che PFS. L'OS e PFS nel gruppo che ha eseguito RT sul letto tumorale è stato 24% (95% CI9-43%) e 37% (95% CI20-55%) mentre per i pazienti che non hanno eseguito RT 22% (27% CI12-44%) e 29% (95% CI12-48%). All'analisi multivariata soltanto l'amplificazione di MYCN e la mancata risposta al trattamento di induzione presentavano un impatto sulla sopravvivenza sia in termini di OS che PFS con un hazard ratio (HR) rispettivamente di 1,3 (p 0,6) e 2,9 (p 0,01) e un HR di 22,4 (p < 0,01) e 10,1 (p < 0,001). La sopravvivenza libera da recidive locali a 5 anni è del 91% (95% CI75-97%) nei pazienti che hanno eseguito RT e solo del 52% (95% CI 26-72%) nei pazienti che non hanno eseguito RT (p non significativa 0,24).

CONCLUSIONI: I nostri dati suggeriscono che la qualità della resezione non presenta un impatto sulla sopravvivenza nei pazienti trattati con chemioterapia ad alte dosi mentre la radioterapia locale marginalmente può contribuire al controllo locale di malattia.

P016

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE E CITOLOGICA DEL CENTRIFUGATO URINARIO IN DUE PAZIENTI AFFETTI DA RABDOMIOSARCOMA EMBRIONALE DEL TRATTO UROGENITALE

Zin A., Poli E., Alaggio R., Bisogno G., Rosolen A.

Clinica di Oncoematologia Pediatrica ed Istituto di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: Il rhabdomyosarcoma (RMS) è il più frequente sarcoma dei tessuti molli dell'età pediatrica ed il sottotipo istologico embrionale (RMSE) rappresenta circa il 25% dei RMS che coinvolgono il tratto genito-urinario. Gli esami citologici e molecolari delle urine sono raramente utilizzati nei pazienti pediatrici nonostante siano segnalati alcuni casi in cui hanno fornito un valido supporto diagnostico. Riportiamo 2 pazienti affetti da RMSE vescico-prostatico nei quali è stata eseguita la caratterizzazione molecolare ed isto-patologica del citocentrifugato urinario all'esordio di malattia.

METODI: Abbiamo utilizzato la reazione polimerasica a catena (RT-PCR) per valutare l'espressione di MyoD1 e Miogenina (marcatori tumore-associati) e PAX3-FOXO1 e PAX7-FOXO1 (marcatori di RMS alveolare) nel citocentrifugato di urine (circa 10 mL) di 2 pazienti con RMSE della vescica-prostata arruolati nel protocollo EpSSG2005. I vetrini ottenuti dai centrifugati sono stati colorati con ematosilina-eosina per lo studio morfologico e sono state effettuate immuno-colorazioni per desmina e miogenina.

RISULTATI: I due pazienti affetti da RMSE, uno a localizzazione vescicale e l'altro prostatica, hanno mostrato espressione dei trascritti MyoD1 e miogenina mediante RT-PCR sul centrifugato delle urine. Come atteso la ricerca dei trascritti di fusione PAX3-FOXO1 e PAX7-FOXO1 è risultata negativa. La colorazione con ematosilina-eosina ha evidenziato la presenza di numerosi rhabdomyoblasti con abbondante citoplasma eosinofilo e nucleo eccentrico frammisti a cellule uroteliali di sfaldamento. La positività in immunocistochimica per desmina e miogenina conferma la loro natura rhabdomyoblastica. La successiva analisi isto-patologica sulla biopsia del tumore primitivo ha confermato i risultati ottenuti dalla citologia.

CONCLUSIONI: Questo studio suggerisce che nelle urine di pazienti affetti da RMSE vescico-prostatico possono essere presenti cellule neoplastiche. La caratterizzazione molecolare e l'analisi citologica delle urine potrebbero pertanto fornire un rapido e valido supporto per la diagnosi di rhabdomyosarcoma in pazienti con localizzazione di malattia a livello del tratto genito-urinario.

P017

IMAGING MULTIMODALE RM E 18F-DOPA PET NELLA VALUTAZIONE DEI FENOMENI DI PSEUDOPROGRESSIONE E PSEUDORISPOSTA IN DUE PAZIENTI CON TUMORE CEREBRALE

Morana G.,¹ Piccardo A.,² Garré M.L.,³ Cama A.,⁴ Nozza P.,⁵ Rossi A.¹

¹U.O. Neuroradiologia IRCCS G. Gaslini Genova, Italy;

²S.C. Medicina Nucleare Ospedale Galliera Genova, Italy;

³U.O. Neuro-Oncologia IRCCS G. Gaslini Genova, Italy;

⁴U.O. Neurochirurgia IRCCS G. Gaslini Genova, Italy;

⁵U.O. Anatomia Patologica IRCCS G. Gaslini Genova, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: I cosiddetti fenomeni di pseudoprogressione e pseudorisposta, espressione di modificazioni indotte dal trattamento dei tumori cerebrali ad alto grado, rappresentano una sfida diagnostica molto complessa. Entrambi sono diagnosticati mediante controlli RM periodici in quanto nessuna tecnica di imaging è attualmente in grado di stabilire in fase precoce una diagnosi certa dei suddetti fenomeni. L'obiettivo del presente lavoro è quello di descrivere il contributo dell'imaging multimodale RM e 18F-DOPA PET nella discriminazione precoce della pseudorisposta e pseudoprogressione.

METODI: Due pazienti di 11 e 12 anni con ganglioglioma anaplastico residuo in sede temporale sinistra e gliomatosis cerebri emisferica sinistra sono stati sottoposti rispettivamente a trattamento con bevacizumab + temozolamide e, temozolamide + RT. Durante e dopo il trattamento sono stati studiati con Risonanza Magnetica e PET. Gli esami RM sono stati condotti con apparecchiatura da 1,5 T e hanno incluso sequenze T1-e T2-pesate pre- e post-contrasto, DWI e studio della perfusione con tecnica DSC CE. Gli esami PET sono stati acquisiti con un

sistema dedicato PET/CT previa iniezione di 185 MBq di 18F-DOPA.

RISULTATI: Entrambi i pazienti hanno presentato significative modificazioni delle caratteristiche RM delle lesioni dopo trattamento. L'esame RM non è stato in grado di dirimere in fase precoce la diagnosi differenziale tra modificazioni indotte dalla terapia e progressione tumorale. L'esame 18F-DOPA PET, sulla base dei dati RM, ha correttamente dimostrato la presenza di pseudorisposta nel paziente trattato con bevacizumab e pseudoprogressione nel paziente trattato con RT.

CONCLUSIONI: L'applicazione della metodica PET con tracciante 18F-DOPA nella valutazione dei fenomeni di pseudorisposta e pseudoprogressione non è mai stata descritta in letteratura nei pazienti pediatrici. Per una corretta interpretazione dei risultati PET è necessaria una valutazione comparata dei dati RM e, pertanto, una stretta collaborazione tra neuroradiologici e medici nucleari. Sulla base dei dati preliminari ottenuti riteniamo che l'esame 18F-DOPA PET sia potenzialmente in grado di fornire, in particolari ambiti, importanti informazioni complementari all'imaging RM e meriti pertanto ulteriori approfondimenti in ambito pediatrico.

P018

SARCOMI DELLE PARTI MOLLI DEL RENE: LA PROGNOSI È DAVVERO SFAVOREVOLE? REPORT DEL GRUPPO DI LAVORO SARCOMI DELLE PARTI MOLLI IN COLLABORAZIONE CON IL GRUPPO DI LAVORO TUMORE DI WILMS

Tagarelli A.,¹ Spreafico F.,² Ferrari A.,² Alaggio R.,³ Collini P.,⁴ Garaventa A.,⁵ Indolfi P.,⁶ Burnelli R.,⁷ Balter R.,⁸ Migliorati R.,⁹ Mascarin M.,¹⁰ Bisogno G.¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Padova Italy; ²Unità di Oncologia Pediatrica, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano, Italy;

³Sezione di Anatomia Patologica, Dipartimento di Scienze Medico Diagnostiche e Terapie Speciali, Padova, Italy; ⁴Unità Operativa di Anatomia Patologica, Dipartimento di Patologia, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano, Italy; ⁵Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy;

⁶Servizio di Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, II Ateneo di Napoli, Napoli, Italy; ⁷Oncoematologia pediatrica, Dipartimento Riproduzione e Accrescimento, Ferrara, Italy; ⁸Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica, Policlinico G.B. Rossi, Verona, Italy; ⁹Struttura Complessa di Pediatria Oncologica, Ospedale Pausilipon, Napoli, Italy; ¹⁰Unità Operativa di Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il più frequente tumore renale in età pediatrica è il tumore di Wilms (TW), ma altri tumori vanno considerati tra cui i sarcomi delle parti molli (SPM). Gli SPM del rene sono rari e vengono descritti in letteratura come tumori aggressivi e con prognosi sfavorevole. In questo studio abbiamo analizzato una serie di pazienti con SPM renali registrati nei protocolli del Gruppo di Lavoro SPM e TW dell'AIEOP.

METODI: Dal 1979 al 2005 sono stati arruolati 13 pazienti (9 femmine e 4 maschi) con età mediana di 9,7 anni (range: 0,2-21,1): 7 tumori periferici primitivi neuroectodermici (pPNET), 2 sarcomi indifferenziati, 1 fibrosarcoma, 1 rhabdomyosarcoma, 1 emangioperitoma kaposiforme e 1 tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde (DSRCT). 3 pazienti presentavano una malattia metastatica alla diagnosi (2 pPNET, 1 DSRCT). Il trattamento ha previsto un intervento chirurgico iniziale, cicli di chemioterapia (CT) in accordo alle direttive dei singoli protocolli, intervento chirurgico differito nel caso di persistenza di malattia e radioterapia (RT).

RISULTATI: Complessivamente in 7 pazienti il tumore è stato asportato radicalmente, alla diagnosi (5 pazienti) o al momento della chirurgia differita (2 pazienti). Dopo CT iniziale si è assistito ad una buona riduzione del volume tumorale in 4 dei 5 pazienti valutabili (tutti pPNET). La RT è stata utilizzata in 7 casi. Con un follow-up mediano di 7,6 anni (range: 1,4-27,4), 11 pazienti sono vivi: 10 in 1° RC e 1 in terapia palliativa (DSRCT). 2 pazienti sono deceduti per malattia (entrambi pPNET): di questi uno è stato trattato in maniera inadeguata a causa di un iniziale diagnosi di TW, e l'altro era un paziente metastatico alla diagnosi che ha rifiutato l'intensificazione terapeutica. Si segnala che due pazienti hanno presentato problemi di nefrotossicità probabilmente correlata all'uso di ifosfamide.

CONCLUSIONI: Nella nostra esperienza il SPM ad insorgenza dal rene più frequente è rappresentato dal pPNET. È importante considerare gli SPM nella diagnosi differenziale di una massa renale specialmente

in bambini grandi ed adolescenti. La nostra analisi, seppur in un numero limitato di pazienti, dimostra come la prognosi in questi pazienti può essere buona, specialmente quando è possibile ottenere una resezione completa del tumore nell'ambito di un trattamento multidisciplinare.

P019

SUPPLEMENTAZIONE DI PROTEINA C CONCENTRATO IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA VENOCCLUSIVA EPATICA (VOD) DURANTE CHEMIOTERAPIA PER NEFROBLASTOMA: LA NOSTRA ESPERIENZA

Grassi M., De Leonardis F., Arcamone G., Muggeo P., Fini G., De Mattia D., Santoro N.

U.O. Pediatria "F. Vecchio" - A.O.U. Policlinico "Consortiale" di Bari, Italy

INTRODUZIONE: La VOD può insorgere raramente in corso di chemioterapia a dosaggi standard, in particolare in pazienti affetti da nefroblastoma. Nella patogenesi della VOD sono implicati meccanismi infiammatori ed alterazioni dell'emostasi. Sono stati riscontrati livelli ridotti di proteina C (PC) in corso di VOD in pazienti sottoposti a TCSE; in questi stessi pazienti è stata riportata una risposta clinica favorevole a seguito della supplementazione con PC concentrato. Riportiamo due casi di risposta favorevole alla supplementazione di PC in pazienti affetti da VOD durante chemioterapia a dosi standard per nefroblastoma (protocollo AIEOP TW 2003).

CASI CLINICI: Paziente 1. Bambina di 3 anni, affetta da nefroblastoma IV stadio, in terapia secondo regime E (VCR 1.5 mg/m²; Act-D 1.35 mg/m²; ADM 40 mg/m²) ha presentato durante la settimana 5 di terapia, a 5 giorni dalla somministrazione ev di VCR-Act-D, dolore addominale ed epatomegalia. Gli esami di laboratorio hanno evidenziato piastrinopenia (PLT 28000/mmc), PC attività ridotta (47%), D-dimeri aumentati (3250 mg/l); l'ecografica dell'addome ha confermato l'epatomegalia ed ha mostrato ascite periepatica e pelvica. Paziente 2. Bambino di 2 anni affetto da nefroblastoma III stadio (nephrectomia destra), in terapia secondo regime C (VCR 0.05 mg/Kg; Act-D 0.045 mg/Kg; ADM 1.3 mg/Kg) ha presentato, a 6 giorni dal termine della radioterapia (DTF 1440 cGy su emiaddome destro) e dalla somministrazione della VCR della settimana 4, epatomegalia e dolenzia addominale. Gli esami di laboratorio hanno evidenziato piastrinopenia (PLT 33000/mmc con conta piastrinica in calo), PC attività ridotta (46%), D-dimeri aumentati (4590 mg/l); l'ecografia dell'addome ha confermato l'epatomegalia ed ha mostrato la presenza di versamento pericolecistico. Per entrambi i pazienti abbiamo deciso di ridurre l'apporto di liquidi e di instaurare terapia diuretica; considerata anche l'indisponibilità del defibratore, abbiamo deciso di somministrare PC concentrato alla dose di 50 UI/Kg/die per 2 giorni; il quadro clinico è rapidamente migliorato e a 2 giorni dal termine della supplementazione il livello di PC e D-dimeri si è normalizzato e l'ecografia dell'addome ha mostrato progressiva riduzione dell'epatomegalia e del versamento addominale.

CONCLUSIONI: La supplementazione con PC concentrato potrebbe essere considerata una alternativa terapeutica efficace e sicura in pazienti affetti da VOD durante chemioterapia antineoplastica a dosi standard.

TRAPIANTO

CP02

TRAPIANTO APOLOIDENTICO DOPO PROCEDURA DI DEPLEZIONE DI LINFOCITI T TCR ALFA/BETA E DI LINFOCITI B CD19+ IN PAZIENTI PEDIATRICI CON LEUCEMIA AD ALTO RISCHIO

Bertina A.,¹ Pagliara D.,¹ Bernardo M.E.,¹ Rutella S.,¹ Teltschik H.,² Schulz A.,³ Moretta A(4), Palumbo G.,¹ Rossi F.,¹ Zinno F.,¹ Pende D.,⁴ Moretta L.,⁴ Handgretinger R.,² Locatelli F.¹

¹IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Rome, Italy; ²Children's University Hospital, Tübingen, Germany; ³Children's University Hospital, Ulm, Germany; ⁴G. Gaslini Institute, University of Genova, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Nel trapianto aploidentico, la T-deplezione in vitro del graft rappresenta un metodo efficace per prevenire GvHD. Riportiamo i risultati iniziali di un nuovo metodo di T-deplezione (utilizzando il sistema CliniMacs) che rimuove T linfociti alfa/beta (TCR alfa/beta) e cellule B, mantenendo T linfociti gamma/delta (TCR gamma/delta), cellule NK e altre nel graft.

METODI: Ad oggi 37 pts sono stati trattati con questo approccio a Tübingen e Roma. I risultati relativi alla manipolazione del graft si riferiscono alle 2 coorti, quelli di outcome riguardano solo i pts trapiantati a Roma. La coorte di pts trapiantati a Roma è composta da 22 bambini (13M e 9F) con ALL(17), AML(4) e NHL(1). Tutti i bambini tranne 1 avevano una malattia recidivata/refrattaria. 13 pts sono stati trapiantati in CR2 e 8 con malattia più avanzata. Il condizionamento mio-ablativo impiegato si è basato sulla combinazione di TBI, TT, Flu/L-PAM o di Bu, TT, Flu. Tutti i pts hanno ricevuto ATG dal g-4 al g -2, e nessuna profilassi farmacologica è stata impiegata post-trapianto.

RISULTATI: La manipolazione del graft è risultata in una deplezione di TCR alfa/beta di 4.5 log (range 3,8-5,0) e 4,3 log (range 3,7-5,0) a Tübingen e Roma. Il numero medio di CD34+ infuse è stato 12x106/kg (range 5-38) e 11x106/kg (range 8-40), rispettivamente. I pts hanno ricevuto 107x106/kg (range 35-192) e 83x106/kg (range 34-242) di NK CD56+ e il numero mediano di TCR gamma/delta è stato di 11.3x106/kg (range 5-30) e 7.5x106/kg (range 1,4-25), rispettivamente. Tutti i pts trapiantati a Roma tranne 1 hanno attecchito; il tempo mediano di recupero di PMN e PLT è stato di 12 (range 10-18) e 13 (range 8-15) giorni, rispettivamente. Solo 2 pts hanno avuto aGVHD cutanea di grado I e II, rispettivamente. Nessun paziente dei 14 a rischio ha mostrato cGvHD. Con un FU mediano di 7 mesi (range 1-13), 18 pts sono vivi e liberi da malattia; 3 sono ricaduti (1 morto) e 1 ha avuto un'aspergillosi polmonare fatale. In entrambe le coorti, i TCRgamma/delta si sono espansi più velocemente rispetto ai TCRalfa/beta nella fase precoce post-trapianto, mentre a 100 gg, predominavano i TCRalfa/beta.

CONCLUSIONI: Questi dati indicano che il trapianto aploidentico con deplezione di TCR alfa/beta e linfociti B CD19+ garantisce un attecchimento rapido e sostenuto nella pressoché totalità dei casi, un veloce recupero immunitario e una bassa incidenza di GvHD. L'effetto graft-vs-leukemia di questo approccio deve essere valutato con un FU più lungo.

C002

OUTCOME DEL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO DA DONATORE VOLONTARIO NON FAMILIARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA TALASSEMIA MAJOR

Rossi F.,¹ Littera R.,² Pagliara D.,¹ Contoli B.,¹ Zecca M.,³ Giorgiani G.,³ Bernardo ME.,¹ Mastronuzzi A.,¹ Piras E.,² Orofino M.G.,² Giardini C.,⁴ Carcassi C.,⁵ La Nasa G.,² Locatelli F.,^{1,6}

¹Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Rome, Italy; ²Dipartimento di Medicina Interna, Centro Trapianti Midollo Osseo, Ospedale R. Binaghi, Cagliari, Italy; ³Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy; ⁴Ematologia e Centro Trapianti di cellule Staminali, Pesaro, Italy; ⁵Dipartimento di Medicina Interna, Genetica Medica, Ospedale R. Binaghi, Cagliari, Italy; ⁶Dipartimento di Pediatria, Università di Pavia, Pavia, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: Il TMO allogenico rappresenta

ancora oggi l'unica cura della Talassemia Major. Molti dei pazienti - che non dispongono di un fratello HLA-identico - trovano un donatore compatibile non familiare sui registri di donatori di midollo osseo. L'obiettivo di questo studio è valutare l'outcome dei talassemici sottoposti a TMO da donatore non familiare e identificare fattori prognostici.

METODI: Abbiamo analizzato 122 talassemici (96 bambini e 26 adulti, range di età al TMO 1-35 anni, mediana 10,5) sottoposti a TMO; 71 maschi e 51 femmine; 13 HCV positivi. I 96 bambini erano divisi nelle tre classi di rischio di Pesaro: 39 nella I, 41 nella II e 16 nella III. 105 coppie donatore/ricevente erano perfettamente identiche; 17 avevano una disparità al locus C. Il regime di condizionamento era basato sulla combinazione di Busulfano/Treosulfano, Thiotepa e Ciclofosfamide (54 pazienti) o Fludarabina (68 pazienti). La dose media di cellule nucleate totali infuse era 5x10⁸/kg ricevente (range 1,4-15). La profilassi della GvHD prevedeva CS- A, MTX short-term (15 mg/m² al giorno +1 e 10 mg/m² ai giorni +3, +6 e +11) e ATG (2,5 mg/kg dal giorno -4 al -2).

RISULTATI E CONCLUSIONI: Venti pazienti sono deceduti e 16 hanno presentato una graft failure primaria (11 pazienti) o secondaria (5 pazienti), l'overall survival a 5 anni e la sopravvivenza libera da talassemia erano 84% (IC 95%, 76-90) e 75% (IC 95%, 70-93). Le GvHD acute e cronica erano le principali cause di morte, responsabili di 6 e 4 eventi fatali; 34 (28%) pazienti sviluppavano una GvHD acuta di grado II-IV e di questi 16 di grado III-IV; 14 pazienti (13%) sviluppavano una GvHD cronica, limitata in 8 casi ed estesa in 6. La sopravvivenza della I, II, e III classe era del 97% (IC 95%, 83-100), 85% (IC 95%, 70-93), e 78% (IC 95%, 51-93), mentre quella degli adulti era del 65% (IC 95%, 44-80) (P<0.01). La GvHD acuta di grado III-IV, la GvHD cronica, la positività per HCV, l'età adulta e la classe III di Pesaro, erano fattori predittivi di una minore sopravvivenza in una analisi univariata; in una analisi multivariata, solo la GvHD acuta di grado III-IV era associata ad un outcome ridotto (Hazard ratio, 10,4, IC 95% 3.19-34.06, p=0.001).

Il TMO da donatore non familiare cura una larga parte di talassemici con risultati comparabili a quelli ottenuti con i donatori familiari. La prevenzione della GvHD acuta severa ottimizza l'outcome di questi pazienti.

C008

IL RUOLO DEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE NELLA TERAPIA DI SECONDA LINEA NEI LINFOMI NON HODGKIN PEDIATRICI

Pillon M.,¹ Prete A.,² Rondelli R.,² Fagioli F.,³ Zecca M.,⁴ Messina C.,¹ Lanino E.,⁵ Rovelli A.,⁶ Favre C.,⁷ Caselli D.,⁸ Ripaldi M.,⁹ Rosolen A.,¹ Locatelli F.¹⁰ per il GdL AIEOP-TCSE

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Italy, per il GdL Linfomi Non-Hodgkin AIEOP; ²Oncologia ed Ematologia "Lalla Seragnoli", Clinica Pediatrica, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna, Italy; ³Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy; ⁴Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; ⁵Oncoematologia Pediatrica, Ospedale G. Gaslini, Genova Italy; ⁶Clinica Pediatrica dell'Università Milano, Bicocca, A.O. San Gerardo, Fondazione MBBM, Monza, Italy; ⁷Centro di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto Midollo Osseo, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Ospedale S. Chiara, Pisa, Italy; ⁸Dipartimento Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze, Italy; ⁹Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pausilipon, Napoli, Italy; ¹⁰Divisione di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS, Ospedale "Bambino Gesù" Roma, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: I linfomi non-Hodgkin (LNH) pediatrici sono LNH di alto grado, ed i sottotipi istologici più frequenti sono il linfoma di Burkitt (LB), il linfoblastico (LL), il diffuso a grandi cellule B (DLBCL), e l'anaplastico a grandi cellule (ALCL). La terapia di prima linea dei LNH pediatrici è ben definita ed ottiene risultati eccellenti. La terapia di seconda linea, in caso di resistenza o ricaduta, è meno ben definita, incluso il ruolo e il tipo di TCSE. Obiettivo di questa analisi è valutare il ruolo del TCSE nei LNH pediatrici resistenti o ricaduti ed identificare eventuali fattori prognostici associati ad un migliore outcome.

METODI: Lo studio include pazienti affetti da LB, LL, DLBCL, o ALCL, di età inferiore-uguale 18 anni in seconda o altra RC, e pazienti resistenti o ricaduti, dopo auto o allo-TCSE come primo trapianto, nel periodo 1985-2009. Gli obiettivi dello studio sono: 1) tempo di recupe-

ro ematologico; incidenza di GVHD; incidenza di ricaduta/progressione di malattia (PM); TRM; 2) EFS (eventi: ricaduta, PM, morte per ogni causa; metodo di Kaplan-Meier); 3) analisi dei fattori prognostici (Cox-analisi).

RISULTATI: 177 pazienti con LNH (44 LB, 73 LL, 23 DLBCL, 37 ALCL) sono stati sottoposti a TCSE autologo (n.75) o allogenico (n.102, di cui 46 da fratello HLA identico e 56 da donatore alternativo). Le caratteristiche dei pazienti sottoposti ad auto o allo-TCSE sono sovrapponibili. Tempo mediano di attecchimento per i neutrofilici è 14 giorni, per le piastrine 20 giorni. 63/102 pazienti dopo allo-TCSE hanno presentato aGVHD e 16 cGVHD. Il tempo mediano di sopravvivenza dopo TCSE è 2 anni circa. Dopo un tempo mediano di 3 mesi dal TCSE, 61 pazienti hanno presentato ricaduta o PM. In totale, 91 pazienti sono deceduti (35 per TRM, 56 per PM). La EFS a 5 anni è simile, dopo auto o allo-TCSE per LB (43% vs 50%), LL (29% vs 37%), DLBCL (78% vs 44%), e ALCL (37% vs 67%). La PFS a 5 anni è sovrapponibile, dopo auto o allo-TCSE, per LB e DLBCL, migliore dopo allo-TCSE per ALCL (90% vs 44%, p 0.007) e per LL (59% vs 34%, p 0.06). Nell'insieme, i fattori predittivi per una migliore EFS sono lo stato di remissione al TCSE e la precocità del TCSE (entro 12 mesi dalla diagnosi), mentre, solo per allo-TCSE, sono l'assenza di malattia al TCSE e l'uso della TBI.

CONCLUSIONI: Lo studio dimostra che auto e allo-TCSE sono terapie di salvataggio efficaci per bambini ed adolescenti con LNH resistente o ricaduto, soprattutto se effettuati in RC.

C009

IMPATTO DEI POLIMORFISMI A SINGOLO NUCLEOTIDE DEI GENI DELLE CITOCINE INFIAMMATORIE NELLO SVILUPPO DI GVHD ACUTA IN BAMBINI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Masetti R., Urbini M., Astolfi A., Rondelli R., Vendemini F., Morello W., Martoni A., Zama D., Biagi C., Gasperini P., Prete A., Pession A.

Oncologia ed Ematologia Pediatrica Lalla Seragnoli, Bologna, Italy; Università degli Studi di Bologna, Italy; Centro Interdipartimentale di Ricerca su Cancro G. Prodi, Bologna, Italy

INTRODUZIONE: La malattia da trapianto verso l'ospite acuta (aGVHD) è una delle maggiori cause di morbilità e mortalità nei 100 giorni dopo il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) allogenico. Le citochine che regolano la risposta infiammatoria prodotte in seguito al danno del condizionamento e dall'attivazione delle cellule T allo-reattive giocano un ruolo fondamentale nell'innescare della aGVHD. Negli adulti è dimostrata l'associazione tra polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) di geni codificanti per citochine infiammatorie (CI) e l'insorgenza di aGVHD. Lo scopo dello studio è analizzare su una casistica pediatrica l'associazione tra un ampio pannello di SNPs codificanti CI e l'insorgenza di aGVHD.

METODI: È stato estratto il DNA genomico di 128 riceventi e rispettivi donatori sottoposti a TCSE allogenico dal 1995 al 2010 presso la nostra Istituzione (Tabella 1). Sono stati genotipizzati 38 SNPs presenti in 19 geni codificanti CI coinvolte nella patogenesi dell'aGVHD (ESR1, FAS, FCGR2A, IL1A, IL1B, IL2, IL6, IL10, IL10RB, IL18, MBL2, MTHFR, NOD2, TGFB1, TGFB2, TLR4, TNF, TNFRSF1B e VDR) tramite Sequenom MassArray. Gli SNPs sono stati filtrati per frequenza dell'allele minore (>0.15) e per l'equilibrio di Hardy-Weinberg. È quindi stata valutata l'associazione allelica e genotipica, nel ricevente e nel donatore, con l'insorgenza di aGVHD di grado II-IV o III-IV con un modello di regressione logistica in uni e multivariata. In analisi assieme agli SNP sono state considerate le seguenti variabili: tipo di donatore, mismatch dell'HLA, profilassi GVHD, età e sesso (sia donatore che ricevente), stato di malattia al TCSE, tipo di patologia.

RISULTATI: L'allele FAS-670C è risultato avere un trend di associazione con l'insorgenza di aGVHD, in particolare nei donatori è associato sia con aGVHD II-IV che III-IV (entrambi P=0.01). Nei donatori IL10-1082G è risultato associato con entrambi i gradi di aGVHD (P=0.009), IL6-174G con aGVHD II-IV (P=0.04), e TLR4 -3612T e 12186C con aGVHD grado III-IV (P=0.006 e P=0.005). Nei riceventi sono associati significativamente alla sola aGVHD II-IV IL18-607T, IL2-330G e MTHFR 670T. L'associazione è stata confermata a livello genotipico. L'analisi multivariata mostra come gli SNP di IL10 e FAS siano fattori indipendenti di rischio per lo sviluppo di aGVHD.

CONCLUSIONI: In ambito pediatrico, le varianti polimorfiche del gene FAS e dell'IL10 giocano un ruolo cruciale nello sviluppo di gradi severi di aGVHD.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti e donatori

		Numero 128	% 100.0
Caratteristiche dei pazienti			
Sesso	Maschi	88	68.8
	Femmine	40	31.2
Età mediana (range)		9.5 (1-18)	
Profilassi GVHD	CsA	32	25
	CsA+MTX	16	12.5
	MTX+CsA+ATG	69	53.9
	Leucemie e Linfomi	86	67.2
Patologia	Tumori solidi	22	17.3
	Patologie ematologiche non neoplastiche	19	14.8
	Altro	1	0.8
Stato di malattia alTCSE	RP	13	10.1
	RC	75	58.6
	PM	18	14.1
	ND	22	17.2
Caratteristiche dei donatori			
Sesso	Maschi	79	61.7
	Femmine	49	38.3
Età mediana (range)		26 (0-53)	
Compatibilità tissutale	MFD	43	33.6
	MUD	52	40.7
	MMD	33	25.7
Fonte CSE	Midollo Osseo	94	73.4
	Cellule staminali periferiche	34	26.6

Tabella 1: Caratteristiche cliniche dei pazienti e dei donatori. MTX: metotrexate; CsA: ciclosporina A; ATG: globuline anti-timocitarie; RP: remissione parziale; RC: remissione completa; PM: progressione di malattia; ND: non disponibile; MFD: donatore familiare compatibile; MUD: donatore compatibile non familiare, MMD: donatore mismatched.

P020

TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE DA DONATORE VOLONTARIO HLA COMPATIBILE NEI SARCOMI AD ALTO RISCHIO

Prete A., Rondelli R., Locatelli F., Caselli D., Lanino E., Zecca M., Porta F., Rovelli A., Ferrari S., Bisogno G., Pession A., Fagioli F.
Per *GdL AIEOP-TCSE e TC, GITMO e ISG*

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: Valutare efficacia e fattibilità del trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche (aTCSE) da donatore familiare (FD) o non familiare (UD), HLA compatibile, nei SE e nei SPM refrattari, resistenti o recidivati dopo trapianto autologo di CSE.

METODI: Studio caso-controllo; popolazione di controllo: i casi non sottoposti ad aTCSE (circa 115 in 2 anni); rapporto tra casi e controlli di 1 a 5. Campione minimo: 20 casi e 100 controlli da arruolarsi in 2 anni. Potenza dell'80%, a del 0.05, con test ad una coda. End point primario: aumento della EFS del 30% ad 1 anno dal trapianto per i pazienti sottoposti ad aTCSE rispetto al gruppo di controllo la cui EFS a 12 mesi è pari al 10%. La progressione documentata con indagini strumentali in base ai criteri RECIST o la morte per qualsiasi causa saranno considerate eventi.

RISULTATI: 14 pazienti (pts), età mediana 15 (3-22) anni, affetti da SPM (5) o SE (9) sottoposti ad aTCSE dopo condizionamento con Tiotepa e Melphalan. I donatori erano FD in 7 casi, UD in 7. Al momento del trapianto 3 pts erano in CCR, 7 in PR e 4 con bulky disease. Profilassi della GVHD: Ciclosporina A+ATG e "short-term" methotrexate nel setting unrelated. La fonte di CSE è stata MO in 10 casi e sangue periferico in 4. La ricostituzione emopoietica è stata ottenuta in tutti i 14 pts. Una GVHD acuta di grado II-III è stata osservata in 5 pts ed un chimerismo completo "donor oriented" è stato osservato dopo un tempo mediano di 40 (32-50) e 60 (30-76) giorni nel setting FD e UD rispettivamente. Dopo un FUP mediano di 14 (3-23) mesi, 5 pts (2 SPM, 3 SE) sono recidivati e 7 (4 SPM, 3 SE) sono deceduti, 4 per progressione di malattia e 3 per TRM. Sette pts (6 SE, 1 SPM) sono vivi; 6 (5 SE, 1 SPM) che al momento del trapianto erano in CCR (2), RP (3) e bulky disease (1), sono vivi senza evidenza di malattia, 1 (SE) è vivo dopo recidiva. L'EFS (standard error) a 12 e 24 mesi dal trapianto è 0.57 (0.19) e 0.38 (0.20) rispettivamente per il SE e 0.00 a 12 mesi dal trapianto per il SPM. La TRMp a 12 mesi è 0.00 per il SE e 0.50 (0.25) per SPM.

CONCLUSIONI: I risultati sono molto promettenti nel SE in ragione del pieno raggiungimento dell'end point primario. Nei SPM, lo scarso

numero di pazienti arruolati non permette di trarre analoghe conclusioni. Inoltre, il protocollo risulta fattibile nonostante l'elevata TRMp osservata nei SPM da attribuirsi essenzialmente alle condizioni cliniche dei pazienti al momento del trapianto.

P021

SICUREZZA ED EFFICACIA DI UN REGIME DI CONDIZIONAMENTO BASATO SULL'IMPEGNO DI TRESOLFANO IN PAZIENTI AFFETTI DA TALASSEMIA MAJOR E SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE

Bernardo M.E.,¹ Piras E.,² Bertaina A.,¹ Giorgiani G.,³ Vacca A.,² Zecca M.,³ Pagliara D.,¹ Caocci G.,² Mastronuzzi A.,¹ Vinti L.,¹ La Nasa G.,² Locatelli F.^{1,4}

¹Dipartimento di Ematologia ed Oncologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy; ²Unità Operativa Centro Trapianti Midollo Osseo, Ospedale R. Binaghi, Cagliari, Italy; ³Oncematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; ⁴Università degli Studi di Pavia, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il presente lavoro costituisce l'update di uno studio di fase III (Br J Haematol. 2008) sulla sicurezza ed efficacia di un regime di condizionamento basato sull'impiego di Tiotepa (8 mg/Kg al g -7), Treosulfano (14 g/m2 dal g -6 al -4) e Fludarabina (40 mg/m2 dal g-6 al -3) in 60 pazienti (pz) affetti da Talassemia Major (TM); età mediana 7 anni, range 1-37; 32 maschi, 28 femmine) e sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (TCSE).

METODI: Prima del TCSE, 27 pz appartenevano alla classe 1 della classificazione di Pesaro, 17 alla classe 2, 4 alla classe 3, 12 pz erano adulti. 20 pz sono stati trapiantati da donatore familiare HLA-identico, mentre 40 hanno ricevuto TCSE da donatore volontario compatibile (MUD). La profilassi della malattia del trapianto contro l'ospite si è basata sull'impiego di Ciclosporina e Metotrexate secondo lo schema short term; a tutti i pz che hanno ricevuto un MUD-TCSE è stato somministrato siero antilinfocitario di coniglio (ATG). La sorgente delle cellule staminali è stata rappresentata da midollo osseo in 48 pz, sangue placentare in 11 e sangue periferico in 2.

RISULTATI: L'incidenza cumulativa di graft failure è stata del 9% (95% CI, 4-18%); nei pazienti che hanno mostrato attecchimento del TCSE, il tempo mediano di attecchimento di granulociti neutrofili e piastrine è stato di 20 gg (11-30) e 20 gg (11-36), rispettivamente. L'incidenza cumulativa di transplant-related mortality (TRM) è stata del 5% (95% CI, 2-16%); 4 pazienti sono deceduti: 3 per GVHD acuta e 1 per infezione. L'incidenza cumulativa di GVHD acuta di grado II-IV e III-IV è stata del 14% (95% CI, 6-24%) e del 7% (95% CI, 2-15%), rispettivamente. 56 pz sono vivi ad un follow-up mediano di 26 mesi (4-72); la probabilità di sopravvivenza (OS) e di sopravvivenza libera da Talassemia (TFS) a 6 anni sono state del 95% (95% CI, 85-98%) e 87% (95% CI, 74-93%), rispettivamente. Non sono state osservate differenze statisticamente significative in termini TFS tra pazienti di età inferiore (81%; 95% CI, 57-93%) o superiore a 7 anni (91%; 95% CI, 74-97%; P=0.42) e tra pazienti appartenenti alle classi 1/2 (86%; 95% CI, 70-94%) o classe 3/adulti (87%; 95% CI, 56-96%; P=0.84). Mentre tutti i pz che hanno sviluppato una GVHD acuta di grado I-II sono vivi, i pz con GVHD acuta di grado III-IV hanno mostrato una probabilità di OS del 33% (95% CI, 1-77%; P=0.00).

CONCLUSIONI: Questi dati confermano la sicurezza ed efficacia di un regime di condizionamento basato sull'uso di Treosulfano in un'ampia casistica di pz affetti da TM e sottoposti a TCSE.

P022

PENTRAXIN-3 INCREASES AT THE ONSET OF GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE (GVHD) IN TRANSPLANTED PATIENTS

Dander E.,¹ Vinci P.,¹ De Lorenzo P.,² Cuccovillo I.,³ Bonanomi S.,⁴ Balduzzi A.,⁴ Migliavacca M.,⁴ Di Maio L.,⁴ Pavan F.,⁴ Teruzzi E.,⁵ Garlanda C.,³ Mantovani A.,³ Valsecchi M.G.,² Bottazzi B.,³ Rovelli A.M.,⁴ Biondi B.,^{1,4} D'Amico G.¹

¹Centro Ricerca "M. Tettamanti", Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Monza, Italy; ²Centro di Biostatistica per l'Epidemiologia Clinica, Università di Milano-Bicocca, Monza, Italy; ³Dipartimento di Immunologia e Infiammazione, Istituto Clinico Humanitas, Milano, Italy; ⁴Dipartimento di Ematologia Pediatrica, Ospedale S. Gerardo, Monza, Italy; ⁵Dipartimento di Ematologia Adulti, Ospedale S. Gerardo, Monza, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La GvHD è una delle maggiori complicazioni del trapianto allogenico di cellule staminali (HSCT), la cui diagnosi si basa sulle manifestazioni cliniche e su biopsie invasive. Biomarcatori specifici potrebbero facilitarne la diagnosi precoce ed il monitoraggio. La pentraxina (PTX)-3 è prodotta localmente nei siti di infiammazione. Il suo rapido aumento in patologie a base infiammatoria e la correlazione fra i suoi livelli e la severità di malattia, ne suggeriscono il potenziale utilizzo come marcatore di GvHD. A tale scopo abbiamo studiato i livelli plasmatici di PTX-3 in pazienti HSCT con GvHD.

METODI: Abbiamo raccolto il plasma da 92 pazienti HSCT adulti e pediatrici, di cui 56 hanno sviluppato GvHD acuta, mentre 36 non l'hanno sviluppata, e da 17 donatori sani (HD). Per i pazienti con GvHD, il plasma è stato raccolto al giorno di insorgenza della GvHD, prima dell'inizio della terapia. I livelli di PTX-3 sono stati monitorati mediante ELISA.

RISULTATI: I pazienti che non hanno sviluppato GvHD dopo HSCT hanno mostrato livelli plasmatici di PTX-3 (media=5.6, range=1.1-22.3 ng/ml) più elevati rispetto agli HD (media=2, range=0.3-5.4 ng/ml, p<0.01). Interessante, abbiamo osservato un forte aumento di PTX-3 nel plasma di pazienti con GvHD acuta, all'insorgenza della malattia (media=63, range=6-847 ng/ml, p<0.01). Poiché i valori di PTX-3 potrebbero essere influenzati da infezioni opportunistiche, ne abbiamo paragonato i valori all'insorgenza della GvHD entro il giorno 28 dopo HSCT, finestra temporale libera da infezioni nella nostra coorte di pazienti, con quelli misurati al giorno 28 in pazienti che non hanno sviluppato GvHD entro tale data (gruppo no GvHD). Questa analisi più dettagliata ha confermato quanto osservato precedentemente: i livelli medi di PTX-3 in 29 pazienti che hanno sviluppato GvHD entro il giorno 28 sono risultati pari a 35.80 ng/ml (range=11.2-847.4 ng/ml), significativamente maggiori (Wilcoxon p-value<0.001) rispetto al gruppo no GvHD (PTX3=14.2, range=4.2-58.5 ng/ml, n=30).

CONCLUSIONI: Questi risultati preliminari mostrano che PTX-3 aumenta rapidamente nel plasma di pazienti con GvHD acuta, candidando questa molecola come fattore facilmente misurabile, utile per corroborare il monitoraggio clinico della patologia. Ulteriori studi sono necessari per chiarire il ruolo di PTX-3 nella patofisiologia della GvHD e per confermarne il potenziale utilizzo come biomarcatore in una coorte più ampia di pazienti.

P023

RUOLO DEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE NEL TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA CON T(4;11): ESPERIENZA DEI CENTRI TMO AIEOP

Lo Nigro L.,¹ Zecca M.,² Fagioli F.,³ Lanino E.,⁴ Messina C.,⁵ Rabusin M.,⁶ Ripaldi D.,⁷ Rovelli A.,⁸ Prete A.,⁹ Locatelli F.,¹⁰ GdL AIEOP TCSE-TC

Centri di: ¹Catania; ²Pavia; ³Torino; ⁴Genova; ⁵Padova; ⁶Trieste; ⁷Napoli; ⁸Monza; ⁹Bologna; ¹⁰Ospedale Bambin Gesù, Roma, Italy

BACKGROUND: Il trattamento della LLA con t(4;11) nel bambino rappresenta ancora oggi una sfida importante. Il ruolo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) nella cura di questa forma di leucemia ad alto rischio di recidiva non è chiaro. La metanalisi più recente (Pui CH et al. Lancet 2002) ha mostrato un vantaggio della chemioterapia rispetto al TCSE. È necessario pertanto aggiornare questo

dato alla luce degli enormi progressi raggiunti nell'eseguire le procedure trapiantologiche. Bisogna pure valutare il peso dell'età, dato che la t(4;11) è l'alterazione genetica più frequente nella LLA del bambino sotto l'anno (Infant). Infatti report recenti hanno mostrato dati a favore (Mann G et al Blood 2010) o nessun vantaggio (Dreyer ZE et al JCO 2011) rispetto alla chemioterapia negli infant. Riportiamo qui l'esperienza dei Centri TMO AIEOP che hanno effettuato una procedura trapiantologica in bambini affetti da LLA con t(4;11) nel periodo compreso tra il 1990 ed il 2010. Questa analisi è parte di un progetto del GdL TCSE che si pone l'obiettivo di valutare tutti i casi di LLA con un riarangiamento del gene MLL sottoposti a TCSE presso i Centri AIEOP.

PAZIENTI: Cinquanta bambini con LLA t(4;11) positiva, con mediana di età alla diagnosi pari 0,9 anni (range 0,1 - 15), di cui in 27 pazienti con età alla diagnosi < 1 anno (infant), sono stati sottoposti a trapianto allogenico. In 8 casi (16%) la procedura di allo-TCSE è stata effettuata prima del 2000. 23 pazienti (46%) hanno ricevuto un trapianto da donatore familiare compatibile (MFD), 23 (46%) da donatore volontario non consanguineo (MUD) e 4 (8%) da donatore familiare HLA-parzialmente compatibile (PMFD). Lo status di malattia al momento del trapianto era il seguente: 34 (68%) in 1a remissione completa (RC); 9 (18%) in 2a RC; 3 (6%) in altre RC; 1 in remissione parziale e 2 con malattia presente.

RISULTATI: Dopo un follow-up mediano di 5 anni (range, 6 mesi - 15 anni), la probabilità di sopravvivenza globale (OS) è risultata pari al 51% (95% CI, 36-66), mentre la sopravvivenza libera da leucemia (LFS) al 46% (95% CI, 31-60). La trapiant-related mortality (TRM) è stata del 21% (95% CI, 12-37) mentre l'incidenza cumulativa di recidiva del 33% (95% CI, 22-50). Nel confronto tra le due popolazioni, Infant vs Non-Infant, la OS è stata del 44% vs. 57%, la LFS del 44% vs. 47% e la TRM del 24% vs. 17%, rispettivamente. Negli Infant l'incidenza cumulativa di recidiva (RI) dopo TCSE è stata del 34%, mentre nei non infant del 35% (P = N.S.). Nei pazienti trapiantati in 1a RC la LFS è stata del 50% (95% CI, 33-68) mentre è risultata pari al 34% (95% CI, 9-59) per i pazienti trapiantati in fase più avanzata di malattia (P = N.S.).

CONCLUSIONI: Sebbene le differenze non raggiungano la significatività statistica, i bambini non-infant affetti da una LLA-t(4;11) positiva sembrano avere un vantaggio nel sottoporsi ad una procedura trapiantologica di tipo allogenico, soprattutto in 1°RC, rispetto ai casi infant. Quest'ultimi sono inoltre gravati da una TRM che probabilmente giustifica il ricorso all'allo-TCSE nei casi HR, dove la chemioterapia offre una probabilità di sopravvivenza inferiore al 20% (Mann G et al Blood 2010).

P024

POLIMORFISMI A SINGOLO NUCLEOTIDE DEL GENE DELL'INTERLEUKINA 10 SONO ASSOCIATI ALLO SVILUPPO DI GVHD ACUTA IN BAMBINI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Masetti R., Astolfi A., Urbini M., Rondelli R., Zama D., Vendemini F., Morello W., Biagi C., Gasperini P., Martoni A., Prete A., Pession A.

Oncologia ed Ematologia Pediatrica Lalla Seràgnol, Bologna, Italy; Università degli studi di Bologna, Italy; Centro Interdipartimentale Ricerca sul Cancro G. Prodi, Bologna, Italy; Università degli Studi di Bologna, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La malattia da trapianto verso l'ospite acuta (aGVHD) è una delle maggiori cause di morbidità e mortalità nei 100 giorni dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) allogenico. Recenti studi hanno riportato l'associazione tra polimorfismi di singolo nucleotide (SNP) codificanti per citochine infiammatorie e l'insorgenza di aGVHD, in particolar modo tre SNP dell'IL10 che condizionano il suo livello di espressione. Lo scopo di questo studio è stato di valutare l'associazione dell'aplotipo dell'IL10 e la aGVHD in una casistica pediatrica sottoposta a TCSE allogenico.

METODI: È stato estratto il DNA genomico di 128 riceventi e rispettivi donatori sottoposti a TCSE allogenico dal 1995 al 2010 presso la nostra Istituzione. La genotipizzazione di IL10 -1082, -819, -592 è stata ottenuta mediante Sequenom MassArray (Sequenom Inc., San Diego, CA). Gli SNPs sono stati controllati per l'equilibrio di Hardy-Weinberg ed è quindi stata valutata l'associazione allelica e genotipica, nel ricevente e nel donatore, con l'insorgenza di aGVHD di grado II-IV o III-IV mediante test di Fisher e calcolo dell'OR±95%CI.

L'inferenza dell'aplotipo e l'associazione con aGVHD è stata effettuata tramite HAPSTAT (<http://www.bios.unc.edu/~lin/hapstat>).

RISULTATI: Nel donatore l'allele IL10 -1082G è risultato significativamente associato con l'insorgenza di aGVHD ($P=0.009$; $OR=2.10$ 95%CI 1.2-3.6). Tale dato è confermato anche a livello genotipico con il modello dominante associato sia con aGVHD grado II-IV che grado III-IV ($P=0.008$; $OR=4.61$ 95%CI 1.5-14.0 e $P=0.031$; $OR=4.28$ 95%CI 1.2-15.1). Analizzando il blocco aploptico composto dai tre SNPs di IL10 si è visto che il genotipo GCC/GCC è associato in modo significativo con entrambi le gradazioni di aGVHD severe ($P=0.0004$; $OR=4.02$ 95%CI 1.8-8.9 e $P=0.0028$; $OR=4.23$ 95%CI 1.7-10.5). Nel ricevente il genotipo di IL10 non ha mostrato associazioni significative.

CONCLUSIONI: In ambito di TCSE allogenico pediatrico è stata confermata l'associazione tra SNP di IL10 nel donatore e aGVHD. In particolare l'analisi di associazione aploptica ha dimostrato come gradi severi di aGVHD siano associati al livello di produzione di IL10 nel donatore, caratteristica del genotipo omozigote per l'allele GCC.

Tabella 1. Associazione allelica e genotipica di IL10 nel donatore

aGVHD II-IV		Associazione Allelica				Associazione Genotipica					
SNP	Allele Minore	Allele di rischio	OR	P-value *	OR	P-value *	OR	P-value *	OR		
IL10 -1082	G	G	0.43/0.31	0.009	2.11	1.22 - 3.61	GG	GG: 13/5 AG:AA: 95/62	0.008	4.01	1.52 - 10.0
IL10 -319	T	C	0.20/0.31	0.107	1.74	0.91 - 3.36	CC	CC: 27/24 CT:TT: 18/32	0.110	2.00	0.90 - 4.44
IL10 -592	A	C	0.20/0.30	0.078	1.82	0.95 - 3.45	CC	CC: 27/23 CA:AA: 18/33	0.075	2.15	0.97 - 4.79
Aplotipo IL10		GCC	0.47/0.28 *	0.005	2.22	1.29 - 3.86	GCC/GCC	GCC: 12/4 altri: 33/52	0.017	4.02	1.31 - 12.3

aGVHD III-IV		Associazione Allelica				Associazione Genotipica					
SNP	Allele Minore	Allele di rischio	OR	P-value *	OR	P-value *	OR	P-value *	OR		
IL10 -1082	G	G	0.46/0.37	0.1331	2.00	0.88 - 4.56	GG	GG: 5/13 AG:AA: 8/29	0.091	4.28	1.21 - 15.08
Aplotipo IL10		GCC	0.50/0.34 *	0.011	2.33	1.29 - 6.02	GCC/GCC	GCC: 4/12 altri: 7/78	0.035	4.23	1.17 - 15.38

*Fisher Test
#frequenza dell'allele di rischio

P025

CELLULE MESENCHIMALI STROMALI ESPANSE MEDIANTE LISATO PIASTRINICO PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DA TRAPIANTO VERSO OSPITE RESISTENTE ALLA TERAPIA STEROIDEA: RISULTATI CLINICO-BIOLGICI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO

Pavan F., Dander E., Lucchini G., Balduzzi A., Bonanomi S., Perseghin P., Di Celie I., Gaipa G., Belotti D., Parma M., Intronà M., Rambaldi A., Biondi A., Rovelli A., D'Amico G., Biagi E.

Clinica Pediatrica FMBBM Ospedale San Gerardo Monza, Italy; Laboratorio Tettamanti FMBBM Ospedale San Gerardo Monza Italy; Laboratorio Verrì FMBBM Ospedale San Gerardo Monza, Italy; Clinica Ematologica Ospedali Riuniti di Bergamo, Clinica Ematologica Ospedale San Gerardo Monza, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Le cellule mesenchimali stromali (CMS) sono dotate di ampie proprietà immunomodulatorie ed il loro utilizzo nel trattamento della malattia da trapianto verso l'ospite (GvHD) è oggetto di ampio interesse clinico. Il presente studio si propone di valutare la fattibilità e la sicurezza dell'utilizzo di queste cellule in una coorte adulta e pediatrica di pazienti (pz) riceventi cellule staminali allogeniche e affetti da GvHD steroidoresistente.

METODI: I riceventi di cellule staminali ematopoietiche allogeniche presentavano GvHD acuta o cronica di grado II-IV, resistente alla terapia steroidea. I pz arruolati hanno ricevuto CMS di origine midollare, da donatore allogenico "third party", espanse mediante lisato piastrinico. Un minimo di 3 dosi di CMS sono state somministrate ad ogni pz, ciascuna pari a 1 milione di cellule per chilo di peso del ricevente. La risposta clinica al trattamento è stata valutata 28 giorni dopo l'ultima infusione. Campioni ematici sono stati prelevati regolarmente per monitorare marcatori immunobiologici di GvHD.

RISULTATI: Tra agosto 2009 e settembre 2011, 23 pz di età compresa tra 1 e 58 anni hanno ricevuto CMS per GvHD acuta in 20 casi e cronica in 3, con coinvolgimento multiorgano in 11 soggetti. La GvHD era di grado II, III e IV rispettivamente in 7, 12 e 4 pz. Il 60.8% dei riceventi CMS ha mostrato una risposta, nel 17,3% dei casi la risposta è stata completa. Non sono stati rilevati effetti collaterali di rilievo.

Il trattamento si è mostrato particolarmente efficace nei pz affetti da GvHD acuta di grado II/ III, a coinvolgimento cutaneo o intestinale. 12 dei 23 pazienti trattati sono in vita; 5 sono deceduti per complicazioni legate a GvHD, 3 per eventi infettivi e 2 per recidiva della patologia primitiva. I dati immunobiologici suggeriscono che le CMS sono in grado, nei pz responsivi, di incrementare il numero di cellule T regolatorie, con un progressivo declino del rapporto Th1/Treg e Th17/Treg.

CONCLUSIONI: Lo studio documenta la fattibilità e la sicurezza dell'utilizzo di CMS espanse in lisato piastrinico per il trattamento della GvHD resistente allo steroide in pz adulti e pediatrici, suggerendo che le CMS ottimizzano il loro effetto se utilizzate precocemente ed in infusioni ripetute e ravvicinate. I marcatori biologici presi in considerazione documentano la capacità di CMS di modulare l'ambiente citochinico dei pz responsivi incrementando il numero di cellule T regolatorie.

P026

IL RUOLO DELLA MRM NEL TMO PER LLA PEDIATRICA

Di Maio L.,¹ Silvestri D.,² Songia S.,³ Bonanomi S.,¹ Rovelli A.,¹ Biondi A.,¹ Valsecchi M.G.,² Cazzaniga G.,³ Balduzzi A.¹

¹Clinica Pediatrica, Ospedale San Gerardo, Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza, Italy; ²Centro di Ricerca in Biostatistica per l'Epidemiologia Clinica, Dipartimento di Medicina Clinica, Prevenzione e Biotecnologie Sanitarie, Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza, Italy; ³Centro di Ricerca M. Tettamanti, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza, Italy

INTRODUZIONE: La recidiva è la principale causa di fallimento terapeutico dopo il TMO nella LLA. Un alto livello di malattia residua minima (MRM) al momento del trapianto è associato ad elevato rischio di recidiva dopo il trapianto.

MATERIALI E METODI: Da Maggio 2001 a Maggio 2011, presso la Clinica Pediatrica di Monza, è stato possibile studiare la MRM pre post-trapianto in 82/101 (54 maschi, età media 8 anni) bambini e giovani adulti sottoposti a TMO allogenico per LLA in RC (26 RC1, 46 RC2, 10 RC3) da donatori HLA identici familiari (24), aploidentici (7) e non familiari (51). Il follow-up è aggiornato a Novembre 2011 ed il follow-up mediano è stato di 4 anni post-TMO. La MRM è stata analizzata secondo le linee guida EuroMRD Group. La MRM è stata considerata positiva quando il livello era maggiore-uguale a 5×10^4 al momento del TMO o per qualsiasi livello a 1, 3, 6, 12 mesi dopo il TMO.

RISULTATI: 54 degli 82 pazienti sono rimasti in RC, 20 sono recidivati e 8 sono deceduti per mortalità da causa non leucemica. MRM al TMO. Degli 82 pazienti studiati al TMO, i 46 con MRM negativa hanno presentato sopravvivenza libera da malattia (SLM) a 5 anni del 74.7% (SE 6.6), 5 sono recidivati e 6 deceduti per causa non leucemica; i 36 con MRM positiva hanno mostrato SLM del 48.8% (SE 8.9), 15 sono recidivati e 2 deceduti. Nei pazienti in RC1 la SLM è stata del 91.7% (SE 8.0) per i 12 con MRM negativa e 55.6% (SE 15.2) per i 14 con MRM positiva. Nei pazienti in RC2 la SLM è stata del 79.7% (SE 8.1) per i 26 con MRM negativa e 48.5% (SE 11.4) per i 20 con MRM positiva. Dei 9 pazienti con MRM maggiore-uguale a 10^4 , 5 sono recidivati. MRM dopo TMO. Il 79%, 83%, 85%, 89% e 77% dei pazienti valutabili sono stati studiati al tempo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi; dei 19, 9, 6, 11 e 6 pazienti con MRM positiva per ogni tempo, il 53%, 56%, 100%, 55%, 67%, rispettivamente, è recidivato. Dei 36 pazienti con MRM positiva al TMO, 22 hanno presentato almeno una positività post TMO, che è stata associata a conseguente recidiva in 13 casi, mentre dei 5 pazienti che sono rimasti persistentemente negativi, nessuno ha presentato recidiva. Dei 46 pazienti negativi al TMO, 36 sono rimasti persistentemente negativi, 2 di questi sono recidivati e degli 8 pazienti che si sono positivamente post TMO 3 sono recidivati.

CONCLUSIONI: La positività della MRM nei pazienti sottoposti a TMO per LLA è associata a pessima prognosi, in particolare per positività maggiore-uguale a 10^4 -3 e nei pazienti RC2.

P027

RICOSTITUZIONE DELL'IMMUNITÀ T CELLULARE SPECIFICA VERSO L'HERPESVIRUS-6 UMANO (HHV6) DOPO TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Rubert L., Basso S., Guido I., Quartuccio G., Gurrado A., Galiano R., Calafiore L., Cugno C., Decembrino N., Gagliardone C., Falcone R., Cantoni F., Giorgiani G., Zecca M., Comoli P.

Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI. È stato dimostrato come la riattivazione dell'infezione da herpesvirus-6 umano (HHV6) dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) correla con un ritardato attecchimento del trapianto e un aumentato rischio di mortalità. Con questo studio abbiamo valutato prospetticamente l'infezione da HHV6 e la ricostituzione immunitaria HHV6-specifica in una coorte di pazienti pediatrici sottoposti a TCSE da donatore familiare aploidentico (aploTCSE) o da donatore non correlato HLA-fenotipicamente identico (MUD).

METODI: La HHV6-DNAemia è stata valutata mediante RT-PCR in 13 riceventi un aplo-TCSE e in 13 riceventi un MUD. La frequenza di cellule HHV6-specifiche è stata analizzata tramite saggio ELISPOT.

RISULTATI: Abbiamo osservato che la ricostituzione HHV6-specifica è un evento precoce dopo TCSE come dimostrato dall'elevata frequenza di cellule secernenti IFN γ riscontrata a 1-2 mesi post-TCSE in molti riceventi un aplo-TCSE o MUD-TCSE. In dettaglio, la frequenza mediana di cellule produttrici IFN γ HHV6-specifiche riscontrata nei riceventi un aplo-TCSE è stata di 5 spot forming units (SFU)/105 cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) (range: 0-213), e di 20 SFU/105 PBMC (range:0-261) nei riceventi un MUD-TCSE. Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra le 2 coorti per quanto riguarda le risposte HHV6-specifiche. I dati forniti dimostrano quindi come i riceventi un aplo-TCSE siano in grado di rispondere precocemente alla riattivazione virale. La frequenza di PBMC HHV6-specifici è inoltre comparabile a quella osservata in risposta ad Adenovirus, e, per alcuni pazienti, è nello stesso range della risposta CMV-specifica. La riattivazione dell'infezione da HHV6 si è manifestata in soli 4/13 riceventi un aplo-TCSE e in 1/13 riceventi un MUD-TCSE, con una DNAemia virale mediana di 1050 copie/ml. La frequenza mediana di cellule T HHV6-specifiche nei pazienti che avevano riattivato è stata 1.5 SFU/105, rispetto a 6 SFU/105 nei pazienti negativi per HHV6 DNA (p=ns).

CONCLUSIONI: La ricostituzione dell'immunità T cellulare HHV6-specifica è un evento precoce, che può conferire una protezione antivirale anche nei riceventi un TCSE aploidentico.

P028

MONITORAGGIO PROSPETTICO COMBINATO DELLE COPIE VIRALI DI CITOMEGALOVIRUS UMANO E DELLA RISPOSTA T-CELLULARE VIRUS SPECIFICA IN PAZIENTI PEDIATRICI E GIOVANI ADULTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Pagliara D.,¹ Lillieri D.,² Zelini P.,³ Chiesa A.,³ Rognoni V.,³ Palumbo G.,¹ Pinto R.,¹ Rossi F.,¹ Cocca F.,¹ Giorgiani G.,⁴ Zecca M.,⁴ Gerna G.²

¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy; ²Laboratori Sperimentali di Ricerca, Area Trapiantologica; ³SC Virologia e Microbiologia; ⁴Struttura Complessa di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'outcome dell'infezione da HCMV in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) è il risultato del bilancio tra replicazione virale e ricostituzione della risposta T-cellulare. Considerando un cut-off di 30.000 copie/ml di HCMV DNA nel sangue periferico per l'inizio di terapia pre-emptive, e di 1 e 3 cellule T CD4+ e CD8+ / I virus-specifiche come indice di protezione T cellulare, abbiamo condotto uno studio prospettico teso a valutare se i pazienti arruolati risultino protetti dalla riattivazione da HCMV.

METODI: Sono stati arruolati 131 pazienti pediatrici e giovani adulti

(età media: 8 anni; range: 1-23 anni; 42M/89F) sottoposti ad HSCT da Gennaio 2007 a Gennaio 2010, affetti da patologie benigne (N: 33) e maligne (N: 98). La terapia antivirale è stata interrotta dopo due successivi controlli negativi. La frequenza dei linfociti T CD4+ e CD8+ secernenti IFN- γ ; e IL-2 è stata stimata mediante citometria a flusso, seguita da stimolazione in vitro con cellule dendritiche autologhe di derivazione monocitaria infettate con HCMV.

RISULTATI: Nei 3 mesi post-HSCT 55/89 pazienti (62%) sieropositivi hanno sviluppato infezione e 36/55 (65%) sono stati trattati con terapia pre-emptiva, 7/42 pazienti (17%) sieronegativi hanno sviluppato infezione da HCMV e 3/7 sono stati trattati. Un paziente ha sviluppato malattia citomegalica (gastrite), risoltasi con terapia anti-virale. A 12 mesi post-HSCT, 76 pazienti sieropositivi e 9 sieronegativi (i.c.: 90% e 21% rispettivamente, p<0.01) hanno presentato livelli protettivi di cellule T HCMV specifiche. 80/85 pazienti (95%) hanno risolto l'infezione senza trattamento antivirale. 5 pazienti, nonostante il raggiungimento di livelli protettivi di cellule T, sono stati trattati con terapia pre-emptiva, in quanto hanno sviluppato GvHD. È stata inoltre riscontrata una più precoce ricomparsa di cellule T CD4+ e CD8+ IFN- γ ;+IL-2+ rispetto ai T IFN- γ ;+.

CONCLUSIONI: L'infezione da HCMV si sviluppa più frequentemente in pazienti sieropositivi che nei sieronegativi; la risposta cellulare T specifica si osserva quindi più frequentemente in pazienti sieropositivi. L'azione protettiva della risposta T virus-specifica è stata evidenziata sia in pazienti sieropositivi che sieronegativi, ed è stabile e duratura. In caso di terapia per GvHD, si sono invece osservati episodi di riattivazione di HCMV. Il monitoraggio dell'infezione da HCMV potrebbe essere personalizzato in base alla ricostituzione dell'immunità specifica.

P029

BRONCHIOLITE OBLITERANTE (BO) DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE ALLOGENICO (ALLO-TCSE): MODELLO DI MONITORAGGIO DIAGNOSTICO E APPROCCIO TERAPEUTICO. STUDIO MONOCENTRICO

Giardino S.,¹ Morreale G.,¹ Lanino E.,¹ Olcese R.,² Sacco O.,² Panigada S.,² Girosi D.,² Dini G.,¹ Faraci M.¹

¹Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica-Unità di Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche Istituto G. Gaslini Genova, Italy;

²Reparto di Pediatria ad indirizzo Pneumo-allergologico Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La BO è una grave complicanza polmonare nell'ambito di GvHD cronica estensiva (cGvHD-e), caratterizzata da tosse stizzosa, dispnea (da sforzo o a riposo), wheezing, ipossiemia, sindrome funzionale ostruttiva e Air Trapping alla TC-torace-AR (alta risoluzione). I dati della letteratura pediatrica indicano incidenza variabile tra 8 e 20% e mortalità a 3 anni di circa il 65%. Nel nostro centro dal 2000 all'incidenza della BO è stata di 5,8% (6/103) e dopo un follow-up medio di 12.3 mesi (8.2-17.2 mesi) dal TCSE e 6.6 mesi (1.5-11.4) dalla diagnosi di BO, l'80% dei pazienti risultava deceduto per distress respiratorio. In tale periodo la terapia della BO non differiva da quella della cGvHD. Obiettivo primario dell'attuale studio clinico prospettico è di validare l'efficacia di un approccio diagnostico-terapeutico basato sulle più recenti esperienze riportate dalla letteratura, mentre obiettivo secondario è la ridefinizione epidemiologica della BO (incidenza complessiva, rapporto BO/cGvHD-e).

METODI: Da Gennaio 2005 ad Agosto 2011, tutti i pazienti sottoposti ad allo-TCSE nel nostro Centro sono stati monitorati con PFR (Prove di Funzionalità Respiratoria) pre TCSE e semestrali a partire dal giorno +100 e TC-torace-AR nei casi suggestivi di BO. La terapia specifica variava in base alla gravità clinico-strumentale della BO: 1°linea: Betametasone (0.1-0.2mg/Kg/die) + Azitromicina; 2°linea: 1°linea + Montelukast + Imatinib; 3°linea: 2°linea+Boli di Metil-prednisolone (10mg/kg) mensili. Il follow-up minimo è stato di 3 anni dal TCSE.

RISULTATI: Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche dello studio e dei pazienti. Nel periodo indicato l'incidenza complessiva della BO è stata del 4,4% (7/158 allo-TCSE) e del 20% relativa alla c-GvHD-e (7/35). Tutti i pazienti con BO presentavano cGvHD-e. Cinque pazienti hanno ricevuto terapia di 2°linea, 2 pz di 3°linea e in nessun caso è stato effettuato trapianto di polmone. Dopo un follow-up mediano di 38,6mesi (22,6-72,6) dal TCSE e di 16 mesi (15,8-47,8) dalla diagnosi di BO, tutti i pazienti sono vivi, con buona qualità di vita (Lansky>80),

nessuno ha sviluppato O2-dipendenza. Nel 71,4% (5/7) le PFR hanno mostrato miglioramento del quadro ostruttivo (vedi Tabella 1).

CONCLUSIONI: Tali risultati dimostrano l'efficacia del modello diagnostico-terapeutico proposto. Lo studio è tutt'ora aperto, affinché il numero di pazienti reclutati sia significativamente maggiore.

Tabella 1: CARATTERISTICHE STUDIO E PAZIENTI

Caratteristiche studio	Prospettico, non randomizzato, non controllato
Periodo di reclutamento / periodo di osservazione	Gennaio 2005-Agosto 2011 / Gennaio '05-Dicembre '11
Criteri di inclusione	Pts (0-18 anni) sottoposti allo-TSCSE per patologie oncologiche e non-oncologiche c/o U.O.TCSE IGG.
N° allo-TCSE (AD/MRD)	158 (121/37)
Incidenza c-GvHD estensiva (n° c-GvHD est/n° tot allo-TCSE)	22,1% (35/158)
Incidenza BO (n° BO/n° tot allo-TCSE)	4,4% (7/158)
BO/c-GvHD estensiva	20% (7/35)
Intervallo BO - TCSE (mediana, mesi)	13,36 mesi (range 6,61-25,86)
Pazienti con BO (n° totale)	7
- Malattia di base	Maligna
2 (28,6%)	Non maligna
5 (71,4%)	
- Tipo di donatore	AD
3 (42,8%)	MRD
4 (57,2%)	BM
- Fonte CSE	PB
5 (71,4%)	CB
1 (14,3%)	Mieloablattivo
1 (14,3%)	Non mieloablattivo
- RC	
3 (42,8%)	
4 (57,2%)	
Terapia eseguita / num pz	
1° linea:	0
Betametasona (0,1 mg/kg/die) + Azitromicina: 3 giorni/settimana: dose carico 500 mg/die (1° settimana), quindi dose di 250 mg/die (indipendente da peso) + Terapia inalatoria:	
Steroidi+/Broncodilatatore (se provata risposta positiva al test di Broncodilatazione)	
2° linea:	4 (85%)
1° linea + Montelukast (1 cpr = 5 mg/die) + Glivec (Imatinib): dose iniziale 100 mg/die, da aumentare fino a 200 mg/die in base al peso corporeo;	
3° linea :	2 (15%)
2° linea + Boli di Metil-prednisolone mensili (nei casi ad evoluzione negativa): 10 mg/kg per 3 giorni (in ricovero per monitoraggio della PA) quindi 15 mg/kg/dose mensile).	
PFR all'esordio BO (mediana)	FEV-1
62,5 (range 22-69)	FVC
61,5 (range 29-85)	FEV-1/FVC
77 (range 65-92)	
TC torace con air-trapping (all'esordio)	6/7 (85,7%)
Follow-up (mediana)	(mesi da TCSE)
38,62 mesi (range 22,66-72,63)	(mesi da esordio BO)
17,86 mesi (range 6,71-47,83)	
PFR ad ultimo FU (mediana)	FEV-1
63,5 (range 18-83)	FVC
73,5 (range 4-79)	FEV-1/FVC
81,5 (range 42-92)	

Legenda: pts=pazienti; U.O.=unità operativa; TCSE=trapianto cellule staminali emopoietiche; IGG=Istituto Giannina Gaslini; c-GvHD=graft versus host disease cronica; AD=alternative donor; MRD=matched related donor; RC=regime di condizionamento; PFR=prove di funzionalità respiratoria; FEV-1=Volume Espiratorio Forzato nel 1° sec; FVC=Capacità Vitale Forzata.

P030

MARCATO MIGLIORAMENTO DELL'OSTEOPOROSI E DEL DOLORE OSSEO CON L'USO DI DUE BIFOSFONATI IN PAZIENTI SOTTOPOSTI TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE PER BETA TALASSEMIA MAJOR

Orofino M.G., Addari C., Rizzo F., Piroddi A., Piludu M.B.

Centro Trapianti di Cellule Staminali Ematopoietiche, Ospedale Microcitmico, Cagliari, Italy

La riduzione della densità minerale ossea DMO è una complicanza sia della Talassemia che delle fasi tardive del Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche TCSE. In studi controllati, per la prevenzione e la cura dell'osteoporosi sono stati usati calcio, vitamina D3 e bifosfonati. Per valutare la sicurezza e l'efficacia dei bifosfonati nel miglioramento della DMO e del dolore osseo, abbiamo arruolato 14 pazienti talassemici sottoposti a TCSE da donatore familiare o non correlato, HLA identico. La DMO era misurata con DEXA scan prima del trapianto, a 6 mesi, 12,24 e 36 mesi dopo trapianto, mentre il metabolismo osseo era valutato al tempo stesso della DEXA, con i livelli urinari del C-telopeptide del collagene di tipo I, osteocalcina e fosfatasi alcalina ossea sierica. Quattro pazienti 6-12 mesi dopo il trapianto, riferivano importanti dolori ossei alla colonna lombare e agli arti inferiori, con difficoltà motoria. In un caso si presentava una frattura vertebrale al livello del corpo vertebrale di L4. La terapia instaurata è stata vitamina D3, Ca, terapia ormonale sostitutiva, acido clodronico endovena 300 mg 3 volte la settimana per 2 settimane, seguito da 300 mg 1 volta la settimana fino a miglioramento del dolore osseo. Dopo riduzione della sintomatologia dolorosa, abbiamo iniziato l'acido neridronato in vena alla dose di 25 mg una volta al mese per 2-3anni. I restanti 10 pazienti con scarsa sintomatologia dolorosa ricevevano solo neridronato per lo stesso tempo e alle stesse dosi. Tutti e quattro pazienti con dolori ossei, rispondevano drammaticamente al doppio trattamento con l'acido clodronico e neridronato. Un importante incremento della DMO era visto in tutti i 14 pazienti al livello di L1-L4 e della testa del femore. Il T score per i pazienti adulti e lo Z score per i bambini prima del trattamento con bifosfonati era >2,5-5,5DS e dopo terapia -1,5-0,5DS P value 0,004. Non abbiamo avuto una differenza statistica P 0,11, prima e dopo terapia con bifosfonati per i valori del C-telopeptide, OC e bALP. I nostri dati dimostrano che in pazienti talassemici, sottoposti a TCSE, è comune la riduzione della DMO nella regione vertebrale L1-L4 e della testa del femore e che la somministrazione di acido clodronico in associazione con acido neridronato è una sicura ed efficace trattamento, per i dolori ossei e la riduzione della DMO associata a severa osteoporosi.

P031

TRATTAMENTO PRECOCE DELLA CISTITE EMORRAGICA CON OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Zama D., Di Donato F., Morello W., Vendemini F., Gasperini P., Martoni A., Biagi C., Masetti R., Prete A., Pession A.

Oncologia ed Ematologia Pediatrica Lalla Seragnoli; Università degli Studi di Bologna, Italy; Centro Iperbarico Bologna, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La Cistite Emorragica (HC) di grado II-III secondo la class. di Brugier è caratterizzata da macroematuria, coaguli e/o ostruzione ureterale. È definita precoce se insorge entro 72h dal trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) o tardiva se insorge successivamente. Nei pazienti (pz) esposti a ciclofosfamide la somministrazione ev di MESNA, ha portato ad una significativa riduzione degli episodi di HC precoce. La frequenza degli episodi tardivi non si è modificata. Attualmente non esiste un consenso sul trattamento della HC. L'Ossigeno Terapia Iperbarica (HBO) si è dimostrata efficace in casistiche su pz adulti. Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia dell'HBO precoce nella HC di grado II-III in bambini sottoposti a TCSE.

METODI: Dal Marzo 2005, dieci pz di età mediana 7,5 anni, sottoposti a TCSE autologo (1) o allogenico (9), hanno sviluppato HC di grado II-III dopo un periodo mediano di 26 giorni (14-47) dal TCSE (Tab. 1). La terapia iniziale comprendeva cateterismo vescicale, ossibutina, iperidratazione e diuresi forzata. Dopo 4 giorni dall'inizio della HC è stata iniziata l'HBO. L'indicazione era rappresentata dalla com-

parsa di macroematemia e coaguli intravescicali (HC di grado II). In tutti i pz è stata eseguita la ricerca del BK-polyomavirus nelle urine che è risultata positiva in 2 pz. Il trattamento con HBO consisteva nella respirazione di O₂ 100% per 75 minuti totali all'interno della camera iperbarica (3 cicli da 25 min ciascuno con pausa di 3 min) alla pressione assoluta di 2,5 ATA. La risoluzione è stata definita come la scomparsa di macroematemia entro due settimane dall'inizio del trattamento.

RISULTATI: 7/10 pz (70%), hanno ottenuto la remissione completa dell'HC dopo una mediana di 17 giorni (range 13-37) dall'inizio del trattamento. Sono state eseguite una mediana di 10 sedute per pz (8-30). Un pz ha interrotto dopo 8 sedute il trattamento per mancata compliance. Due pz non hanno risposto alla terapia ed uno ha necessitato di cistostomia per ostruzione uretrale.

CONCLUSIONI: La HBO si è dimostrata una procedura ben tollerata anche nei bambini. Al momento attuale, non sono disponibili linee guida per il trattamento evidence-based dell'HC. I nostri risultati indicano che il trattamento precoce con HBO offre indubbi vantaggi in termini di prognosi, potenziali sequele e riduzione dell'ospedalizzazione. È stata osservata un'ampia variabilità nel numero di sedute necessarie prima della remissione.

acuta; 57% hanno raggiunto una risposta parziale (RP), 43% una RC.

CONCLUSIONI: La nostra esperienza conferma l'efficacia del DF nel trattamento della VOD in età pediatrica e, come riportato dallo studio EBMT, suggerisce il suo utilizzo nella profilassi dei pazienti a rischio. Nell'ambito della TAM sono necessari ulteriori conferme relative all'efficacia del DF nel terapia di questa complicanza endoteliale.

P033

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE APLOIDENTICO T-ALFA/BETA E CD19 DEPLETO IN SCID

Buccioli G., Messina C., Tumino M., Giliani S.C., Calore E., Pillon M., Destro R., Gazzola M.V., Basso G., Putti M.C.

Clinica di Oncematologia Pediatrica di Padova, Italy; Laboratorio di Genetica Pediatrica - Istituto di Medicina Molecolare Angelo Nocivelli, Ospedale dei Bambini di Brescia, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'immunodeficienza combinata grave (SCID) è una forma di immunodeficienza primaria (IDP) con incidenza inferiore a 1:100000 nati. Screening neonatali non sono ancora in uso nella nostra regione. L'esordio è precoce, insidioso, spesso con scarsa crescita, diarrea, infezioni. Il trattamento di scelta è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) allogenico, talora senza condizionamento. Riportiamo il caso di una lattante riferita per broncopolmonite da Pneumocistis jirovecii.

METODI: Lattante di 4 mesi, peso 6,3 kg e altezza 60 cm (entrambi al 50° percentile), ricoverata in terapia intensiva con grave insufficienza respiratoria per polmonite da P. jirovecii e gastroenterite da Rotavirus. In anamnesi: due episodi di otite perforata, candidosi orale e una broncopolmonite. Nonostante immediata ventilazione assistita e terapia antibiotica specifica, si assisteva a peggioramento clinico. L'emocromo mostrava leucopenia con linfopenia (400 linfociti/mmc). Nel sospetto di IDP è stato eseguito immunofenotipo linfocitario.

RISULTATI: L'immunofenotipo mostrava: 8% cellule CD3+CD4+CD8-CD45RA+ CD45RO- (l'assenza di linfociti memory esclude chimerismo materno), 91% CD16/56+, 0% CD19 e CD8, CD25, CD38 e HLA-DR negativi. L'analisi molecolare ha identificato mutazione di RAG1, confermando la diagnosi di SCID Tneg Bneg NKpos. Non essendo il fratello HLA compatibile, è stato eseguito TCSE aploidentico da padre T alfa-beta e CD19 depleto previo condizionamento con Treosulfano, Fludarabina + siero antilinfocitario di coniglio, senza altra terapia immunosoppressiva. Il trapianto è avvenuto in condizioni di urgenza, in ventilazione assistita e terapia con cotrimossazolo e supplemento di Ig. L'attecchimento di PMN e piastrine è avvenuto rispettivamente ai g +17 e +15. Si è assistito al miglioramento clinico fino ad estubazione il g +14, progressiva ossigeno-indipendenza, miglioramento del quadro radiologico polmonare e trasferimento presso la sezione TCSE. A 34 giorni dal TCSE i valori dell'emocromo persistono stabili con linfociti 200/mmc; l'immunofenotipo mostra 1% di CD3, 9% di CD19, 88% di CD16/CD56; l'attecchimento è confermato da riscontro di chimerismo 100% donatore e evidenza alla FISH di cromosomi XY. La piccola è eupoica e apiretica.

CONCLUSIONI: Il trapianto aploidentico con deplezione di Talfa-beta e CD19 ricco in Tgamma-delta può essere utile nei casi di SCID con gravi patologie infettive in atto.

AMBITO Sintesi	Diagnosi	Donatore	TCSE										GRUPPI EMOLOGICI					
			Regime di condizionamento	Protocollo	TCSE/TA	TA/TA	TA/TA	TA/TA	TA/TA	TA/TA								
M/70	LAM	MUD	Bus+LPAM	TA/TA	3/3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
M/8	LAM	MUD	Bus+LPAM	TA/TA	3/3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
F/17	LAL	MUD	Bus+LPAM	TA/TA	3/3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
M/9	LAL	MUD	Bus+LPAM	TA/TA	3/3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
M/5	LAM	MUD	Bus+LPAM	TA/TA	3/3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
M/5	LAM	MUD	Bus+LPAM	TA/TA	3/3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
M/5	LAL	MUD	Bus+LPAM	TA/TA	3/3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
M/5	LAL	MUD	Bus+LPAM	TA/TA	3/3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
M/5	LAL	MUD	Bus+LPAM	TA/TA	3/3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
M/7	LAL	MUD	Bus+LPAM	TA/TA	3/3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tab. 1. Abbreviazioni: HC= Cistite emorragica; HBO= Ossigenoterapia iperbarica; Auto: autologo; MUD= matched unrelated donor; MSD= matched sibling donor; MDS= midline shift; CDEP= cellule ematopoietiche staminali periferiche; UDC= cellule staminali cordoni; BC= busulfano; LPAM= metilazolo; T= Terapia; TB= total body irradiation; CKA= ciclosporina; m-PCD= metilprednisolone; MFC= metformina; ATG= anti-trombocitopenico globulina; TNC= Cell. Nucleo scudo; BK= virus latente/oncolitico; CR= remissione completa; R= risoluzione spontanea; ANED= vivo senza evidenza di malattia; T= morte.

P032

DEFIBROTIDE NELLA PROFILASSI E TERAPIA DELLA MALATTIA VENO-OCCLUSIVA EPATICA (VOD) E NELLA MICROANGIOPATIA TROMBOTICA (TAM): ESPERIENZA MONOCENTRICA

Faraci M.,¹ Morreale G.,¹ Giardino S.,¹ Dini G.,¹ Lorenzi I.,² Barabino P.,² Finetto G.,³ Hoyle M.,³ Parisi G.,³ Lanino E.

¹Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica-Unità di Cellule Staminali Emopoietiche Istituto G. Gaslini Genova, Italy; ²Servizio di Farmacia Istituto G. Gaslini Genova, Italy; ³Gentium S.p.A.

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: Il ruolo del defibratoide (DF) nel terapia della VOD è riconosciuto, il suo utilizzo nella profilassi e nel trattamento della VOD e di altre patologie da danno endoteliale dopo TCSE rappresenta un campo di interesse. Riportiamo la nostra esperienza sull'utilizzo del DF nella profilassi e nel trattamento della VOD e della TAM.

METODI: Pazienti a rischio per la VOD sono rappresentati da: 2°TCSE mieloablativi, >2°ricidiva, pregresse epatotossicità, RC con Bus+LPAM, trattamento con Gentuzumab, osteopetrosi, HLH. Questi pz hanno ricevuto DF a 25mg/Kg/die ev in 4 dosi dal 1° giorno del RC a +30.Nei pz con VOD (secondo i criteri modificati di Seattle) e di TAM, il DF è stato somministrato a 25 mg/Kg/die ev.

RISULTATI: Tra il 2008 e il 2012, 31 pazienti (58% malattie maligne) con un'età mediana al TCSE di 6.7 aa (4 mesi-15.8aa) sono stati trattati con DF.83% hanno ricevuto RC mieloablativo, e 66% TCSE da donatore alternativo. 22/31 pz (71%) hanno ricevuto DF per la profilassi VOD, di cui 9 per pregressa epatotossicità, 7 per Bus-LPAM, 4 per malattia di base (HLH, osteopetrosi), 1 per Gentuzumab e 1 per 2° TCSE. La durata media della profilassi è stata di 30 gg (21-43 gg), nessun paziente ha presentati effetti collaterali, solo un pz ha sospeso precocemente DF per enterorragia (positività Ac anti-piastrine). 1/22 ha sviluppato VOD dopo 13 gg dall'inizio del DF e dopo 43 gg di terapia ha raggiunto una risposta completa (RC). 3/31 pz (2 TCSE autologi e 1 durante chemioterapia per LLA) hanno presentato VOD e sono stati trattati con DF(10%) (1 pz era già in profilassi), in 2 pz il dosaggio è stato incrementato a 40 mg/Kg/die per 10 gg; la durata della terapia è stata di 35 gg (30-43 gg).Tutti i pazienti trattati con DF per VOD hanno raggiunto una RC e non sono stati riportati effetti avversi. 7/31 pz (22%) hanno ricevuto DF per TAM, in 2 il DF è stato somministrato per os e in uno è stato interrotto per una enterorragia da GvHD intestinale

P034

COMPLICANZE INFETTIVE IN PAZIENTI TRATTATI CON CELLULE MESENCHIMALI STROMALI (MSC) DOPO TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (SCT)

Pavan F.,¹ Dander E.,¹ Lucchini G.,¹ Balduzzi A.,¹ Bonanomi S.,¹ Perseghin P.,² Di Celie I.,¹ Gaipa G.,¹ Belotti D.,¹ Biondi A.,¹ Rovelli A.,¹ D'Amico G.,¹ Biagi E.¹

¹Università Milano Bicocca, Clinica Pediatrica Ospedale San Gerardo di Monza, Italy; ²Centro trasfusionale, Ospedale San Gerardo di Monza, Italy

OBIETTIVI: Le MSC vengono utilizzate in trial clinici per il trattamento della malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) dopo SCT. Studi in vitro ne hanno dimostrato un'ampia attività immunosoppressiva, dimostrando un'interazione con linfociti B, T e con cellule dendritiche. Poiché le infezioni rappresentano un rischio elevato di morbilità e mortalità dopo SCT, è importante comprendere ogni possibile impatto negativo delle MSC in questo contesto.

METODI: Sono stati analizzati i dati di 11 pazienti che hanno ricevuto MSC per GvHD presso la nostra Unità operativa tra il 2009 ed il 2011, registrando le riattivazioni virali mediante PCR su sangue intero per 100 giorni dopo l'infusione di MSC. Nei pazienti in cui veniva documentata riattivazione virale nei tre giorni seguenti l'infusione sono state misurate mediante test immuno-enzimatico le cellule secernenti IFN-gamma virus-specifiche. Sono stati analizzati anche gli eventi infettivi (batterici, virali o fungini) nello stesso periodo, nei pazienti che hanno richiesto un supporto cardio-polmonare per tali infezioni.

RISULTATI: 8 pazienti hanno presentato riattivazione virale, 7 dei quali ricevevano terapia immunosoppressiva aggiuntiva. Tutti i pazienti con riattivazione virale hanno ricevuto terapia preventiva, in accordo con le linee guida locali, e nessun paziente ha sviluppato disseminazione ematica né malattia d'organo da EBV, CMV o ADV. Due pazienti hanno sviluppato riattivazione virale il giorno dopo l'infusione di MSC, uno dei quali era citopenico e non è stato quindi possibile dosare le cellule secernenti IFN-gamma. Il secondo paziente ha mostrato un aumento di T-cellule CMV-specifiche dopo stimolazione antigenica in vitro. Un paziente ha riportato un'infezione polmonare da RSV che ha richiesto ossigeno terapia, con guarigione completa.

CONCLUSIONI: Nella nostra casistica le riattivazioni virali dopo MSC sono state documentate nel 72% dei pazienti, in modo sovrapponibile con i dati riportati in letteratura su pazienti affetti da GvHD-resistente. Nessun paziente ha presentato una forma severa di infezione. Appare difficile poter definire il ruolo delle MSC nelle riattivazioni virali considerando che tutti i pazienti ricevevano altre terapie immunosoppressive. In un solo caso è stato possibile testare la risposta immunologica allo stimolo virale e dimostrare la presenza di una attività specifica T-citotossica. Seppur su pochi pazienti e con dati biologici preliminari, l'infusione di MSC non sembra aver influito né sull'incidenza né sulla severità delle infezioni virali post trapianto.

P035

STUDIO OSSERVAZIONALE SULL'EFFICACIA DELLA MOBILIZZAZIONE CON CHEMIOTERAPIA E FATTORE DI CRESCITA IN PAZIENTI PEDIATRICI ONCOEMATOLOGICI

Cesaro S.,¹ Tintori V.,² Nesi F.,³ Schiavello E.,⁴ Calore E.,⁵ Dallorso S.,⁶ Migliavacca M.,⁷ Capolsini I.,⁸ Luksch R.,⁴ Fagioli F.,³ Caselli D.,² De Santis R.,⁹ Panizzolo I.S.,¹ Tridello G.,¹ Prete A.¹⁰

¹Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy; ²Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze, Italy; ³Oncoematologia Pediatrica - Ospedale infantile Regina Margherita, Torino, Italy; ⁴Oncologia Pediatrica, Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy; ⁵Oncoematologia Pediatrica, Department of Pediatrics, University of Padova, Italy; ⁶Oncoematologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy; ⁷Ospedale San Gerardo Clinica Pediatrica, Monza, Italy;

⁸Oncoematologia pediatrica, Azienda Ospedaliera di Perugia, Italy; ⁹Oncoematologia pediatrica, IRCCS di San Giovanni Rotondo, Foggia, Italy; ¹⁰Divisione di Oncoematologia Pediatrica e Terapia Cellulare, Bologna, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Negli ultimi anni l'uso di cellule staminali autologhe (PBSC) raccolte mediante leucaferesi dopo un ciclo mobilizzante ha in gran parte sostituito, anche in età pediatrica, l'uso di cellule staminali midollari. Il fallimento della mobilizzazione si verifica nell'adulto in circa il 20-30% dei casi mentre vi sono dati limitati sull'incidenza di questo evento in età pediatrica. L'obiettivo principale di questo studio prospettico, multicentrico, è la valutazione dell'efficacia della mobilizzazione, definita come il raggiungimento di un numero di cellule CD34+ > 20 / L alla prima mobilizzazione, in pazienti pediatrici naive. L'obiettivo secondario è l'analisi dei fattori associati al fallimento della mobilizzazione a la valutazione comparata degli esiti precoci del trapianto (attecchimento, morbilità) nei pazienti buoni e nei pazienti cattivi mobilizzatori.

METODI: Studio condotto in 10 centri da luglio 2008 a settembre 2010. I criteri di eleggibilità prevedevano un'età compresa tra 0 e 17 anni e una prima mobilizzazione/raccolta PBSC per auto-TCSE. Il F-up è al 30.9.2011.

RISULTATI: Sono stati arruolati 145 pazienti, 82 M (57%) e 63 F (43%) di età mediana alla diagnosi/recidiva 7.5 anni, range 0.1 - 17: 114 (79%) tumori solidi, 31 (21%) leucemie o linfomi. Il 20% presentava metastasi alla diagnosi. Al momento della mobilizzazione il 53% era in CR/VGPR. Il fattore di crescita usato è stato filgrastim nel 69%, lenograstim nel 26%, pegfilgrastim nel 5%. L'83% (121) dei pazienti ha mobilizzato con successo e il numero mediano di CD34+ pre-leucaferesi è stato 120, range, 23-1840; 99 pazienti hanno ottenuto il target di CD34+ desiderato con una singola leucaferesi. 24 pazienti sono stati classificati cattivi mobilizzatori: di questi, 15 hanno necessitato un secondo ciclo mobilizzante e 5 sono stati sottoposti a espanto di midollo osseo. Fattori di rischio per il fallimento sono risultati: la presenza di metastasi alla diagnosi e la mobilizzazione dopo recidiva. Il trapianto è stato eseguito in 99 pazienti: 84 classificati come buoni mobilizzatori e 15 come cattivi mobilizzatori. Questi ultimi hanno presentato tempi di attecchimento PMN, PLT e degenza superiori in mediana di 2, 11,5 e 6 giorni.

CONCLUSIONI: L'incidenza di cattivi mobilizzatori è del 17% in età pediatrica. Il fallimento della mobilizzazione comporta un aggravio dei costi sanitari e l'auto-TCSE in questi pazienti è gravato da un maggior fabbisogno trasfusionale e una degenza più prolungata.

P036

ITER DIAGNOSTICO STRUMENTALE DELL'IPERPLASIA NODOSA FOCALE NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Biagi C., Zama D., Vendemini F., Gasperini P., Martoni A., Morello W., Colecchia A., Festi D., Masetti R., Prete A., Pession A. *Oncologia ed Ematologia Pediatrica Lalla Seràgnoli; Università degli Studi di Bologna, Italy*

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: L'iperplasia nodosa focale (INF) è una lesione epatica benigna rara in età pediatrica. I casi descritti in letteratura interessano perlopiù bambini sottoposti a chemioterapia o TCSE. L'uso di alte dosi alchilanti, l'irradiazione totale corporea, la malattia veno-occlusiva epatica e la GVHD sono possibili fattori di rischio per lo sviluppo di INF in tali pz. Lo scopo del lavoro è stabilire il percorso diagnostico strumentale dell'INF nei bambini trapiantati per facilitare la diagnosi differenziale con altre lesioni epatiche, quali metastasi o seconde neoplasie.

METODI: Dal 2000 al 2011 287 bambini sono stati sottoposti a TCSE presso il nostro Centro. Sono stati inclusi nello studio solo i pz con ecografia epatica pre-TCSE nella norma ed almeno un'ecografia addominale post-TCSE. Sono state analizzate 261 ecografie addominali post-TCSE eseguite su 87 pazienti.

RISULTATI: In 10 bambini (6 M e 4 F) trapiantati (8 AUTO, 2 ALLO) è stata fatta diagnosi di INF dopo un tempo mediano di 7.7 anni dal TCSE. Le caratteristiche dei pz sono riassunte in Tabella 1. Alla diagnosi tutti i pz erano asintomatici, con indici di funzionalità epatica nella norma. All'US le lesioni apparivano ipodense, il Color Doppler evidenziava segnali vascolari centrali e periferici, con disposizione a ruota di carro. All'US con Sonovue (CEUS) eseguita in 8/10 pz, le lesioni erano ipercaptanti in fase arteriosa e normocaptanti in fase venosa portale. Tutti i pz sono stati sottoposti a TC con mdc, che ha confermato l'elevato enhancement delle lesioni in fase arteriosa. In 4 pz è stata riscontrata una tipica cicatrice centrale ipodensa. Alla RMN, ese-

guita in 3 pz, le lesioni erano iso-ipo intense nelle sequenze in T1 ed iperintense in T2. La PET, eseguita in 2 pz, non ha dimostrato aree di patologico accumulato del tracciante. In 2 pz è stato necessario ricorrere a biopsia epatica. Tutti i pz sono stati sottoposti a un FUP ecografico a cadenza semestrale. Dopo un tempo mediano di FUP di 4.8 anni, nessun caso di IFN è andato incontro a trasformazione maligna e solo in 2/10 pz le lesioni sono aumentate di numero.

CONCLUSIONI: In caso di lesione sospetta per INF, l'iter diagnostico strumentale comprende l'esecuzione di CEUS ed eventualmente di TC o RMN. Il ricorso alla diagnosi istologica tramite biopsia è da riservare solo ai casi dubbi. Nei pz in cui la diagnosi è confermata, si consiglia di eseguire un FUP ecografico ogni 6 mesi.

Variabili	Paziente n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexo	M	F	F	M	M	M	F	M	M	F	F
Diagnosi	ALL	AML	ES	ES	AML	ES	NB	NB	NB	AML	AML
Età all'adolescente	Yes	No	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Età alla dg (anni)	12.1	8.8	15.1	3.4	10	7.6	1	6.4	1.8	14.6	14.6
TCSE	ALLO	ALLO	AUTO	AUTO	AUTO	AUTO	AUTO	AUTO	AUTO	AUTO	AUTO
Regime di donazione	MUD	MFD									
Tipologie di condizionamento	TBL, FT, CPM	BU/CPM/MEL	BU/MEL	BU/MEL	BU/MEL	BU/MEL	BU/MEL	BU/MEL	BU/MEL	BU/MEL	BU/MEL
GVHD acuta	IP (cont)	IP (cont. GI)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GVHD cronica	Epatica e polmonare	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VOD	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Età alla dg di IFN (anni)	19.3	15.4	19.3	14.2	20.6	12	13.2	19.1	9.8	23.1	23.1
Anni trascorsi tra HSCT e IFN	7.7	6.6	4.4	3.8	10.6	4.4	9.2	9	7.5	8.7	8.7
N° di noduli	1	Multiplici	3	4	3	3	2	1	2	1	1
Dimensioni (mm)	12	Max 60	15, 17, 22, 25, 28	15, 17, 22, 25, 28	26, 27, 28	20, 16, 8	15, 9	26	15, 24	16	16
GPT alla dg di IFN (U/L)	40	25	13	16	22	15	27	22	40	37	37
GPT alla dg di IFN (U/L)	70	19	14	20	31	17	24	7	23	37	37
ALP alla dg di IFN (U/L)	190	505	140	163	179	156	170	404	819	239	239
gamma-GT alla dg di IFN (U/L)	27	17	26	18	13	19	24	152	16	39	39
C. Contattivo orali	-	SI	SI	SI	-	-	-	SI	-	SI	SI
CEUS	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Altri esami strumentali	TC	TC, PET, RMN	TC	TC, RMN	TC	TC	TC	RMN	TC	TC, PET	TC, PET
Biopsia epatica	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No

P037

STATO DI MALE EPILETTICO COME MANIFESTAZIONE PRINCIPALE DELLA SINDROME DA ENCEFALOPATIA POSTERIORE REVERSIBILE IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

Gasparini P., Zama D., Biagi C., Vendemini F., Morello W., Martoni A., Cordelli D.M., Masetti R., Franzoni E., Prete A., Pession A.

Oncologia ed Ematologia Pediatrica Lalla Seràgnoli; Università degli Studi di Bologna, Italy; Neuropsichiatria Infantile; Università degli Studi di Bologna, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) è una entità clinico-neuroradiologica caratterizzata da cefalea, eventi neurologici critici e disturbi visivi con un tipico quadro radiologico caratterizzato da edema vasogenico subcorticale interessante prevalentemente le regioni posteriori del cervello. Rappresenta una grave complicanza associata all'uso di agenti immunosoppressiva dopo trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (allo-HSCT). Crisi epilettiche sono una comune manifestazione di PRES. Lo stato di male epilettico (SE) è stato raramente descritto in questa condizione e quasi esclusivamente in adulti. SE è un evento potenzialmente pericoloso per la vita e può portare a importanti sequele neurologiche se non tempestivamente riconosciuto e correttamente trattato. Scopo di questo lavoro è descrivere le caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche (EEG) di SE come manifestazione di PRES in pazienti (pz) pediatrici sottoposti a allo-HSCT.

METODI: Abbiamo eseguito una analisi retrospettiva di 171 pz pediatrici sottoposti ad allo-HSCT tra il 2000 e il 2011 ed abbiamo esaminato le caratteristiche cliniche, radiologiche ed EEG dei pz che hanno presentato episodi di SE come manifestazione di PRES.

RISULTATI: PRES è stata diagnosticata in 19 pz. Abbiamo identificato 16 episodi di SE, associata a PRES in 14 pz (Tab.1). SE non convulsivo (NCSE) con coinvolgimento delle regioni posteriori del cervello (confermato dal monitoraggio EEG) è stato osservato in 5 casi; SE convulsivo (CSE) si è verificato in 8 casi. Deviazione dello sguardo, movimenti oculoclonici, nistagmo e alterazioni dello stato mentale sono stati i principali segni clinici durante NCSE e hanno preceduto CSE in 5/8 casi. Nella maggior parte dei casi è stata necessaria la gestione dei pz in reparti di terapia intensiva. In tutti i pz, dopo lo SE e la rimozione dell'agente causale si è assistito a completa normalizzazione dell'obiettività neurologica e del pattern EEG. Il follow-up con RM ha mostrato completa risoluzione dell'edema cerebrale in tutti i pz.

CONCLUSIONI: La nostra esperienza dimostra che SE è più frequente di quanto riportato in letteratura e spesso rappresenta la manifestazione principale di PRES in pz pediatrici dopo allo-HSCT. Una attenta valutazione dei segni clinici suggestivi associata all'uso di routine del monitoraggio EEG può consentire il riconoscimento tempestivo di SE e il trattamento di SE e PRES.

Tab. 1	Paziente n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexo	M	F	F	M	M	M	F	M	M	F	F
Diagnosi	ALL	AML	ES	ES	AML	ES	NB	NB	NB	AML	AML
Età all'adolescente	Yes	No	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Età alla dg (anni)	12.1	8.8	15.1	3.4	10	7.6	1	6.4	1.8	14.6	14.6
TCSE	ALLO	ALLO	AUTO	AUTO	AUTO	AUTO	AUTO	AUTO	AUTO	AUTO	AUTO
Regime di donazione	MUD	MFD									
Tipologie di condizionamento	TBL, FT, CPM	BU/CPM/MEL	BU/MEL	BU/MEL	BU/MEL	BU/MEL	BU/MEL	BU/MEL	BU/MEL	BU/MEL	BU/MEL
GVHD acuta	IP (cont)	IP (cont. GI)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GVHD cronica	Epatica e polmonare	No	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VOD	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Età alla dg di IFN (anni)	19.3	15.4	19.3	14.2	20.6	12	13.2	19.1	9.8	23.1	23.1
Anni trascorsi tra HSCT e IFN	7.7	6.6	4.4	3.8	10.6	4.4	9.2	9	7.5	8.7	8.7
N° di noduli	1	Multiplici	3	4	3	3	2	1	2	1	1
Dimensioni (mm)	12	Max 60	15, 17, 22, 25, 28	15, 17, 22, 25, 28	26, 27, 28	20, 16, 8	15, 9	26	15, 24	16	16
GPT alla dg di IFN (U/L)	40	25	13	16	22	15	27	22	40	37	37
GPT alla dg di IFN (U/L)	70	19	14	20	31	17	24	7	23	37	37
ALP alla dg di IFN (U/L)	190	505	140	163	179	156	170	404	819	239	239
gamma-GT alla dg di IFN (U/L)	27	17	26	18	13	19	24	152	16	39	39
C. Contattivo orali	-	SI	SI	SI	-	-	-	SI	-	SI	SI
CEUS	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Altri esami strumentali	TC	TC, PET, RMN	TC	TC, RMN	TC	TC	TC	RMN	TC	TC, PET	TC, PET
Biopsia epatica	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No

P038

LATE ONSET NON INFECTIOUS PULMONARY COMPLICATIONS IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

Martoni A., Cazzato S., Gasparini P., Bertelli L., Morello W., Vendemini F., Biagi C., Zama D., Masetti R., Prete A., Baroncini S., Lima M., Pession A.

Oncologia ed Ematologia Pediatrica Lalla Seràgnoli; Università degli Studi di Bologna, Italy; Pneumologia Pediatrica; Università degli Studi di Bologna, Italy

INTRODUZIONE: Complicanze polmonari si verificano nel 50% dei pz sottoposti a TCSE, e costituiscono una delle principali cause di mortalità. Le Late Onset Non Infectious Pulmonary Complications (LONIPC) si presentano spesso con una sintomatologia aspecifica, come tosse e dispnea, e devono essere accuratamente distinte da quadri ad eziologia infettiva. La sindrome respiratoria che ne consegue può essere sia di carattere ostruttivo, come la Bronchiolitis Obliterans (BO) e la Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP), che restrittivo, come la Idiopathic Pneumonia Syndrome (IPS).

METODI: Tutti i pz pediatrici affetti da patologia oncologica/ematologica che dal 2008 al 2011 sono stati sottoposti a TCSE, sono stati valutati clinicamente e, se complianti, mediante Prove di Funzionalità Respiratoria (PFR); in presenza di segni o sintomi suggestivi, il quadro è stato approfondito mediante TC torace HR.

RISULTATI: Di 135 pz sottoposti a TCSE, 9 (7%) hanno sviluppato una LONIPC, (7 maschi, 2 femmine), 2 sottoposti a TCSE autologo, 7 ad allogenico (6 MUD, 1 sibling), 2 trattati con irradiazione polmonare. Il tempo medio di insorgenza è stato di 11 mesi (1-27) dal TCSE. 4 pz hanno mostrato un quadro compatibile con una BO, 2 con una BOOP, 2 con IPS e uno un quadro misto IPS/BO. Dispnea e tosse persistente sono stati i principali sintomi riportati. Le PFR eseguite su 8 pz hanno documentato una riduzione dei principali parametri. In 3 pz è stato eseguito BAL per escludere un'eziologia infettiva e 2 pz sono stati sottoposti a biopsia polmonare per confermare la diagnosi. Il trattamento è stato effettuato con ossigeno, corticosteroidi per via inalatoria e/o endovenosa, antibiotici e immunosoppressori, con miglioramento della sintomatologia, del quadro radiologico e della performance respiratoria. 5 pz per comparsa di Insufficienza Respiratoria (IR) hanno necessitato di supporto ventilatorio. Dopo un FUP medio di 27 mesi dalla diagnosi di LONIPC, 8 sono vivi di cui 3 ancora in terapia immunosoppressiva; 1 pz è deceduto per IR.

CONCLUSIONI: Le LONIPC rappresentano un'importante comorbidità nel pz sottoposto a TCSE, conducendo talvolta ad un quadro di insufficienza respiratoria. Tale diagnosi va presa in considerazione anche in presenza di sintomi aspecifici imputabili ad un quadro infettivo. Per procedere ad un adeguato trattamento è necessario un rapido inquadramento diagnostico, che può avvalersi anche di metodiche invasive in casi dubbi.

LOINPC	Diagnosi	TCSE	TLI	timing mesi	PFR post	TC torace	IR	biopsia	FUP mesi
BO	M LAL rec	MUD	no	27	FEV1/FVC 41% FEV1/FVC 56% FVC 61% ^{sp}	Groundglass, oligemia a mosaic, air trapping, bronchiectasie.	no	ne	64 PP
	M LAM	MUD	no	8	FEV1/FVC 74% FEV1/FVC 60% ^{sp}	Air trapping	no	ne	48 R
	M LH rec	MUD	no	10	FEV1/FVC 36% FEV1/FVC 48% FVC 62% ^{sp}	Air trapping	si	ne	30 T
	F LAM	MFD	no	14	FEV1/FVC 49% FEV1/FVC 29% ^{sp}	Groundglass bronchiectasie	si	ne	6 Dec
BOOP	M S. Ewing rec	Auto	si	6	FEV1/FVC 66% FEV1/FVC 92% FVC 61% ^{sp}	Groundglass, addensamenti parenchimali	si	Fibrosi atipie	36 R
	M S. Ewing	Auto	si	4	FEV1/FVC 101% FEV1/FVC 98% FVC 86% ^{sp}	Addensamenti parenchimali, groundglass	no	Fibrosi Inflamm.	33 R
IPS	F LAL rec	MUD	no	4	FEV1/FVC 61% FEV1/FVC 55% ^{sp}	Ground glass nodulazioni	no	ne	5 R
	M Talassemia	MUD	no	1	ne	Addensamenti parenchimali	no	ne	2 T
IPS/BO	M LAL rec	MUD	no	24	FEV1/FVC 56% FEV1/FVC 68% FVC 83% ^{sp}	Groundglass, PNx, pneumomediastino, air trapping, bronchiectasie	si	ne	15 PP

R: in risoluzione, T: in trattamento, Dec: deceduto, PP: pneumopatia persistente, ne: non eseguito, IR: insufficienza respiratoria

P039

MONITORAGGIO A LUNGO TERMINE DELLA FUNZIONALITÀ TIROIDEA IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE DOPO REGIME DI CONDIZIONAMENTO CON BUSULFANO

Morello W., Baronio F., Zama D., Martoni A., Biagi C., Gasperini P., Vendemini F., Masetti R., Prete A., Pirazzoli P., Pession A.

Oncologia ed Ematologia Pediatrica Lalla Seràgnoli, Bologna, Italy; Università degli Studi di Bologna, Italy

OBIETTIVI: Valutazione della incidenza di alterazioni della funzionalità tiroidea ed identificazione dei fattori di rischio associati, in pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) in seguito a condizionamento con Busulfano (BU) in sostituzione della TBI.

METODI: Sono stati valutati retrospettivamente gli indici di funzionalità tiroidea (TSH, FT3, FT4), la comparsa di autoanticorpi anti-tireoglobulina/tireoperossidasi (TPO/TG) e di alterazioni ecografiche tiroidee di 248 pazienti sottoposti a TCSE condizionato con BU tra il 1991 e il 2010. 62/248 pazienti sono risultati valutabili, durante un follow up (FUP) medio di 6,8 anni (range 1-18,5). L'età media al momento del TCSE è stata 6,6 anni (range 1,4-16,5). Tutti i casi presentavano normale funzione tiroidea ed assenza di anticorpi prima del TCSE. In un modello di regressione logistica sono state valutate sia in analisi univariata che multivariata le seguenti variabili: sesso, età, stato di malattia al TCSE, tipo di trapianto (AUTO vs ALLO), formulazione del BU, tipo di donatore, sviluppo di graft versus host disease (GVHD) acuta e cronica.

RISULTATI: 33/62 (53%) hanno presentato alterazioni della funzione tiroidea. Il tempo medio trascorso tra il TCSE e l'insorgenza di disfunzione tiroidea è stato 12 mesi (range 6-21). 9/62 (14%) hanno sviluppato ipotiroidismo conclamato e 24/62 (39%) ipotiroidismo subclinico. In 15/62 (24%) si è riscontrata la presenza di autoanticorpi anti TPO/TG. 26/62 (42%) casi (14 con ipotiroidismo) hanno presentato alterazioni ecografiche della tiroide, quali presenza di noduli e ridotto volume ghiandolare. Non sono stati riscontrati casi di ipertiroidismo. L'unico fattore di rischio associato alla comparsa di ipotiroidismo post TCSE è risultato essere la presenza di GVHD cronica ($p < 0.05$).

CONCLUSIONI: Secondo la nostra esperienza le alterazioni della funzionalità tiroidea sono un evento frequente nei pazienti pediatrici sottoposti a TCSE condizionato con BU in sostituzione della TBI. Secondo i dati emersi, inoltre, il rischio è significativamente maggiore per i pazienti sottoposti a TCSE allogenico che sviluppano GVHD cronica. Questo gruppo di pazienti pertanto necessita di un più stretto FUP laboratoristico e strumentale della funzione tiroidea. Ulteriori studi saranno utili a confermare i dati emersi.

P040

VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA CON DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DXA) IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Vendemini F., Gobbi E., Zama D., Morello W., Gasperini P., Biagi A., Martoni A., Masetti R., Prete A., Battista G., Pession A.

Oncologia ed Ematologia Pediatrica Lalla Seràgnoli, Bologna, Italy; Università degli Studi di Bologna, Italy; Clinica di Radiologia; Università degli Studi di Bologna, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) in età pediatrica può determinare profonde alterazioni dello stato nutrizionale come conseguenza di prolungata nutrizione parenterale, inattività fisica, eventuale terapia steroidea, terapia radiante e disfunzioni endocrine a essa associate. In letteratura sono riportate poche esperienze relative alla valutazione della composizione corporea nei bambini sottoposti a TCSE. In questo studio abbiamo utilizzato l'indagine Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) per caratterizzare in modo altamente preciso e non invasivo la composizione corporea di pazienti (pz) pediatrici sottoposti a TCSE.

METODI: Abbiamo condotto una valutazione della composizione corporea di 30 pz (18 maschi) che hanno ricevuto 41 TCSE (35 allogeneici, 6 autologhi) per cancro o patologie ematologiche non tumorali presso il nostro Istituto tra il 2006 e il 2011. Mediante analisi DXA eseguita a circa 1 anno dal TCSE sono stati valutati Lean Mass Body Index (LMBI:kg/m²) e percentuale di grasso tissutale (%Fat). L'età mediana al TCSE è 9 anni (range 5-12). I valori ottenuti sono stati confrontati con i valori normali per età nella popolazione pediatrica caucasica riportati dal National Health and Nutrition Examination Survey: LMBI maschile: 13.25; femminile 12.83;%Fat maschile: 26.5; femminile 31.7

RISULTATI: La mediana del Body Mass Index (BMI:kg/m²) post-TCSE è 17 (range 14-23) nei bambini e 17 (range 12-27) nelle bambine. È stato evidenziato un LMBI significativamente ridotto rispetto ai valori normali per età: nei maschi 11.81 (range 9.54-15.66)[$P < 0.0001$] e nelle femmine 11.65 (range 9.63-13.92)[$P < 0.0001$]. D'altra parte la %Fat è marcatamente incrementata nei bambini sottoposti a TCSE: la mediana della %Fat nei maschi è 28,9 (range 18,4-42,4) [$P < 0.0001$], nelle femmine 34,5 (range 20,6-52,5) [$P < 0.0001$].

CONCLUSIONI: Lo studio della composizione corporea mediante analisi DXA in pz pediatrici sottoposti a TCSE ha consentito di evidenziare un'elevata %Fat e una ridotta massa magra rispetto ai controlli sani. Questa analisi può essere utile per modulare le successive terapie eziologiche e di supporto; inoltre, potrebbe consentire di definire indicazioni dietetiche utili a prevenire squilibri nutrizionali e metabolici nei pazienti pediatrici sottoposti a TCSE.

P041

CRISI EPILETTICHE NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE IN ETÀ PEDIATRICA

Zama D., Gualdi D., Cordelli D.M., Vendemini F., Morello W., Biagi C., Martoni A., Gasperini P., Masetti R., Prete A., Franzoni E., Pession A.

Oncologia ed Ematologia Pediatrica Lalla Seràgnoli, Bologna, Italy; Università degli Studi di Bologna, Italy; Neuropsichiatria Infantile; Università degli Studi di Bologna, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Le crisi epilettiche sono una possibile manifestazione di numerose complicanze neurologiche che possono insorgere nei pazienti (pz) sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). In letteratura l'incidenza delle crisi in questi pz è pari al 7%. Pochissimi studi in letteratura hanno chiarito le variabili eziologiche predisponenti le caratteristiche cliniche ed EEG delle crisi in pz pediatrici sottoposti a TCSE.

METODI: Abbiamo condotto uno studio retrospettivo per valutare nei pz sottoposti a TCSE presso Reparto di Unità Trapianto dell' Ospedale Sant'Orsola dal 2000 al 2010 l'incidenza e le caratteristiche cliniche ed EEG delle crisi epilettiche. Sono stati arruolati 261 bambini sottoposti a 345 TCSE (Tab. 1) con diagnosi certa di crisi epilettiche entro un anno dal trapianto: sono stati analizzati storia clinica, variabili trapiantologiche, EEG e neuroimmagini.

RISULTATI: 27/261 (10,34%) pz hanno presentato crisi epilettiche.

23/27 sono stati sottoposti a TCSE allogenico e 4 ad autologo. L'etiologia delle crisi era: encefalopatia posteriore reversibile (PRES) in 14, infezioni SNC in 4, tossicità da DMSO ed ipomagnesemia in un caso. 4 pazienti erano affetti da epilessia dovuta alla malattia di base ed in altri 4 casi non è stato possibile identificare la causa.

Le crisi sono insorte in media 100 giorni dopo il TCSE [range: 2;+352]. Le crisi sono esordite spesso con segni e/o sintomi oculovisivi, in particolare nei pz con PRES. 14/27 pazienti hanno presentato stato di male (SE), in 5 casi non convulsivo; di questi, 12 erano affetti da PRES. L'83% dei pazienti con SE ha avuto necessità di rianimazione per supporto delle funzioni vitali. Gli EEG, critico e postcritico, evidenziavano nelle PRES alterazioni dell'attività elettrica prevalenti sulle regioni posteriori, negli altri non si è osservato un pattern specifico.

CONCLUSIONI: I nostri dati confermano che le crisi sono una complicanza frequente in particolare nel TCSE allogenico. La PRES appare la causa più frequente di crisi; in questa condizione le crisi presentano spesso un'insorgenza con segni e/o sintomi oculovisivi, tendono ad essere di lunga durata (SE) e sono correlate ad anomalie EEG sulle regioni posteriori. Il riconoscimento di questo pattern suggestivo e l'utilizzo di un serrato monitoraggio EEG appaiono necessari per orientare una corretta diagnosi, terapia e gestione di questi pazienti.

Tab. 1

In tabella sono riportate le caratteristiche cliniche e trapiantologiche dell'intera popolazione di studio, dei pazienti affetti da crisi e da quelli che hanno presentato una crisi secondaria a PRES.

	Totale	Crisi	PRES
Tipo di TCSE			
Autologo	175	4	0
Allogenico	154	23	14
Aploidentico	16	0	0
Fonte delle cellule staminali			
MO	136	16	9
CSEP	194	6	1
CSC	15	5	4
Regime di condizionamento			
BU based	138	12	10
CY based	72	6	2
FLUDA based	23	0	1
THIO based	63	7	1
TBI Based	24	0	-
Others	26	2	-
Diagnosi			
LAL	72	5	2
LAM	40	8	4
Linfoma	24	2	1
MDS	5	0	-
Neuroblastoma	4	0	-
Sarcomi dei tessuti molli	79	1	1
Tumouri of SNC	46	3	-
Altri	8	1	2
Malattie non oncologiche	26	7	4
aGVHD	49	6	4
Profilassi della GVHD			
MTX-CSA	94	12	7
CSA-mPDN	14	5	3
CSA	46	6	3
Complicazioni SNC	51	27	14
	345	27	14

Legenda. PRES: encefalopatia posteriore reversibile, PBSC: cellule staminali emopoietiche periferiche, MO: Midollo osseo, CSC: cellule staminali cordonali, BU: Busulfano, CY: Ciclofosfamide, FLUDA: Fludarabina, THIO: Thiotepa, TBI: Total Body Irradiation, MTX: Metotrexato, CSA: Ciclosporina, mPDN: metilprednisolone.

P042

USO E ABUSO DI RITUXIMAB NEL CONTROLLO DELLE COMPLICAZIONI EMATOLOGICHE AUTOIMMUNI DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE IN BAMBINI AFFETTI DA PATOLOGIE ONCOEMATOLOGICHE

Palumbo L., D'Ippolito C., Grassi V., Cavagnini S., Bennato V., Soncini E., Schumacher R.F., Lanfranchi A., Porta F.

Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, Brescia, Italy

In un gruppo di 150 bambini sottoposti a trapianto di CSE dal 1997 ad oggi è stata valutata l'incidenza di complicanze immunologiche disreattive di tipo autoimmune post-TMO. I bambini che hanno presentato questo tipo di complicanza sono stati 13(8,6%), tutti affetti da immunodeficit primitivi. 6 avevano ricevuto TMO da MUD, 7 TMO aploidentico. La complicanza si è presentata nella maggior parte dei casi alla sospensione dell'immunosoppressione che in questi pazienti è avvenuta a un anno dal TMO, con una media di presentazione di 24 mesi. In tutti i casi l'emergenza della complicanza è stata trattata con steroide ad alte dosi senza risoluzione definitiva del quadro sintomatico. L'anticorpo monoclonale è stato somministrato in regime di DH senza che si presentassero complicanze infusionali. Sono state somministrate dosi settimanali fino a risposta clinica, ottenuta entro il mese in 3 casi. In chi non ha presentato una risposta pronta la terapia è stata proseguita per 4 o più mesi anche non consecutivi (mediana dosi somministrate 8-24). Alcuni bambini hanno ricevuto più di 30 dosi, mentre in un caso 50 dosi. La sintomatologia in tutti i casi si è risolta. Durante il periodo di somministrazione e successivamente fino a ricostituzione immunologica i bambini sono stati supportati con IgeV ad un dosaggio di 400 mg/kg /4 settimane. La ricostituzione dei linfociti B è avvenuta in 4 bambini trattati(36%), dopo 14,6 mesi di media dalla somministrazione dell'anticorpo monoclonale; negli altri 7 bambini(64%) la ricostituzione B non è ancora avvenuta. Dei 4 pazienti che hanno ricostituito, 2 erano stati trattati con 4 dosi, gli altri 2 avevano ricevuto più dosi. Da questi dati si evince che il trattamento delle complicanze ematologiche autoimmuni con steroide ad alte dosi associato a terapia biologica è stato in passato abusato, si può infatti notare che 2/3 dei pazienti non ha ricostituito la funzionalità B a distanza di anni dal trattamento e coloro che hanno ricostituito hanno avuto una latenza media di 14,6 mesi, pari alla latenza media della normale ricostituzione B postTMO. Questo regime terapeutico comporta elevati costi sociali ed economici e grava pesantemente sulla qualità di vita del paziente e della famiglia, nonché la cronica carenza di IgA comporta un aumento di rischio infettivo soprattutto delle vie aeree. Per tale motivo è auspicabile tentare altre vie di trattamento delle complicanze autoimmuni associando la terapia steroidea alla terapia immunosoppressiva.

LEUCEMIE E LINFOMI

CP03

RUOLO DEI POLIMORFISMI GENETICI SULLA TOSSICITÀ NELLA TERAPIA DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA IN PAZIENTI PEDIATRICI

Franca R.,¹ Reborra P.,² Cappelletti S.,³ Giarin E.,⁴ Crovella S.,³ Decorti G.,⁵ Basso G.,⁴ Valsecchi M.G.,² M. Rabusin¹

¹I.R.C.C.S Burlo Garofolo, UO Onco-Ematologia Pediatrica, Trieste, Italy; ²Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Centro di Biostatistica per l'Epidemiologia Clinica, Università di Milano-Bicocca, Monza, Italy; ³I.R.C.C.S Burlo Garofolo, Servizio di Genetica Medica, Trieste, Italy; ⁴Clinica Pediatrica, UO Onco-Ematologia, Università di Padova, Italy; ⁵Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Trieste, Italy

INTRODUZIONE: La tossicità farmacologica rappresenta una delle complicazioni più limitanti nella cura della leucemia linfoblastica acuta pediatrica e pone il problema di garantire l'efficacia della terapia a fronte di riduzioni nei dosaggi e discontinuità nei trattamenti. Fattori genetici quali i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nei geni coinvolti nella farmacocinetica e nella farmacodinamica dei chemioterapici impiegati possono contribuire alla tossicità, come già dimostrato nel caso della tiopurinametiltransferasi (TPMT), e possono servire a scopo predittivo per individuare i pazienti suscettibili a tali fenomeni avversi, ottimizzando tempestivamente la loro cura. Presentiamo i primi dati preliminari di uno studio farmacogenomico retrospettivo sui casi di tossicità gastrointestinale/epatica/neurologica di grado III/IV riscontrati nelle fasi di induzione e di consolidamento riportati per i pazienti arruolati nel protocollo AIEOP LLA 2000.

METODI: Per questo studio (di coorte) sono stati selezionati un totale di 785 pazienti da 13 centri AIEOP. Per 518 di questi (116 con episodi severi di tossicità gastrointestinale, 218 di tossicità epatica e 48 di tossicità neurologica) è stato possibile reperire il DNA presso la Banca Biologica dell'AIEOP. Il DNA è stato genotipizzato con la tecnologia Veracode per gli SNP di diversi geni, tra cui quelli degli enzimi farmaco-metabolizzanti (CYP3A4, CYP3A5, GST-P), del recettore dei glucocorticoidi (NR3C1), di citochine antinfiammatorie (IL-10), di enzimi coinvolti nelle vie metaboliche degli analoghi purinici e del metotressato (ITPA; DHFR) e del recettore per adenosina (ADORA2A), di proteine apoptotiche (BCL2L1, CASP9) e di trasportatori della membrana cellulare (ABCC1, ABCC2). Per identificare il ruolo di queste varianti genetiche predittive sulla tossicità si è applicato il test chi-quadro e la regressione logistica. Analisi statistiche più approfondite verranno eseguite grazie all'applicazione di modelli logistici aggiustati per fascia di rischio, sesso e fase del trattamento.

RISULTATI E CONCLUSIONI: Attualmente si è appena conclusa la fase di genotipizzazione che ha reso efficientemente i dati di 24 SNP per i 518 pazienti analizzati. Le prime analisi sulla tossicità gastrointestinale hanno confermato il ruolo dell'allele mutato nello SNP rs1127354 del gene ITPA coinvolto nel metabolismo del purinetolo con un aumento di 4 volte della probabilità di tossicità gastrointestinale severa (pari a circa il 20% nei pazienti wild type/eterozigoti e al 75% in quelli mutati, test Chi quadro: $p=0.03$). È presente inoltre un trend anche per rs776746 nel gene CYP3A5, coinvolto nel metabolismo della vincristina, con una probabilità doppia di tossicità gastrointestinale nei mutati in confronto ai pazienti wild-type/eterozigoti (40% vs 20%, test Chi quadro: $p=0.09$). Questi risultati sono in fase di ampliamento e approfondimento.

C003

EFFICACIA E SICUREZZA DI IMATINIB SOMMINISTRATO IN AGGIUNTA A CHEMIOTERAPIA, IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA CARATTERIZZATA DA PH+/BCR-ABL+ (PH+LLA)

Biondi A.,¹ Schrappe M.,² De Lorenzo P.,^{1,3} Castor A.,⁴ Lucchini G.,¹ Gandemer V.,⁵ Pieters R.,⁶ Stary J.,⁷ Escherich G.,⁸ Campbell M.,⁹ Li C.K.,¹⁰ Vora A.,¹¹ Loennerholm G.,¹² Aricò M.,¹³ Harbott J.,¹⁴ Saha V.,¹⁵ Valsecchi M.G.,³

¹Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca, Ospedale

S. Gerardo, Monza, Italy; ²Department of Pediatrics, University Medical Center, Kiel, Germany; ³EsPhALL Trial Data Center, Dipartimento di Medicina Clinica e Preventiva, Università di Milano-Bicocca, Monza, Italy; ⁴Pediatric Hematology Oncology, Lund University Hospital, Lund, Svezia; ⁵Pediatric Hematology Oncology, CHU Hopital Sud, Rennes, France; ⁶Erasmus MC-Sophia Childrens Hospital, University Medical Center Rotterdam, Dutch Childhood Oncology Group, The Hague, Paesi Bassi; ⁷Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital Motol, Prague, Repubblica Ceca; ⁸Universitätskinderklinikum Hamburg-Eppendorf, Germany; ⁹Division of Pediatric Hematology-Oncology, Hospital Roberto del Río, Università di Chile, Santiago, Cile; ¹⁰Department of Paediatrics, Prince of Wales Hospital, Shatin, Hong Kong, Cina; ¹¹Sheffield Children's Hospital, Sheffield, Regno Unito; ¹²Uppsala University Hospital, Uppsala, Svezia; ¹³Pediatric Hematology Oncology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Florence, Italy; ¹⁴Oncogenetic Laboratory, Pediatric Hematology and Oncology, Justus-Liebig University, Giessen, Germany; ¹⁵Cancer Research UK Children's Cancer Group, Università di Manchester, Regno Unito

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La LLA Ph+ rappresenta circa il 3-5% delle LLA pediatriche e ha una prognosi sfavorevole. EsPhALL è uno studio randomizzato di Fase II/III, condotto in 10 gruppi nazionali della rete I-BFM-SG, per valutare l'efficacia e la sicurezza di Imatinib (IM) somministrato con la chemioterapia (CH) ad alto rischio.

METODI: Lo studio arruolava pazienti LLA Ph+ da 1 a 18 anni d'età che, alla fine dell'Induzione del protocollo LLA nazionale, erano classificati come Good Risk (GR) o Poor Risk (PR) in base alla risposta precoce e al raggiungimento della remissione completa (CR1). I GR (pazienti con risposta precoce e CR1), furono randomizzati a continuare la CH con IM (GR-IM) o senza (GR-noIM). I pazienti PR hanno ricevuto CH e IM. La dose di IM era di 300 mg/m²/die. Il TCSE in CR1 era raccomandato per i pazienti PR e per i GR con donatore compatibile (9 o 10 alleli su 10).

RISULTATI: Tra 01/2004 e 12/2009, 178 pazienti (età 1.5-17.9 anni) sono stati stratificati come GR (108; 61%) o PR (70; 39%): 90 pazienti GR sono stati randomizzati e, di questi, il 77% ha ricevuto TCSE in CR1. Dei 35 pazienti PR resistenti all'Induzione, l'80% ha raggiunto la CR1 dopo il consolidamento. L'84% dei PR ha ricevuto TCSE in CR1. Il 33, 27 e 22% dei pazienti PR, GR-noIM e GR-IM ha presentato ricaduta, mentre 8, 4 e 2 rispettivamente sono morti in CCR (nessuna attribuita a IM). La DFS a 4 anni (analisi ITT) è stata del 73% (95% IC: 56% - 84%) nel braccio GR-IM e 62% (95% IC: 45% - 75%) nel braccio GR-noIM ($p=0.24$), con OS a 4 anni rispettivamente dell'85% (95% IC: 70% - 93%) e 73% (95% IC: 54% - 85%), $p=0.37$). L'analisi per trattamento eseguito, che considera 13 deviazioni dal braccio GR-noIM a GR-IM, ha mostrato una DFS a 4 anni del 56% (95% IC: 36% - 72%) per GR-noIM e del 75% (95% IC: 61% - 85%) per GR-IM ($p=0.06$). La EFS nei PR è stata del 54% (95% IC: 40% - 65%) e la OS del 64% (95% IC: 50% - 74%) a 4 anni. Gli eventi avversi (AE) più frequenti sono stati leucopenia, piastrinopenia e neutropenia, ridotti livelli di emoglobina e infezioni, senza differenze significative tra i 3 gruppi. Il 28, 32 e 34% dei pazienti GR-IM, GR-noIM e PR ha avuto almeno un AE severo.

CONCLUSIONI: L'uso combinato di IM e CH intensiva tende a migliorare la DFS a lungo termine dei pazienti GR, sebbene con un vantaggio non significativo e migliora marcatamente l'outcome dei pazienti PR rispetto ai dati storici, senza aumento del profilo di tossicità.

C010

TERAPIA STEROIDEA (DESAMETASONE VS PREDNISONONE) IN INDUZIONE: ESPERIENZA NEI PROTOCOLLI AIEOP LLA 2000 E AIEOP-R2006 NEL TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA B-LINEAGE (BCP LLA) NEI BAMBINI DI ETÀ ≥10 ANNI

Conter V., Aricò M., Valsecchi M.G., Testi A.M., Pession A., Locatelli F., Messina C., Biondi A., Basso G., Colombini A., Silvestri D. per il Gruppo di Lavoro LLA AIEOP

INTRODUZIONE: Dal 9/2000 al 7/2006, 306 pazienti con prima diagnosi di Bcp LLA, non Ph+, di età 10-17 anni sono stati registrati nello studio AIEOP LLA 2000 da 37 centri in Italia. 181 pazienti, nel periodo 9/2000 - 8/2004, dopo 7 giorni di prefase con Prednisone (PDN) sono stati randomizzati a ricevere desametasone ($n=81$, DXM a 10 mg/m²/d o PDN ($n=100$) a 60 mg/m²/d dal g+8 al g +28 dell'induzione IA (con

successivo scalo in 9 giorni); 35 pazienti non sono stati randomizzati. Dal 9/2004, su indicazione del Data and Safety Monitoring Committee, tutti i pazienti sono stati trattati con PDN, (n=90). Dal 8/2006 fino all'apertura del protocollo AIEOP-BFM ALL 2009, altri 159 pazienti con le stesse caratteristiche vennero trattati con PDN secondo le raccomandazioni R2006. Il follow-up è aggiornato al 12/2010.

RISULTATI Nello studio randomizzato (analisi ITT), il braccio DXM aveva un risultato inferiore rispetto al PDN (EFS(SE) a 4 anni: 70.4%(5.1) vs 80.8%(4.0), p=0.02) sia per un eccesso di mortalità in induzione (n=8 vs n=2) che di ricadute (n=20 vs n=14), nonostante la minore mortalità in remissione completa (n=1 vs n=5). L'EFS per trattamento eseguito nei pazienti trattati con DXM (n=74) e PDN (n=107) era rispettivamente di 70.3%(5.3) e 80.2%(3.9), con una riduzione dell'eccesso di mortalità in induzione nei pazienti trattati con DXM (n=6 vs n=4). I pazienti dello studio randomizzato non stratificati nell'alto rischio presentavano un EFS a 4 anni del 75.0%(5.1) nel braccio DXM (n=72) e 83.3% (4.1) nel braccio PDN (n=85) nell'analisi ITT. I 249 pazienti trattati dal 9/2004 con PDN avevano una EFS del 76.1%(3.3) a 4 anni. L'EFS nei pazienti non-HR è stata dell'84.8%(4.2) nei pazienti trattati con PDN nel protocollo AIEOP LLA 2000 (dopo la chiusura del random, n=73) e del 79.8%(5.4) nel protocollo AIEOP-R2006 (n=134).

CONCLUSIONI: Il risultato ottenuto nei bambini di età >ge;10 anni con l'uso del PDN in induzione, con un EFS intorno all'80% a 4 anni, sia nel protocollo AIEOP LLA 2000 che nello studio AIEOP-R2006, può essere considerato soddisfacente. A differenza di quanto riscontrato nel gruppo BFM partecipante al protocollo AIEOP-BFM ALL 2000, il risultato è invece stato poco soddisfacente con il desametazone.

C011

STRATIFICAZIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA ALCL IN BASE ALLA RISPOSTA UMORALE ANTI-ALK E ALLA MALATTIA MINIMA DISSEMINATA: STUDIO COLLABORATIVO AIEOP-BFM

Mussolin L.,¹ Damm-Welk C.,² Pillon M.,¹ Zimmermann M.,² Franceschetto G.,¹ Pulford K.,³ Reiter A.,² Woessmann W.,² Rosolen A.¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica e Fondazione Città della Speranza, Malo-Vicenza, Italy, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, per il GdL Linfomi Non-Hodgkin AIEOP; ²Non-Hodgkin's Lymphoma-Berlin-Frankfurt-Muenster Study Centre, Justus - Liebig - University, Giessen, Germany; ³Nuffeld Department of Clinical Laboratory Sciences, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

INTRODUZIONE: Il Linfoma Anaplastico a Grandi Cellule (ALCL) è caratterizzato dalla presenza della proteina di fusione NPM-ALK, un antigene tumore-associato (TAA) capace di indurre un'immunità umorale anti-ALK in vivo in pazienti affetti da ALCL. Gli obiettivi della nostra ricerca sono stati la valutazione prospettica della presenza di Malattia Minima Disseminata (MMD) e la determinazione della presenza di anticorpi plasmatici anti-ALK alla diagnosi in una numerosa serie di pazienti italiani e tedeschi trattati all'interno del trial europeo ALCL-99, valutando la possibilità di stratificare i pazienti in diversi gruppi di rischio.

METODI: Per la determinazione di anticorpi anti-ALK, il plasma alla diagnosi è stato testato mediante un saggio immunocitochimico. La presenza di trascritto NPM-ALK presente nel midollo osseo alla diagnosi è stato valutato mediante RT-PCR.

RISULTATI: Lo studio di MMD è risultato positivo nel 59% (75/128) dei pazienti. Il 96% (123/128) ha mostrato una positività anticorpale anti-ALK. In base alla MMD e al titolo anticorpale siamo in grado di distinguere 3 gruppi di rischio con differente prognosi: pazienti a basso rischio (MDD negativi e titolo anticorpale maggiore di 1/750) con una PFS del 92% (ES, 2%); pazienti ad alto rischio (MDD positivi e titolo anticorpale minore o uguale a 1/750) con una PFS del 25% (ES, 9%) e pazienti a rischio intermedio (quelli rimanenti) con una PFS del 67% (ES, 5%). L'OS è risultata essere del 97% (ES, 2%) per i bassi rischi, 71% (ES, 9%) per gli alti rischi e 83% (ES, 5%) per i pazienti a rischio intermedio. In analisi multivariata solo l'appartenenza al gruppo di rischio elevato e l'istologia non-classica hanno un valore prognostico negativo (Hazard Ratio 4.8 e 2.7 rispettivamente).

CONCLUSIONI: Dall'analisi multivariata condotta nel nostro studio è emerso che la combinazione di MMD e titolo anticorpale anti-ALK è il parametro più importante in grado di selezionare una sottopopolazione di pazienti con prognosi significativamente peggiore. L'European

Intergroup for Childhood non-Hodgkin Lymphomas (EICNHL), di cui AIEOP e BFM sono membri, sta disegnando un nuovo trial per il trattamento degli ALCL pediatrici, che verrà aperto prima della fine dell'anno, in cui il trattamento chemioterapico sarà basato sulla stratificazione dei pazienti in base ai gruppi di rischio da noi individuati.

P043

STUDIO FARMACOLOGICO SULL'UTILIZZO DELLA PEG-L-ASPARAGINASI NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM LLA 2009

Ballerini A.,³ Colombini A.,¹ Zucchetti M.,³ Dell'Acqua F.,¹ Ferrari G.M.,¹ Forestieri D.,³ Porcu L.,³ Lo Nigro L.,⁶ Vinti L.,⁴ Petrucciello F.,⁷ Mandese A.,⁵ Casagrande S.,² Conter V.,² Rizzari C.¹

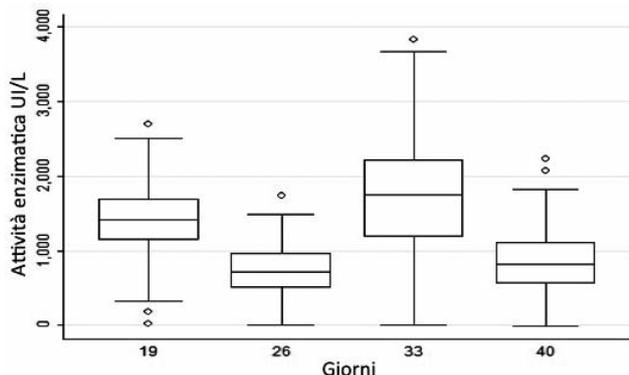
¹Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Ospedale S. Gerardo, Monza, Italy; ²Divisione di Pediatria, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy; ³Dipartimento di Oncologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche M. Negri, Milano, Italy; ⁴Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italy; ⁵Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti Cellule Staminali e Terapia Cellulare, Osp. Infantile Regina Margherita, Torino, Italy; ⁶Divisione Ematologia-Oncologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Catania, Italy; ⁷Dipartimento di Oncologia, A.O. Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Nell'ambito del protocollo di polichemioterapia intensiva AIEOP-BFM ALL 2009, attualmente utilizzato nei centri AIEOP per il trattamento di bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta (ALL), è previsto un programma di monitoraggio dell'attività asparaginasi nel siero e dei livelli di asparagina (ASN) nel liquido cerebrospinale (CSF) in corso di trattamento con il prodotto PEG-L-Asparaginasi (PEG-ASP). Vengono qui riportati i risultati preliminari di tale studio.

METODI: Pazienti affetti da ALL di età compresa tra 1 e 18 anni sono stati trattati con due dosi di PEG-ASP (2500 UI/mq e.v.) 12 e 26 giorni dopo l'inizio della fase di induzione (protocollo IA) e con una dose (stesso dosaggio) durante ogni fase di reinduzione (protocollo II o III) o blocco high risk (HR). L'attività enzimatica della PEG-ASP nel siero è stata studiata con un test enzimatico (MAAT test kit) sia in induzione (giorni 19, 26, 33 e 40) che in reinduzione (7 giorni dopo la somministrazione dell'unica dose del farmaco). I livelli di ASN nel CSF sono stati valutati con HPLC in induzione ai giorni 33 e 45.

RISULTATI: Su 135 pazienti trattati in induzione, l'attività asparaginasi media nel siero è stata di 1393, 713, 1677 e 826 UI/L rispettivamente nei giorni 19, 26, 33 e 40. Nei giorni 26 e 40 sono stati rilevati valori inferiori a 100 UI/L (ritenuti adeguati per l'efficacia terapeutica) solamente in 10/117 (8,5%) e 5/85 (5,9%) casi. In reinduzione l'attività asparaginasi media è risultata di 1700 UI/L 7 giorni dopo la somministrazione di PEG-ASP, con livelli inferiori a 100 UI/L in 3/48 (6,3%) casi. La concentrazione media (SD) di ASN nel CSF è stata misurata in 64 pazienti ed è risultata 1,20 (0,77) e 3,16 (1,48) microM ai giorni 33 e 45, rispettivamente con livelli inferiori a 0,2 microM (soglia di deplezione ritenuta adeguata in termini di efficacia) in 9/64 (14,1%) casi al giorno 33. La concentrazione di ASN nel CSF del giorno 33 è risultata inversamente correlata all'attività asparaginasi (Coefficiente Sperman = -0,39; p=0,002).

CONCLUSIONI: La PEG-ASP somministrata al dosaggio di 2500 UI/mq nello studio AIEOP-BFM ALL 2009 si è dimostrata capace di mantenere un'attività enzimatica (terapeutica) adeguata sia durante la fase di induzione che di reinduzione in oltre il 90% dei casi trattati. Nel CSF i livelli di ASN sono risultati inferiori a 0,2 microM solamente in una ridotta quota di pazienti.



Attività asparaginica durante i giorni 19, 26, 33 e 40 del fase di induzione con somministrazione della PEG-ASP ai giorni 12 e 26. L'attività del giorno 26 corrisponde al valore precedente alla somministrazione della seconda dose.

P044

PROTOCOLLI AIEOP MH'83-89-96 PER LA TERAPIA DEL LINFOMA DI HODGKIN (LH) IN ETÀ PEDIATRICA. SOPRAVVIVENZA A LUNGO TERMINE E SECONDE NEOPLASIE MALIGNNE

Burnelli R., Gallo P., Rinieri S., Bianchi M., Casini T., Cellini M., Cesaro S., Clerico A., Consarino C., De Santis R., Farruggia P., Garaventa A., Indolfi P., Mascarin M., Nardi M., Pierani P., Porta F., Provenzi M., Sala A., Santoro N., Rondelli R.

Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'obiettivo del nostro studio è quello di registrare la sopravvivenza globale (OS) a lungo termine e le seconde neoplasie maligne (SNM) nei pz lungosopravvivenenti per LH in età pediatrica trattati con i protocolli AIEOP-MH'83, MH'89, MH'96.

METODI: Pz valutabili, per la OS 966; MH'83:194/215 (90%), MH'89:215/259 (83%), MH'96: 557/560 (99%). Pz valutabili per SNM 551; MH'83: 70/215 (33%), MH'89: 94/259 (69%), MH'96: 387/560 (69%).

RISULTATI: La OS globale dei 966 pz valutabili è risultata pari a 92,1% (+0,9%) e 90,4% rispettivamente a 10 e 20 anni. La OS a 10 e 20 anni per il prot. MH'83 è risultata rispettivamente pari a 86,3% (+2,4%) e 83,8%(+2,6%), per il prot. MH'89 pari a 95% (+1,4) e 93,7% (+1,6%). La OS a 10 anni per il prot. MH'96 pari a 92,7% (+1,1). Relativamente alle SNM sono stati registrati 31 eventi: 4 nel prot. MH'83, 10 nel MH'89 e 17 nel MH'96, rappresentati da 24 tumori solidi (TS) e 7 neoplasie ematologiche. L'incidenza cumulativa globale valutata a 10 e 20 anni è risultata rispettivamente pari a 2,4% e 7,5%. Le SN solide sono risultate le più frequenti, insorte entro un intervallo di tempo medio pari a 15,5 anni (range 1-23 anni). L'incidenza cumulativa a 10 e 20 anni dei TS è risultata rispettivamente pari a 1,6% e 6,8%; quella delle SN ematologiche pari a 0,8% e 0,8%.

CONCLUSIONI: Il bilancio complessivo degli studi MH'83, MH'89, MH'96 è sicuramente molto soddisfacente, con una sopravvivenza complessiva a lungo termine del 90%. La lieve flessione nella OS a 10 anni registrata nello studio più recente deve essere confermata dopo un periodo d'osservazione sovrapponibile agli studi precedenti. I dati emersi nell'analisi delle SNM confermano quanto riportato dagli studi internazionali: il rischio di sviluppare una SN solida aumenta con l'allungamento del periodo d'osservazione, mentre le SN ematologiche in genere insorgono entro i primi 5 anni dallo stop terapia e raggiungono un plateau a 10 anni. L'incidenza cumulativa di SNM da noi registrata è bassa ed incoraggiante, soprattutto quella delle SN ematologiche. I risultati relativi ai TS richiedono peraltro un'ulteriore conferma, poiché proprio i pz del gruppo con più lungo follow-up sono meno facilmente raggiungibili. Si ribadisce la necessità di continuare a sorvegliare i pazienti anche dopo decadi dall'esordio del LH, possibilmente definendo dei protocolli di sorveglianza, differenziati in base al trattamento ricevuto.

P045

IL RIARRANGIAMENTO P2RY8-CRLF2 (MA NON L'OVERESPRESSIONE DI CRLF2), IDENTIFICA PAZIENTI PEDIATRICI BCP-ALL A RISCHIO INTERMEDIO CON PROGNOSI SFAVOREVOLE

Palmi C.,¹ Vendramini E.,² Silvestri D.,^{3,7} Longinotti G.,¹ Frison D.,² Cario G.,⁴ Shochat C.,^{5,6} Stanulla M.,⁴ Rossi V.,¹ Di Meglio A.M.,² Villa T.,¹ Giarin E.,² Fazio G.,¹ Leszl A.,² Schrappe M.,⁴ Basso G.,² Biondi A.,⁷ Izraeli S.,⁵ Conter V.,^{7,8} Valsecchi M.G.,³ Cazzaniga G.,¹ Te Kronnie G.²

¹Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy; ²Laboratory of Oncohematology, Department of Pediatrics, Università di Padova, Italy; ³Centro di Biostatistica per l'Epidemiologia Clinica, Università di Milano Bicocca, Monza, Italy; ⁴Department of Pediatrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany; ⁵Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Ramat Gan and Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ⁶Migal-Galilee Bio-Technology Center, Kiryat-Shmona, Israel; ⁷Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy; ⁸Pediatria, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Nono-stante il tasso di cura delle BCP-ALL pediatriche sia pari all'80%, la ricaduta è ancora l'evento avverso più frequente. La maggior parte delle ricadute riguardano pazienti classificati nel gruppo a rischio intermedio (IR), enfatizzando la necessità di un'identificazione precoce di questi pazienti. Recentemente, in pazienti pediatriche BCP-ALL negativi per markers prognostici noti, sono state identificate alterazioni del gene CRLF2. Abbiamo analizzato l'incidenza e l'impatto prognostico dell'overespressione di CRLF2 e della fusione P2RY8-CRLF2 in pazienti pediatriche BCP-ALL arruolati in Italia nel protocollo AIEOP BFM ALL 2000.

METODI: Sono stati analizzati 464 campioni di esordi di pazienti BCP-ALL, non affetti da Sindrome di Down e non-Ph+, arruolati consecutivamente da Febbraio 2003 a Luglio 2005. Il livello di espressione di CRLF2 e la presenza della fusione P2RY8-CRLF2 sono stati indagati rispettivamente tramite RQ-PCR e RT-PCR.

RISULTATI: In 22 su 464 pazienti (4,7%) è stata rilevata un'espressione di CRLF2 20 volte maggiore rispetto alla mediana calcolata su tutta la coorte. Analizzando l'outcome dei pazienti della coorte, i pazienti con overespressione di CRLF2 hanno mostrato un'incidenza cumulativa di ricaduta (CIR) più alta rispetto ai pazienti con bassa espressione di CRLF2 (37,1% ± 10,5 verso 15,2% ± 1,7, p=0,02). La fusione P2RY8-CRLF2 è stata individuata in 22/365 pazienti (6%) dei quali 10/22 mostravano anche overespressione di CRLF2. L'analisi tramite modello di COX ha evidenziato che questo riarrangiamento risultava essere il fattore prognostico più rilevante, indipendentemente dall'overespressione di CRLF2, con un rischio di ricaduta 3 volte maggiore per i pazienti positivi. In particolare il valore di CIR dei pazienti P2RY8-CRLF2+ appartenenti al gruppo IR è risultato essere molto alto (61,1%+12,9 vs. 17,6%+2,6, p<0,0001), simile a quello dei pazienti classificati come alto rischio nello studio AIEOP-BFM ALL 2000. Il valore prognostico negativo del riarrangiamento P2RY8-CRLF2 nei pazienti BCP-ALL a rischio intermedio è stato confermato anche in una coorte di 286 pazienti tedeschi trattati con lo stesso protocollo (CIR 54,5% ± 15 verso 10,7% ± 1,9, p<0,0001).

CONCLUSIONI: La fusione P2RY8-CRLF2 identifica un sottogruppo di pazienti con BCP-ALL a rischio intermedio (IR) con elevato rischio di ricaduta.

P046

LINEE T CELLULARI CON SPECIFICITÀ VERSO P190BCR ABL CONTROLLANO LA MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN PAZIENTI ADULTI CON LLA PH+

Quartuccio G., Basso S., Guido I., Potenza L., Riva G., Quadrelli C., Garrado A., Zavras N., Mina T., Barozzi P., Maccario R., Luppi M., Zecca M., Comoli P.

Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy; Dip. A.I. di Oncologia, Ematologia e Patologie dell'Apparato Respiratorio, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Studi recenti del nostro gruppo hanno dimostrato la presenza di linfociti T citotossici (CTL) specifici per BCR-ABL nel midollo di pazienti con leucemia linfoblastica acuta positiva per il cromosoma Philadelphia (LLA Ph+) durante trattamento con inibitori delle tirosin-kinasi (TKI). Queste cellule correlavano inversamente con la minimal residual disease (MRD). Obiettivo dello studio è la valutazione di fattibilità di una strategia di produzione GMP di CTL BCR ABL-specifici da pazienti con LLA Ph+, o da donatori di TCSE, al fine del loro uso in vivo.

METODI: Abbiamo arruolato 3 pazienti con LLA Ph+ in trattamento con TKI, e 3 donatori di CSE. I linfociti del sangue periferico (PBMC) sono stati stimolati con cellule dendritiche pulstate con miscele di peptidi 9-20mer derivati dalla regione di fusione p190BCR-ABL. Le linee di CTL sono state espanse in modo specifico, e testate per specificità e safety.

RISULTATI: Le linee T cellulari mostravano produzione di INF γ specifica in Elispot consistentemente maggiore (mediana 130 SFU/105 cellule, range 0-198) di quanto osservato per PBMC non coltivate degli stessi soggetti (mediana 4 SFU/105 cellule). Cinque delle 6 linee T-cellulari mostravano attività citotossica specifica verso blasti di PHA pulsatati con peptidi BCR-ABL (lisi mediana 30%, range 6-65). Le linee dei donatori di TCSE mostravano alloreattività residua minima (lisi mediana 4%, range 0-15). Questi dati preliminari mostrano come linee CTL specifiche per BCR ABL siano espandibili da pazienti con LLA Ph+ e donatori di CSE. Abbiamo, inoltre, ottenuto una "proof of principle" sulla potenziale efficacia clinica di questi CTL, trattando su base compassionevole una paziente con LLA Ph+ non eleggibile al TCSE. La paziente ha ricevuto 5 infusioni di CTL BCR ABL autologhi (1-3 x 10⁶ cellule/kg), senza effetti collaterali immediati o tardivi. Si è ottenuta una riduzione di MRD pari a 1.5-2 log. Contestualmente, cellule T BCR ABL specifiche, assenti prima del trattamento, sono comparse in seguito alla terapia cellulare.

CONCLUSIONI: È possibile ottenere CTL BCR ABL-specifici da pazienti con LLA Ph+ o da donatori di TCSE. Queste linee cellulari, con attività specifica in vitro, possono mediare il controllo della MRD in vivo, e possono quindi essere utilizzate in associazione a TKI per il trattamento della MRD in pazienti con LLA Ph+ non eleggibili al TCSE, o dopo TCSE allogeneico.

P047

IDENTIFICAZIONE DI MIRNA POTENZIALMENTE COINVOLTI NELLA TRASFORMAZIONE LEUCEMICA IN PAZIENTI TMD-DS

Amendola G.,¹ Sessa R.,² Ambrosio R.,² Giovannone E.D.,² Puzone S.,² Storino M.R.,² Fusco R.,² Di Concilio R.,¹ Izzo P.,^{2,3} Grosso M.²

¹U.O.C. Pediatria-TIN-Ematologia/Oncologia Pediatrica, Ospedale Umberto I, Nocera Inferiore, Salerno, Italy; ²Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italy; ³CEINGE-Biotecnologie Avanzate, Napoli, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: I disordini mieloproliferativi transitori (TMD) insorgono nel 10% dei neonati affetti da sindrome di Down (DS) e sono caratterizzati dalla presenza di blasti nel sangue periferico e midollare. Nella maggior parte dei casi tali condizioni regrediscono spontaneamente nei primi mesi di vita; il 20-30% dei casi sviluppano, entro i primi tre anni, una leucemia megacarioblastica acuta. Le TMD-DS sono generalmente associate a mutazioni somatiche nell'esone 2 del gene per GATA-1, un fattore trascrizionale ematopoietico. Queste mutazioni alterano l'espressione genica dando origine ad una proteina short (GATA-1s) che, rispetto alla forma full length, perde il dominio di transattivazione N-terminale. Poiché in uno studio bioinformatico avevamo trovato omologia tra regioni dell'esone 2 e sequenze di miRNA, il nostro studio è stato mirato all'identificazione di miRNA in grado di riconoscere queste regioni geniche.

METODI: Mediante miRNA cloning abbiamo isolato 3 miRNA potenzialmente in grado di riconoscere sequenze dell'esone 2, tra cui hsamiR-1202, codificato a livello del locus 6q25.3, una regione cromosomica ritrovata duplicata in alcuni pazienti TMD-DS. Mediante esperimenti di trasfezione in cellule K562 abbiamo valutato le variazioni nei livelli di espressione di GATA-1 in seguito ad over-espressione di miR-1202.

RISULTATI: L'over-espressione di miR-1202 ha mostrato una ridu-

zione dei livelli di GATA-1, soprattutto a carico dell'isoforma full length. Inoltre, mediante l'uso di vettori di espressione per mutanti di GATA-1 abbiamo individuato una specifica regione dell'esone 2 quale possibile sito bersaglio per miR-1202.

CONCLUSIONI: I nostri risultati indicano che miR-1202 potrebbe prendere parte alla regolazione dei livelli di espressione delle isoforme di GATA-1. In particolare, l'interazione di miR-1202 con l'esone 2 di GATA-1 potrebbe determinare uno sbilanciamento a favore dell'isoforma GATA-1s. Poiché, come da noi già riportato, GATA-1s determina un maggior aumento dei livelli di espressione di WT1, è ipotizzabile che miR-1202, alterando il rapporto di espressione tra le due isoforme di GATA-1, possa favorire il processo di trasformazione leucemica. Mutazioni somatiche che cadono nell'esone 2 del gene per GATA-1, comunemente descritte in pazienti TMD-DS, favorendo a loro volta l'espressione dell'isoforma GATA-1s, potrebbero contribuire ulteriormente all'evoluzione clinica dei disordini mieloproliferativi nelle forme di TMD-DS.

P048

MUTAZIONI MONOALLELICHE DI PRF1 CONTRIBUISCONO ALLA PREDISPOSIZIONE ALLO SVILUPPO DI LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE IN ETÀ PEDIATRICA

Ciambotti B.,¹ Sieni E.,¹ Coniglio M.L.,¹ Cetica V.,¹ Da Ros M.,¹ Mussolin L.,² Rosolen A.,² Aricò M.¹

¹U.O. Oncoematologia Pediatrica, A.O.U. Meyer, Firenze, Italy;

²Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il Linfoma Anaplastico a Grandi Cellule (ALCL) rappresenta circa il 15% dei linfomi non Hodgkin pediatrici ed è caratterizzato da un ampio spettro di caratteristiche morfologiche. Oltre il 90% degli ALCL pediatrici presenta una tipica traslocazione cromosomica, t(2;5)(p23;q35) che genera la proteina chimera NPM-ALK/p80, rilevata dall'anticorpo monoclonale ALK-1. Alcune caratteristiche cliniche degli ALCL sono sovrapponibili a quelle della linfocitocitosi emofagocitica familiare (FHL) e della sindrome linfoproliferativa X-linked (XLP): febbre, linfadenomegalia, rash cutanei ed emofagocitosi. Studi recenti suggeriscono meccanismi patogenetici comuni per queste malattie. Mutazioni nel gene SH2D1A (Xq25) predispongono alla XLP-1. Difetti biallelici nel gene PRF1 (10q22) e nel gene UNC13D (17q25.1) permettono di spiegare l'80% dei casi di FHL.

METODI: In collaborazione con il Gruppo di Lavoro AIEOP Linfoma non Hodgkin abbiamo studiato 84 pazienti pediatrici con diagnosi di ALCL, tramite sequenziamento delle regioni esoniche ed introniche fiancheggianti dei geni SH2D1A, PRF1 e UNC13D.

RISULTATI: Nessuna variante è stata ritrovata nel gene SH2D1A. L'analisi di PRF1 ha rilevato la presenza di 6 varianti in eterozigosi in 9 pazienti. La c.82C>T (p.R28C) e la c.632C>T (p.A211V) non sono state descritte né rilevate in più di 100 controlli sani. L'analisi in silico (Pmut, Polyphen, SIFT) ha mostrato la R28C come patogena e la A211V come benigna. La c.368G>A (p.R123H), trovata in 1 caso, era già stata identificata in ALCL. La c.755A>G (p.N252S) trovata in 2 casi e la c.1349C>T (p.T450M) osservata in 1 caso, sono riportate solo in pazienti con FHL2. La mutazione c. 272C>T (p.A91V), nota in pazienti con FHL2, è stata osservata in 3 casi. Lo studio genetico di UNC13D ha rilevato 4 varianti missenso in eterozigosi in 10 pazienti. La c.175G>A (p.A59T) è un polimorfismo frequente nella nostra popolazione, senza evidenza di patogenicità; la c.2191G>A (p.V731M) e la c.2782C>T (p.R928C) sono associate a FHL3 e la c.1555A>T (p.I519F), non nota in letteratura né rilevata in più di 100 controlli sani, è predetta (Pmut, Polyphen e SIFT) come possibilmente patogena.

CONCLUSIONI: Questo studio conferma i nostri dati preliminari sul ruolo che mutazioni in PRF1 hanno nel controllo del meccanismo di linfocitocitosi. L'associazione di mutazioni in UNC13D sembra meno frequente e da approfondire.

P049

COMPLICANZE INFETTIVE NELLA FASE DI INDUZIONE DEL PROTOCOLLO AIEOP LLA 2000

Colombini A., Silvestri D., Rizzari C., Casale F., Caselli D., Lo Nigro L., Locatelli F., Masera G., Rondelli R., Ziino O., Valsecchi M.G., Conter V.

per il Gruppo di Lavoro LLA AIEOP

INTRODUZIONE: Dal 2000 al 2006 il gruppo AIEOP ha condotto lo studio internazionale AIEOP-BFM LLA 2000 in cooperazione con il gruppo BFM per il trattamento della LLA. Uno degli obiettivi è stata la valutazione mediante uno studio randomizzato dell'efficacia e della tossicità dell'utilizzo di desametasone (DXM) versus prednisone (PDN) durante la fase di Induzione. Scopo di questa analisi è valutare l'incidenza e il tipo delle complicanze infettive nella fase di Induzione (IA e IB) in relazione al diverso tipo di steroide.

MATERIALI e METODI: È stata eseguita un'analisi prospettica degli episodi infettivi, segnalati mediante apposita scheda elettronica compilata dai Centri AIEOP. Le diagnosi sono state riviste dal gruppo di lavoro infezioni. L'analisi è stata eseguita per trattamento somministrato.

RISULTATI: Dal 9/2000 al 07/2006, 1999 pazienti con età \geq 1 anno e \leq 18 anni, affetti da LLA, non-Ph+ sono stati arruolati nel protocollo AIEOP-LLA 2000. Dei 1997 pazienti vivi al g+7, 696 sono stati trattati con DXM e 1299 con PDN (per 2 pazienti non è noto il trattamento eseguito). Sono stati segnalati 131 episodi infettivi in 127 pazienti, di cui 83 nei trattati DXM in 80 pazienti (11.9%) e 48 nel PDN in 47 pazienti (3.7%) (p-value<0.001): 26 (19.8%) infezioni fungine (15 provate, 6 probabili e 5 possibili) di cui 16 nei trattati DXM e 10 nei PDN e 105 (80.1%) infezioni non fungine, di cui 67 nei trattati DXM e 38 nei PDN. Delle infezioni non fungine, 45 erano setticemie (27 nei trattati DXM e 18 nei PDN), 11 infezioni polmonari gravi (6 nei trattati DXM e 5 nei PDN) e 49 infezioni in diverse sedi (34 nei trattati DXM e 15 nei PDN). 87 episodi sono avvenuti in fase IA (mediana g+25) e 44 in fase IB (mediana g+51.5). 15/127 pazienti (8.6%) sono deceduti per l'evento infettivo di cui 11 pazienti nei trattati DXM (1.6%) e 4 nei PDN (0.3%) (p-value=0.004).

CONCLUSIONI: Da questa analisi emerge che i pazienti trattati con DXM hanno presentato un rischio statisticamente significativo di sviluppare complicanze infettive. Non vi era alcuna associazione significativa tra infezioni e caratteristiche del paziente quali immunofenotipo, età, sesso, GB. La mortalità era più elevata nei trattati DXM rispetto ai PDN e prevalentemente dovuta ad infezioni non fungine. I protocolli che utilizzano il DXM nella terapia di induzione necessitano quindi di una stretta vigilanza per un trattamento tempestivo ed efficace delle infezioni batteriche.

P050

LE DELEZIONI INTRA-GENICHE DEL GENE IKAROS IDENTIFICANO PAZIENTI PEDIATRICI BCP-ALL BCR-ABL NEGATIVI CON PROGNOSI SFAVOREVOLE

Palmi C.,¹ Longinotti G.,¹ Silvestri D.,³ Vendramini E.,² Fazio G.,¹ Savino A.,¹ Conter V.,⁴ Basso G.,² Biondi A.,^{1,4} Valsecchi M.G.,² Te Kronnie G.,² Cazzaniga G.¹

¹Centro Ricerca Tetamanti, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy;

²Laboratorio di Emato-Oncologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova, Italy; ³Centro Operativo di Ricerca Statistica, Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy; ⁴Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Nel protocollo AIEOP-BFM ALL2000 la classificazione dei pazienti in classi di rischio basate sulla malattia residua minima ha permesso di raggiungere un tasso di cura pari all'80%. Tuttavia, le ricadute sono frequenti e riguardano soprattutto pazienti non classificati nel gruppo a rischio alto per caratteristiche biologiche e cliniche. Pertanto, è necessario riconoscere nuovi marcatori prognostici per identificare precocemente tali pazienti ad alto rischio di ricaduta. Recentemente sono state identificate delezioni nel gene Ikaros (IKZF1), fattore di trascrizione chiave nello sviluppo linfocitario, in un sottogruppo di pazienti BCP-ALL che non presentavano altre

aberrazioni cromosomiche note. Abbiamo analizzato l'incidenza e il valore prognostico delle delezioni di IKZF1 in pazienti pediatrici BCP-ALL (non affetti da Sindrome di Down e BCR-ABLnegativi) arruolati in Italia nel protocollo AIEOP BFM ALL 2000.

METODI: Sono stati analizzati i campioni all'esordio di una coorte rappresentativa di 410 pazienti BCP-ALL arruolati consecutivamente da Febbraio 2003 a Luglio 2005. Le delezioni di IKZF1 sono state analizzate tramite Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) (Salsa MLPA P335-A3 ALL-IKZF1 kit e, per confermare i campioni positivi, Salsa MLPA P202-A1 IKZF1 kit; MRC-Holland, Amsterdam, NL).

RISULTATI: Le delezioni di IKZF1 sono state identificate in 54/410 casi (13.2%), in accordo con i dati di incidenza riportati in letteratura. In 23 casi (5.6%) la delezione era intra-genica e coinvolgeva solo alcuni esoni del gene IKZF1, mentre in 31 casi (7.6%) la delezione riguardava l'intero gene. Complessivamente i pazienti con delezione di IKZF1 presentavano una Incidenza Cumulativa di Ricaduta (CIR) a 5 anni più alta rispetto ai pazienti negativi (24±5.9% vs. 13.1±1.8%; 1.8%, p=0.049). In particolare, i pazienti positivi per delezioni intra-geniche del gene IKZF1 erano caratterizzati da una maggiore incidenza di ricaduta (CIR 30.4±9.6% vs. 13.1±1.8%; 1.8%, p=0.03), mentre il valore di CIR dei pazienti con delezione completa di IKZF1 non era significativamente differente rispetto alla CIR dei pazienti negativi (CIR 19.5±7.1% vs. 13.1±1.8%; 1.8%, p=0.40).

CONCLUSIONI: Le delezioni IKZF1, e in particolare le delezioni intra-geniche, sono associate a prognosi sfavorevole nei pazienti BCP-ALL (BCR-ABL negativi) trattati secondo il protocollo AIEOP-BFM ALL2000.

P051

DETERMINANTI FARMACOGENETICI DI MTHFR E LINFOMA NON-HODGKIN (LNH) B-CELL: CORRELAZIONE TRA TOSSICITÀ ED OUTCOME

D'Angelo V., Ramaglia M., Iannotta A., Indolfi P., Buffardi S.,¹ Poggi V.,¹ Di Martino M., Fusco C., Pota E., Affinita M.C., Ficociello C., Barone C., Fiano P., Bottigliero G., Francese M., Indolfi C., Casale F.

Servizio di Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli, Italy; ¹Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Oncologia Ospedale Santobono-Pausilipon Napoli, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: I polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP) della metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR) stanno emergendo come importanti determinanti farmacogenetici nella risposta al metotrexate (MTX) ad alte dosi. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare il ruolo di MTHFR sulla tossicità e l'efficacia delle alte dosi di MTX in pazienti affetti da LNH-B cell.

METODI: Abbiamo analizzato le varianti C677T e A1298C di MTHFR (metodo Frost PCR-RFLP) in 80 pazienti arruolati nei protocolli AIEOP LNH e trattati presso il Servizio di Oncologia Pediatrica della Seconda Università ed il Dipartimento di Oncologia dell'Ospedale Santobono-Pausilipon di Napoli. La tossicità ematologica, epatica o di altro tipo, valutata solo se di grado 3-4, è stata analizzata al primo blocco A o AA di chemioterapia, a seconda del gruppo di rischio. Il rischio di recidiva è stato calcolato mediante Odds ratios (OR) mentre l'Event free survival (EFS) and l'Overall Survival (OS) sono state calcolate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier.

RISULTATI: Nel gruppo di pazienti studiati il 73.7% sono risultati 677T-carriers (59/80) e il 60% 1298C-carriers (48/80). Globalmente l'81% (65/80) dei pazienti ha sviluppato tossicità grado 3-4 alle alte dosi di MTX. In particolare, l'analisi di correlazione tra genotipo C677T e rischio di tossicità ha mostrato che i pazienti 677T-carriers presentavano un rischio più elevato (p=0.03) rispetto al wild type. Tra i vari tipi di tossicità, il 54% (43/59) dei 677T-carriers ha sviluppato tossicità ematologica (p=0.009), risultata statisticamente significativa (p=0.0001) anche dalla correlazione tra C677T e il tipo di tossicità, valutata mediante OR. Di converso, nessun risultato significativo è emerso dall'analisi dei pazienti A1298C.

Dei 80 pazienti studiati 21 hanno presentato recidiva, di cui 19 erano 677T-carriers. EFS a 7 anni per i pazienti 677T-carriers vs wild type è risultata significativa (59% vs 90% p=0.03) a differenza dell'OS (69% vs 87% p=0.06).

Nessuna differenza significativa, come tossicità e rischio di recidiva,

è emersa dall'analisi comparativa tra pazienti sottoposti a blocchi A o AA di chemioterapia.

CONCLUSIONI: I nostri dati suggeriscono che i polimorfismi C677T potrebbero giocare un ruolo critico nella tossicità da MTX e nell'outcome dei LNH B-cell pediatrici. Ulteriori studi sono necessari per identificare pazienti da sottoporre ad una terapia personalizzata con antifolati.

P052

DNA LIBERO CIRCOLANTE NEI LINFOMI PEDIATRICI

Mussolin L.,¹ Fuser G.,¹ Pillon M.,¹ Franceschetto G.,¹ Carraro E.,¹ Todesco A.,¹ Lombardi A.,¹ Garaventa A.,¹ Aricò M.,¹ Buffardi S., Burnelli R.,² Rosolen A.¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova, per il GdL Linfomi Non-Hodgkin AIEOP, Italy; ²Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Ferrara, per il GdL Linfoma di Hodgkin, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: DNA Libero Circolante (DLC) si può trovare in piccole quantità nel plasma di individui sani e si ritiene derivi dal rilascio di acidi nucleici dai linfociti in circolo che vanno incontro ad apoptosi. Livelli aumentati sono stati riscontrati in presenza di malattie autoimmunitarie e neoplasie. In particolare, studi eseguiti in tumori solidi dell'adulto hanno dimostrato come il livello di DLC sia associato allo stadio di malattia e alla prognosi. Mancano dati relativi allo studio di DLC nei tumori pediatrici, in particolare nei linfomi dove alcuni sottotipi necessitano di un marcatore molecolare in grado di selezionare i pazienti con prognosi diversa. Gli obiettivi della nostra ricerca sono stati lo studio del DLC nel plasma di una larga serie di pazienti pediatrici affetti da Linfoma di Hodgkin (LH) e da Linfoma non-Hodgkin. I dati ottenuti sono stati correlati con le principali caratteristiche cliniche dei pazienti.

METODI: Il DLC nel plasma è stato valutato in 203 pazienti così suddivisi: 45 casi di LH, 45 casi di Linfoma Anaplastico a Grandi Cellule (ALCL), 88 di Linfoma di Burkitt (LB), 17 di Linfoma Linfoblastico (LL) e infine 8 casi di Linfoma a Grandi Cellule B Diffuso (DLBCL). Sono stati inoltre valutati 15 campioni di plasma di individui sani. Lo studio è stato condotto, dopo estrazione del DNA plasmatico, mediante la quantificazione in Real-Time PCR del gene POLR2. L'analisi statistica è stata eseguita usando il test non-parametrico di Wilcoxon.

RISULTATI: Il valore medio del DLC nei controlli è risultato essere di 5.5 ng/mL. Tutti i sottogruppi di linfomi hanno mostrato un valore medio significativamente più elevato rispetto ai controlli, ed è risultato superiore nei LNH rispetto ai LH (p inferiore a 0.002); in particolare sono i LB a presentare i livelli più elevati di DLC (p uguale a 0.03). Tuttavia solo nel LH e nell'ALCL il DLC risulta associato allo stadio (p uguale a 0.03 e 0.01 rispettivamente). Nei LH e negli ALCL abbiamo inoltre osservato una prognosi peggiore nei pazienti con DLC elevato rispetto a quelli con livelli di DLC normale.

CONCLUSIONI: Tutti i sottogruppi di linfomi studiati hanno un livello di DLC superiore ai controlli, in particolare il LB presenta i livelli più elevati. L'estensione di questo studio ad una casistica più ampia nel LH ci consentirà di confermare se il DLC può essere un utile strumento prognostico, così come lo è la MMD nei LB e nell'ALCL.

P053

LA CITARABINA LIPOSOMIALE NEL TRATTAMENTO INTRATECALE DELLE RICADUTE MENINGEE DI LEUCEMIE ACUTE O LINFOMI IN ETÀ PEDIATRICA: L'ESPERIENZA AIEOP

Petruzzello F., Parasole R., Messina C., Barisone E., Pession A., Micalizzi C., Locatelli F., Cesaro S., Testi A.M., Varotto S., Berger M., Morello W., Calvillo M., Menna G., Poggi V.

Dipartimento di Ematologia Pediatrica, Ospedale Pausilipon, Napoli; Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova, Italy; Dipartimento di Pediatria, Università di Bologna, Bologna, Italy; Divisione di Pediatria Oncoematologica, Trapianto di midollo e terapia cellulare, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Torino, Italy; Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Istituto "G. Gaslini", Genova, Italy; Dipartimento di Pediatria, Università di Pavia e Dipartimento di Ematologia/Oncologia Pediatrica Ospedale IRCCS, "Bambino Gesù" Roma, Italy; Pediatria Emato-Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy; Dipartimento di Ematologia, "La Sapienza" Università di Roma, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La citarabina a lento rilascio è stata recentemente utilizzata, per via intratecale, nelle meningosi neoplastiche pediatriche grazie alla prolungata attività del farmaco e alla presumibile migliore risposta alla terapia. In 8 Centri dell'Associazione Italiana di Onco-Ematologia Pediatrica (AIEOP) sono stati retrospettivamente analizzati i dati di tossicità ed attività della citarabina liposomiale (CL) intratecale in bambini affetti da recidiva meningea di leucemia acuta (LA) o linfoma non-Hodgkin (LNH).

METODI: Da maggio 2005 a luglio 2011, 30 bambini (21 M/9 F) affetti da LA (22 linfoidi, 6 mieloidi) o LNH (2) in ricaduta al sistema nervoso centrale (SNC), isolata o combinata, o refrattari al trattamento sono stati trattati con CL. La CL è stata somministrata per via intratecale ogni 15 giorni fino alla negativizzazione del liquor (risposta completa citologica, RCC) riscontrata in due punture lombari consecutive. Il dosaggio variava a seconda dell'età tra 20 e 50 mg/dose (Tabella 1). 27 pazienti sono stati contemporaneamente trattati con chemioterapia sistemica di cui 21 con methotrexate o citarabina ad alte dosi. Il trattamento è stato interrotto alla comparsa di eventi avversi neurologici severi. La tossicità è stata valutata in accordo ai Common Toxicity Criteria.

RISULTATI: 25 pazienti (83.4%) hanno ottenuto RCC liquorale, 3 (10%) una risposta parziale (negatività liquorale e riduzione delle lesioni cerebrali <50%) e 2 non valutabili. L'ottenimento della RCC si è verificato in media dopo 3 somministrazioni (range 1-4) di CL. La neurotossicità di grado 3-4 si è osservata in 4 pazienti (13.3%) di cui 2 hanno riassunto il farmaco, dopo la risoluzione dell'evento, senza ulteriori complicanze. In 9 pazienti (30%) si è avuta neurotossicità di grado <3 (cefalea=4, irritabilità=3, febbre=2). Nessun paziente ha presentato un secondo evento avverso durante la prosecuzione del trattamento. Non sono state osservate sequele neurologiche permanenti né eventi avversi non neurologici dovuti al farmaco. La mediana di sopravvivenza è stata 20.9 mesi, la probabilità di essere vivo a 5 anni del 45.7% e libero da progressione SNC 53.6% a 4 anni.

CONCLUSIONI: I promettenti risultati in termini di efficacia, associati alla buona tollerabilità, ed alla riduzione di frequenza e numero di somministrazioni richieste per l'ottenimento della RCC, rendono la CL una molecola interessante, dalle ampie applicazioni soprattutto in pediatria.

Tabella 1: Caratteristiche cliniche dei pazienti (N=30)

Caratteristiche	N.
Sesso: M/F	21/9
Età media alla diagnosi (anni) (range)	6.0 (0.3-17)
Età media al trattamento con CL (anni) (range)	9.4 (0.8-18)
Malattia neurologica sottostante	1
Diagnosi	
LAL (4 infanti)	22
LMA (3 infanti)	6
LNH	2
N. ricadute SNC al trattamento con CL	
Prima	15
Seconda	7
≥Terza	6
Resistenza SNC	2
Tipo di ricaduta	
Ricaduta/resistenza isolata SNC	18
Ricaduta combinata	12
Media delle somministrazioni di CL (range)	4 (2-9)
Media del N.di somministrazioni di CL per la risposta completa (range)	3 (1-4)
Dosaggio (per età)	
20 mg (< 1 anni)	4
25 mg (1-3 anni)	3
35 mg (3-14 anni)	17
50 mg (> 14 anni)	6
Risposta SNC (%)	
Risposta Completa	25 (83.4)
Risposta Parziale	3 (10.0)
Non valutabile	2 (6.6)
Tossicità neurologica ≥ grado 3 (%)	4 (13.3)
Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile	1
Strabismo e clonie all'arto inferiore destro	1
Afasia, atassia, ipostenia dell'emilato sinistro e corea	1
Crisi convulsiva parziale dopo emorragia cerebrale	1
Tossicità < grado 3 (%)	9 (30.0)
Cefalea grado 1-2	4
Irritabilità	3
Febbre	2
Somministrazione sistemica concomitante alte dosi-MTX/ARA-C (%)	21 (70.0)
Precedente RT craniale o total body (%)	8 (26.6)
Successiva RT craniale o total body (%)	7 (23.3)
Successiva TCS (%)	12 (40.0)
Outcome	
Morti per sepsi	2 (6.6)
Morti per MTC	2 (6.6)
Morti per progressione di malattia	11 (36.6)
Vivi in RCC	11 (36.6)
Vivi in RC dopo ulteriore ricaduta	4 (13.3)
Mediana di follow-up (mesi) (range)	30.5 (2-58)

M: maschio; F: femmina; CL: Citarabina Liposomiale; LAL: Leucemia Acuta Linfoblastica; N.: numero

LMA: Leucemia Mieloidica Acuta; LNH: Linfoma non Hodgkin; SNC: Sistema Nervoso Centrale;

RC: Remissione Completa; MTX/ARA-C: Methotrexate/Citarabina; RT: radioterapia;

TCS:trapianto di cellule staminali; MTC: mortalità trapianto correlata; RCC: Remissione Completa Continuada

P054

BACKTRACKING DEL CLONE LEUCEMICO NELLA CARATTERIZZAZIONE DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) DEL BAMBINO

Mirabile E.,¹ Poli A.,¹ Cazzaniga G.,² Meyer C.,³ Ford T.,⁴ Bottino D.,¹ Marschalek R.,³ Lo Nigro L.¹

¹Laboratorio di Citogenetica e Biologia Molecolare per le Malattie EmatoOncologiche, Azienda Policlinico OVE Catania, Italy; ²Centro Ricerche Tettamanti Monza, Italy; ³Institute of Pharmaco-Biology University of Frankfurt; ⁴The Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, United Kingdom

INTRODUZIONE: Il backtracking del clone leucemico nella LLA del bambino permette di: a) verificare la presenza del clone leucemico in utero analizzando le Guthrie-cards;¹ b) caratterizzare le fasi di aplasia midollare che in un 20% di casi anticipano di 4-6 mesi l'insorgenza di LLA tipo common;² c) confrontare il clone della ricidiva con quello della diagnosi per stabilire se si tratta della stessa malattia o di una evoluzione clonale o di altro ancora.³ Per tale motivo, riportiamo qui la nostra esperienza del backtracking del clone leucemico nella LLA del bambino.

MATERIALI E METODI: Abbiamo analizzato i campioni di 6 bambini affetti da LLA B-lineage, diagnosticati presso il Centro di Catania nel periodo compreso tra il 1995 ed il 2009. Abbiamo utilizzato l'Inverse-PCR per caratterizzare il clone leucemico di un caso di LLA

pre-pre B t(4;11) positiva (L.M.), definendo la sequenza genomica del gene di fusione MLL-AF4. In un caso di due gemelli monocoriali (N.S e N.F) con la LLA t(9;22) è stato sequenziato a livello genomico il gene di fusione BCR-ABL. In questi soggetti è stata valutata la presenza delle sequenze genomiche nel DNA estratto dalle Guthrie-cards, allo scopo di verificare la concordante natura monoclonale della malattia e la sua eventuale presenza in utero. Inoltre abbiamo caratterizzato i geni delle Immunoglobuline e del T-cell receptor (TcR) sia nei bambini sopraccitati che nei cloni leucemici di altri tre casi: in due (L. L. e M. F.) abbiamo valutato la presenza del clone della diagnosi in un campione di aspirato midollare eseguito qualche mese prima dell'esordio per aplasia post-infettiva; in un terzo caso (D. A.) abbiamo confrontato il clone della diagnosi con quello della ricidiva midollare isolata tardiva dopo 13 anni. Abbiamo eseguito l'estrazione del DNA dalle Guthrie cards utilizzando un protocollo basato sull'utilizzo del phenolo/cloroformio. La qualità del DNA estratto è stata verificata mediante PCR valutando l'amplificazione della Beta-actina.

RISULTATI: Nel caso di M.L. (6 anni al momento della diagnosi) abbiamo identificato la sequenza genomica del breakpoint tra MLL-Introne 9 e AF4-Introne 3. Abbiamo identificato inoltre VH6-JH6, Vδ2-Dδ3 e Vγ11-Jγ1.3/2.3. Con un livello di sensibilità pari a 10⁻⁴, abbiamo utilizzato sia il VH6 che il Vγ11 insieme ai gene specific primers (GSPs) di MLL per verificare la presenza del clone leucemico nelle Guthrie cards. Le nostre analisi hanno dimostrato l'assenza del clone leucemico originale, indicando che la traslocazione t(4;11) è un evento post-natale e sufficiente per indurre la LLA. Di contro, dopo aver sequenziato il gene di fusione BCR-ABL, abbiamo dimostrato la presenza del clone leucemico in entrambi i campioni di Guthrie Cards dei gemelli affetti da LLA t(9;22) positiva. Tale dato, per la prima volta, dimostra che la t(9;22) è un evento pre-natale, che non è sufficiente per indurre la trasformazione leucemica (avvenuta tre anni dopo), e che lo stesso identico clone è presente in entrambi gemelli. Nei casi di L.L. e M.F., affetti da LLA tipo common, abbiamo identificato il riarrangiamento VH1-JH1 nel clone leucemico e abbiamo analizzato due aspirati midollari eseguiti rispettivamente 4 e 2 mesi prima dell'esordio. Tali controlli erano stati effettuati per l'insorgenza di una pancitopenia post-infettiva seguita da una ripresa spontanea completa: gli aspirati midollari apparivano con cellularità scarsa ma l'analisi molecolare in Real-Time ha dimostrato la presenza del clone leucemico già 2-4 mesi prima della diagnosi. Infine nel caso D.A., abbiamo confermato la presenza del clone originario utilizzando i primers specifici del riarrangiamento caratterizzato al momento della diagnosi: il Vδ2-Dδ3 presente nella ricidiva era lo stesso identico di 13 anni prima.

CONCLUSIONI: I nostri dati confermano che: 1) lo studio delle Guthrie-cards è utile per comprendere la presenza di una fase pre-leucemica in utero come dimostrato in casi con differenti traslocazioni;¹ 2) la fase aplastica che precede di qualche mese la insorgenza della LLA tipo common è caratterizzata dalla presenza di cellule leucemiche in piccola quantità ma pronte per espandersi successivamente: second hit?² 3) il confronto tra diagnosi e ricidiva dimostra come in alcuni rari casi il clone leucemico originario si conservi per lungo tempo e dopo eventi scatenanti (infezioni) riemerge anche dopo 5-10 anni mostrando le stesse caratteristiche molecolari.³⁻⁴

Bibliografia:

1. Wiemels J, Kang M, Greaves M. Backtracking of leukemic clones to birth. *Methods Molecular Biology*, 538: 7-27; 2009.
2. Greaves M. Darwinian medicine: a case for cancer. *Nature Review Cancer*, 7: 213-221; 2007.
3. Mullighan CG et al. Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Science*, 322: 1377-1380; 2008.
4. Lo Nigro L et al. Clonal Stability in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who relapsed five or more years from diagnosis. *Leukemia*, 13: 190 - 195; 1999.

P055

EVENTI AVVERSI SEVERI (SAE) NON INFETTIVI NELLA FASE DI INDUZIONE DEL PROTOCOLLO AIEOP LLA 2000

Colombini A., Silvestri D., Aricò M., Barisone E., Dell'Acqua F., Jankovic M., Micalizzi C., Parasole R., Rizzari C., Santoro N., Varotto S., Valsecchi M.G., Conter V.

per il Gruppo di Lavoro LLA AIEOP

INTRODUZIONE: Dal 2000 al 2006 il gruppo AIEOP ha condotto lo studio internazionale AIEOP-BFM LLA2000 in cooperazione con il gruppo BFM per il trattamento della LLA. Uno degli obiettivi è stata la valutazione mediante uno studio randomizzato dell'efficacia e della tossicità dell'utilizzo del desametasone (DXM) versus Prednisone (PDN) nella fase di induzione. Scopo di questa analisi è valutare l'incidenza e il tipo di SAE non infettivi nella fase di induzione (IA e IB) in relazione al tipo di steroide.

MATERIALI E METODI: È stata eseguita un'analisi prospettica degli eventi avversi segnalati mediante apposita scheda elettronica compilata dai Centri AIEOP. Le diagnosi sono state riviste dal gruppo di lavoro competente. L'analisi è stata eseguita per trattamento somministrato.

RISULTATI: Dal 9/2000 al 07/2006, 1999 pazienti non Ph+, di età >= 1 anno e <= 18 anni, affetti da LLA sono stati arruolati nel protocollo AIEOP-LLA 2000. Dei 1997 pazienti vivi al g+7, 696 sono stati trattati con DXM e 1299 con PDN (2 pazienti non è noto il trattamento eseguito). Sono stati segnalati 117 SAE in 116 pazienti, di cui 54 in 53 pazienti nei trattati DXM (7.8%) e 63 nei PDN (4.8%) (p-value=0.01). 49 sono eventi di tipo neurologico, di cui 22 nei trattati DXM (3.2%) e 27 nei PDN (2.1%); la diagnosi più frequente è stata di PRES (10 nei trattati DXM e 17 nei PDN) e di convulsioni correlate a SIADH (5 nei trattati DXM e 11 nei PDN). Sono stati segnalati 45 eventi trombotici, 22 nei trattati DXM (3.2%) e 23 nei PDN (1.8%); 25 trombosi cerebrali (12 nei trattati DXM e 13 nei PDN), 19 trombosi venose profonde (10 nei trattati DXM e 9 nei PDN) e 1 trombosi arteriosa nei trattati PDN. Degli 8 casi di pancreatite, 1 si è manifestato nei trattati DXM (0.1%) e 7 nei PDN (0.5%) mentre i casi di diabete mellito che hanno richiesto trattamento con insulina sono stati 8 (5 nei trattati DXM e 3 nei PDN). 7 eventi riguardavano insufficienza renale acuta con necessità di dialisi (4 in DXM e 3 in PDN). 97 SAE sono avvenuti in fase IA (mediana g+25) e 20 in fase IB (mediana g+47). 8/116 pazienti sono deceduti (6.9%) di cui 4 nei trattati DXM (0.6%) e 4 nei PDN (0.3%).

CONCLUSIONI: L'uso del DXM nella terapia di induzione è associato a un maggiore rischio di SAE non infettivi rispetto al PDN. Tali eventi sono soprattutto di tipo neurologico e trombotico. Purtroppo attualmente questi eventi appaiono difficili sia da prevedere che da prevenire.

P056

LE TIROPATIE NEI LUNGOSOPRAVVIVENTI DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA E LINFOMI: ESPERIENZA DI UN CENTRO AIEOP

Petruzzello F., Buffardi S., Mangione A., Parasole R., Marchese L., Menna G., Misuraca A., Di Maio S., Cuccurullo R., D'Amico M.R., Lubrano P., Poggi V.

Dipartimento di Oncematologia Pediatrica e Divisione di Auxologia Pediatrica, Ospedale Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La radioterapia (RT) aumenta il rischio di tireopatia (TP), per un danno all'asse ipotalamo-ipofisario o diretto alla tiroide, nei lungosopravvissuti (LS) con pregressa leucemia acuta linfoblastica (LAL)/linfoma di Hodgkin (LH)/linfoma non Hodgkin (LNH). Poche sono le segnalazioni in letteratura sul ruolo della sola chemioterapia (CHT) nello sviluppo di TP in questa categoria di LS. Abbiamo valutato, retrospettivamente, l'incidenza di TP in 397 LS con linfoma (97 pazienti) e LAL (300 pazienti). 316 bambini erano stati trattati con la sola CHT mentre 91 hanno ricevuto anche RT cranio-encefalospinale (43 LAL) o locale (48 LH), in accordo ai protocolli AIEOP.

METODI: Da giugno 1986 a gennaio 2012 sono stati seguiti in follow-up (F-U) 48 LS (30 M e 18 F) con LH, 49 LNH (34 M e 15 F) e 300 LAL (149 M e 151 F). Tutti i pazienti hanno effettuato controlli

annuali della funzionalità tiroidea (FT3, FT4, TSH, anticorpi antiperoxidasi, anticorpi antitireoglobulina ed ecografia). I noduli tiroidei superiori ad 1,5 cm sono stati analizzati citologicamente (FNAB).

RISULTATI: In questa coorte di 397 pazienti, il tempo medio tra stop terapia (ST) ed ultimo F-U è stato 7,1 anni (range 1-26 anni). 3 dei 48 LH (6,2%) hanno sviluppato TP [1 ipotiroidismo (IT), 1 IT con noduli ed 1 tumore secondario]; tutti erano trattati con RT. Dei 49 LNH, 1 (2%) ha presentato noduli tiroidei con eutiroidismo; nessuno ha subito RT. 10 (3,9%) dei 257 LAL trattati con la sola CHT hanno presentato TP: 6 noduli senza disfunzione d'organo; 2 IT subclinico; 1 IT autoimmune trattato con terapia sostitutiva ed 1 ipertiroidismo trattato con metimazolo; i FNAB dei noduli sono risultati negativi per neoplasia. Nessuna TP era osservata nelle LAL sottoposte a RT. Solo 2 su 14 pazienti aveva familiarità per TP. Il tempo medio tra ST e sviluppo di TP era 13,2 anni (range 6,9-22 anni). La tabella 1 riassume le caratteristiche cliniche dei 14 LS che hanno sviluppato TP.

CONCLUSIONI: Nella nostra esperienza l'incidenza di TP nei LS trattati con RT è risultata più alta rispetto a quelli sottoposti alla sola CHT. Le disfunzioni tiroidee più frequenti sono stati i noduli senza disfunzione d'organo. Il ridotto numero di LS trattati con la RT non permette una corretta valutazione dell'incidenza di tumore tiroideo nella nostra casistica. I LS da tumori pediatrici richiedono una sorveglianza della funzionalità tiroidea continuativa per riconoscere e trattare prontamente le TP tardive.

Tabella 1: Caratteristiche cliniche dei 14 pazienti con tireopatia

Pts	Sex	Dx	Età alla Dx	Età allo ST	RT	Tireopatia	Anticorpi anti-tiroidei	Funzionalità tiroidea	TAEDST	FU all'evento	Trattamento	Familiarità
1	M	LH	6 aa 9 m	8 aa 1 m	Si	Tirocarcinoma*	Si	Alterata ²	5 aa	13 aa 2 m	Si	Adattato
2	F	LH	13 aa 7 m ¹	17 aa 3 m	Si	Noduli tiroidei	No	Alterata	3 aa ¹	17 aa 7 m ¹	Si	No
3	M	LH	14 aa	15 aa 2 m	Si	Aumento del TSH	No	Alterata	2 aa	17 aa	Si	No
4	M	LNH	8 aa 1 m	10 aa 1 m	No	Nodulo tiroideo	No	Normale	3 aa	13 aa 1 m	No	No
5	F	LAL	8 aa	10 aa	No	Noduli tiroidei	Si	Normale	5 aa	15 aa	No	No
6	F	LAL	6 aa 5 m	8 aa 5 m	No	Ipotiroidismo	Si	Alterata	1 aa	9 aa 5 m	Si	No
7	F	LAL	2 aa 5 m	4 aa 5 m	No	Nodulo tiroideo	No	Normale	3 aa	7 aa 5 m	No	Si
8	F	LAL	9 aa 5 m	11 aa 5 m	No	Nodulo tiroideo	No	Normale	4 aa	15 aa 5 m	No	Adattato
9	F	LAL	2 aa 9 m	4 aa 9 m	No	Noduli tiroidei	No	Normale	12 aa	16 aa 9 m	No	No
10	F	LAL	4 aa 9 m	6 aa 9 m	No	Aumento del TSH	No	Normale	1 aa	7 aa 9 m	No	No
11	M	LAL	4 aa 10 m	6 aa 10 m	No	Noduli tiroidei	No	Normale	4 aa	10 aa 10 m	No	No
12	M	LAL	2 aa 10 m	4 aa 10 m	No	Aumento del TSH	No	Normale	2 aa	6 aa 10 m	No	No
13	F	LAL	10 aa 11 m	12 aa 11 m	No	Iperitiroidismo	Si	Alterata	9 aa	22 aa	Si	No
14	F	LAL	7 aa 7 m	9 aa 8 m	No	Nodulo tiroideo	No	Normale	8 aa	17 aa 8 m	No	Si

Ph: paziente
Dx: diagnosi
Sex: sesso
ST: stop terapia
RT: radioterapia

TAEDST: tempo all'evento dallo stop terapia
aa: anni, m: mesi

*: tumore papillifero della tiroide

¹: Ipertiroidismo dopo tireotomica

²: 6 mesi dallo stop terapia dopo seconda localita

LH: Linfoma di Hodgkin

LNH: Linfoma non Hodgkin

LAL: Leucemia acuta linfoblastica

TSH: ormone tireotiroideale

P057

RUOLO DELLA MALATTIA MINIMA RESIDUA (MMR) NELLE FASI POST-INDUZIONE DEI BAMBINI AFFETTI DA LLA T(9;22) POSITIVA NELL'ERA GLIVEC (IMATINIB MESYLATE)

Poli A., Mirabile E., Lo Nigro L.

Laboratorio di Citogenetica e Biologia Molecolare per Malattie Emato-Oncologiche presso il Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Azienda Policlinica OVE, Catania, Italy

INTRODUZIONE: Gli attuali protocolli terapeutici della Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) del bambino prevedono il monitoraggio della Malattia Minima Residua (MMR) per eseguire la stratificazione in gruppi di rischio. La valutazione della MMR viene effettuata mediante amplificazione quantitativa dei riarrangiamenti genici clonali delle Immunoglobuline (Ig) e del T-cell receptor (TcR). Nel caso delle traslocazioni la MMR viene eseguita mediante rilevamento dei geni di fusione. Nella LLA t(9;22) positiva si ricercano i trascritti BCR-ABL (p190 e p210). L'utilizzo separato delle suddette metodiche nei casi di LLA t(9;22) ha dato risultati contrastanti.^{1,2} Di contro, il loro impiego costante in questo sottogruppo di pazienti con LLA, può rivelarsi produttivo, alla luce del fatto che attualmente è disponibile un farmaco specifico: il Glivec.

MATERIALI E METODI: Abbiamo studiato i campioni di follow-up di 5 casi di LLA t(9;22) positivi, diagnosticati presso il nostro centro dall'Aprile 2002 sino a Febbraio 2011. L'analisi MMR dei geni Ig e TcR è stata condotta in real time PCR mediante 7000 SDS Applied Biosystem secondo il protocollo ESG-MRD-ALL.³ La presenza del trascritto BCR-ABL è stata effettuata mediante protocollo di RT-PCR standardizzato.⁴ Due casi sono stati trattati con il protocollo LLA 2000: un caso è stato sottoposto a trattamento con Glivec (300 mg/mq/die) solo dopo recidiva midollare post-induzione e fino al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). L'altro caso ha eseguito terapia con Glivec solo dopo TCSE allogeneico. Gli altri tre casi sono stati

arruolati al protocollo ESPhALL, seguendo le indicazioni per la somministrazione dell'inibitore delle Tirosin Chinasi. In totale sono stati analizzati 48 campioni di follow-up. Dei quattro casi sottoposti ad allo-TCSE familiare sono stati analizzati 24 campioni post-trapianto.

RISULTATI: I due casi del protocollo LLA 2000 sono stati seguiti mediante la ricerca del trascritto BCR-ABL sia pre- che post-allo-TCSE. Dei tre casi arruolati al protocollo ESPhALL, due sono stati sottoposti a procedure trapiantologiche. Nel caso di B.F. l'andamento MMR in RQ-PCR, valutato con due marcatori molecolari, ha mostrato un quadro di rischio Intermedio, confermando poi l'assenza di malattia sino al time-point + 100 giorni post-trapianto, anche in RT-PCR. Il paziente è deceduto per complicità infettiva. Nel caso di S.V. sono stati rilevati livelli di MMR significativamente alti (>10⁻³) fino al TCSE allogenico familiare. Subito dopo i livelli di malattia si sono ridotti sino a >10⁻⁴. Ad un anno di distanza dal TCSE, S.V. ha presentato una recidiva molecolare ed in parte morfologica (<5%) di malattia. Ripresa la terapia con Glivec, dopo una iniziale riduzione, il livello di MMR è risalito a 10⁻². Sostituito (maggio 2010) il Glivec con il Dasatinib (70 mg x 2/die), la quantità di MMR è rimasta quasi invariata, anche in considerazione del fatto che S.V. ha presentato segni di tossicità intestinale. In relazione a tali dati, si è deciso di riprendere la terapia con Glivec associandola alla chemioterapia a Blocchi BFM-like, avviando S.V. ad un 2° allo-TCSE da cellule staminali periferiche. Dopo la somministrazione del Blocco 1, la MMR si è ridotta da 1,6 x 10⁻² (Agosto 2010) sino a 4,4 x 10⁻⁵ (Ottobre 2010). S.V. è andata al TCSE con un quadro di MMR di 5,2 x 10⁻⁵. Il 2° allo-TCSE è stato effettuato il 25/11/10. Tutti i controlli post-trapianto (a +1, +3, +6, +9, +12, +15 mesi dal TCSE) hanno mostrato assenza di malattia con entrambe le metodiche. Il caso C.A. ha presentato un quadro di MMR di tipo Intermedio. L'assenza della malattia a livello molecolare è stata confermata fino allo Stop therapy. L'ultimo controllo ha mostrato un dato discrepante tra MMR mediante IgH e MMR mediante RT-PCR. La positività per il trascritto BCR-ABL è stata confermata da due analisi eseguite in due distinti laboratori. A distanza di un mese, è stata ripetuta l'analisi in RT-PCR, mostrando però esito negativo. Nonostante ciò, in relazione alla positività accertata, è stato deciso di iniziare un trattamento con Glivec (300 mg/mq/die) per almeno 1 anno. Nei 4 controlli effettuati dal Gennaio 2010 al Febbraio 2011, la presenza del trascritto è stata rilevata solo in un caso, mentre è sempre risultata negativa la ricerca mediante MMR IgH-TcR based.

CONCLUSIONI: La nostra esperienza dimostra che: 1) entrambi i metodi sono affidabili e presentano una sensibilità quasi sovrapponibile; 2) la corretta interpretazione dei risultati relativi ad entrambi i metodi può permettere una gestione migliore del trattamento post-induzione e post-allo-TCSE con un farmaco come il Glivec, specifico per il trascritto BCR-ABL e con ridotti effetti collaterali, facilitando la possibilità di identificare l'adeguato periodo di esposizione all'inibitore delle Tirosin Chinasi; 3) la valutazione dei risultati contrastanti fra i due metodi è probabilmente legata ad un coinvolgimento multilineage con cellule contenenti il trascritto ma senza caratteristiche neoplastiche.¹

Bibliografia:

1. Zaliova M. et al. *Leukemia* 2009;1:8.
2. Cazzaniga G., et al. *Brit. Journal Haematol.* 2002; 119:445-453.
3. Weerkamp F., et al. *Leukemia* 2009 (23) 6:1106-17.
4. Van Dongen JJ. et al. *Leukemia* 1999 Dec. 13 (2):1901-1928.
5. Van der Velden VHJ. et al. *Leukemia* 2007; 21 (4): 604-11.

PO58

PROTOCOLLO AIEOP LH 2004 PER IL LINFOMA DI HODGKIN (LH) NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE: RISULTATI A 8 ANNI DALL'APERTURA

Burnelli R., Rondelli R., Gallo P., Todesco A., Locatelli F., Sala A., Bianchi M., Buffardi S., Garaventa A., D'Amico S., Santoro N., Indolfi P., Nardi M., Farruggia P., Provenzi M., Murgia G., Rinieri S. *Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica*

INTRODUZIONE: Il protocollo AIEOP-LH2004, aperto all'arruolamento dei pz affetti da LH con età < 18 anni nel Giugno 2004, deriva dall'esperienza maturata col precedente studio MH'96. Mantenendo la stessa stratificazione dei pz in 3 gruppi terapeutici (GR), si propone i seguenti obiettivi: ridurre la tossicità nei pz a basso rischio senza fattori prognostici negativi, evitando la RT in coloro in RC al termine della CT; aumentare la percentuale di RC e EFS nei pz a rischio intermedio,

intensificando la CT nei pz in RP dopo gli iniziali 4 COPP/ABV con 2 cicli IEP, seguiti da RT; aumentare la percentuale di RC e EFS nei pz ad alto rischio, intensificando la CT nei pz in RP dopo gli iniziali 4 COPP/ABV, con 2 cicli IEP +/-2 COPP/ABV, seguiti da RT; ridurre la tossicità a lungo termine da RT usando basse dosi (14.4 Gy) e campi limitati alla sede di malattia (Local fields) nei pz in RC dopo la CT; migliorare la EFS in tutti i pz in RP, utilizzando 25.2 Gy-Local fields.

RISULTATI: Al Dicembre 2011 sono stati registrati 730 pz, di cui 597 (82%) valutabili per l'analisi. 117 pz erano inclusi nel GR1, 130 pz nel GR2, 350 pz nel GR3. Risposta alla CT -GR1: 74/113 (65%) pz valutabili hanno sospeso la terapia dopo 3 ABVD, mentre 37 hanno ricevuto 25.2 Gy; 2 pz hanno presentato progressione di malattia (PM) allo stop della CT. GR2: 83/116 (71%) pz valutabili al termine della CT erano in RC ed hanno ricevuto 14.4 Gy; 15/33 pz in RP hanno ricevuto 2 IEP prima della RT. GR3: 161/290 (55%) pz valutabili al termine della CT erano in RC, 119 in RP. La Overall Survival, Event Free Survival (EFS) e Freedom From Progression a 5 anni sono risultate rispettivamente pari a 95.2% (SE=1), 80.3% (SE=2.1) e 82% (SE=1.9). La EFS a 5 anni dei GR1, GR2 e GR3 è risultata rispettivamente pari a 85.1%, 87.7% e 78.5%. Si sono registrate 31 PM e 54 ricadute. In 4 pz (GR3), al momento della ricomparsa di malattia mediastinica, è stato diagnosticato un LNH a larghe cellule B del mediastino; la revisione istologica ha confermato la diagnosi di LH dell'esordio.

CONCLUSIONI: Oltre il 60% dei pz in GR1, inclusi coloro con impegno mediastinico, ha evitato la RT. Riguardo all'OS ed EFS i risultati sono soddisfacenti, sovrapponibili a quelli riportati da istituzioni internazionali, ma inferiori all'atteso. Si potrebbe giustificare con le numerose PM, nel 77% dei casi prima della RT. Solo l'analisi su tutti i pz e l'allungamento del follow-up potrà confermare questi dati.

PO59

INFEZIONE DA HHV6 IN PAZIENTI LEUCEMICI IN ETÀ PEDIATRICA

Arcamone G.,¹ Muggeo P.,¹ Centrone F.,¹ Brescia L.P.,¹ Calvario A.,² Scarasciulli M.L.,² De Leonardi F.,¹ Santoro N.¹

¹U.O. Pediatria "Federico Vecchio" - A.O.U. "Policlinico Consorziale" Bari, Italy; ²U.O.C. di Microbiologia e Virologia - A.O.U. "Policlinico Consorziale" Bari, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'HHV6 è noto per essere associato ad aumento di mortalità e manifestazioni cliniche severe in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche. Poco è descritto circa manifestazioni da HHV6 in pz leucemici in chemioterapia (CT) non sottoposti a trapianto, benché siano riportati sporadici casi di meningoencefalite ad esito infausto.

METODI: Abbiamo valutato le caratteristiche cliniche dell'infezione da HHV6 (rilevata mediante RealTime-PCR) in pazienti pediatriche affetti da LAL e LAM in CT.

RISULTATI: Di 93 pz, 77 LAL e 17 LAM, diagnosticati dal 2009 al 2011 presso il centro AIEOP di Bari, 68 (73%) pz (54 LAL e 14 LAM, 26M/42F, età media 7.2 aa, range 6m-16.7aa) sono stati testati su siero e sangue intero per la presenza di Herpes Virus (HV): HSV1-2, VZV, CMV, EBV, HHV6-7-8. Positività per HV è stata riscontrata in 40/68 (58.8%) pz (12M/28F), età media 6.2aa (9m-16.6aa). Di questi, 21 (52.5%) pz sono risultati positivi per HHV6 (5M/16F, età media 4.5aa, range 9m-12.9aa). In 9/21 pz era presente copositività per EBV, CMV, HHV7, HSV1. La distribuzione di frequenza dei singoli HV è risultata essere: 36.8% HHV6, 21% EBV, 21% HHV7, 17.5% CMV, 1.7% VZV e 1.7% HSV1. Nei pz con monopositività HHV6 l'infezione si è manifestata clinicamente con: iperpiressia in 8/12 pz, encefalopatia in 3 pz, stomatite in 2 pz, broncopatia in 3 pz e diarrea in 1 pz. Nei 9 pz con copositività per altri HV: iperpiressia in 5/9 pz, ipertransaminasemia persistente superiore 10vv la norma in 3 pz, e leucopenia persistente in 1 pz. In 20/21 pz (95.2%) l'infezione HHV6-correlata si è verificata in fase intensiva di CT; solo 1 pz in fase non intensiva di trattamento. L'infezione da HHV6 si è verificata dopo 74gg (mediana) dall'inizio della CT. Il tempo di comparsa dell'infezione è risultato inversamente correlato all'età alla diagnosi del pz (p=0.017).

CONCLUSIONI: Nella nostra casistica LAL e LAM le infezioni da HHV6 in corso di CT sono pertanto evento non raro; tra gli HV l'HHV6 rappresenta il virus più frequentemente coinvolto (36.8% delle positività). L'età dei nostri pazienti HHV6 positivi è risultata significativamente inferiore (4.5aa) in confronto a quella dei casi positivi per altri HV (8.2aa) (p=0.006) e dei casi negativi per HV (8.5aa) (p=0.002). In

considerazione della morbilità e del possibile esito infausto (exitus in 1 caso di encefalite) l'infezione da HHV6 dev'essere considerata soprattutto nei pz più piccoli di età e in fase di terapia intensiva al fine di precoce avvio di terapia antivirale.

P060

STUDIO RETROSPETTIVO SULLE COMPLICANZE EMATO-ONCOLOGICHE NELLA NEUROFIBROMATOSI TIPO 1 IN ETÀ PEDIATRICA

Pellino G.,¹ Santoro C.,¹ D'Arco M.,¹ Pugliese U.,¹ Barone C.,² Casale F.,² Indolfi P.,² Piluso G.,³ Nobili B.,¹ Perrotta S.¹

¹Centro di Rif. Reg. Campano per la Neurofibromatosi in età pediatrica; ²Servizio Autonomo di Oncologia Pediatrica; ³Dip. di Patologia Generale, Seconda Università degli Studi di Napoli, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è nota per il rischio di sviluppo di tumori, in particolare meningiomi, gliomi e feocromocitoma. In età pediatrica questo rischio è legato essenzialmente al glioma delle vie ottiche, con una frequenza del 10-15%, per lo più caratterizzato da decorso benigno. L'aploinsufficienza di NF1 è anche nota come condizione a rischio di leucemia mielomonocitica giovanile (LMMG). Recentemente nella leucemia linfoblastica a cellule T (LLA-T) è stato identificato un ristretto gruppo di micro-RNA che interagisce con alcuni oncosoppressori, tra cui NF1. Esperimenti sul modello murino NF +/- dimostrerebbero che l'aploinsufficienza di NF1 è di per sé sufficiente ad alterare la proliferazione dei linfociti T con un loro modesto incremento numerico. Noi riportiamo qui la nostra esperienza circa le complicanze oncoematologiche osservate presso il Centro di Riferimento Regionale Campano per la Neurofibromatosi in età pediatrica.

METODI: Su 312 casi diagnosticati secondo i criteri del NIH, di età tra 2 mesi e 18 anni, sono stati osservati 3 casi di LLA (2 M e 1 F) e 1 caso (M) di Sindrome Mielodisplastica (SMD AREB II). In 3 su 4 casi la NF1 era ereditata. L'età alla diagnosi era di 15, 2 e 9 anni per la LLA, e di 6.5 anni per la SMD. L'analisi molecolare dell'intera sequenza codificante di NF1 è stata effettuata su RNA estratto da leucociti del sangue periferico. In 3 su 4 pazienti sono state evidenziate mutazioni causative: c.7518delG (p.Q2507fsX20), c.7125delA (p.Y2376TfsX20) e c.2288T>C (p.L763P). Si tratta di 2 delezioni di una singola base con scorrimiento del codice di lettura non annotate in HGMD (www.hgmd.org) e di una mutazione missenso già annotata come causativa (HGMD ID: CM000788). Il kariogramma su sangue periferico del paziente con SMD mostrava mosaicismo per trisomia 21.

RISULTATI: Nonostante il noto rischio di LMMG nella NF1, nella nostra esperienza nessun caso è occorso. Invece riportiamo 3 casi di LLA e 1 SMD, con una prevalenza rispettivamente di 0,96% e 0,03%. In età pediatrica l'incidenza della LLA è di 39/106, mentre quella di SMD è di 1.8/106.

CONCLUSIONI: Segnaliamo un aumentato rischio di patologie emato-oncologiche differenti dalla LMMG nella neurofibromatosi di tipo 1.

P061

ASSOCIAZIONE TRA POLIMORFISMI DEL GENE DELLA MANNOSE BINDING LECTIN E SIEROPREVALENZA PER HERPES VIRUS IN BAMBINI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

Tesse R.,¹ Santoro N.,¹ Cardinale F.,² De Mattia D.,¹ Giordano P.,¹ Del Vecchio G.C.,¹ De Mattia D.¹

¹Dipartimento di Biomedicina della Età Evolutiva, U.O. F. Vecchio, Università di Bari, Italy; ²Azienda Ospedaliera Consorziale Policlinico - Giovanni XXIII, Bari, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Diversi studi hanno posto l'attenzione sul ruolo della risposta immune innata nei confronti degli agenti infettivi come trigger nello sviluppo della leucemia linfoblastica acuta (ALL) in età pediatrica. Obiettivo della ricerca è stato verificare se varianti genetiche che comportano una ridotta espressione della mannosio binding lectin (MBL), un peptide del sistema immune innato dotato di attività antimicrobica, possano condizionare una aumentata suscettibilità alle infezioni virali, con possibile azione promuovente la leucemogenesi.

METODI: Sono stati reclutati 40 bambini affetti da ALL [(26 M, 14 F; età media 4.9 anni (range 1-15)] e 40 bambini sani [23 M, 17 F; età media 4.5 anni (range 1-14)]. Nei due gruppi è stata verificata mediante tecnica ELISA la positività sierica per Immunoglobuline (Ig) G verso Citomegalovirus (CMV), Herpes Simplex virus (HSV) ed Epstein-Barr virus (EBV). La popolazione oggetto di studio è stata tipizzata mediante tecnica Polymerase Chain Reaction e digestione con enzimi di restrizione per tre mutazioni strutturali a livello del primo esone del gene codificante della MBL (mbl2), derivanti da sostituzioni di singole basi nucleotidiche (SNPs) a carico dei codoni 52 (da CGT a TGT), 54 (da GGC a GAC) e 57 (da GGA a GAA) e risultanti in cambiamenti di un singolo aminoacido nella proteina.

RISULTATI: La sieropositività per CMV e HSV nei pazienti con ALL era significativamente più alta rispetto a quella dei controlli (61.5% vs 27.3%, p=0.008; 50% vs 24.2%, p=0.04; rispettivamente). La sieroprevalenza di IgG verso EBV risultava pure più elevata nei pazienti rispetto ai controlli sebbene in maniera non statisticamente rilevante (61.3% vs 46.2%, p>0.05). La frequenza delle varianti alleliche per tutti gli SNPs studiati non era significativamente differente tra i bambini con ALL e i bambini non oncologici (52T 6% vs 7%; 54A 19% vs 9%; 57A 1% vs 2%; p>0.05, rispettivamente). Tuttavia i bambini leucemici portatori dell'allele G in omozigosi al sito polimorfico mbl2/54 erano sieropositivi sia per CMV che per HSV in maniera significativamente superiore rispetto ai bambini non affetti da emolinfopatia con lo stesso genotipo (65% vs 26%, p=0.01; 59% vs 26%, p=0.03; rispettivamente per CMV e HSV).

CONCLUSIONI: Il nostro studio suggerisce che varianti genetiche della proteina MBL possono contribuire a una maggiore suscettibilità verso gli herpes virus nei bambini con ALL.

P062

CORREZIONE DELL'IPOFIBRINOGENEMIA ACQUISITA CON CONCENTRATO DI FIBRINOGENO IN BAMBINI AFFETTI DA LLA IN TRATTAMENTO CON ASPARAGINASI. L'ESPERIENZA DI DUE CENTRI AIEOP

Santoro N., Luciani M.,¹ Grassi M., De Leonardis F., Vinti L.,¹ Lucarelli B.,¹ De Mattia D., Giordano P.

U.O. Pediatrica "F. Vecchio", Bari, Italy; ¹U.O. Ematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Alterazioni coagulative in senso protrombotico e/o proemorragico si verificano in bambini in chemioterapia per LLA, prevalentemente a seguito della somministrazione di asparaginasi; l'ipofibrinogenemia è di frequente riscontro e viene generalmente corretta, se severa, mediante la somministrazione di plasma fresco congelato o di crioprecipitato. L'ipofibrinogenemia determina generalmente un aumentato rischio di emorragia ma può anche comportare una maggiore predisposizione agli eventi trombotici. È riportato in letteratura l'impiego del fibrinogeno concentrato in corso di emorragia in pazienti adulti con ipofibrinogenemia. Riportiamo la nostra esperienza di supplementazione con fibrinogeno concentrato in pazienti affetti da ipofibrinogenemia in corso di chemioterapia antineoplastica per LLA.

METODI: Valutazione retrospettiva delle somministrazioni di fibrinogeno concentrato a bambini arruolati nei protocolli AIEOP LLA2000 ed AIEOP-BFM LLA2009 che hanno presentato valori di fibrinogenemia inferiori a 50 mg/dl durante chemioterapia.

RISULTATI: Abbiamo somministrato il concentrato di fibrinogeno (Haemocomplettan R) a 7 bambini (età mediana 10; min 2 max 15; M 4 F 3) che hanno presentato ipofibrinogenemia (fibrinogeno mediana 43 mg/dl; min 18, max 50) durante chemioterapia per LLA; 5/7 pazienti presentavano anche tempo di protrombina allungato. I pazienti erano in terapia con Peg-Asp (5/7), E. Coli Asp (1), Erwinase (1). Tutti i pazienti hanno presentato ipofibrinogenemia severa e ricevuto supplementazione durante la fase di induzione. Il fibrinogeno concentrato è stato somministrato al dosaggio mediano di 37.5 mg/Kg/die (min 20 max 70) per 1 giorno (4 pz) e 2 giorni (3 pz). Livelli di fibrinogenemia superiori a 70 mg/dl sono stati ottenuti in 5/7 pz ed il tempo di protrombina si è normalizzato in 3/5 pz già dopo la prima somministrazione. In 2 pz che avevano ricevuto fibrinogeno concentrato al dosaggio più basso (20 mg/Kg/die) il tempo di protrombina non si è normalizzato e non sono stati raggiunti valori di fibrinogenemia superiori a 70 mg/dl; in uno di questi pazienti è stata necessaria la somministrazione di plasma fresco congelato.

CONCLUSIONI: La supplementazione di fibrinogeno concentrato a dosi adeguate si è dimostrata utile nel normalizzare i livelli di fibrinogeno ed il tempo di protrombina e non ha comportato effetti collaterali; nessun paziente ha presentato peggioramento della coagulopatia né complicanze tromboemorragiche. È necessario confermare tali osservazioni mediante studi più ampi.

P063

ANDAMENTO DEI LIVELLI DI GATA-1 E WT-1 IN CORSO DI EMOPATIE PEDIATRICHE

Petruzzello F., Sessa R., Ambrosio R., Giovannone E.D., Parasole R., Menna G., De Simone G., Poggi V., Izzo P., Grosso M.

Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale Pausilipon, Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche Università degli Studi di Napoli Federico II, CEINGE-Biotecnologie Avanzate, Napoli, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: GATA-1 è un importante fattore trascrizionale ematopoietico; mutazioni somatiche a livello dell'esone 2 di GATA-1 sono implicate nella patogenesi della Leucemia Transitoria (LT) e della Leucemia Acuta Megacarioblastica (LAMk) nella Sindrome di Down (SD). Sebbene sia GATA-1 che la proteina del tumore di Wilms (WT-1) siano coinvolti nei complessi processi di leucemogenesi, il loro ruolo nella valutazione della remissione o della recidiva di malattia leucemica è tuttora poco chiaro. Abbiamo monitorato l'andamento dei livelli di GATA-1 e di WT-1 in 4 bambini (3 con SD) affetti da emopatia in corso di trattamento e fuori terapia per valutarne le modifiche in rapporto all'evoluzione clinica della malattia.

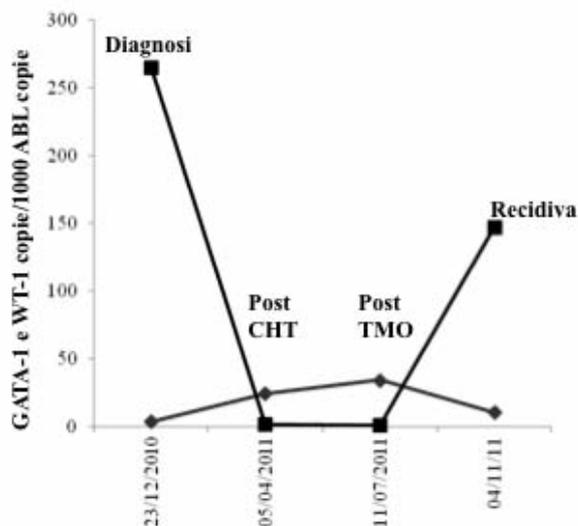
METODI: I livelli di GATA-1, di WT-1 e delle sue isoforme (+/-)KTS sono stati monitorati mediante Real Time PCR su campioni di sangue periferico in 4 bambini: 1 Leucemia Acuta Linfoblastica (LAL) in SD, 1 LAMk, 1 LAM e SD ed 1 Sindrome Mielodisplastica (SMD) e SD.

RISULTATI: Nei 2 pazienti (pz) che hanno presentato recidiva di malattia (LAL in SD e LAMk), il monitoraggio ha mostrato nel tempo una graduale riduzione di GATA-1 ed un incremento di WT-1 (Fig. 1). In particolare, nella fase di recidiva l'isoforma maggiormente espressa di WT-1 è risultata la (+)KTS. La LAM e la SMD in SD hanno mostrato, in remissione, aumento dei livelli di GATA-1 e riduzione di WT-1; alla ricomparsa dei sintomi clinici, anche se in assenza di franca recidiva, hanno mostrato riduzione di GATA-1 e aumento di WT-1. Inoltre, in questi casi, a differenza dei primi due pz (LAL in SD e LAMk), il rapporto fra le isoforme di WT-1 è risultato a favore della forma (-)KTS.

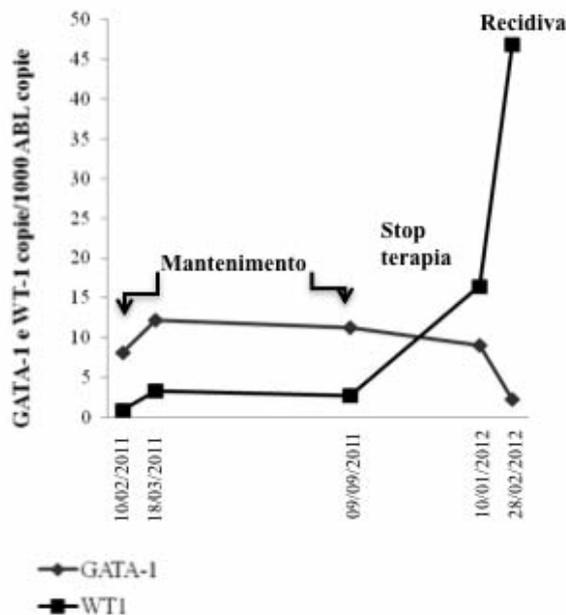
CONCLUSIONI: I risultati preliminari, anche se su un esiguo numero di pz, consentono alcune considerazioni: nei primi 2 pz il decremento del GATA-1 ha rappresentato il campanello d'allarme di successiva ricaduta; alla recidiva abbiamo osservato un incremento dell'isoforma (+)KTS di WT-1. Si può ipotizzare che la riduzione di GATA-1 sia il trigger per l'attivazione dell'isoforma +KTS di WT-1 e che rappresenti un indice predittivo precoce di recidiva. Negli altri 2 pazienti la remissione della malattia sembra mantenuta da una prevalenza dell'isoforma (-)KTS di WT-1; è possibile che l'alterazione del rapporto fra queste due isoforme possa avere un ruolo nel processo di leucemogenesi. Ulteriori studi su un numero più consistente di pz sono necessari per confermare i nostri risultati.

Andamento dei livelli di GATA-1 e WT-1 nella LAMk e nella LLA

LAMk



LLA



P064

VALUTAZIONE AD INTERIM MEDIANTE PET IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LINFOMA DI HODGKINDe Leonardi F., Koronica R., Grassi M., Merenda N.,¹ Muggeo P., Arcamone G., De Mattia D., Santoro N.*U.O. Pediatria "F. Vecchio" - A.O.U. Policlinico "Consorziale" di Bari, Italy; ¹Alliance Medical - presso U.O. Medicina Nucleare - A.O.U. Policlinico "Consorziale" di Bari, Italy*

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il linfoma di Hodgkin è una delle patologie oncologiche più curabili. Una valutazione funzionale di malattia mediante PET è ormai incorporata nei più recenti protocolli diagnostici rivelandosi complementare alla valutazione radiologica convenzionale (CIM). In pz. adulti, il valore predittivo negativo (NPV) della PET confrontato con CIM appare molto elevato sia per una valutazione precoce di risposta sia al termine del trattamento chemioterapico (CT); negli stessi time points (TP) basso sembra esser il valore predittivo positivo (PPV).

METODI: Studio prospettico in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin in terapia secondo protocollo AIEOP-LH 2004.

RISULTATI: Abbiamo verificato nella nostra casistica di 17 pz. di età compresa fra 5 e 17 anni trattati secondo il protocollo AIEOP "LH2004", di cui 3 in gruppo terapeutico (TG) 1, 1 in TG 2 e 13 in TG 3, la riproducibilità di tali dati dopo 2 cicli (TP-1) ed al termine della CT di prima linea (TP-2). Sono stati valutati al TP-1 12 pz in TG 3: 8 pz presentavano una PET negativa di cui 6 con CIM discordante. La PET risultava positiva in 4 pz tutti con CIM concordante; tutti i 4 pz. hanno necessitato di intensificazione terapeutica. Degli 8 pz. con PET negativa 6 sono in RCC dopo CT di prima linea mentre i restanti 2 pz. (entrambi con CIM discordante) hanno presentato recidiva precoce di malattia. Sono stati valutati al TP-2 17 pz: 11 pz. presentavano una PET negativa dei quali 6 con CIM discordante. La PET risultava positiva in 6 pz, 4 con CIM concordante e 2 discordante. Tutti i pz. con PET negativa al TP-2 (11/17) sono in RCC; tutti i pz. con PET positiva hanno necessitato di intensificazione di terapia.

CONCLUSIONI: Benché la casistica sia limitata, i nostri dati mostrano che alla valutazione precoce di malattia (TP-1) la PET mostra un elevato PPV (100%) ma un NPV del 75% (2/8 pz con PET negativa sono poi recidivati). Al TP-2 invece la PET mostra sia un NPV che un PPV del 100% indipendentemente dall'esito della valutazione mediante CIM. In particolare, tutti i pz con sospetto residuo di malattia alla valutazione mediante CIM ma PET negativi (6/17 pz) sono rimasti in RCC, mentre i pz con valutazione mediante CIM suggestiva di RC ma PET positiva (2/17) sono poi recidivati. In conclusione, se alla valutazione precoce di malattia la PET mostra un NPV sub-ottimale (2 recidive precoci in 8 pz. con PET negativa), essa sembra invece uno strumento di valutazione particolarmente efficace al termine del trattamento chemioterapico suggerendo nei pz apparentemente in RC alla valutazione mediante CIM ma con PET positiva, la necessità di un più stretto follow-up.

P065

VGPR DOPO SOSPENSIONE DELL'IMMUNOSOPPRESSIONE IN PAZIENTE ALLO-TRAPIANTATO PER LINFOMA DI HODGKIN (LH): L'EFFETTO GRAFT-VERSUS-LYMPHOMA (GVL)Todesco A., Messina C., Toffolutti T.,¹ Zucchetta P.,² D'Amore E.S., Basso G.*Clinica di Oncoematologia Pediatrica; ¹Istituto di Radiologia; ²Medicina Nucleare I, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Italy*

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'effetto GVL nei pazienti LH dopo trapianto di midollo con condizionamento ad intensità ridotta (RIC allo-TMO), è tuttora dibattuto. Inoltre, pochissimi sono i dati riguardanti l'età pediatrica. La gravità della prognosi nei pazienti resistenti o refrattari ha indotto i GDL AIEOP LH e TMO a disegnare un protocollo di cura che prevede l'utilizzo di RIC allo-TMO allo scopo di sfruttare/dimostrare un effetto GVL con minor tossicità condizionamento correlata.

METODI: Maschio di 15 anni con esordio all'età di 14 anni di LH-SN IV stadio a localizzazione sovraclaveare, ilo-mediastinica bulky e polmonare, trattato secondo protocollo AIEOP LH 2004. Dopo i primi 4 COPP/ABV, RP>;75% con positività delle sedi nodali alla PET-CT che permaneva anche dopo 2 IEP ed ulteriori 2 COPP/ABV. Immediatamente prima della prevista radioterapia, si riscontrava progressione di malattia nelle sedi d'esordio. L'istologia della recidiva confermava la malattia di base, negativa la ricerca di EBV. Somministrati i cicli DHAP/OPPA/DHAP, come da protocollo recidive LH AIEOP, si otteneva ottima risposta alla TAC (RP 90%) e riduzione dell'ipermetabolismo alla PET-CT. Si procedeva ad allo-TMO da fratello: condizionamento Fludarabina-Melphalan, attecchimento giorno +28, profilassi GVHD con CSA-MTX; terapia immunosoppressiva (IS) con CSA, sostituita al terzo mese da Micofenolato per nefrotossicità e proseguita per GVHD cutanea ed ematologica. La PET-CT a 2 mesi dal TMO era negativa. Seguiva radioterapia sulle sedi di recidiva. Il chimerismo risultava 100% donatore a tutti i controlli. A 9 mesi dal TMO si diagnosticava recidiva mediastinica e polmonare. Veniva immediatamente sospesa la IS.

RISULTATI: La TAC eseguita dopo 1 mese mostrava riduzione del 90% della massa mediastinica e netta riduzione del numero e dimensioni delle lesioni polmonari. Per la successiva ripresa di malattia venivano infusi DLI del fratello e iniziata terapia con SGN-35.

CONCLUSIONI: Il raggiungimento della prima RC dopo allo-TMO è suggestivo di un effetto immunoterapico del sistema immunitario del donatore. Ancor più interessante è tuttavia la notevole riduzione di malattia ottenuta con la sola sospensione dell'immunosoppressione in assenza di qualsiasi trattamento antineoplastico. Essa rappresenta infatti una rara ed inequivocabile dimostrazione in vivo di attività GVL nel LH, in particolare in un paziente pediatrico.

EMATOLOGIA

CP04

ERITROCITOSI CONGENITA CAUSATA DA ALTERAZIONI DEL SISTEMA SENSORE DELL'OSSIGENO

Lo Mastro M.,¹ Scianguetta S.,¹ Della Rocca F.,¹ Schiavone I.R.,¹ Roberti D.,¹ Pugliese U.,¹ Ladogana S.,² Tucci F.,³ Balduzzi A.,⁴ Zaccaron A.,⁵ Fasoli S.,⁶ Pession A.,⁷ Nobili B.,¹ Perrotta S.¹ e GdL "Patologia del Globulo Rosso"

¹Dipartimento di Pediatria, SUN, Napoli, e Oncoematologia Pediatrica; ²S. Giovanni Rotondo; ³Firenze; ⁴Monza; ⁵Verona; ⁶Mantova; ⁷Bologna, Italy

La policitemia di Chuvash (PC) è un malattia autosomica recessiva causata da una mutazione del gene von Hippel Lindau (VHL) (Arg200Trp). La proteina VHL partecipa al sistema sensore dell'ossigeno, infatti essa si lega alla forma idrossilata del fattore 1 alfa inducibile dall'ipossia (HIF1-alfa), determinandone la sua degradazione da parte del proteosoma. La presenza di una proteina VHL alterata non consente all'HIF1alfa, di essere normalmente degradato con conseguente iperpressione dei suoi geni target: eritropoietina (Epo), VEGF, etc. Questa forma di eritrocitosi congenita (EC) è una condizione non benigna ed è caratterizzata da precoce mortalità. Fino ad oggi sono stati identificati due clusters di PC (Chuvash ed Ischia), inoltre altre mutazioni del gene VHL sono state associate ad EC. Altri due geni coinvolti nel sistema sensore dell'ossigeno (PHD2 e HIF2alfa) sono stati trovati mutati in pazienti affetti da EC. Allo scopo di identificare le basi molecolari e le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da eritrocitosi congenita, abbiamo esaminato 73 pazienti, appartenenti a 42 famiglie, con una EC nell'ambito di uno studio condotto nel Gruppo di lavoro AIEOP "Patologia del globulo Rosso"

Abbiamo identificato nel gene VHL: 1) 7 pazienti omozigoti per la mutazione Arg200Trp ed uno per G144R; 2) quattro pazienti policitemici, doppi eterozigoti per la classica mutazione Arg200Trp e per tre nuove mutazioni Leu89Phe, Pro146Arg e Asp126Asn; 3) per la prima volta una famiglia con eritrocitosi dominante (tre pazienti) con la mutazione Arg79Pro; 4) una paziente con una nuova mutazione Met54Leu localizzata nell'ATG di inizio dell'isoforma corta di VHL; 5) un paziente omozigote per una mutazione C>T nell'esone 1 che crea un nuovo sito di splicing. Tutti i pazienti che presentano una mutazione differente da quella classica in posizione 200 presentano un quadro clinico più grave e valori di Epo elevati. Sono state identificate due mutazioni nel gene HIF2alfa di cui una mai descritta (Gly537Arg, M535G). L'analisi dell'attività di HIF1 alfa e l'espressione dei suoi geni target e dei loro prodotti proteici, è stata effettuata sulle linee linfoblastoidi e sui precursori eritroidi di tali pazienti, consentendo di evidenziare un diretto rapporto con il fenotipo clinico di tali pazienti.

I risultati ottenuti forniscono nuove indicazioni sulla regolazione dell'eritropoiesi e sulla fisiologia dell'omeostasi dell'ossigeno.

C004

STUDIO PROSPETTICO DI 84 PAZIENTI CON SINDROME DI WISKOTT ALDRICH (WAS) E PIASTRINOPENIA X-RECESSIVA (XLT): RISULTATI DELL'APPLICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI AIEOP PER WAS/XLT E NUOVE PROPOSTE

Soresina A., Notarangelo L.D., Baiocchi M., Ventura A., Locatelli F., Dufour C., Galanello R., Zaneco L., Biondi A., De Mattia D., Aiuti A., Azzari C., Cornelli P.E., Rossi P., Martino S., Specchia F., Pignata C., Izzi G., Mazza C., Moratto D., Giliani S., Rondelli R., Pession A., Ugazio A.G., Plebani A., Pietrogrande M.C., Porta F., Notarangelo L.D.

Per il Gruppo di Lavoro Immunodeficienze AIEOP

A Marzo 2004 è iniziato l'arruolamento dei pazienti (pz) con WAS e XLT nelle Raccomandazioni WAS-XLT AIEOP attraverso la centralizzazione dei dati nella Banca Dati specifica web-based. A Dicembre 2011, risultano arruolati 84 pz, per i quali è stata eseguita l'analisi di

mutazione del gene WASP e l'espressione della proteina WASP. Riguardo la Stato di provenienza il 16% dei pz proviene dall'Estero, soprattutto dai Paesi dell'Est. I criteri di inclusione previsti sono: soggetti maschi con numero piastrine inferiore a 100.000/mm³ e volume piastrinico inferiore a 6 fL. La mediana del numero di piastrine è risultata essere 28.500/mm³ e la mediana del volume piastrinico è 5,2 fL. Tuttavia, considerando il solo volume piastrinico, abbiamo 13 pz, diagnosticati tra il 2009 ed il 2011, con vol. piastrinico superiore a 6 fl. Riteniamo che a questo punto sia necessario proporre come criterio di inclusione un volume piastrinico inferiore a 7,5 fl. Tale proposta è supportata dalla disponibilità di un test diagnostico rapido, molto sensibile e "poco costoso" come l'espressione della proteina. Sulla base del tipo di mutazione, dell'espressione della proteina WASP e del fenotipo clinico abbiamo distinto 59 pz WAS e 25 XLT. L'espressione della proteina è risultata assente o molto ridotta in tutti i pz WAS, mentre molto ridotta o solo ridotta nei pz XLT. Gli esami immunologici hanno mostrato valori di linfociti B e T periferici alla diagnosi sovrapponibili nei pz WAS e XLT. Al follow-up tutti i pz mostrano progressiva linfocitopenia correlata con l'età, indipendentemente dal grado di espressione della proteina WASp. Riguardo ai livelli di immunoglobuline sieriche non abbiamo osservato differenze significative tra i pz WAS ed XLT sia alla diagnosi che al follow-up; tutti presentano bassi livelli di IgM. Le IgE risultano, come noto, elevate e lo sono in entrambi i gruppi. A Dicembre 2011 la sopravvivenza a 25 anni dalla diagnosi è del 93% per gli XLT e del 77% per gli WAS. Ad oggi il Trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) costituisce l'unica strategia "curativa": la sopravvivenza post-trapianto è dell'88% per il MUD, del 83% per il MFD, del 62% per il PMUD e del 60% per il PMFD. Sono però in corso diversi trials di terapia genica, i cui risultati sono attualmente preliminari. Lo studio prospettico di una delle casistiche nazionali più ampie ha permesso di migliorare le strategie di diagnosi e di valutare l'efficacia delle strategie terapeutiche disponibili.

C012

IMMUNOFENOTIPO NELLE MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE AUTOIMMUNI: CARATTERISTICHE DISTINTIVE E SOVRAPPOSIZIONI CON L'IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE

Montin D.,¹ Mondino A.,² Licciardi F.,¹ Ricotti E.,³ Ferro F.,³ Gallo E.,¹ Ferrando A.,¹ Garbarini L.,² Martino S.,¹ Pagliano S.,² Ramenghi U.²

¹Divisione di Immunologia, Reumatologia e Malattie infettive; ²Divisione di Ematologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Torino, Italy; ³Laboratorio Ospedale Infantile "Regina Margherita", Torino, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La Sindrome Autoimmune Linfoproliferativa (ALPS) e la Malattia Autoimmune linfoproliferativa di Dianzani (DALD) sono patologie caratterizzate da linfoproliferazione cronica non neoplastica e non infettiva e da manifestazioni autoimmuni. Abbiamo osservato che alcuni pazienti ALPS e DALD sviluppano ipogammaglobulinemia presentando un quadro clinico sovrapponibile ai pazienti con immunodeficienza comune variabile (CVID), patologia caratterizzata da difetto della produzione anticorpale. Questo studio confronta pazienti ALPS/DALD e pazienti CVID attraverso l'analisi dell'immunofenotipo linfocitario.

METODI: Sono stati confrontati 23 pazienti CVID di età mediana di 30 anni (range 4-43) con 28 ALPS (1 ALPS-Fas, 14 ALPS-U, 13 DALD) di età mediana di 18 anni (range 3-32) e un gruppo di controllo di 21 soggetti sani di età paragonabile. Sono stati sequenziati i geni Fas, FasL e caspasi 10 in tutti i pazienti. Undici su 28 pazienti ALPS/DALD presentavano ipogammaglobulinemia (Ig-low), dei 23 pazienti CVID, 10 presentavano linfoproliferazione, 8 resistenza al test di apoptosi. Le differenze tra i gruppi sono state valutate con il test di Mann-Whitney. I dati sono stati analizzati con PRISM software.

RISULTATI: Lo studio mostra una alterazioni nei sottotipi B linfocitari dei pazienti ALPS, ma non nei DALD, con riduzione dei linfociti della zona marginale e delle B switched memory e aumento delle cellule B di transizione. I pazienti ALPS/DALD Ig-low presentano maggior aumento dei CD21low e diminuzione dei T helper naïve mostrando un quadro clinico ed immunologico sovrapponibile a quello dei pazienti CVID.

La principale differenza tra ALPS/DALD Ig-low e pazienti CVID risulta nei livelli di cellule T regolatorie significativamente ridotti nei

primi indipendentemente da altri aspetti clinici e fenotipici. Livelli ridotti di T-reg sono presenti anche in pazienti CVID con linfoproliferazione.

CONCLUSIONI: I dati mostrano una differenza immunofenotipica tra pazienti ALPS e DALD, che supporta la possibilità che la patogenesi sia parzialmente differente e una sovrapposizione clinica ed immunologica tra gruppi di pazienti CVID e ALPS/DALD. Trattandosi di patologie poligeniche è possibile che fattori genetici coinvolti nella CVID contribuiscano anche al fenotipo ALPS/DALD.

C013

MANIFESTAZIONI CLINICHE IN UN'AMPIA COORTE DI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA TELEANGIECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA

Giordano P.,¹ Lenato G.M.,² Suppressa P.,² Piccarreta P.,¹ Sangerardi M.,¹ Lastella P.,² Dicuonzo F.,³ Scardapane A.,⁴ Fiorella M.L.,⁴ Sabbà C.²

¹UO di Pediatria, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università di Bari "A. Moro", Bari, Italy; ²Centro Sovraziendale per l'Assistenza e la Ricerca delle Malattie Rare, UO di Geriatria e Gerontologia, Policlinico, Università di Bari "A. Moro", Bari, Italy; ³UO di Neuroradiologia, Policlinico di Bari, Italy; ⁴UO di Radiologia, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università di Bari "A. Moro", Bari, Italy; ⁵UO di Otorinolaringoiatria, Policlinico di Bari, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La Teleangiectasia Emorragica Ereditaria (HHT) è una patologia ereditata come carattere autosomico dominante. La patologia è causata da mutazioni nei geni ENG (HHT1) ed ACVRL1 (HHT2) e si manifesta con angiodisplasie numerose e diffuse in diversi organi. La patologia ha una considerevole rilevanza clinica, dovuta a improvvise complicanze vascolari secondarie alle malformazioni artero-venose (AVM) viscerali; tali complicanze possono verificarsi anche in età pediatrica. Tuttavia, il rischio può essere fortemente ridotto mediante uno screening precoce. Allo stato attuale, vi sono ancora dati limitati riguardo le caratteristiche dei pazienti HHT pediatrici, in termini di prevalenza di AVM, sintomi, esordio e morbilità. Obiettivo del presente studio consiste nel valutare le caratteristiche cliniche di un'ampia coorte di pazienti HHT in età pediatrica.

METODI: I bambini sono stati arruolati nello studio mediante test genetico di mutazione precedentemente identificata nella famiglia di origine. Il test genetico ha escluso la mutazione in 35 bambini, mentre 48 erano portatori di mutazione. Un totale di 38 bambini ha accettato lo screening strumentale. Lo screening per AVM cerebrali è stato effettuato con Angio-RM, lo screening di AVM polmonari mediante TC, il coinvolgimento epatico è stato indagato mediante Eco-Color-Doppler, le telangiectasie nasali e cutanee sono state visualizzate mediante fibrorinoscopia e capillaroscopia.

RISULTATI: Lo screening strumentale è stato effettuato su 38 bambini (età media: 9,65; range 1-18 anni) di cui 20/38 pazienti HHT1 e 18/38 pazienti HHT2. Screening cerebrale: è stata riscontrata presenza di grossa AVM in 3/38 pazienti, tutti HHT1 (con storia di emorragia in un caso), mentre in due pazienti l'Angio-RMN ha evidenziato una dubbia micro-AVM. Screening polmonare: AVM sono state individuate in 21/38 pazienti (di cui 14/21 erano HHT1), con indicazione al trattamento in 6 pazienti. Due pazienti avevano storia di lesioni cerebrali secondarie ad AVM polmonari. Screening epatico: in 18/38 pazienti (di cui 13/18 erano HHT2) sono state riscontrate AVM, in nessun caso associate a significativo rischio clinico. Teleangiectasie nasali erano presenti in 26/38 casi, dei quali solo 3 bambini non soffrivano di epistassi; la capillaroscopia ha visualizzato teleangiectasie cutanee in 15/38 casi.

CONCLUSIONI: I bambini con HHT hanno alta prevalenza di AVM, che richiede opportuno protocollo di screening strumentale.

P066

CLONI EPN E APLASIA MIDOLLARE ACQUISITA: STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO AIEOP SU PAZIENTI TRATTATI CON IMMUNOSOPPRESSIONE

Timeus F.,¹ Crescenzo N.,² Doria A.,² Foglia L.,² Pagliano S.,² Lorenzati A.,² Quarello P.,¹ Decimi V.,⁶ Svahn J.,⁷ Locatelli F.,³ Ruggiero A.,⁴ Misuraca A.,⁵ Longoni D.V.,⁶ Dufour C.,⁷ Ramenghi U.,² Saracco P.²

¹Oncoematologia Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy; ²Dipartimento di Pediatria I Università di Torino, Italy; ³Dipartimento Oncoematologia Pediatrica Ospedale Bambin Gesù, Roma, Italy; ⁴Oncologia Pediatrica Policlinico Gemelli, Roma, Italy; ⁵Dipartimento Oncoematologia Pediatrica Ospedale Pausilipon, Napoli, Italy; ⁶Clinica Pediatrica-Fondazione MBBM Ospedale San Gerardo, Monza, Italy; ⁷Dipartimento Oncoematologia Pediatrica Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Studi condotti su pazienti affetti da aplasia midollare acquisita (AA), principalmente adulti, hanno evidenziato la frequente presenza di cloni dell'emoglobinuria parossistica notturna (EPN), di solito modesti e non associati ad emolisi. Alcuni autori hanno osservato una correlazione positiva tra la presenza di cloni EPN alla diagnosi di AA e una risposta favorevole al trattamento immunosoppressivo. I dati relativi a pazienti pediatrici sono tuttora scarsi. Scopo del presente lavoro è stato la monitoraggio di cloni EPN in pazienti pediatrici con AA trattati con immunosoppressione secondo i protocolli EBMT.

MATERIALI E METODI: Sono stati studiati 84 pazienti affetti da AA (età alla diagnosi 1-20 anni, mediana 10,7 anni), di cui 37 seguiti dalla diagnosi, 23 durante trattamento immunosoppressivo, 20 off-therapy e 4 casi selezionati in follow-up dopo trapianto di midollo allogenico. I primi pazienti sono stati arruolati dal Centro di Torino nel 1998, mentre per gli altri Centri AIEOP nel 2009. I granulociti circolanti EPN+ sono stati identificati mediante analisi citofluorimetrica in doppia fluorescenza per CD11b/CD59. È stato definito un cut-off di normalità pari allo 0,15% (Timeus et al, Br J Haematol 2010). I casi EPN+ sono stati confermati in tripla fluorescenza con CD45/33/66b oppure con CD45/33/15/24/14/FLAER.

RISULTATI: Abbiamo osservato la presenza di un clone EPN+ nel 30% di pazienti seguiti fin dalla diagnosi (range 0,17-2,7), nel 48% dei pazienti in trattamento immunosoppressivo (range 0,16-12,6) e nel 35% dei pazienti off therapy (range 0,16-4,0). La presenza di un clone EPN+ alla diagnosi non è risultata predittiva della risposta all'immunosoppressione. In 10 pazienti EPN- alla diagnosi è stata osservata la comparsa successiva di un clone EPN+ (range 0,16-1,71). Nella maggioranza dei pazienti EPN+ la positività è stata sporadica o intermittente. In 4 pazienti la comparsa di un clone EPN è stata associata ad una recidiva. In 2 pazienti la presenza di un clone EPN+ si associava a modesti segni di emolisi.

CONCLUSIONI: La comparsa o ricorrenza di cloni EPN nei pazienti studiati appare correlata a complesse interazioni fra cellule staminali, danno immunomediato e immunosoppressione. Lo studio è in corso e una casistica più ampia sarà maggiormente informativa. Riteniamo che la periodica valutazione dei cloni EPN debba entrare a far parte del protocollo di sorveglianza dei pazienti con AA trattati con immunosoppressione.

P067

COMPLICANZE TROMBOEMBOLICHE IN BAMBINI ONCOLOGICI: DATI DAL REGISTRO ITALIANO TROMBOSI INFANTILE (RITI)

Giordano P.,¹ Putti M.C.,² Gentilomo C.,^{3,4} Grassi M.,¹ Cavaliere E.,⁴ Saracco P.,⁵ Molinari A.C.,⁶ Luciani M.,⁷ Santoro N.,¹ Buccella V.,² Falanga A.,⁸ Sperli D.,⁹ Simioni P.¹⁰ e il Gruppo Italiano per il Registro Trombosi Infantile (GIRTI)

¹Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari, Italy; ²Clinica di Emato-Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova/Az. Ospedaliera, Padova, Italy; ³Dipartimento di Pediatria, Ospedale dell'Angelo, Mestre-Venezia, Italy; ⁴Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova/Az. Ospedali, Padova, Italy; ⁵Oncoematologia Pediatrica, ASO Regina Margherita S. Anna, Università di Torino, Italy; ⁶UOS Emostasi e Trombosi, Dipartimento Ematologia-Oncologia, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italy; ⁷U.O. Oncoematologia - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy; ⁸USC Immunematologia e Medicina Trasfusionale&Centro Emostasi e Trombosi, Dipartimento Ematologia-Oncologia, Ospedali Riuniti di Bergamo, Italy; ⁹UOC di Pediatria, Cosenza, Italy; ¹⁰Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova/Az. Ospedaliera, Padova, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Le trombosi in età pediatrica rappresentano una problematica emergente e spesso complicano il decorso di malattie croniche, soprattutto cardiache e neoplastiche.

METODI: Il Registro Italiano Trombosi Infantile (RITI) (www.trombosinfantili.it); realizzato e coordinato dal GIRTI, supportato dall'Associazione per la Lotta alla Trombosi - ALT) è il primo registro italiano di eventi trombotici (ET) e arruola prospettivamente casi di ET cerebrali e sistemici neonatali (0- 28 gg) e pediatrici (29 gg-18 aa). Riportiamo i casi di ET in bambini oncologici diagnosticati dal Gennaio 2007 ed inseriti nel RITI da Maggio 2010 a Dicembre 2011.

RISULTATI: 52/352 (15%) ET riportati nel RITI, hanno interessato bambini oncologici (31 M, 60%). La trombosi dei seni venosi cerebrali (TSVC) è risultata la più frequente tipologia di ET (63%, 33/52), seguita da trombosi venosa profonda (27%, 14/52), embolia polmonare (4%, 2/52), trombosi intracardiaca (4%, 2/52) e stroke ischemico arterioso (1/52, 2%). L'età mediana all'esordio di ET è di 10.5 aa (2-18 aa), con un picco di incidenza nella fascia 11-15 aa (38%) e un secondo picco nella fascia 2-5 aa (29%). Di 37/52 casi per i quali era nota la malattia oncologica, le neoplasie ematologiche sono risultate quelle maggiormente associate a ET (86%, 32/37), in particolare LLA (78%, 25/32), seguita da LH (10%), LAM (6%) e LNH (6%); i restanti casi (14%) sono associati a tumori solidi (tumori cerebrali 60%). 17/ 52 (33%) ET sono risultati CVC correlati. Oltre alla presenza di neoplasia, i principali fattori di rischio associati con ET sono risultati i farmaci protrombotici (79%, 31/39), in particolare L-asparaginasi (61%, 19/31) e steroidi (64%, 20/31) soprattutto se combinati (70%, 16/23), ma anche la chemioterapia (39%, 12/31); almeno un difetto genetico protrombotico è stato riscontrato nel 29% dei casi (8/28 casi indagati). I casi informativi riguardo la terapia anticoagulante praticata sono stati 37: LMWH (92%, 34/37), UFH (38%, 14/37); terapia fibrinolitica (13%, 5/37). 1 bambino è deceduto per ipertensione endocranica successiva a TSVC mentre 1 paziente ha presentato recidiva di ET; sequele sistemiche post-trombotiche sono state riportate nel 25% (8/32) dei sopravvissuti, deficit neurologici nel 6%.

CONCLUSIONI: Le complicanze tromboemboliche nei bambini oncologici rappresentano il 15% degli ET in età pediatrica, e sono associate a rischio di mortalità e morbilità significativo. Il RITI rappresenterà un importante strumento per lo studio degli ET in età pediatrica.

P068

RUOLO DEI POLIMORFISMI DEL GENE DELLA INTERLEUCHINA-10 NEL DECORSO CLINICO DELLA PORPORA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA INFANTILE

Tesse R., Del Vecchio G.C., Lassandro G., De Mattia D., Giordano P.
Dipartimento di Biomedicina della Età Evolutiva, U.O. F. Vecchio, Università di Bari, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Recenti studi hanno evidenziato il ruolo di fattori immunologici e genetici nella patogenesi della porpora trombocitopenica idiopatica (PTI). In base al decorso clinico è possibile distinguere due forme di PTI: una acuta che si risolve spontaneamente in tempi brevi e una cronica di durata superiore a 12 mesi. L'Interleuchina-10 (IL-10) è una citochina regolatoria il cui principale ruolo in vivo è quello di limitare la risposta infiammatoria. Obiettivo del presente studio è stato verificare l'esistenza di una correlazione tra polimorfismi genetici responsabili di una variabile produzione di IL-10 e il decorso clinico della PTI infantile.

METODI: È stata eseguita la tipizzazione genomica per tre polimorfismi del gene della IL-10, in posizione -1082 (A/G), -819 (C/T) e -592 (C/A) bp dal sito di inizio della trascrizione, in 41 bambini con PTI ad evoluzione acuta, 44 pazienti con PTI cronica e 60 controlli sani, mediante tecnica PCR e digestione con enzimi di restrizione. I livelli sierici di IL-10 sono stati determinati mediante tecnica ELISA.

RISULTATI: Dalla combinazione allelica dei tre polimorfismi studiati originavano 3 aplotipi nella nostra popolazione: ATA, ACC e GCC. La concentrazione sierica di IL-10 era significativamente più alta nei pazienti con un decorso clinico acuto di PTI, portatori dell'aplotipo GCC nel 92% dei casi, rispetto ai soggetti con forma cronica di PTI, che presentavano aplotipi del gene della IL-10 di tipo non-GCC, e rispetto ai controlli [17 pg/mL (1.7-18) vs 3.5 pg/mL (0.6-11) vs 3 pg/mL (1-7), p<0.01].

CONCLUSIONI: Dal nostro studio emerge che i pazienti portatori dell'aplotipo GCC dell'IL-10 esprimono una più alta concentrazione sierica della citochina e presentano una evoluzione acuta della PTI. Pertanto livelli geneticamente determinati di IL-10 possono rappresentare un marker predittivo del decorso clinico di questa malattia in età pediatrica.

P069

LINFOISTIOTICOSI EMOFAGOCITICA: FAMILIARE O SECONDARIA? PARAMETRI CLINICI DI ESORDIO A CONFRONTO

Sieni E., Cetica V., Ciambotti B., Coniglio M.L., De Benedetti F.,¹ De Fusco C.,² Micalizzi C.,³ Fagioli F.,⁴ Putti C.,⁵ Santoro N.,⁶ Aricò M.
Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, AOU A. Meyer, Firenze, Italy; ¹UO Reumatologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy; ²Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pausillipon, Napoli, Italy; ³Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy; ⁴Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy; ⁵Clinica di Oncoematologia Pediatrica, AOU di Padova, Italy; ⁶U.O. Ematologia I, A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello, Palermo, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La Linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) è una sindrome iperinfiammatoria con incontrollata ma inefficace risposta immunitaria. Mutazioni genetiche eterogenee risultanti in un difetto di citotossicità sono responsabili della forma familiare della malattia (FHL). Occasionalmente uno stato transitorio di insufficienza funzionale scaturisce da una situazione contingente, senza un difetto costituzionale dimostrabile, causando la HLH "secondaria". Il progresso delle conoscenze e delle tecniche di sequenziamento genetico permette oggi di classificare fino all'80% dei casi di FHL. La definizione di HLH secondaria e la diagnosi differenziale con la FHL senza marcatore genetico non è sempre facile e può comportare rilevanti implicazioni terapeutiche tra cui l'indicazione al TCSE, unica terapia risolutiva nella FHL. Scopo dello studio è quello di confrontare i principali parametri clinici di HLH nei pazienti affetti da forma familiare e secondaria.

METODI: tra i pazienti riferiti al Registro Italiano della HLH sono stati selezionati due gruppi con diagnosi retrospettiva rispettivamente di FHL e HLH secondaria. Sono stati esclusi i pazienti che non rispettavano i criteri diagnostici di HLH stabiliti dalla Histiocyte Society e quelli

considerati affetti da FHL senza marcatore genetico. Le differenze tra le proporzioni di febbre, splenomegalia, piastrinopenia e iperferritinemia nei due gruppi sono state calcolate con il test chi-quadrato, tra i valori medi di ferritinemia con il test Mann-Whitney. è stata considerata significativa una $P < 0.05$.

RISULTATI: dei 694 pazienti riferiti al Registro, 186 risultano affetti da FHL (71 FHL2, 77 FHL3, 2 FHL4, 12 FHL5, 9 S. di Griscelli, 2 S. di Chédiak-Higashi, 13 XLP) e 289 da HLH secondaria a malattie reumatologiche (n=37), infezioni virali (n=15), leishmaniosi (n=12), neoplasie (n=4), intolleranza alle proteine con lisinuria (n=4), istiocitosi a cellule di Langerhans (n=2), cause non note (n=215). Le frequenze dei parametri analizzati nei due gruppi sono riportate in tabella. Valori medi di ferritina sono significativamente più elevati nel gruppo delle secondarie (8.597 mg/L) vs familiari (6.975mg/L) [P=0.0476].

CONCLUSIONI: La combinazione febbre, splenomegalia, piastrinopenia e iperferritinemia identifica >50% dei casi di HLH. Piastrinopenia e splenomegalia sono più frequenti nelle FHL; è interessante che valori molto elevati di ferritina siano associati alle forme secondarie.

Parametro clinico	FHL n (%)	HLH secondaria n (%)	P
Febbre	135/186 (72%)	187/289 (64%)	P=0.091
Splenomegalia	135/186 (72%)	165/289 (57%)	P=0.000
Piastrinopenia	127/151 (84%)	134/204 (65%)	P=0.000
Ferritinemia	65/82 (79%)	81/92 (88%)	P=0.172
Quartili ferritina (mg/L)	519; 1.639; 7.270; 74.860	1.000; 2.601; 10.213; 140.000	
Febbre+Splenomegalia+Piastrinopenia+Iperferritinemia	50/79 (63%)	44/83 (52%)	P=0.244

P070

ALPS E MALATTIE ALPS-CORRELATE: L'ASPETTO EMATOLOGICO DEL PROBLEMA. ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

Fioredda F.,¹ Lucarelli A.,² Micalizzi C.,¹ Svahn J.,¹ Miano M.,¹ Banov L.,¹ Calvillo M.,¹ Ramenghi U.,³ Pagliano S.,³ Dianzani U.,⁴ Boggio E.,⁴ Caso M.,¹ Dufour C.¹

¹Unità di Ematologia-Ospedale Giannina Gaslini, Genova, Italy; ²Dipartimento di onco-ematologia Pediatric dell'Ospedale Vito Fazzi Hospital, Lecce, Italy; ³Unità di ematologia, Ospedale Regina Margherita Hospital, Torino, Italy; ⁴Dipartimento di Scienze mediche Università del Piemonte Orientale, Novara, Italy

INTRODUZIONE: La sindrome autoimmune linfoproliferativa (ALPS) e malattie correlate sono caratterizzate da linfoproliferazione e citopenia autoimmune (anemia emolitica e/o piastrinopenia e/o neutropenia).

OBIETTIVI: Descrivere una coorte di pazienti visti presso il nostro centro dal 1981 al 2011 per citopenia ricorrente/refrattaria e linfoproliferazione con diagnosi di ALPS o malattia ALPS correlata.

METODI: I dati anagrafici, clinici, biochimici e strumentali sono stati raccolti dalle cartelle cliniche. Doppi negativi (DN) sono stati definiti per valori >1,5% dei linfociti totali. Markers di immunità sono stati considerati: Coombs diretto ed indiretto, ANA, acanti neutrofilo e piastrine.

RISULTATI: Sono risultati eligibili per l'analisi 38 pazienti, 20 maschi e 18 femmine di età mediana 6,9 anni (range 0,1-15 anni). La diagnosi di APLS era soddisfatta in 9/38 pazienti (24%) mentre i rimanenti 29 pazienti (76%) erano malattie ALPS correlate. Sintomi preminenti erano: piastrinopenia refrattaria in 15/38 pazienti (40%), anemia emolitica acuta refrattaria in 10/38 (26%), linfoproliferazione in 9/38 (24%) e neutropenia in 4/38 (10%). In due terzi della coorte era positivo un marker di autoimmunità (maggiormente test di Coombs diretto anche senza anemia). In 27/38 pazienti (71%) è stato necessario intraprendere un trattamento. La terapia di prima linea è sempre stata lo steroide cui il 37% (11/27) ha risposto in maniera ottima. Un paziente è deceduto per un processo emolitico non-controllato, mentre in un paziente lo steroide è ancora in corso. In 15 soggetti sono stati necessari trattamenti di 2a, 3a e 4a linea nel 50%, 33% e 17% dei casi. Strategie di "seconda linea" sono state: steroide+ciclosporina (4 risposte transi-

torie), micofenolato mofetile in 9 pazienti (4 risposte transitorie e 5 complete) e sirolimus in 5 pazienti (4 risposte complete e uno in corso).

CONCLUSIONI: La diagnosi di ALPS e malattie ALPS correlate è da prendere in considerazione in pazienti affetti da citopenia refrattaria con linfoproliferazione e markers di autoimmunità. L'aumento dei linfociti doppi negativi, criterio primario per diagnosi di ALPS, è risultato significativo in un quarto della popolazione in studio. La terapia è stata indispensabile in più dei 2/3 del gruppo e più della metà dei pazienti hanno richiesto almeno una "seconda linea" di terapia. Il micofenolato mofetile ed il sirolimus sono state terapie efficaci e alternative al cortisone.

P071

SINDROME DI GRISCELLI TIPO 2 (GS2) NON SEMPRE È ASSOCIATA AD ALBINISMO

Coniglio M.L.,¹ Cetica V.,¹ Ciambotti B.,¹ Da Ros M.,¹ Fagioli F.,² Pierani P.,³ Pende D.,⁴ Sieni E.,¹ Aricò M.¹

¹Oncoematologia Pediatrica, A.O.U. Meyer, Firenze, Italy; ²Oncoematologia Pediatrica, OIRM Torino, Italy; ³Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Salesi, Ancona, Italy; ⁴Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La linfoistocitosi emofagocitica (HLH) è una sindrome clinica caratterizzata da citopenia, febbre, splenomegalia ed elevati livelli di ferritina. I criteri diagnostici aiutano a selezionare questi pazienti, alcuni dei quali hanno un difetto funzionale a carico della citotossicità linfocitaria. Questo difetto è riconducibile a mutazioni in diversi geni: PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2. Inoltre pazienti con mutazioni di SH2D1A o BIRC4 possono sviluppare una XLP con manifestazioni indistinguibili; infine, soggetti con mutazioni di RAB27A o LYST possono anch'essi sviluppare una HLH ma generalmente sono riconoscibili per il deficit di pigmento che causa un albinismo almeno parziale. RAB27A è una proteina chiave non solo nel traffico dei melanociti ma anche un effettore chiave dell'esocitosi dei granuli citotossici, il cui difetto causa ridotta citotossicità e ridotta degranulazione.

METODI: L'analisi di RAB27A è stata effettuata sul DNA di 30 pazienti mediante sequenziamento diretto delle regioni esoniche ed introniche fiancheggianti.

RISULTATI: Sei pazienti sono risultati portatori di diverse varianti genetiche: tre omozigoti per una delle seguenti mutazioni: due eterozigoti composti: il primo con c.422_424delGAG associata alla c.487 A>C p.S163R, il secondo con c.227 C>T p.A76V associata alla c.476 A>G p.Y159C; infine uno è risultato eterozigote semplice per la c.550C>T p.R184X.

CONCLUSIONI: Il risultato più rilevante e meno atteso è stato che due pazienti eterozigoti ed uno omozigote non mostravano ipopigmentazione della pelle o colorazione grigio argentea dei capelli, caratteristiche tipicamente associate alla sindrome di Griscelli tipo 2. Questo ci ha indotto a modificare la strategia di analisi dei pazienti con HLH includendo la analisi di RAB27A anche nei casi in cui un deficit di pigmento degli annessi cutanei non è stato segnalato.

P072

ELEVATA FREQUENZA DI DELEZIONI NEI GENI CODIFICANTI PER PROTEINE RIBOSOMIALI EVIDENZIATA CON LA TECNICA MLPA (MULTIPLEX LIGATION-DEPENDENT PROBE AMPLIFICATION) NEI PAZIENTI ITALIANI AFFETTI DA ANEMIA DI BLACKFAN DIAMOND

Quarello P.,^{1*} Garelli E.,^{2*} Brusco A.,³ Carando A.,² Mancini C.,³ Pappi P.,³ Vinti L.,⁴ Svahn J.,⁵ Dianzani I.,⁶ Ramenghi U.²

*These authors contributed equally to this work; ¹Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy; ²Ematologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino, Italy; ³Dipartimento di Genetica, Biologia e Biochimica, Università di Torino, Italy; ⁴Dipartimento di Oncoematologia, Ospedale Bambin Gesù, Roma, Italy; ⁵Ematologia, Ospedale G. Gaslini, Genova, Italy; ⁶Dipartimento di Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'anemia di Blackfan-Diamond

(DBA) è la forma più frequente di aplasia congenita pura della serie eritroide caratterizzata da anemia macrocitica con reticolocitopenia. Il primo gene causale identificato (RPS19), codificante per la proteina ribosomiale (RP) S19, risulta alterato in circa il 25% dei pazienti. Mutazioni causali in altri geni (RPS7, RPS10, RPS17, RPS24, RPS26, RPL5, RPL11, RPL35A), sempre codificanti per RP, sono state riscontrate in un ulteriore 30% di pazienti giungendo complessivamente all'identificazione di una mutazione in circa la metà dei pazienti affetti da DBA. Le tecniche standard basate sulla amplificazione genomica mediante PCR, utilizzate per la ricerca di mutazioni puntiformi, non sono tuttavia in grado di identificare ampie delezioni o duplicazioni in eterozigosi in quanto l'allele normale maschera quello alterato. Il nostro studio si propone di valutare il reale contributo di tali alterazioni nella patogenesi della DBA mediante l'utilizzo della tecnica MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

METODI: Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti DBA italiani (72/162) in cui l'analisi di sequenziamento di 10 geni RP (RPS10, RPS14, RPS16, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPL5, RPL11, RPL35A) non ha permesso di identificare alterazioni. Abbiamo utilizzato un kit MLPA realizzato nel nostro laboratorio che permette di analizzare contemporaneamente i 6 geni RP più frequentemente coinvolti (RPS19, RPL5, RPL11, RPL35A, RPS17 and RPS26) per l'identificazione di delezioni o duplicazioni di tali geni. La tecnica di real time PCR è stata utilizzata come test di conferma.

RISULTATI: Abbiamo identificato delezioni in eterozigosi in 14/72 pazienti (19.4%): 4 in RPS17, 3 in RPS26 e RPL35A, 2 in RPL11 ed una in RPS19 e RPL5. Tutte le delezioni hanno comportato la perdita dell'intero gene ad eccezione di una delezione parziale a carico dell'esone 6 di RPS19 (paziente 5, Tabella 1). In un paziente abbiamo identificato una duplicazione completa del gene RPL35A. Tutte le delezioni/duplicazioni sono state confermate mediante real-time PCR. Le caratteristiche cliniche e le modalità di trasmissione sono riportate in Tabella 1.

CONCLUSIONI: Mediante l'utilizzo combinato di analisi di sequenza e MLPA abbiamo identificato una mutazione complessivamente nel 65% (105/162) dei pazienti DBA italiani. Abbiamo inoltre evidenziato che le delezioni dei geni RP nella nostra casistica rappresentano il 18% di tutte le mutazioni.

In conclusione, riteniamo indispensabile l'associazione della tecnica MLPA all'analisi di sequenza nella diagnostica molecolare di pazienti con fenotipo DBA in quanto solo un approccio combinato può permettere l'identificazione complessiva di tutte le alterazioni dei geni RP.

Tabella 1.

Pt (sesso)	Gene	Malformazioni	Terapia steroidea	Stato all'ultimo follow up	Ereditarietà
1 (m)	RPS17 (del)	No	NR	TD	De novo
2 (m)	RPS17 (del)	Emia inguinale, criptorchidismo	NR	TD	De novo
3 (m)	RPS17 (del)	Bassa statura	NR	TD	Ered (md)
4 (m)	RPS17 (del)	No	NR	TD	Sporadico
5 (m)	RPS19 (del*)	No	NR	TD	De novo
6 (m)	RPS26 (del)	No	NR	TD	De novo
7 (m)	RPS26 (del)	No	NR	Exitus post TMO	De novo
8 (f)	RPS26 (del)	Labiopalatoschisi, micrognazia, pollice trifalangeo, DIA, bassa statura, ritardo mentale	NR	TD	De novo
9 (f)	RPL5 (del)	Ipplosia eminenzia tenar, dismorfismi faciali, insufficienza mitralica, bassa statura	R	SD	De novo
10 (m)	RPL11 (del)	Genitali ambigui, idrope fetale, bassa statura	NR	TD	Ered (pd)
11 (f)	RPL11 (del)	Pollice trifalangeo, bassa statura	R	SD	Sporadico
12 (f)	RPL35A (del)	No	NR	Remissione post TMO	De novo
13 (f)	RPL35A (del)	No	R	SD	De novo
14 (m)	RPL35A (del)	No	nn	TD	Sporadico
15 (f)	RPL35A (dup)	Bassa statura	R	SD	Ered (pd,sor)

Legenda: m: maschio, f: femmina, R: risposta, NR: non risposta, nn: non noto, SD: steroide-dipendente, TD: transfusione-dipendente, del: delezione, dup: duplicazione, del*: delezione parziale (esone 6), md: madre, pd: padre, sor: sorella.

P073

ALTERAZIONI DELLE CELLULE B DELLA MEMORIA NELLA PIASTRINOPENIA IDIOPATICA

Giordano P.,¹ Lassandro G.,¹ Cascioli S.,³ Cardinale F.,² De Mattia D.,¹ Carsetti R.,³

¹Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università di Bari "A. Moro", Bari, Italy; ²Azienda Ospedaliera Consorziata Policlinico/"Giovanni XXIII", Bari, Italy; ³Laboratori di Ricerca di Immunologia e Malattie Multifattoriali e Fenotipi Complessi I.R.C.C.S. Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: La porpora trombocitopenia idiopatica (ITP) è una malattia caratterizzata da una riduzione delle piastrine nel sangue. L'eziologia non è nota e i casi familiari sono rari. La distruzione delle piastrine è mediata da autoanticorpi. Alterazioni dei megacariociti e anticorpi diretti contro di essi sono stati trovati in alcuni casi. L'azione di cellule T citotossiche è stata dimostrata in vitro. Autoanticorpi diretti contro antigeni cellulari ed elementi corpuscolati del sangue si trovano in altre malattie autoimmuni e tipicamente nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES). In questi casi gli auto-anticorpi sono prodotti dalle cellule B della memoria. Queste hanno due caratteristiche importanti: la longevità e la capacità di produrre i loro anticorpi quando sono ristimolate. Per questo le cellule B della memoria ci proteggono dai patogeni incontrati in precedenza ma per lo stesso motivo mantengono la capacità di produrre anticorpi contro gli auto-antigeni per cui sono specifiche nel LES. Lo scopo del nostro studio è stato di valutare se anche nei pazienti affetti da ITP le cellule B della memoria fossero responsabili della produzione di anticorpi anti-piastrine.

METODI: 30 pazienti con ITP sono stati inclusi nello studio: 21 con ITP cronica, età media 7.4+/-3 aa e 9 con ITP acuta, età media 10+/-3 aa. Le cellule B della memoria possono essere stimolate in maniera policlonale con il ligando del TLR9 CpG. In risposta tutte le cellule B della memoria proliferano e si differenziano in plasmacellule. Il fenotipo iniziale e dopo stimolazione sono stati studiati con la citofluorimetria. Abbiamo cercato gli anticorpi anti-piastrine nel sovrantante con due metodiche (ELISA e citofluorimetria).

RISULTATI: Solo il 30% dei pazienti sia con ITP acuta che cronica risponde al CpG, ma gli anticorpi anti-piastrine non sono mai misurabili nei sovrantanti. I nostri risultati indicano che le cellule B della memoria non producono anticorpi anti-piastrine in vitro. La scarsa risposta al CpG nella maggioranza dei casi indica la presenza di una alterazione più vasta del sistema immunitario. In questi casi abbiamo osservato una notevole riduzione del compartimento delle cellule B della memoria che spiega la mancata risposta al CpG.

CONCLUSIONI: Nella maggioranza dei pazienti con ITP il test di risposta al CpG evidenzia una alterazione del sistema immunitario consistente nella riduzione delle cellule B della memoria. Questo aspetto non è mai stato rilevato prima.

P074

CORRELAZIONE TRA I LIVELLI SIERICI DI IGF-1 E DI EMOGLOBINA CIRCOLANTE IN SOGGETTI PEDIATRICI AFFETTI DA DEFICIT IDIOPATICO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA

Altomare F.,¹ Matarazzo P.,² Montanari C.,⁴ Petri A.,³ Rubino M.,¹ Raiola G.,⁵ Bona G.,³ Miniero R.¹

¹Cattedra di Pediatria Università degli Studi-Magna Graecia di Catanzaro, Italy; ²OIRM-Torino, Italy; ³Cattedra di Pediatria Università del Piemonte Orientale, Novara, Italy; ⁴Pediatria San Luigi di Orbassano. Università di Torino, Italy; ⁵UO di Pediatria Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: È stato riportato da diversi studi come i precursori della filiera eritropoietica a diverso livello maturativo esprimano recettori sia per il GH che per l'IGF-1. I bambini e gli adulti affetti da deficit idiopatico di ormone della crescita (IGHD) possono presentare un quadro di anemia normocitica-normocromica (NC/NC). Il nostro obiettivo è stato quello di valutare i livelli circolanti di IGF-1 in pazienti pediatrici al momento della diagnosi di IGHD.

METODI: Lo studio multicentrico è stato effettuato retrospettivamente su una coorte di 279 ragazzi: 196 maschi e 83 femmine, età media alla diagnosi 10.52; seguiti per IGHD presso la Divisione Universitaria di Pediatria UMG di Catanzaro, l'UO di Pediatria-

Ospedale Pugliese Ciaccio di Catanzaro, Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, Pediatria Universitaria-San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO), Clinica Pediatrica Università Piemonte Orientale-Novara. L'analisi ha previsto come criterio di inclusione la bassa statura dovuta a deficit idiopatico e isolato dell'ormone della crescita. Abbiamo escluso disordini ematologici contestuali quali emoglobinopatie, tratto talassemico e anemia sideropenica. Sono stati calcolati per ciascun paziente, al momento della diagnosi di IGHD (tempo T0), i valori di Hb e di IGF-1 come deviazione standard in base ai valori medi della popolazione di riferimento per età e per sesso.

RISULTATI: Dall'analisi dei dati è emerso che 48 dei 279 pazienti arruolati, pari al 17,8%, presenta anemia NC/NC con un valore di SDS Hb medio pari a -2,59. Nella suddetta popolazione il valore di SDS IGF-1 medio è pari a -1,68 (range: -2,87/ -0,17). Nella popolazione di soggetti con IGHD non anemici, abbiamo riscontrato un valore di SDS IGF-1 medio di -1,06 (range: -1,39/ -0,73). La differenza è risultata statisticamente significativa ($p < 0.05$).

CONCLUSIONI: Da quanto emerso, risulta che nella popolazione affetta da IGHD, un più basso livello di IGF-1 a T0, correla con lo sviluppo di una anemia NC/NC, non collegabile ad altri disordini ematologici contestuali all'ipostaturalità idiopatica. I suddetti dati confermano il ruolo svolto dall'asse GH/IGF-1 nel processo di "governance emopoietica" della serie rossa. È presente, dunque, un pattern di modulazione dell'asse somatotropo di tipo cooperativo, solidale con il pool citochinico, normalmente implicato nell'induzione e nel mantenimento del processo di eritrogenesi midollare.

P075

ESPRESSIONE DI ERG IN UNA COORTE DI DISORDINI MIELOPROLIFERATIVI IN ETÀ PEDIATRICA

Geranio G., Putti M.C., Randi M.L., Bonamigo E., Pigazzi M., Basso G.

Clinica di Oncoematologia Pediatrica di Padova, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: ERG regola la proliferazione delle cellule staminali emopoietiche e la maturazione dei megacariociti embrionali ed adulti. La sua overespressione incrementa la fosforilazione di STAT3 e i livelli intracellulari di JAK2 e STAT5. I disordini mieloproliferativi cronici sono rari nei bambini e la loro natura clonale è chiara nelle LMC ma incerta nelle TE e PG, che sono correlate con mutazioni genetiche diverse. Scopo dello studio è valutare il ruolo di ERG nella proliferazione mieloide in bambini con Trombocitemia essenziale (TE), Leucemia Mieloide Cronica (LMC), Poliglobulia primitiva (PG).

METODI: ERG è stata studiata in 58 bambini (15 TE, 19 PG, 24 LMC) e in 14 controlli pediatrici sani con Real-Time PCR. ERG è overespresso per valori di RQ > 1. Tra i pazienti con PG 3 avevano familiarità per tale patologia (2 fratelli AR e 1 caso AD), 4 avevano la sindrome di Down, 1 la mutazione di VHL (policitemia di Chuvash) e 1 una emoglobina anomala ad alta affinità per l'ossigeno. Tra i pazienti con TE 4 avevano la mutazione di JAK2V617F e 1 la mutazione somatica di MPL W515S. Tutti i pazienti con LMC erano Philadelphia-positivi e sono stati studiati sia all'esordio che in remissione.

RISULTATI: PG: l'overespressione di ERG è stata trovata in 4 pazienti (21%) e non è stato possibile correlarla con le caratteristiche cliniche di questa patologia. TE: ERG era overespresso in 7 pazienti (46%) di cui 3 (43%) avevano la mutazione di JAK2V617F. Tra i pazienti con normale espressione solo 1 (12,5%) aveva la mutazione. È stata evidenziata una relazione tra overespressione di ERG e globuli bianchi ($> 10 \times 10^9$), pur con scarsa significatività statistica ($p = 0,3$). LMC: nel periferico (PB) di LMC l'espressione di ERG è elevata in tutti i pazienti all'esordio di malattia rispetto ai sani e simile a quella nel midollo (BM). Nel BM ERG è overespresso sia nelle LMC che nei sani. L'espressione è limitata alle cellule CD34+ sortate da un midollo LMC. L'espressione si riduce con terapia con inibitori delle tirosin chinasi, sia nel PB che nel BM.

CONCLUSIONI: L'espressione di ERG è eterogenea nei bambini studiati. Per le PG non sembra essere alterata. Nelle LMC, la proliferazione clonale è associata a overespressione di ERG nelle cellule CD34+ ed è soppressa con terapia con inibitori delle tirosin chinasi. Nelle TE lo studio suggerisce l'esistenza di una relazione con la mutazione di JAK2V617F.

P076

TROMBOCITEMIA ESSENZIALE DA MUTAZIONE DI CMPL: PRIMO CASO IN ETÀ PEDIATRICA

Farruggia P.,¹ Santoro A.,² La Rosa M.,² Putti M.C.,³ Trizzino A.,¹ Cannella S.,¹ D'Angelo P.¹

¹U.O. di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy; ²Laboratorio di Diagnostica Integrata Oncoematologica e Manipolazione Cellulare, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia, Azienda Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo, Italy; ³Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Italy

INTRODUZIONE: Le trombocitemie non secondarie vengono divise in Familiari (TF) ed Essenziali (TE); c'è poi un gruppo rarissimo, costituito da forme associate a MDS, Anemie refrattarie etc. Descriviamo qui il primo caso pediatrico di TE da mutazione del gene cMPL.

METODI E RISULTATI: M.S., 4 anni, si ricovera per dolore plantare. Poco dopo l'ingresso in P.S. presenta convulsioni tonico-cloniche e viene pertanto ricoverato presso l'U.O. di Neuropsichiatria Infantile. Verrà dimesso dopo circa un mese senza reliquati: la diagnosi finale sarà di ADEM. Durante il ricovero le piastrine (PLTS) erano state sempre > 1.000.000/mmc ed era stata pertanto instaurata profilassi con ASA a 100 mg/die. Vediamo M. a 7 mesi dalla dimissione: gli emocromi eseguiti a domicilio avevano confermato persistente piastrinosi. L'E.O. è completamente negativo. Procediamo, dopo aver verificato l'assenza di un'eventuale trombocitemia secondaria, alla ricerca delle mutazioni di BCR/ABL (negativa), del gene JAK2 (assenza della V617F). Viene invece identificata una mutazione tipo W515L a carico del gene cMPL. L'aspirato midollare mostra una cellularità aumentata con iperplasia marcata dei megacariociti e il dato viene confermato dalla biopsia ossea, che evidenzia anche un lieve aumento della trama reticolinica: aspirato e biopsia ossea sono rimasti invariati dopo 6 mesi. Il piccolo è in atto asintomatico, in profilassi con ASA a 2.5 mg/kg/die a 12 mesi dalla diagnosi.

CONCLUSIONI: Le TE sono molto rare in pediatria (1-4 casi/10.000.000 di individui di età <20 anni) e sono inserite, con la policitemia vera e la mielofibrosi (MF), nel gruppo dei disordini mieloproliferativi. Nel bambino sembrano più frequenti i disturbi del microcircolo ma più rare trombosi ed emorragie. Nell'adulto sono divisibili in 3 gruppi: 1) da mutazione di JAK2, quasi sempre del tipo V617F (55-60%); 2) da mutazione di cMPL, del tipo W515K/L (3-8%); 3) senza nessuna mutazione identificata (35-40%). Nel bambino le TE sono legate a mutazione di JAK2 nel 48% circa dei casi e il nostro è il primo caso descritto da mutazione del cMPL: esistono infatti solo 3 studi relativi a cMPL-TE con casistiche di 30-40 casi e il più giovane paziente registrato aveva 22 anni (Blood 2008; 112: 844). Le principali differenze delle cMPL-TE rispetto alle JAK2-TE sembrano essere: maggiore età all'esordio; PLTS più elevate, GB più bassi, Ht più basso, disturbi del microcircolo più frequenti, rischio verosimilmente maggiore di evoluzione in MF.

P077

FERRO PARENTERALE PER IL TRATTAMENTO DELL'ANEMIA FERRO-CARENTE FERRO-REFRATTARIA (IRIDA) NELL'INFANZIA: DESCRIZIONE DI 3 NUOVI CASI

Corti P.,¹ Leoni V.,¹ Masera N.,¹ Cichello F.,¹ Malpezzi E.,¹ Bertola F.,² Pelucchi S.,³ Biondi A.,^{1,2} Piperno A.,^{2,3}

¹Clinica Pediatrica - Ematologia Pediatrica, Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Monza, Italy; ²Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, Monza, Italy; ³Centro Emocromatosi e Metabolismo del Ferro, Clinica Medica, Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Monza, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'anemia ferro-carente ferro-refrattaria (IRIDA) è una rara anemia microcitica congenita a trasmissione autosomica recessiva dovuta a mutazioni nel gene Tmprss6 che codifica per la proteina matriptasi 2. Nell'IRIDA, l'assorbimento di ferro a livello intestinale ed il suo rilascio dal sistema reticolo-endoteliale è inibito dagli alti livelli circolanti di epidina, ormone chiave nella regolazione del metabolismo del ferro. I soggetti affetti non rispondono al trattamento marziale orale e rispondono solo parzialmente al tratta-

mento parenterale. Descriviamo la risposta al trattamento marziale parenterale di 3 nuovi casi di IRIDA.

METODI: Tre bambini affetti da IRIDA (un maschio di 1 anno e due sorelle, rispettivamente di 4 e 30 mesi alla diagnosi), sono stati sottoposti ad infusioni di ferro gluconato per via endovenosa alla dose di 4 mg/Kg una volta la settimana (per 7 dosi in due casi, per 14 dosi nel terzo caso).

RISULTATI: Il sequenziamento del gene *TMPRSS6* ha portato all'individuazione di nuove mutazioni. Il bambino era portatore in eterozigosi di due mutazioni nei siti di splicing (IVS10-1G>C e IVS12+2T>G); le bambine di una mutazione in omozigosi p.Val70Leu. Il dosaggio dell'epcidina sierica, eseguito solo nella sorella maggiore, è risultato molto elevato (70.67 ng/mL, valori normali 7-18 ng/mL). Per quanto riguarda la terapia, il ferro parenterale è stato ben tollerato in tutti i casi senza sviluppo di reazioni avverse o di ipersensibilità. In tutti l'emoglobina si è pressoché normalizzata rimanendo stabile ai limiti inferiori per età per circa 8-12 mesi dall'ultima infusione di ferro. Oltre al miglioramento della saturazione della transferrina, in 2 casi si è osservato un eccessivo aumento di ferritina (>500 ng/mL), probabilmente indice del lento rilascio di ferro dal sistema reticolo-endoteliale alla transferrina (rimasta stazionaria).

CONCLUSIONI: La terapia marziale parenterale si è dimostrata efficace nel correggere la severa anemia carenziale in bambini affetti da IRIDA nella prima infanzia. Dosi inferiori di ferro per via parenterale (1 mg/Kg o meno ogni 1-2 settimane) dovrebbero essere testate al fine di evitare un sovraccarico marziale iatrogeno in soggetti che necessitano di ferro parenterale.

P078

VALUTAZIONE DI CLONI EPN MEDIANTE CITOMETRIA A FLUSSO AD ELEVATA SENSIBILITÀ IN PAZIENTI AFFETTI DA ANEMIA APLASTICA

Mercuri A., Perbellini O., Zampieri F., Balter R., Zaccaron A., Cugno C., Zoppi F., Cesaro S.

Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Unità Operativa di Ematologia - Dip. Medico Generale, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'emo-globinuria parossistica notturna (EPN) è un disordine ematologico acquisito, derivante da una mutazione somatica del gene *PIG-A* a carico della cellula staminale ematopoietica. Le cellule mutate esprimono difetti delle proteine ancorate alla membrana mediante il glicosil-fosfatidil-inositolo (GPI). Le manifestazioni cliniche di un'espansione del clone EPN sono essenzialmente: anemia emolitica, trombocitopenia e citopenia periferica. La presenza del clone EPN è oggi facilmente valutabile mediante citometria a flusso andando a ricercare la mancata espressione delle molecole GPI-linked sulle cellule del sangue. È riportata un'associazione tra anemia aplastica (AA) e sviluppo di cloni EPN. Inoltre, i pazienti con EPN hanno un numero ridotto di progenitori ematopoietici. Questo suggerisce un possibile meccanismo patogenetico comune. In ambito pediatrico, la presenza di cloni EPN in pazienti con AA è stata valutata solo in casistiche limitate.

METODI: Sono stati studiati 5 pazienti, 4 M, 1 F, affetti da SAA (4) o AA (1) alla diagnosi, di età rispettivamente di 7, 8, 11, 14, 15 anni, e 3 pazienti, 2 M, 1 F, affetti da SAA (2) e AA (1), rispettivamente di 12, 17 e 30 anni di età dopo il trattamento immunosoppressivo, per un totale di 13 osservazioni. La ricerca di cloni EPN è stata valutata su eritrociti, neutrofili e monociti utilizzando i marcatori: CD59 per GR, CD24 per PMN, CD14 per monociti e FLAER per monociti e PMN.

RISULTATI: Alla diagnosi il clone EPN è stato identificato in 4 su 5 pazienti (80%) con le seguenti percentuali: GR CD59-1,25%, 0,06%, 0,3%, 0,8%; FLAER su PMN 6%, 0,09%, 0,4%, 0,3%; FLAER su monociti 20,7%, 0,06%, 1,3%, 14,2%. Un paziente ha eseguito altre 2 determinazioni dopo terapia IS mostrando un aumento del clone EPN su GR e PMN. Nei 3 pazienti valutati a distanza di 20, 3 e 2 anni dalla IS, due sono risultati positivi per il clone EPN come segue: GR CD59-5,2%, 0,02%; FLAER su PMN 35,8%, 0,26%; FLAER su monociti 32%, 0,5%. Uno di questi pazienti ha eseguito altre 2 determinazioni in un anno mostrando una sostanziale stabilità. Tutti i pazienti erano asintomatici per EPN.

CONCLUSIONI: Il clone EPN è presente alla diagnosi di SAA in percentuale superiore a quelle finora riportate e il suo aumento sembra associarsi alla terapia IS o alla persistenza di AA dopo IS. È necessario

uno studio prospettico più ampio per definire il valore prognostico del clone EPN nei pazienti con AA.

P079

PRESENTAZIONE "ATIPICA" DI ANEMIA DI DIAMOND-BLACKFAN: UN CASO DI TRASFUSIONE-DIPENDENZA TARDIVA ASSOCIATA A NUOVA MUTAZIONE DI RPL5

Mosa C.,¹ Bruno G.,¹ Cannella S.,¹ Quarello P.,² Garelli E.,² Farruggia P.,¹ D'Angelo P.¹

¹U.O. di Oncoematologia Pediatrica, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy; ²Dipartimento di Pediatria, Università di Torino, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: L'anemia di Diamond-Blackfan (DBA) è un'insufficienza midollare caratterizzata da grave anemia macrocitica normocromica, che di norma si manifesta entro il primo anno di vita; frequentemente associati ritardo di crescita e malformazioni. Studi recenti sul genotipo hanno dimostrato coinvolgimento di geni che codificano per grandi (RPS) e piccole subunità ribosomiali (RPL): RPS19, RPS 5, RPL11 etc. Descriviamo un caso di DBA con mutazione di RPL5, senza alcuna malformazione associata, in cui la trasfusione dipendenza ha avuto un esordio molto tardivo.

METODI E RISULTATI: Nei primi mesi di vita anemia macrocitica di grado medio-lieve, senza segni di emolisi, con reticolocitopenia, elevati livelli di EPO e lieve leucopenia. A 4 anni, in concomitanza a gastroenterite severa, è stato trasfuso con emazie concentrate, con successiva stabilizzazione dell'Hb (9-10 gr/dl) fino ai 12 anni; successivo peggioramento dell'anemia e, dopo un tentativo infruttuoso di terapia steroidea, il ragazzo diveniva trasfusione-dipendente (in media una trasfusione ogni 2-3 mesi). L'aspirato midollare (eseguito a 12 anni) mostrava solo ipoplasia eritroide; lo studio di RPS19 (unico gene noto come causa di DBA a quell'epoca) risultava nella norma. Anni dopo, in seguito alla scoperta di altre mutazioni di geni ribosomiali associate alla DBA, il DNA del ragazzo (che nel frattempo aveva superato i 20 anni) è stato riesaminato ed è stata identificata una delezione a carico del gene RPL5 (c.283delT;pTyr95MetfsX31).

CONCLUSIONI: La DBA esordisce con anemia grave nei primi mesi di vita. Nel nostro caso, invece, una seria e persistente anemia si è manifestata solo all'età di 12 anni. È inoltre da sottolineare come, sebbene le mutazioni dell'RPL5, descritte nel 7-21% delle DBA, siano associate a malformazioni congenite nella quasi totalità dei casi, il nostro paziente presenta una modesta bassa statura ma nessun connotato malformativo; si tratta infine, a nostra conoscenza, del 2° caso di DBA da mutazione di RPL5 in cui l'esordio si sia verificato dopo la 1° decade di vita. La diagnosi di DBA deve essere presa pertanto in considerazione anche in caso di anemia iporigenerativa ad esordio tardivo.

P080

STUDIO LONGITUDINALE DELL'EVOLUZIONE IN ETÀ EVOLUTIVA DELLE MALFORMAZIONI ARTEROVENOSE NELLA TELEANGIECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA

Giordano P.,¹ Suppressa P.,² Lenato G.M.,² Piccarreta P.,¹ Lastella P.,² Quaranta D.,³ Buonamico P.,⁴ Covella B.,¹ De Mattia D.,¹ Sabbà C.²

¹UO di Pediatria, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università di Bari "A. Moro", Bari, Italy; ²Centro Sovraziendale per l'Assistenza e la Ricerca delle Malattie Rare, UO di Geriatria e Gerontologia, Policlinico, Università di Bari "A. Moro", Bari, Italy; ³UO di Dermatologia, Policlinico di Bari; ⁴UO di Medicina Interna "A. Murri", Policlinico di Bari, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: La Teleangiectasia Emorragica Ereditaria (HHT), è un'angiodisplasia autosomica dominante, con lesioni vascolari localizzate principalmente nella cute, nelle mucose, ed in fegato, polmone e cervello. Mutazioni nei geni *ENG* ed *ACVRL1* sono responsabili dell'HHT, con estrema variabilità dello spettro clinico. Sebbene l'HHT mostri penetranza crescente con l'età, può manifestarsi anche in pazienti pediatrici, con esordio a volte costituito da complicanze secondarie a occulte malformazioni artero-venose (AVM) viscerali. A causa dell'elevato rischio clinico correlato, le linee guida internazionali raccomandano un periodico screening radiologico per i pazienti HHT, con eventuale trattamento preventivo. Al fine di definire

un esatto timing per la sorveglianza radiologica delle AVM, sarebbe cruciale conoscere l'evoluzione naturale delle AVM nel tempo e l'eventuale insorgenza di AVM de novo. Tuttavia, tali dati richiedono un'osservazione prospettica longitudinale, ad oggi mai stata effettuata in pazienti HHT pediatrici. Obiettivo del presente studio è pertanto effettuare un'osservazione longitudinale di AVM viscerali in una coorte di pazienti HHT pediatrici.

METODI: Pazienti pediatrici (1-15 anni), figli di soggetti HHT con mutazione identificata precedentemente in ENG o ACVRL1, risultati portatori della mutazione familiare, sono stati inizialmente sottoposti a screening di AVM e nuovamente monitorati a distanza di alcuni anni.

RISULTATI: Un totale di 16 pazienti (media:10.2; DS:4.8 aa) sono stati soggetti al primo screening, con 11/16 pazienti (media:15.1; DS:4.4 aa) che hanno accettato il monitoraggio strumentale dopo un periodo medio di 6.5 anni (DS:2.2) dal primo screening. Negli 11 pazienti che hanno accettato la sorveglianza, in un paziente è stata individuata una AVM polmonare de novo, in un altro una AVM polmonare già presente al primo screening si è ingrandita oltre la soglia indicata per il trattamento, in un altro si è osservata regressione dell'AVM. In nessun paziente si è osservata formazione de novo di AVM cerebrali, inclusi i due pazienti che al primo screening già mostravano pregresse lesioni ischemiche cerebrali, secondarie ad AVM polmonari. In uno dei due, la lesione ischemica si è evoluta verso una formazione cistica.

CONCLUSIONI: Il nostro studio mostra che un tempo di sorveglianza strumentale di 6 anni dopo il primo screening è adeguato per monitorare l'evoluzione vascolare nei pazienti HHT pediatrici.

P081

DEFICIT ISOLATO CONGENITO DELL'ASSORBIMENTO DI ACIDO FOLICO IN LATTANTE CON PANCITOPENIA ED INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

Maurizi P., Cefalo M.G., Arena R., Russo I., Pierri F., Ruggiero A., Mordente A., Minucci A., Capoluongo E., Riccardi R.

Divisione di Onco-Ematologia Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma, Italy

INTRODUZIONE: Il malassorbimento congenito isolato di acido folico è un raro disordine trasmesso con modalità autosomica recessiva, dovuto ad alterazioni della proteina trasportatrice dei folati (PCFT), caratterizzato da scarso accrescimento, pancitopenia, ipogammaglobulinemia ed infezioni opportunistiche. Le manifestazioni neurologiche includono ritardo cognitivo-motorio e convulsioni.

CASO CLINICO: Lattante con storia clinica esordita a 5 mesi con scarso accrescimento associato a pancitopenia da ipoplasia midollare, giunta per infezione sistemica da CMV, per cui ha eseguito terapia specifica. In seguito ha presentato nuova fase di anemizzazione grave, sepsi da Gram- a partenza da lesioni dei tessuti molli ed aftosi orale ricorrente. Sono stati esclusi processi infettivi cronici e patologie linfoproliferative. È stata documentata ipogammaglobulinemia (deficit di IgM, IgG, IgA), non riconducibile a sindromi da immunodeficit primitive. Gli esami di screening per malassorbimento sono risultati negativi. La valutazione del profilo nutrizionale ha evidenziato deficit grave di acido folico (<1.0 ng/ml), non risoltosi dopo supplementazione orale. Le rilevazioni sierate della concentrazione sierica e liquorale di acido folico dopo test da carico orale (5.0 mg/die) hanno documentato persistenza del deficit. È stata eseguita supplementazione per via intramuscolare (5 mg), con incremento della concentrazione sierica e liquorale di acido folico. I test genetici per lo studio del gene SLC46A1, che codifica per la PCFT, hanno confermato la diagnosi (mutazione in omozigosi con perdita di proteina di 296 aa al C-terminale).

DISCUSSIONE: L'acido folico partecipa nella sintesi di DNA, RNA e metionina, costituendo un substrato essenziale per l'accrescimento corporeo e lo sviluppo cognitivo in età pediatrica. Il deficit isolato congenito dei folati comporta alterato assorbimento intestinale e ridotto trasporto a livello dei plessi corioidei. La mancata correzione dell'anemia dopo test da carico orale con folati e lo studio molecolare permettono la diagnosi. La terapia prevede supplementazione con acido folico intramuscolare o endovenosa. È necessario un accurato follow-up neurologico e controllo dell'accrescimento.

CONCLUSIONI: Il malassorbimento congenito isolato di acido folico va sospettato in lattanti con storia clinica di anemia ed infezioni opportunistiche, in quanto rappresenta una causa di mortalità nella prima infanzia e di ritardo mentale prevenibile.

P082

TRATTAMENTO DELLA ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS (LCH) COMPLICATA DA SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA (MAS) RESISTENTE ALLA TERAPIA DI PRIMA LINEA

Provenzi M.,¹ Giraldo E.,¹ Cavalleri L.,¹ Foglia C.,¹ Bruni F.,¹ Casagrande S.,¹ Allegrini A.,¹ Conter V.,¹ Aricò M.²

¹*Pediatria Oncoematologica Ospedali Riuniti di Bergamo;*

²*Dipartimento Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze, Italy*

La LCH si caratterizza per uno spettro di presentazione clinica, di decorso e prognosi che va da forme a localizzazione singola con risoluzione spontanea a forme ad interessamento multisistemico progressivo e rischio elevato di mortalità. In particolare l'associazione con MAS all'esordio rende difficile il trattamento. Le forme resistenti alla terapia iniziale standard costituita da Vinblastina e Prednisone, rappresentano un sottogruppo di pazienti a prognosi severa con elevato rischio di mortalità. Descriviamo il caso di un bambino che all'età 11 mesi ha presentato dermatite maculo-papulosa alle pieghe, seguita a 15 mesi da nuove gettate cutanee, quindi a 18 mesi da febbre epatosplenomegalia e citopenia (leucopenia ingravescente, anemizzazione e lieve piastrinopenia). Successivamente rapido e progressivo peggioramento clinico con comparsa di coagulopatia severa, ipoprotidemia con ipoalbuminemia (non dislipidemia e solo lieve aumento della ferritinemia)-infine interessamento pericardico con versamento di media entità e diabete insipido che hanno determinato ricovero in Terapia Intensiva Pediatrica. La biopsia cutanea, l'aspirato midollare e la biopsia ossea hanno evidenziato infiltrazione da parte di istiociti (positività per CD1a e S100) con presenza di emofagocitosi. I test di funzionalità e genetici per HLH sono risultati nella norma. Trattato inizialmente come MAS con desametasone e Etoposide con transitorio miglioramento poi con Vinblastina e steroide. Nonostante l'aggiunta di boli di steroide e di Etoposide al termine delle 6 settimane di induzione la malattia è resistente al trattamento. Considerato come LCH refrattaria, è stato trattato con Cladribina 9mg/mq/die + Citosina Arabinoside 500 mg/mq x 2 dosi die per 5 gg. Aggiunto per controllo della febbre Indometacina 2 mg/kg/die. Dopo il 2° ciclo risposta quasi completa (permane splenomegalia > 2 cm dall'arco). Come mantenimento sono programmati 6 cicli mensili con cladribina 5 mg/mqx 3 gg. Il paziente è in fase di malattia non attiva (NAD) a 15 mesi dai primi sintomi di malattia a 4 mesi dall'inizio terapia di seconda linea.

DISCUSSIONE: La presenza di MAS è una complicanza rara della LCH, che ne complica diagnosi e terapia. Il mancato controllo iniziale espone ad un rischio di mortalità del 20% come nella HLH. Definita la diagnosi di LCH il trattamento deve comprendere farmaci specifici. Da segnalare la ottima risposta alla terapia di seconda linea Cladribina + Citosina Arabinoside. Qualora il paziente raggiunga la remissione completa della sintomatologia la sua prognosi torna ad essere favorevole.

P083

TORACOSCOPIA RISOLUTIVA NEL TRATTAMENTO DI EMOTORACE IN BAMBINO AFFETTO DA EMOFILIA A GRAVE CON INIBITORE AD ALTO TITOLO

Bernasconi S., De Marco E., Coccoli L., Bellocchi E., Nardi M., Favre C. *Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, UO Oncoematologia Pediatrica, Pisa, Italy*

INTRODUZIONE: L'insorgenza di inibitori ad alto titolo rappresenta ad oggi la più rilevante problematica clinica della gestione dei pazienti emofilici poiché il trattamento degli episodi emorragici è più difficile e le chirurgie più rischiose. Gli agenti bypassanti sono i farmaci di scelta. Descriviamo il caso di un bambino con emotorace spontaneo, la cui risoluzione è stata possibile grazie ad un intervento di toracosopia profilassato con fattore VII ricombinante (rFVII) in infusione continua.

MATERIALI E METODI: Bambino 11 anni affetto da Emofilia A grave con inibitore ad alto titolo, in profilassi bi-settimanale con rFVII, si rivolge a presidio ospedaliero periferico per dispnea; Rx Torace ha documentato versamento pleurico sinistro pertanto viene avviato presso la nostra U.O. dove tac torace confermava la presenza di abbondante versamento pleurico sn con consensuale atelettasia del parenchima polmonare. Si iniziava trattamento con rFVII (100 ug/Kg ogni 4 ore) ed

avviato a toroscopia con drenaggio di circa 400cc di liquido ematico. In considerazione della mancata riespansione polmonare, a distanza di 48 ore ed il nuovo rifornimento del versamento, si è avviato il bambino a toroscopia per toilette del cavo pleurico e lisi aderenze (profilassi rFVII in infusione continua). Il decorso post-operatorio è stato regolare, si è reso necessario trasfondere 2 U emazie (seconda e terza giornata); dalla quinta giornata si è ottenuta una stabilizzazione e quindi progressiva risalita dei livelli emoglobinici. La TAC torace dopo una settimana documentava la riespansione polmonare e la netta riduzione del versamento. La terapia con rFVII è stata progressivamente ridotta e dopo venti giorni il paziente è stato dimesso.

CONCLUSIONI: Il trattamento dei pazienti affetti da emofilia A grave con inibitore ad alto titolo tende generalmente ad essere conservativo; nel nostro caso l'imponenza del versamento pleurico e l'atelettasia polmonare non rispondenti alla terapia medica da una parte e dall'altra la giovane età del paziente, ci hanno indotto ad intervenire chirurgicamente. Il rFVII (infusione continua prima, a boli successivamente) ci ha garantito un'ottima emostasi permettendoci un rapido recupero. L'emotorace è un evento estremamente raro e le sporadiche segnalazioni riportano approcci diversi; riteniamo che la criticità del paziente, l'esperienza del centro e le specialistiche a disposizione devono guidare le scelte terapeutiche.

P084

TI PRESENTO L'EMOFILIA. UN AGGIORNAMENTO DEL PROGETTO

Cavagna E., Dotti M., Cavagnini S., Guarisco S., Soncini E., Notarangelo L.D., Porta F.

U.O. di Oncoematologia Pediatrica - Spedali Civili, Brescia, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'emofilia è una malattia cronica con profondi risvolti psicologici. L'obiettivo del progetto è quello di chiarire il significato e la natura della malattia a pazienti e genitori fornendone una visione realistica della situazione e delle prospettive del bambino e raccogliendone i bisogni. Il progetto nasce in un'ottica biopsicosociale: il paziente e la famiglia vengono presi in carico da un'equipe multidisciplinare con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita percepita. Inoltre, sempre più spesso vengono presi in carico pazienti e famiglie di altra etnia per i quali potrebbero aggiungersi problematiche legate alle barriere linguistiche e agli stili di vita. Il progetto ha il fine di rilevare elementi specifici legati a tale condizione.

MATERIALI E METODI: Fase 1: Raccolta preliminare dei bisogni con interviste semi-strutturate da cui emerge il bisogno di maggiori informazioni su malattia, profilassi e strategie di convivenza con la patologia. I genitori chiedono aiuto circa: lo stile educativo da adottare al fine di evitare ansie, il contenimento dell'ansia derivante dai rischi connessi alla patologia e le limitazioni fisiche e di esplorazione che possono essere, nel tempo, causa di emarginazione sociale.

Sono stati realizzati e utilizzati strumenti di comunicazione sulla base dei bisogni emersi: DVD 1, racconta (case history) la quotidianità di un ragazzino emofilico che, grazie alla profilassi, ha imparato a convivere con la patologia; DVD 2, viene ripresa e spiegata nel dettaglio l'infusione del farmaco; libretto multilingua (italiano, inglese, arabo, albanese).

RISULTATI: Sono stati effettuati 131 colloqui con i pazienti (61 italiani, 70 stranieri) e 95 colloqui con i genitori (52 italiani, 43 stranieri). I dati qualitativi, raccolti in 18 mesi di supporto psicologico, attraverso un'intervista semi-strutturata condotta dopo un anno dal primo contatto con la famiglia, evidenziano che il materiale è considerato un utile strumento di approfondimento e rassicurazione, in particolare per le famiglie straniere che lo hanno percepito come uno strumento per accorciare le distanze.

CONCLUSIONI: Tutte le famiglie hanno acquisito maggiore consapevolezza e sicurezza nelle proprie risorse e un progressivo abbandono delle condotte educative disfunzionali e una maggiore compliance alle terapie. I genitori considerano il colloquio psicologico uno spazio e un tempo protetto in cui poter dare parola alle proprie emozioni più autentiche.

P085

DIARREA INTRATTABILE E "WASTING SYNDROME" CAUSATA DA CRYPTOSPORIDIUM IN UN BAMBINO CON LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA: EFFICACIA DELLA TERAPIA COMBINATA CON PAROMOMICINA ED AZITROMICINA

Vergine G., Filippini B., Pericoli R., Pini R., Viola L., Vecchi V.

UO Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infermi, Rimini, Italy

INTRODUZIONE: Il cryptosporidium è un protozoo intracellulare che vive normalmente nell'intestino di alcuni vertebrati dai quali può essere trasmesso all'uomo dove colpisce le cellule epiteliali del tratto gastrointestinale, causando diarrea profusa. Nel soggetto immunocompetente l'infezione è spesso asintomatica e si risolve spontaneamente, mentre nel soggetto immunodepresso la malattia può causare diarrea acquosa persistente con inappetenza e severo calo ponderale (wasting syndrome). La diagnosi viene posta con l'identificazione delle oocisti su strisci di feci utilizzando tecniche specifiche per la colorazione del parassita. Il trattamento dell'infezione negli immunocompromessi è ancora controverso e diversi farmaci sono stati utilizzati, quali nitazoxanide, paromomicina ed azitromicina, talora in associazione.

CASO CLINICO: Maschio di 6 anni, affetto da leucemia acuta linfoblastica tipo B in chemioterapia secondo protocollo AIEOP LLA 2000. Alla fine della fase di mantenimento ad interim (metotrexate e 6-mercaptopurina) il bambino ha iniziato a presentare saltuariamente alvo diarroico ed eosinofilia transitoria (valore max 1900/mmc). L'esame parassitologico delle feci ripetuto più volte è risultato negativo, così come lo scotch test ed il dosaggio delle IgE specifiche per inalanti ed alimenti. A distanza di circa un mese, durante una fase chemioterapica particolarmente intensiva (secondo protocollo III) il bambino è diventato inappetente, l'alvo diarroico si è accentuato con un progressivo scadimento delle condizioni generali, severo calo ponderale (-5 kg in 30 giorni), marcato depauperamento delle masse muscolari e diselettrolitemia: quadro clinico che ha imposto la sospensione del trattamento chemioterapico e l'inizio di una nutrizione parenterale totale. La ricerca del cryptosporidium sulle feci con metodica di Ziehl-Neelsen ha dato esito positivo. Si è instaurata una terapia combinata con paromomicina (50 mg/kg/die) ed azitromicina ad alte dosi (20 mg/kg/die) per 10 giorni. Dopo 6 giorni di terapia la coltura delle feci si è negativizzata. Le condizioni generali del bambino sono progressivamente migliorate, l'alvo si è regolarizzato ed è stata gradualmente ripresa l'alimentazione per via orale.

CONCLUSIONI: L'infezione da Crypto-sporidium in soggetti immunodepressi può essere potenzialmente fatale soprattutto in presenza di un deficit linfocitario T (HIV, SCID, sindrome da iper-IgM, trattamento immunosoppressivo). Il trattamento è controverso, nel nostro caso l'associazione di paromomicina (agente intraluminale) ed azitromicina (agente sistemico) associati alla sospensione temporanea della chemioterapia hanno determinato l'eradicazione dell'infezione. Va ricordato che il cryptosporidium non viene identificato all'esame parassitologico routinario delle feci ma richiede una speciale colorazione o test PCR per la ricerca e l'identificazione dei genotipi. È quindi importante, in bambini affetti da LAL, in presenza di una diarrea profusa con scadimento delle condizioni generali sospettare un'infezione da Cryptosporidium, soprattutto in fase di mantenimento chemioterapico.

P086

DISCHERATOSI CONGENITA: QUANDO SOSPETTARE LA DIAGNOSI

Fabrizzi B., Giorgetti C., Lanciotti M., Pierani P.

¹Centro Regionale Oncoematologia Pediatrica, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti, Ancona, Italy; ²Lab. Ematologia, Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Istituto Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE: La discheratosi congenita (DC) è un'aplasia midollare congenita rara (prevalenza 1:1.000.000), con espressività clinica variabile.

CASI CLINICI: CASO 1: P.B. è una bambina di anni 8. Da un anno, in pieno benessere, comparsa di distrofia ungueale, diagnosticata come psoriasi. Da alcuni mesi per la comparsa di astenia e pallore effettua esami ematici con riscontro di GB 3600/mm³, N27%, Hb 3,8 g/dl, MCV 102 fl, PLT 10000/mmc. Al momento del ricovero la bambina

presentava lingua patinata biancastra con aree disepitelizzate, lesioni distrofiche ungueali, assenza di epato-splenomegalia. Le indagini mostravano HbF 14.7%, assenza di deficit di vit B12 e acido folico, negatività del DEB test. L'aspirato midollare e la biopsia ossea non mostravano infiltrati cellulari e deponevano per un quadro di severa displasia midollare; l'indagine citogenetica su sangue midollare è risultata negativa. Sulla base di tali dati è stata presa in considerazione l'ipotesi di DC. L'indagine genetica ha confermato tale diagnosi. CASO 2: A.I. è una bimba di 2 anni che giunge per piastrinopenia e neutropenia. In anamnesi: IUGR, atassia cerebellare congenita e stenosi esofagee. Al follow-up ematologico si è delineato un quadro di piastrinopenia (40.000-90.000/mm³), neutropenia (800-1000/mm³), HbF 4,6%, Deb test negativo, diseritropoiesi midollare con indagini citogenetiche negative. A seguito di un episodio di enterorragia, all'età di 3 anni e 6 mesi, la bambina è stata rivalutata clinicamente con riscontro di lesione alla lingua e leucopachia associati a distrofia ungueale del V dito del piede bilateralmente. Sulla base di questi dati è stata effettuata l'indagine genetica che ha confermato la diagnosi di DC.

CONCLUSIONI: La DC è una causa rara di aplasia midollare caratterizzata da anomalie muco-cutanee, insufficienza midollare e predisposizione alle neoplasie. I bambini con forma classica presentano la distrofia ungueale entro l'inizio della seconda decade di vita, successivamente sviluppano insufficienza midollare, nel 90% dei casi prima dei 20 anni. La variante severa (sindrome di Hoyeraal Hreidarsson) si manifesta con insufficienza midollare entro i primi anni di vita e si caratterizza per IUGR, bassa statura, ritardo dello sviluppo psicomotorio ed ipoplasia cerebellare. I casi clinici presentati sottolineano l'espressività variabile della DC e la presenza di fenotipi età-correlati.

P087

MALATTIA MIELOPROLIFERATIVA CRONICA ATIPICA NEL PRIMO ANNO DI VITA

Cardellicchio S., Casini T., Cecchi C., Colarusso G., Tucci F., Aricò M. *Ospedale Meyer, Firenze, Italy*

INTRODUZIONE: Le malattie mieloproliferative (MMP) croniche sono un evento raro in età pediatrica. Il gruppo cooperativo europeo EWOG-MDS ha contribuito a definirle e classificarle meglio. Descriviamo un caso di MMP che non siamo riusciti ad inquadrare nella classificazione attuale.

CASO CLINICO: A.M., femmina, a 7 mesi tre episodi di infezione delle vie urinarie. A 9 mesi evidenza di iperleucocitosi: 50.000/mm³, E 1,2%; un controllo a 11 mesi mostrava G.B. 33.000/mm³, E 13,8%. Giunge alla nostra osservazione a 12 mesi a fine settembre in buone condizioni, con eruzione maculopapulare aspecifica al volto. L'emocromo mostra una regressione della leucocitosi (G.B. 9590/mm³, L 44%, PMN 32%, E 1%), con morfologia normale. All'età di 14 mesi comparsa di linfonodi latero-cervicaliduri, ipomobili e non dolenti. L'emocromo mostra 33.390/mm³, L 27,5%, PMN 48%, E 16,2%; lo studio eco-radiologico esclude masse profonde, mostra milza ai limiti superiori (diametro massimo 83 mm); linfonodi cervicali non flogistici (d.m.27x17 mm); Normali i valori di LDH, Ig comprese le E, e Vit. B12; negativa la ricerca di parassiti intestinali, autoanticorpi. Il mieloaspirato esclude la presenza di blasti leucemici. La biopsia di una lesione cutanea al collo mostra un mastocitoma. Triptasi sierica normale; negativa la ricerca di mutazioni di c-kit. A 15 mesi compare eruzione cutanea eritemato-infiltrativa ingrossante e diffusa, la cui seconda biopsia esclude mastocitosi ed istiocitosi, mostrano un infiltrato linfocitario polimorfo. La bambina peggiora con scadimento delle condizioni generali, rash diffuso, epatosplenomegalia e linfadenomegalia. Emocromo: GB 38.470/mm³; N 49%, L 29%, M 4%, E 10.1%, B 1.8%; Hb 11 gr/dl, Piastrine 261.000/mm³; LDH: 596 UI/L. Normali Ig e sottopopolazioni linfocitarie. Ricerca genoma virale: EBV e CMV negativi, HHV6 positivo. Analisi cariotipo: non evidenti aberrazioni cromosomiche. Array-CGH: non evidenziati sbilanci genomici. La terapia steroidea (prednisone 2 mg/kg/die) è stata inefficace e sospesa dopo 5 giorni. Nel sospetto di JMML, le colture in vitro per valutare la sensibilità a GM-CSF e la fosforilazione di STAT (in collaborazione con Padova e Monza) e l'analisi di mutazioni dei geni correlati NF1, RAS, PTPN11 (in collaborazione con Pavia) sono risultati negativi. Nel frattempo il trattamento con Tioguanina (40 mg/mq/die) ha indotto rapidamente una normalizzazione completa del quadro clinico ematologico. All'età di 18 la piccola sta bene e sospende la terapia.

CONCLUSIONI: Riteniamo che la sua malattia sia interpretabile

come un disordine mieloproliferativo al momento non meglio classificabile.

P088

L'EMOFILIA A IN PAZIENTI DI DIVERSA ETNIA: L'ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

Montesano P., Cavagnini S., Guarisco S., Soncini E., Schumacher R.F., D'Ippolito C., Bennato V., Capra F., Notarangelo L.D., Porta F. *Unità di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Clinica Pediatrica, Spedali Civili, Brescia, Italy*

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'emofilia A è una rara condizione dovuta alla mancata o ridotta produzione di fattore VIII. Il trattamento consiste nella somministrazione di fattore nel corso di eventi emorragici o in profilassi. L'emofilia è presente in tutte le etnie; grazie ai flussi migratori i pazienti stranieri sono sempre più frequenti. L'obiettivo del nostro studio è valutare l'eventuale impatto dell'etnia sulle complicanze della malattia, sulle modalità terapeutiche e sulla compliance.

METODI: Sono stati raccolti i dati anamnestici (familiarità), clinici, laboratoristici e terapeutici ("on demand" o profilassi) di tutti i pazienti afferenti al nostro centro affetti da emofilia A grave o moderata.

RISULTATI: Sono stati inclusi 31 pazienti, di età tra 1-29 aa (mediana 14,5aa); di questi 16 (51%) sono affetti da emofilia grave e 15 (49%) da moderata; 20 sono italiani (64,5%) e 11 pazienti (35,5%) sono stranieri così suddivisi: 4 albanesi, 2 sudamericani, 2 pachistani, 2 arabi, 1 indiano (tutti gravi). L'età mediana alla diagnosi è 1 aa (range 10 m-11 aa). 8 pazienti stranieri sono giunti alla nostra osservazione in età > 5 anni; di questi, 6 presentavano già esiti articolari. 28 pz (90%) hanno familiarità e, tra questi, 16 costituiscono 7 gruppi familiari; 2 italiani e 1 albanese sono casi isolati. La profilassi con Fattore VIII ricombinante (continuativa o intermittente) è stata attuata in 15 pazienti (6 italiani, 9 stranieri) con mediana di inizio a 9 aa (range 2-23). 2 pazienti (entrambi arabi) hanno sviluppato inibitori. 1 paziente ha effettuato immunotolleranza. 6 pazienti stranieri e 3 pazienti italiani hanno effettuato in passato trattamento con emoderivati (gli stranieri nel loro paese d'origine). Di questi, 2 pazienti stranieri hanno sviluppato infezione cronica da HCV o HBV; 1 paziente italiano presenta anticorpi anti HCV senza segni di infezione. 18 pazienti italiani e 9 stranieri eseguono l'autoinfusione a domicilio.

CONCLUSIONI: I pazienti di altra etnia sono di sempre più frequente riscontro; quelli giunti in Italia in età scolare presentano esiti articolari di maggiore entità rispetto alla coorte italiana. Anche il tasso d'infezione virale è più alto. Non vi sono differenze nella compliance globale rispetto alla coorte italiana.

P089

DIAGNOSI, PROFILASSI E FOLLOW-UP DI DUE FRATELLI AFFETTI DA AFIBRINOGENEMIA CONGENITA

Mingione S., Ceriello L., Papetti L., Antonetti L., Megaro G., Smacchia M.P., Schiavetti A., Iacobini M.

Dipartimento di Pediatria, "Sapienza" Università di Roma, Italy

INTRODUZIONE: L'afibrinogenemia congenita (AC) è un raro disordine autosomico recessivo che si manifesta generalmente nel periodo neonatale con sanguinamenti spesso severi, ma a volte anche di entità così lieve da poter determinare un ritardo nella diagnosi. Riportiamo un caso clinico che sottolinea l'importanza di una diagnosi precoce e di una terapia profilattica al fine di prevenire emorragie che mettano a rischio la vita del paziente. **Caso clinico.** Una neonata di origine tunisina, trasferita al quarto giorno di vita presso la nostra TIN per anemia associata alla presenza di ecchimosi e melena, mostrava agli esami di laboratorio un PT e aPTT estremamente allungati con fibrinogenemia inferiore al valore soglia di rilevamento (minore di 50 mg/dl). Solo dopo aver escluso una malattia emorragica neonatale (mancata risposta a ripetute somministrazioni di vit. K) e una CID (persistente indosabilità del fibrinogeno dopo infusione di plasma), sono stati eseguiti specifici test funzionali e immunologici che hanno confermato il sospetto di AC. Lo screening coagulativo esteso ai familiari della bambina ci ha permesso di diagnosticare tale patologia anche nel fratello maggiore (5 aa), che in anamnesi mostrava solo tendenza alle ecchimo-

si. A 18 mesi, la bambina è stata ricoverata a causa di un ematoma epidurale conseguente ad un trauma di lieve entità, trattato chirurgicamente e con infusioni di fibrinogeno (0.1 mg/kg ogni 3 giorni). Si è deciso a questo punto di iniziare profilassi settimanale con fibrinogeno e.v. (100 mg/kg/settimana) ad entrambi i bambini, che ad oggi non hanno presentato nessun nuovo episodio emorragico degno di nota.

CONCLUSIONI: Anche se l'AC è un disordine raro, potrebbe acquisire maggiore importanza in futuro come conseguenza dell'immigrazione di popolazioni in cui tale patologia ha una prevalenza relativamente elevata. L'AC dovrebbe essere pertanto considerata nella diagnosi differenziale dei disordini emorragici del neonato. Essendo però la tendenza al sanguinamento estremamente variabile, riteniamo opportuno indagare la presenza di tale patologia non solo nei neonati ma anche in bambini con storia di sanguinamenti lievi, e in quelli con anamnesi familiare positiva per diatesi emorragica. Poiché ancora nessuna raccomandazione internazionale è stata sviluppata riguardo l'uso di una terapia, questo caso potrebbe suggerire l'utilità di iniziare una profilassi precoce al fine di prevenire complicanze potenzialmente fatali.

ALTRO

CP05

CARATTERIZZAZIONE IMMUNOLOGICA E GENETICA IN 51 PAZIENTI CON IPER IGE

Guadrini L., Giacomelli M., Moratto M., Caracciolo S., Nigro S., Lougaris V., Pajno G., Porta F., Salpietro A., Monfredini C., Corrente S., Soresina A., Aiuti A., Cancrini C., Ragusa G., Gallizzi R., Tommasini A., Montin D., Specchia F.G., Baraldi E., Nespoli L., Duse M., Plebani A., Badolato R.

Università degli Studi di Brescia, Istituto di Medicina molecolare "Angelo Nocivelli"; Università di Roma Tor Vergata, Roma, Italy; Università di Messina, Italy; Università degli Studi dell'Insubria, Policlinico Umberto I di Roma, Italy; Università di Padova, Italy; Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy; Università di Bologna, Italy, Università degli Studi di Trieste, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: La sindrome da Iper IgE è un'immunodeficienza primitiva presente sia in forma autosomica dominante (mutazione eterozigote gene STAT3) sia recessiva (mutazioni di TYK2 o DOCK8). Le manifestazioni tipiche di HIES con difetto di STAT3 comprendono accessi cutanei, spesso causati da *S. aureus*, infezioni ricorrenti, candidiasi e anomalie scheletriche; la forma a trasmissione recessiva si differenzia per la presenza di infezioni virali ricorrenti, assenza di sintomi scheletrici e complicanze neurologiche.

METODI: Sono stati analizzati 51 pazienti; è stata eseguita l'analisi delle regioni codificanti per i geni DOCK8 e STAT3. In tutti è stata esaminata l'anamnesi infettiva ed allergologica oltre che i parametri immunologici di laboratorio. Nei pazienti con mutazione sono stati valutati i TH17 e in alcuni di questi anche l'espressione dei recettori CCR4 e CCR6.

RISULTATI: L'indagine molecolare ha identificato 7 pazienti con mutazione a carico di DOCK8 e 9 con difetto di STAT3. È stata rilevata una maggiore frequenza di infezioni, invasive e non, nei pazienti con mutazione rispetto a quelli con rialzo idiopatico delle IgE; inoltre è frequente l'isolamento di *C. albicans* e *S. aureus* nei pazienti con difetto di STAT3. Elevata anche la frequenza di infezioni virali nei pazienti DOCK8. Le manifestazioni allergiche sono distribuite in modo omogeneo fra pazienti con mutazione di DOCK8, STAT3 e forma idiopatica. Tuttavia in pazienti mutati in DOCK8 vi è un'elevata frequenza di allergia alle PLV rispetto agli altri due gruppi e una predisposizione allo sviluppo di allergia agli inalanti perenni rispetto agli stagionali. L'analisi dei dati di laboratorio ha evidenziato una riduzione dei linfociti T CD4+CD45+RA+ spesso associata a mutazione di DOCK8. I linfociti TH17 sono ridotti in entrambi i gruppi di pazienti con mutazione. I dati preliminari suggeriscono una correlazione fra l'assenza di cellule CCR4+CCR6+ e il deficit di linfociti TH17.

CONCLUSIONI: Il rischio che alti livelli di IgE si associno a immunodeficienza è spesso legato alla storia di infezioni ricorrenti, mentre l'anamnesi allergologica e i livelli di IgE non sembrano essere associati. I pazienti con grave allergia alle PLV e riduzione del numero di linfociti T, presentano spesso mutazioni di DOCK8. L'analisi dei linfociti TH17 e del fenotipo CCR4/CCR6 costituisce un altro elemento suggestivo di immunodeficienza associata a Iper IgE.

C005

MARCATORI DI ATTIVAZIONE LINFOCITARI IN BAMBINI CON IMMUNODEFICIENZE E INFEZIONI RECIDIVANTI

Buccioli G., Sanzari M.C., Pantano G., Tosato F., Basso G., Putti M.C.
Clinica di Oncoematologia Pediatrica di Padova; Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera di Padova, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie è frequentemente richiesta nel sospetto di immunodeficienze primarie (IDP), ma la sua interpretazione non è immediata. In questo studio abbiamo analizzato le sottopopolazioni e i marcatori di attivazione linfocitari della nostra popolazione di IDP e in bambini con infezioni recidivanti per individuare particolari pattern di distribuzione che ne permettano la distinzione.

METODI: In 17 bambini con infezioni recidivanti e in 42 bambini

affetti da IDP nota (11 IDP umorali, 2 SCID, 12 sindrome di DiGeorge, 9 difetti fagocitari, 8 sindromi con autoimmunità) abbiamo analizzato la distribuzione delle sottopopolazioni linfocitarie di base (CD3, CD4, CD8, CD19, CD56/16) e alcuni marcatori di maturità e attivazione (CD45RA, CD45RO, CD25, CD38, HLA-DR, TCRgamma-delta) studiati in citofluorimetria su sangue periferico. I range di riferimento per i soggetti normali di pari età sono stati espressi in percentili. Il confronto tra gruppi è stato eseguito con il test di Wilcoxon e analisi di cluster.

RISULTATI: Poiché nei primi anni di vita è presente una linfocitosi assoluta, è emerso come il cut-off di 1000/mmc non sia sufficiente per identificare casi di difetto cellulare in bambini con età inferiore a 6 anni (10° percentile 1900/mmc). L'espressione di TCR gamma delta e CD25 sui linfociti T di bambini con infezioni ricorrenti era significativamente diversa nei soggetti con IDP umorale (XLA, IperIgM, CVID; TCRgamma-delta aumentato, CD25 assente) rispetto ai pazienti senza alcuna IDP (pattern opposto). Il dato completa il quadro diagnostico, quando il livello sierico di Ig non sia sufficientemente alterato. Il pattern di espressione dei marcatori nei soggetti con sindrome di DiGeorge (CD3 ridotti, CD19 e NK aumentati, elevati HLA-DR, TCRgamma-delta e CD45RO, negativi CD25 e CD45RA) è risultato statisticamente significativo. L'analisi di cluster ha permesso di raggruppare questi casi rispetto ad altre forme di IDP. Questo ha consentito di indirizzare verso la diagnosi di sindrome di DiGeorge in una paziente non altrimenti identificata (senza malformazioni, con infezioni ripetute).

CONCLUSIONI: L'analisi citofluorimetrica dell'immunofenotipo linfocitario, se correlata all'età del bambino, è uno strumento utile, in particolare può permettere di distinguere bambini normali con infezioni recidivanti dai soggetti con probabile IDP.

C014

DAL PRIMO SINTOMO ALLA DIAGNOSI DI TUMORE SOLIDO: GLI ADOLESCENTI SONO PIÙ ESPOSTI AL RISCHIO DI RITARDO DIAGNOSTICO

Veneroni L.,^{1,2} Mariani L.,³ Lo Vullo S.,³ Favini F.,¹ Catania S.,¹ Vajna M.,¹ Massimino M.,¹ Ferrari A.¹

¹Unità di Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy; ²Facoltà di Medicina, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Sezione di Psicologia, Università di Milano, Italy; ³Unità di Epidemiologia Clinica e di Organizzazione dei Trials, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La consapevolezza che anche gli adolescenti possano ammalarsi di tumore è ancora insufficiente non solo tra i giovani e le loro famiglie, ma anche in ambito medico. È stato riportato come i pazienti adolescenti spesso arrivino con un considerevole ritardo ai centri oncologici qualificati. Obiettivo di questo studio è investigare la correlazione tra l'intervallo di tempo dall'esordio dei primi sintomi alla diagnosi e l'età; sono inoltre descritte le diverse possibili componenti del ritardo diagnostico, distinguendo l'intervallo di tempo dall'esordio dei sintomi al contatto con il primo medico (ritardo del paziente), quello che va dalla prima visita medica all'invio allo specialista oncologo (ritardo nell'invio) e infine quello che va dalla visita oncologica alla diagnosi (ritardo dell'oncologo).

METODI: È stata fatta un'indagine prospettica su una serie di 425 pazienti (di cui il 28% erano adolescenti) con tumori solidi diagnosticati presso l'Unità di Pediatria Oncologica dell'Istituto Nazionale di Tumori di Milano dal settembre 2007 al marzo 2011.

RISULTATI: Il periodo di tempo medio dalla comparsa del primo sintomo alla diagnosi è stato di 47 e 137 giorni rispettivamente nelle coorti di pazienti di età compresa tra 0 e 14 anni e maggiore di 15 ($p < 0.001$). La componente del ritardo diagnostico che aumenta di più dopo i 15 anni è quella legata al paziente (da 8 giorni nel gruppo di età da 0 a 14 anni a 72 in quello dei maggiori di 15). In termini relativi, nei pazienti da 0 a 14 anni il ritardo nell'invio allo specialista oncologo rappresenta il 56.1% del ritardo diagnostico totale, mentre per i pazienti maggiori di 15 anni il ritardo legato al paziente ne costituisce il 56.1%. Sono stati inoltre analizzati i dati clinici, lo stato socioeconomico e la provenienza geografica del paziente del paziente e la tipologia di medico della prima visita.

CONCLUSIONI: Gli adolescenti possono giungere alla diagnosi oncologica con un inaccettabile ritardo. La componente maggiore di questo ritardo può dipendere da quanto rapidamente il paziente e la sua famiglia si rivolgono ad un medico in seguito alla comparsa dei sintomi. Tuttavia, è stato osservato anche un maggiore ritardo legato ad un invio inadeguato degli adolescenti ai centri qualificati. Sono necessarie misure

correttive per ridurre il ritardo diagnostico negli adolescenti a vari livelli (famiglie, comunità, operatori sanitari, organizzazione sanità pubblica).

C015

IL GRUPPO-FIABA: UNO STRUMENTO DI ESPLORAZIONE IN ONCOEMATOLOGIA PERDIATRICA

Recano F., Martino M.L., Camera F., Margherita G.

Dipartimento di Teorie e Metodi delle Scienze Umane e Sociali, TEOMESUS, Università Federico II di Napoli; Dipartimento di Oncologia Pediatrica A.O.R.N. "Santobono-Pausilipon", Napoli

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: Il presente contributo intende esporre i risultati derivati da un precedente lavoro di ricerca (Recano et al., 2010) relative all'esplorazione dell'orizzonte di significati fondante la relazione del bambino con la patologia oncologica e con il vissuto di ospedalizzazione. Lo studio si è reso possibile grazie alla collaborazione tra il servizio di psicologia del Dipartimento di Oncologia Pediatrica del PO Pausilipon e il dipartimento TEOMESUS dell'Università Federico II di Napoli.

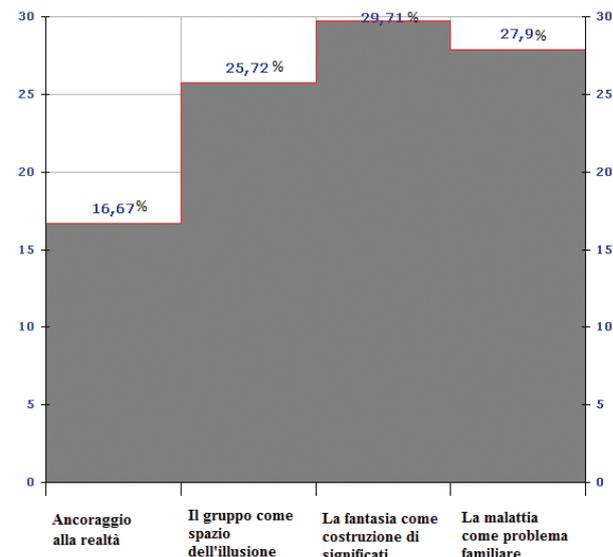
METODI: Sono state analizzate 20 narrazioni raccolte all'interno di gruppi-fiaba con pazienti emato-oncologici, di età compresa tra i 6 e i 14 anni, presso il PO Pausilipon. Le narrazioni prodotte sono state analizzate prima mediante un'analisi carta e matita e successivamente attraverso un'analisi semiotica con il supporto del software T-Lab (Lancia, 2004), mirata all'analisi tematica dei contesti elementari al fine di esplorare l'organizzazione dei significati fondanti storie raccontate dai bambini.

RISULTATI: L'analisi di T-Lab ha organizzato il materiale testuale raccolto entro quattro cluster tematici a cui è stata attribuita un'etichetta interpretativa:

- la fantasia come costruzione di significati (29,71%) accoglie matrici di significato (lemmi) che rievocano elementi legati all'elaborazione del vissuto di malattia espressi attraverso contenuti fantastici;
- la malattia come problema familiare (27,9%) conta i lemmi che rievocano il coinvolgimento familiare nell'iter terapeutico;
- il gruppo come spazio dell'illusione (25,72%) accoglie matrici di significato che evidenziano il rafforzarsi del potenziale immaginifico di bambini emato-oncologici in gruppo;
- ancoraggio alla realtà (16,67%) condensa in sé le matrici di significato più legate all'esperienza reale dell'ospedalizzazione che alla dimensione fantastica.

CONCLUSIONI: Lo studio rileva che:

- il gruppo-fiaba, configurandosi quale filtro della realtà (area transazionale), ha consentito ai membri di entrare in contatto con le proprie emozioni, attraverso processi di identificazione con i personaggi delle storie;
- la fiaba si è dimostrata uno strumento esplorativo in grado di avvicinare e evidenziare diversi aspetti del vissuto del bambino oncologico;
- il ricorso all'uso di un registro fantasmatico ha consentito di bypassare i meccanismi di difesa e dare voce alla propria esperienza costruendo le proprie storie in un gioco di gruppo.



P090

LESIONI EPATICHE RIGENERATIVE BENIGNE IN PAZIENTI TRATTATI CON RADIO-CHEMIOTERAPIA DURANTE L'INFANZIA: INCIDENZA FATTORI DI RISCHIO E OUTCOME

Masetti R., Colecchia A., Rondelli R., Zama D., Morello W., Vendemini F., Biagi C., Martoni A., Gasperini P., Festi D., Prete A., Lima M., Pession A.

Oncologia ed Ematologia Pediatrica Lalla Seràgnoli; Università degli Studi di Bologna, Italy; Chirurgia Pediatrica; Università degli Studi di Bologna, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: Lesioni epatiche rigenerative (LER) di natura benigna quali Iperplasia Nodosa Focale (IFN), Iperplasia Nodulare Rigenrativa (INR) adenomi ed emangiomi sono entità rare in età pediatrica ma la frequenza di alcune di queste è stata riportata essere più alta in pazienti sottoposti a chemioterapia in età pediatrica. L'insorgenza di LER è stata legata eziopatogeneticamente allo stimolo rigenerativo epatocitario secondario all'insulto vascolare determinato a livello epatico dal trattamento radio-chemioterapico. L'obiettivo di questo studio è valutare la frequenza, i fattori di rischio legati allo sviluppo e il follow up di LER post trattamento riscontrate c/o la nostra Clinica negli ultimi 15 anni.

MATERIALI E METODI: Un totale di 564 ecografie epatiche svolte in follow-up post chemioterapia in 236 pazienti (Pts) (110 femmine and 126 maschi) sono state valutate. Tutti i Pts in studio avevano una ecografia nella norma pre-trattamento. È stata condotta un'analisi univariata e multivariata sulle variabili potenzialmente legate allo sviluppo LER considerando: età alla diagnosi di neoplasia, età alla diagnosi di LER, sesso, tipo di patologia, TCSE, radioterapia addominale (RA), VOD e uso di contraccettivi orali (CO).

RISULTATI: 14 LER (10 IFN e 4 emangiomi) insorte ad una mediana di FUP post trattamento di 6.7 anni (2.4-11.6) sono state riscontrate. Non sono stati riscontrati adenomi né INR. L'età mediana in cui i Pts avevano ricevuto la terapia antineoplastica era di 7.7 anni (1.2-15.6) mentre l'età mediana al momento di riscontro di LER era di 15.7 anni (10.3-26.2). La tabella 1 riporta i risultati dell'analisi del rischio dimostrando come il TCSE, la RA e l'uso CO siano le variabili significativamente associate allo sviluppo di LER. In un tempo medio di osservazione di 3.8 anni (2.3-7.2) nessuna LER ha modificato le sue caratteristiche di forma o dimensione.

CONCLUSIONI: L'IFN è la lesione epatica benigna rigenerativa più frequente nel FUP dei pazienti pediatrici sottoposti a trattamento antineoplastico radio-chemioterapico. L'aver ricevuto RA e un TCSE associati all'assunzione di CO sono i fattori di rischio più importanti da tenere in considerazione. Considerato il carattere benigno non evolutivo di queste lesioni l'approccio più adeguato ci sembra essere una adeguata sorveglianza non invasiva nel corso del tempo.

Tabella 1: Analisi uni e multivariata dei fattori di Rischio significativamente legati allo sviluppo di Lesioni Epatiche Rigenenerative Benigne (considerate assieme e separatamente).

Fattori di Rischio	Lesioni Epatiche Rigenenerative (IFN+Emangiomi)						
	Univariate analysis			Multivariate analysis			
	Odds ratio	95%CI	P value	Odds ratio	95%CI	χ^2	P value
TCSE	5.97	1.61-22.0	0.007	4.34	1.34-17.7	6.17	0.01
Radioterapia Addominale	3.55	1.18-10.6	0.02	-	-	-	-
Contraccettivi Orali	6.66	1.16-37.9	0.03	-	-	-	-
Iperplasia Nodosa Focale							
TCSE	6.32	1.30-30.5	0.02	4.34	1.34-17.7	4.95	0.02
Radioterapia Addominale	5.31	1.43-19.6	0.01	4.21	1.19-16.0	4.98	0.02
Emangiomi							
Sesso Femminile	14.0	1.46-18.64	0.01	11.7	1.11-15.8	4.26	0.03
Contraccettivi Orali	11.6	1.04-12.8	0.04	-	-	-	-

P090bis

I SENTIMENTI DEI BAMBINI IMMIGRATI ATTRAVERSO IL DISEGNO: L'INFLUENZA DELL'AMBIENTE

Massimo L.

Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica, IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il disegno e l'arte terapia sono da anni entrati nella cura globale dei bambini ricoverati nei maggiori Ospedali Pediatrici Italiani. Imparare attività manuali e creative è un'opportunità per i piccoli pazienti e per le loro famiglie, fratellini inclusi. Negli ultimi decenni nel nostro Reparto di Ematologia e Oncologia circa il 30% dei pazienti giunge dall'estero in cerca di assistenza gratuita e qualificata (Repubbliche dell'est europeo, Nazioni del Mediterraneo meridionale, America latina). La cultura e le difficoltà di comunicazione dei genitori e dei pazienti sono barriere che spesso impediscono loro di riuscire a costruire sistemi validi di coping e di auto-aiuto.

METODI: L'assistenza psicosociale è un lavoro di équipe che coinvolge in modo diretto lo psicologo, le insegnanti della scuola materna e gli educatori. Il dialogo con i bambini stranieri è difficile ma essi riescono a stabilire un rapporto non verbale mediante il gioco, in particolare il disegno. Per dare valenza diagnostica e terapeutica si tiene conto dei canoni protocollari e di modalità di raccolta.

RISULTATI: Per il bambino disegnare è un atto spontaneo, i suoi segni hanno un preciso significato e permettono di individuare se esiste un disturbo nella sua qualità di vita o nel suo stato d'animo.

CONCLUSIONI: Una buona comunicazione è essenziale per raggiungere qualsiasi tipo di alleanza, inclusa l'alleanza terapeutica, patto che si stabilisce tra ammalato e curanti, i cui obiettivi sono la guarigione e la reciproca soddisfazione nel percorso della malattia. Nella visione della prevenzione del disagio del bambino straniero e degli effetti psicosociali tardivi l'attività di gioco avviene in Day Hospital e nei Reparti. Nonostante tanti sforzi non tutti i bambini riescono a superare stati d'ansia, di paura, di disagio. In molti disegni si osserva la percezione del pericolo, della distruzione fisica, della malattia. Altri mostrano la solitudine, la nostalgia, la vulnerabilità e la dipendenza dagli adulti e dai curanti. Predatori, streghe, mostri, lupi, squali richiamano le figure delle favole ma la loro identità segreta è la malattia antropomorfa. L'arte terapia aiuta la comunicazione in particolare con i bambini immigrati e i loro familiari costretti a vivere per lungo tempo in una nazione straniera e di differente cultura, assistiti in un ospedale o ospitati in comunità.

P091

IDENTIFICAZIONE DI UNA NUOVA CAUSA DI IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA E ALBINISMO PARZIALE ATTRAVERSO SEQUENZIAMENTO DELL'ESOMA RIVELA UNA MUTAZIONE DEL GENE PLDN

Prandini A., Caracciolo S., Colombo F., Tabellini G., Giacomelli M., Cantarini M.E., Pession A., Bell C.J., Dinwiddie D.L., Miller N.A., Hateley S.L., Saunders C.J., Zhang L.U., Schroth G.P., Plebani A., Parolini S., Kingsmore S.F., Badolato R.

Università di Trieste, Scuola di dottorato in Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Trieste, Italy; Università di Brescia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Brescia, Italy; Università di Bologna, Divisione di Onco-Ematologia Pediatrica e Terapia Cellulare, Bologna, Italy; Spedali Civili di Brescia, Clinica Pediatrica e Laboratorio di Medicina Molecolare "A. Nocivelli", Brescia, Italy; Illumina Inc., Hayward, Ca; National Center for Genome Resources, Santa Fe, Nm; Children's Mercy Hospital, Center for Pediatric Genetic Medicine, Kansas City, Mo

INTRODUZIONE: L'albinismo parziale è una condizione associata ad immunodeficit in un gruppo eterogeneo di malattie autosomiche recessive come la sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 2, la sindrome di Chediak-Higashi, la sindrome di Griscelli di tipo 1 e 2 e il deficit della proteina p14. I pazienti affetti da queste patologie hanno in comune un difetto che coinvolge le proteine che regolano l'esocitosi nei lisosomi secretori e mostrano quindi una condizione di immunodeficienza legata al deficit funzionale di cellule linfocitarie T e NK. La paziente in esame presentava albinismo oculocutaneo, leucopenia e ricorrenti infe-

zioni cutanee.

METODI: L'indagine genetica è stata eseguita tramite sequenziamento di nuova generazione sull'intera regione codificante del genoma. I linfociti della paziente sono stati esaminati valutando i marcatori di attivazione cellulare tramite saggio citofluorimetrico ed è stata eseguita un'analisi funzionale in vitro tramite un saggio di citotossicità. A conferma della correlazione tra danno genetico e funzionale è stato eseguito un ripristino del gene wild-type tramite nucleofezione.

RISULTATI: L'analisi bioinformatica non ha rivelato mutazioni in nessun gene noto correlato ad immunodeficienze. Solo una nuova variante sembrava essere responsabile della patologia: una mutazione nonsense C>T in omozigosi sul terzo esone del gene PLDN. Tale mutazione è risultata essere unica tra 250 controlli sani ed è stata riconfermata tramite metodo Sanger e riscontrata in eterozigosi nei due genitori. L'analisi di espressione di pallidina tramite western blot ha rivelato assenza del prodotto proteico mentre l'espressione dei marcatori CD63 e CD107a è risultata alterata. Inoltre, l'analisi dell'attività citotossica delle cellule NK ha evidenziato un deficit funzionale sia delle cellule non stimolate che di quelle coltivate in presenza di IL-2. Infine, la trasduzione del gene PLDN nella sua forma wild-type, ha permesso una corretta espressione del CD107a da parte di cellule NK.

CONCLUSIONI: Il modello murino mutato nel gene omologo presenta deficit di pigmentazione oculare, ridotta secrezione di enzimi lisosomiali e prolungati tempi di sanguinamento. In questo studio dimostriamo che la mutazione nonsense in omozigosi di PLDN è associata con un parziale albinismo oculocutaneo, leucopenia e infezioni ricorrenti correlate ad un deficit funzionale dei linfociti NK. Per la patologia associata a mutazioni di PLDN è stato approvato il nome di HPS-9.

P092

LA DIAGNOSI PRENATALE NELLA LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA FAMILIARE

Cannella S.,¹ Bruno G.,¹ Santoro A.,² Damiani F.,³ Mosa C.,⁴ Jakil M.C.,³ Trizzino A.,⁴ D'Angelo P.⁴

¹Laboratorio di Ematologia Sperimentale dell'U.O. di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy; ²Laboratorio di Ematologia, Azienda Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo, Italy; ³U.O. di Ginecologia ed Ostetricia (Diagnosi Prenatale), Azienda Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo, Italy; ⁴U.O. di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy.

INTRODUZIONE: La Linfoistiocitosi Emofagocitica Familiare (LEF) è una rara patologia immunologica, autosomica recessiva, a prognosi molto severa, il cui unico approccio curativo è il trapianto di midollo osseo. Il quadro della LEF ha età d'esordio e gravità variabili, ed i geni coinvolti sono PRF1, MUNC13-4, STX11 e MUNC18-2. L'identificazione di un marcatore genetico riveste un ruolo fondamentale per una sicura diagnosi offrendo la possibilità di diagnosi prenatale nelle famiglie a rischio. Descriviamo la nostra attività di diagnostica prenatale della LEF degli ultimi 4 anni.

PAZIENTI E METODI: Tutte le mamme sono state sottoposte a prelievo dei villi coriali e/o liquido amniotico, nella 10-13^a settimana di gestazione. Lo studio per la ricerca della mutazione è stato eseguito mediante amplificazione e sequenziamento automatico (Big Dye Terminator Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystem) delle regioni esoniche di interesse. Inoltre su sangue materno, villi coriali/amniociti è stata eseguita PCR ed analisi computerizzata di 15 loci genetici altamente polimorfici (Identifiler-Applied Biosystem) per escludere la possibilità di contaminazione materna.

RISULTATI: Abbiamo eseguito 9 procedure di diagnosi prenatale in 7 famiglie a rischio per LEF tipo 2 o 3, i cui geni coinvolti sono rispettivamente PRF1 e MUNC13-4. Tutti i campioni, esclusa la contaminazione materna, sono risultati idonei per lo studio.

Le mutazioni coinvolte sono state: M1V, M1I, P16L, L17fsX22, W95fsX114, Y219X, K285Q, W374X, (PRF1); P72X75, R928C (MUNC13-4). In 8 casi il feto è risultato non affetto (wild type in 4 ed eterozigote in 4), ed il risultato dell'analisi è stato confermato in tutti i bambini a 3 mesi di età; in 1 caso il feto è risultato affetto per la presenza delle mutazioni M1I, K285Q, con successiva interruzione della gravidanza. In tutti i casi l'esito dell'analisi è stato comunicato entro 24 ore dall'arrivo del campione.

CONCLUSIONI: Oggi è possibile eseguire la diagnosi prenatale in famiglie a rischio per LEF, con margini di affidabilità molto ampi. L'eventuale identificazione delle mutazioni consente di pianificare pre-

coci interventi terapeutici fino alla interruzione volontaria della gravidanza. Al contrario il riscontro di normalità o di semplice eterozigosi comporta ovvie e piacevoli implicazioni per il nucleo familiare e per l'equipe diagnostico-terapeutica.

P093

LA TETRALOGIA DI FALLOT RAPPRESENTA UNA MANIFESTAZIONE ATIPICA DELLA SINDROME WHIM

Dotta L., Tassone L., Amendola G., Di Concilio R., Porta F., Locatelli F., Notarangelo L.D., Bertrand Y., Bachelierie F., Donadieu J., Badolato R.

Pediatric Clinic and A. Nocivelli Institute of Molecular Medicine, c/o Spedali Civili, Brescia, Italy; U.O.C. Pediatria-TIN, Ospedale Nocera Inferiore, Salerno, Italy; U.O.C. di Oncoematologia pediatrica, Spedali Civili, Brescia, Italy; Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy; Università di Pavia, Italy; Service d'immuno-hématologie pédiatrique, Institut d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique, Hospices civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon1, France; INSERM UMR_S996, Univ. Paris-Sud, Laboratory of Excellence in Research on Medication and Innovative Therapeutics (LERMIT), Clamart, France; Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique Registre des neutropénies congénitales, AP-HP Hôpital Trousseau, Paris, France

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: La sindrome WHIM è un'immunodeficienza primitiva a trasmissione autosomica dominante causata da mutazione eterozigote di CXCR4, recettore di CXCL12. Tale asse molecolare regola il traffico cellulare ed ha un ruolo nell'emopoiesi e nell'organogenesi. Le manifestazioni tipiche della malattia comprendono: infezioni ricorrenti, verruche, neutropenia, mielocatessi, ipogammaglobulinemia.

METODI: Abbiamo analizzato l'incidenza di cardiopatia nei pazienti affetti da sindrome WHIM

RISULTATI: L'incidenza della sindrome WHIM è ignota, ma sono stati riportati sinora circa 40 casi. In tre casi la sindrome WHIM è risultata associata alla tetralogia di Fallot. Nel paziente P1 la tetralogia di Fallot con agenesia della valvola polmonare veniva diagnosticata alla nascita, mentre successivamente comparivano polmoniti ricorrenti e neutropenia. Il paziente P2 presentava una tetralogia di Fallot con dotto arterioso ampio. Dall'età di 2 anni neutropenia, mielocatessi, infezioni respiratorie ricorrenti. P3 presentava difetto del setto ventricolare, aorta a cavaliere e stenosi polmonare infundibolare. Si associavano dalla nascita neutropenia, mielocatessi ed ipogammaglobulinemia trattata con terapia sostitutiva. Inoltre, tre altri membri della stessa famiglia presentavano neutropenia e infezioni, in assenza di cardiopatia. L'indagine molecolare di CXCR4 ha permesso di identificare la mutazione S338X in P1, P3, e R334X in P2. Entrambe le mutazioni sono state associate con un aumento della risposta funzionale del recettore al ligando.

CONCLUSIONI: Il nostro studio ha dimostrato che il rischio relativo di sviluppare tetralogia di Fallot è maggiore nei pazienti WHIM rispetto alla popolazione generale, ma non sembra esservi una correlazione tra mutazione il tipo di mutazione genica e lo sviluppo di cardiopatia. Inoltre, è stato recentemente osservato che il recettore CXCR7 è capace di modulare le funzioni di CXCR4. Inoltre, la presenza di mutazioni di CXCR7 nel topo determinano alterazioni embriogenetiche tali da compromettere lo sviluppo delle valvole semilunari e causano difetti settali. Pertanto, le mutazioni di CXCR4 possono alterare le funzioni di CXCR7 e compromettere la cardiogenesi.

Il nostro studio dimostra che la tetralogia di Fallot può rappresentare una manifestazione della sindrome WHIM ed in bambini con cardiopatia congenita e neutropenia la ricerca di mutazione di CXCR4 favorisce la diagnosi precoce di questa rara immunodeficienza.

P094

ANALISI DI MUTAZIONE IN PAZIENTI CON IMMUNODEFICIENZA COMBINATA GRAVE DA DEFICIT DI ADENOSIN DEAMINASI (ADA): DESCRIZIONE DI 5 NUOVE MUTAZIONI E REVISIONE DELLA CASISTICA DI UN SINGOLO CENTRO

Baffelli R.,¹ Notarangelo L.D.,² Simonetti A.,³ Zecca M.,⁴ Duse M.,⁵ Azzari C.,⁶ Porta F.,⁷ Lanfranchi A.¹

¹Laboratorio Cellule Staminali, Servizio di Medicina di Laboratorio Pediatrico, Ospedale dei Bambini, Brescia, Italy; ²U.O. Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, Brescia, Italy; ³U.O. di Immunoinfettivologia Pediatrica, Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero (DPUO), Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy; ⁴Oncoematologia Pediatrica, Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy; ⁵Immunologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Roma Sapienza Policlinico Umberto I, Roma, Italy; ⁶Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico A. Meyer, Firenze, Italy

INTRODUZIONE: Il deficit di ADA è una condizione molto rara (1/10(e)6 nati). La maggior parte dei pazienti affetti presenta un fenotipo SCID; il 15-20% dei pz ha un fenotipo “delayed” o “late onset”. Le diverse mutazioni vengono raggruppate in quattro classi differenti (0, I, II, III e IV) in base all’attività enzimatica residua. Sono state descritte più di 60 mutazioni del gene ADA alcune delle quali (tra cui la R211H) più frequenti. Le mutazioni interessano tutto il gene.

OBIETTIVI: Descrizione di 5 nuove mutazioni e revisione del genotipo dei pazienti giunti alla nostra osservazione

METODI: La diagnosi è stata eseguita presso il nostro centro con screening enzimatico e mediante amplificazione e sequenziamento dei 12 esoni del gene dell’ADA.

RISULTATI: Le caratteristiche etniche, genotipiche, e fenotipiche dei pz sono riportate in tabella. Le mutazioni de novo sono relative ai pazienti 1, 14, 17 e 19. La pz 1 è risultata essere eteroallelica per la mutazione [c.275delC] nell’esone 3 con effetto F61fsX87 e per la mutazione [c.1104G>T] a carico dell’esone 11 con effetto E337X per la sostituzione nel trascritto di un acido glutammico Glu (GAA) al codone 337 con un codone di stop (TAA). La paziente 14 è risultata omozigote per una delezione puntiforme [c.91delT] con effetto G31fsX41. Tale mutazione ha dimostrato essere compatibile con assenza totale di attività in vitro. Il pz 17 è risultato omozigote per la mutazione [c.976C>A] nell’esone 10 con effetto T294K. L’attività enzimatica residua di questa mutazione è stata studiata in vitro in E. Coli ed è risultata pari allo 0,001% del normale (gruppo I). La pz 19 è risultata eteroallelica per una mutazione già descritta (H15D) e per la mutazione [c.1065delA] nell’esone 10; tale mutazione comporta la formazione di uno stop codon (R324fsX325). Dei pz con mutazioni già note, 5 sono omozigoti per R211H. Di questi, 4 sono di etnia nomade (2 soli correlati). Le mutazioni D123fsX132 e R156C sono state riscontrate in 3 pz non correlati provenienti da una singola regione (Puglia).

CONCLUSIONI: Il nostro lavoro conferma l’eterogeneità delle mutazioni ADA. Anche nella nostra casistica la mutazione R211H si è rivelata la più frequente; tuttavia, il suo riscontro in soggetti di etnia nomade non correlati potrebbe suggerire un effetto fondatore. Alcune mutazioni si riscontrano in soggetti non correlati provenienti dalla medesima regione.

Paziente		Mutazione	Provenienza Geografica dei pazienti	Fenotipo	Età' alla Diagnosi (mesi)
1	F	p.F61fsX87 p.E337X c.275delC c.1104G>T	Toscana Italia	SCID	4.4
2	M	p.R211H p.R211H c.727G>A c.727G>A	Nomade	SCID	3.7
3	F	IVS3 G+1>A p.R156C c.561C>T	Puglia Italia	SCID	6.8
4	M	p.H15D p.R235Q c.138C>G c.704G>A	Lombardia Italia	SCID	3.8
5	F	p.R101Q p.A329V c.397G>A c.1081C>T	Ucraina	SCID	10.6
6	F	p.S291L p.E319fsX321 c.967C>T c.1051_1055delAAGAG	Calabria Italia	SCID	0
7	M	p.R156C p.E319fsX321 c.561C>T c.1051_1055delAAGAG	Toscana Italia	SCID	2.1
8	F	p.H15D p.H15D c.138C>G c.138C>G	Puglia Italia	SCID	1.2
9	M	p.H15D p.S333fsX338 c.138C>G c.1091_1092delTA	Lomb/Calabria Italia	SCID	1.7
10	M	p.R211H p.R211H c.727G>A c.727G>A	Nomade	SCID	5
11	F	p.R211H p.R211H c.727G>A c.727G>A	Nomade	SCID	3.2
12	M	p.R211H p.R211H c.727G>A c.727G>A	Nomade	SCID	3.7
13	F	p.R156C p.D123fsX132 c.561C>T c.459delG	Puglia Italia	SCID	3.3
14	F	p.G31fsX41 p.G31fsX41 c.91delT c.91delT	Tunisia	SCID	2
15	M	p.V129M ? c.480G>A	Campania Italia	delayed onset	13
16	F	p.D123fsX132 p.D123fsX132 c.462delG c.462delG	Puglia Italia	SCID	3
17	M	p.T294K p.T294K c.976C>A c.976C>A	Senegal Africa	SCID	1
18	M	p.R211H p.R211H c.727G>A c.727G>A	Nomade	SCID	2
19	F	p.H15D p.R324fsX325 c.138C>G c.1065delA	Lombardia Italia	SCID	4
20	F	p.G216R p.G216R c.741G>A c.741G>A	Bulgaria	SCID	6
21	M	p.V129M p.S291L c.480G>A c.967C>T	Lazio Italia	SCID	24
22	F	p.V177M p.E319fsX321 c.624G>A c.1051_1055delAAGAG	Lazio Italia	SCID	3
23	M	p.V177M p.E319fsX321 c.624G>A c.1051_1055delAAGAG	Lazio Italia	SCID	36

P095

MICOSI INVASIVE IN ONCOLOGIA PEDIATRICA. 28 ANNI DI ESPERIENZA ALL'ISTITUTO GIANNINA GASLINI

Amoroso L., Garaventa A., Faraci M., Fioredda F., Rizzo F., Bandettini R., Caviglia I., Castagnola E.
Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Le infezioni micotiche rappresentano la maggior causa di morbilità e mortalità in pazienti oncologici ed in particolare nei pazienti affetti da leucemia o sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche. Pochi sono gli studi pediatrici che hanno analizzato caratteristiche cliniche, fattori di rischio e sopravvivenza. Lo scopo di questo studio retrospettivo è quello di raccogliere informazioni circa l’epidemiologia, i fattori di rischio e la sopravvivenza dei pazienti pediatrici oncologici.

METODI: Sono stati valutati retrospettivamente 181 pazienti con infezione micotica. I pazienti sono stati analizzati in funzione della patologia di base, del tipo di trapianto, dell’età, del tipo di agente patogeno e dello stato ematologico al momento dell’infezione. La mortalità è stata valutata entro i 90 giorni dall’infezione e quindi per definizione attribuibile alla micosi. I casi sono stati classificati in accordo alle definizioni EORTC/MSG 2008.

RISULTATI: Dal 1983 al 2011 sono stati registrati 191 episodi di infezione micotica in 181 pazienti. La frequenza è stata più elevata nei pazienti affetti da patologie ematologiche rispetto ai tumori solidi, in particolare il 34% erano affetti da leucemia linfoblastica acuta (LAL), il 24% da leucemia mieloide acuta (LAM), il 20% da un tumore solido. Il 14% era stato sottoposto a trapianto autologo e il 31% a trapianto allogenico. Al momento dell’infezione 115 pazienti erano in neutropenia. Dei 106 episodi di infezione documentata, il 63% (67/106) è stato causato da lieviti e il 37% (39/106) da muffe. Aspergillus e Candida sono stati i patogeni più frequentemente isolati, nel 37% dei casi si è trattato di Candida Albicans e nel 55% di Candida non Albicans. Sono stati registrati 106 decessi, di cui 56 (31%) avvenuti nei 90 giorni suc-

cessivi l'infezione. I fattori di rischio correlati alla mortalità a 90 giorni sono l'età maggiore di 10 anni (P uguale a 0.020), l'infezione da muffa (P uguale a 0.008) e il trapianto allogenico (P uguale a 0.011).

CONCLUSIONI: Dal punto di vista epidemiologico, nell'ultimo decennio si è assistito ad un aumento di infezioni da Candida non albicans rispetto alla Candida albicans con implicazioni nella profilassi e nella terapia empirica. I fattori di rischio associati alla mortalità a 90 giorni dall'infezione, quali il trapianto allogenico, l'infezione da muffa e l'età potrebbero modificare la nostra strategia terapeutica in questi casi a maggior rischio.

P096

IPERPLASIA NODULARE FOCALE DEL FEGATO (FNH) IN BAMBINI TRATTATI PER PATOLOGIE NEOPLASTICHE: SPECIFICITÀ DELLA DIAGNOSI MEDIANTE RM CON MDC EPATOBILIARI

Giraldi E., Brambilla P.,¹ Provenzi M., Bruni F., Foglia C., Sonzogni A.,² Balduzzi A.,³ Cavalleri L., Casagrande S., Allegrini A., Conter V.

Oncoematologia Pediatrica; ¹Radiologia; ²Anatomia Patologica, Ospedali Riuniti, Bergamo; ³Oncoematologia Pediatrica, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy

INTRODUZIONE: L'iperplasia nodulare focale del fegato (FNH) è un raro tumore benigno del fegato descritto anche in pz oncologici. Predominante nelle femmine, appare correlato ai contraccettivi orali (CO). Quale eziopatogenesi si ipotizza una risposta iperplastica su un danno endoteliale secondario a CHT (Bu, L-PAM, Thiotepa) e/o RT epatica o VOD. L'intervallo medio d'insorgenza è 7a (3-10) dal TMO e 12.3a (4-20) dopo CHT. L'80% di FNH viene individuato occasionalmente in corso di follow-up ecografico. La diagnosi è radiologica per tipiche alterazioni TC/RM dopo Mdc: noduli ipervascolari in fase arteriosa e cicatrice centrale in fase di equilibrio. Rare le complicità e la trasformazione maligna. Un approccio conservativo è raccomandato, riservando l'accertamento bioptico ai casi atipici. Descriviamo 3 casi pediatrici di FNH insorta dopo trattamento per neoplasia.

PAZIENTI: 1. F, 11a, RMS alveolare arto superiore. Dopo I recidiva eseguiti cicli di HD-CHT sequenziali (EDX, Thiotepa, L-PAM)+ autotrapianto di PBSC. Dopo 5a/7m dal trapianto, in corso di CO, sospetto di FNH (RM: 7 noduli, d. max <20 mm) confermato da istologia. Dopo 4a/2m incremento numerico (12) e dimensionale (d. max 5 cm) dei noduli epatici. 2. M, 14a, Ewing/PNET parete toracica: HD-CHT (Bu, L-PAM)+ autotrapianto di PBSC. Dopo 4a/10m diagnosi radiologica di FNH (RM: 2 noduli d. max 25 mm). Dopo 2a aumento dimensionale di 1 nodulo (d. 4 cm). 3. F, 1a/9m LLA. Dopo 4a/11m, in III RC, TMO allogenico familiare dopo TBI, EDX, VP-16. Dopo 14a dal TMO, in corso di CO, sospetto di FNH (RM: plurime lesioni, d. max 7,5 cm) confermato da istologia. Sospesi CO dopo 7m riduzione dimensionale di alcune lesioni. L'imaging in questi pz appare "atipico" rispetto a quello riscontrato in pz non oncologici e caratterizzato da: incremento dimensionale e numerico delle lesioni; multifocalità (da 2 a 20 noduli); cicatrice centrale poco evidente nei noduli piccoli ed esuberante in quelli grandi; riduzione dimensionale dopo sospensione di CO. L'uso di Mdc epatobiliare è stato dirimente per la diagnosi RM di FNH dimostrando la presenza di epatociti normali nel nodulo ed evidenziando la cicatrice centrale.

CONCLUSIONI: Il riscontro di noduli epatici in bambini precedentemente trattati per neoplasia solleva il dubbio di processi metastatici che rientrano in diagnosi differenziale con FNH. L'imaging mediante l'uso di Mdc epatobiliare in RM fornisce informazioni fondamentali per la caratterizzazione di lesioni epatiche da FNH consentendo di evitare accertamenti diagnostici invasivi (biopsia) anche in caso di lesioni radiologiche "atipiche".

P097

CARATTERIZZAZIONE DELLE CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI OTTENUTE DA PAZIENTI CON SINDROME DI SHWACHMAN-DIAMOND

Valentina A.,¹ Longoni D.V.,² Bresolin S.,³ Cappuzzello C.,¹ Di Ceglie I.,¹ Te Kronnie G.,³ Cazzaniga G.,¹ Sainati L.,⁴ Cipolli M.,⁵ Biondi A.,^{1,2} D'Amico G.¹

¹"M. Tettamanti" Research Center, Pediatric Clinics, University of Milan-Bicocca, Monza, Italy; ²Pediatric Clinics, University of Milan-Bicocca, San Gerardo Hospital, Monza, Italy; ³Laboratorio di Oncoematologia, Clinica Pediatrica, Università di Padova, Padova, Italy; ⁴Clinica Pediatrica, Università di Padova, Padova, Italy; ⁵Cystic Fibrosis Center, Ospedale Civile Maggiore, Verona, Italy

La sindrome di Shwachman-Diamond (SDS) è una malattia genetica rara autosomica recessiva caratterizzata da alterazioni ematologiche e da disfunzione pancreatica. Inoltre i pazienti affetti da tale sindrome hanno un'alta probabilità di evolvere in mielodisplasia e leucemia mieloide acuta. Al fine di comprendere meglio le alterazioni midollari alla base di questa malattia abbiamo isolato e caratterizzato le cellule mesenchimali staminali (MSC) di pazienti con SDS.

Le cellule mononucleate midollari di 27 pazienti sono state piastrate in flask per colture cellulari. Al terzo passaggio di coltura è stata valutata l'espressione di specifici marker di superficie. Al passaggio 5 è stata testata la loro capacità di differenziare nei lineage mesengenicici e la presenza della proteina SBDS, gene mutato nella SDS. Abbiamo inoltre valutato la capacità delle cellule mesenchimali di inibire la proliferazione dei linfociti, di proteggere i neutrofili dall'apoptosi, di sostenere l'ematopoiesi ed è stata eseguita un'analisi di espressione genica.

Le MSC ottenute dai pazienti (SDS-MSC) mostrano la tipica morfologia fibroblastoide; non esprimono i più comuni marcatori ematopoietici ma sono positive per i marcatori tipici delle MSC. In modo paragonabile alle MSC ottenute da donatori sani (HD-MSC), le SDS-MSC sono capaci di differenziare in osteoblasti, adipociti e condrociti e di ridurre la proliferazione dei linfociti T attivati con PHA. Abbiamo inoltre coltivato cellule CD34+ in presenza di SDS-MSC, dimostrando come le SDS-MSC siano capaci di supportare la vitalità delle CD34+ che sono poi in grado di generare colonie ematopoietiche in metilcellulosa. Inoltre le SDS-MSC sono in grado di preservare i neutrofili dall'apoptosi, grazie alla produzione di IL-6. Abbiamo determinato come le SDS-MSC, così come riportato per le cellule midollari dei pazienti SDS, non esprimono SBDS. Infine, dall'analisi di gene expression, 4 geni risultano diversamente espressi rispetto a HD-MSC: i geni HOXA5 e ZIC1 sono down regolati mentre i geni BCL11A e SHOX2 sono up regolati. Dati preliminari di western blot non mostrano però alterazioni a livello delle proteine SHOX2 e BCL11A.

Le SDS-MSC non mostrano differenze fenotipiche o funzionali rispetto alle HD-MSC ma hanno un alterato profilo genico. Ulteriori studi ci permetteranno di comprendere meglio le caratteristiche funzionali e molecolari delle SDS-MSC, cellule potenzialmente coinvolte nelle alterazioni ematologiche tipiche di questi pazienti.

P098

COMPARAZIONE INTERGENERAZIONALE DEL FENOTIPO CLINICO IN SOGGETTI CON SINDROME DEL22Q11.2 (DEL22) FAMILIARE

Cirillo E.,¹ Giardino G.,¹ Gallo V.,¹ Puliafito P.,² Ariganello P.,² Azzari C.,³ Consolini R.,³ Martino S.,⁵ Plebani A.,⁶ Scaranò G.,⁷ Soresina A.,⁶ Cancrini C.,³ Digilio M.C.,^{8*} Pignata C.,^{1*} nell'ambito dell'Italian Primary Immunodeficiencies Network (IPINET)

¹Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli, Italy; ²Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Università di Tor Vergata, Roma, Italy; ³Dipartimento di Scienze per la Salute della Donna e del Bambino, Università di Firenze, Italy; ⁴Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva, Università di Pisa, Italy; ⁵Dipartimento di Pediatria, Università di Torino, Italy; ⁶Clinica Pediatrica, Università di Brescia, Italy; ⁷UOC Genetica Medica, Azienda Ospedaliera "G. Rummo", Benevento, Italy; ⁸Genetica Medica e Cardiologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

*Gli Autori hanno fornito un eguale contributo

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La Sindrome Del22 rappresenta la più comune sindrome da microdelezione, con frequenza di 1/4000 nati vivi. Circa il 90% delle alterazioni sono de novo mentre nei rimanenti casi essa è ereditata con modalità AD. Anche se è nota una considerevole variabilità di espressione clinica anche in ambito intrafamiliare, una più ampia caratterizzazione fenotipica di coppie genitore-bambino non è tuttora disponibile. Lo scopo dello studio, effettuato nell'ambito dell'Italian Primary Immunodeficiencies Network (IPINET) è stato quello di caratterizzare ulteriormente la variabilità intrafamiliare verticale e comparare la gravità del quadro clinico tra casi con alterazione

de novo e casi ereditari.

RISULTATI: Sono state identificate 11 coppie genitore-probando con Del22, per un totale di 14 probandi e 11 genitori. Sono stati, inoltre, inclusi 16 soggetti con delezione de novo seguiti presso un singolo Centro. Alcune caratteristiche cliniche, quali note dismorfiche, anomalie del palato, disordini autoimmuni, mostravano simile prevalenza nei due gruppi di genitori e probandi. Veniva notato un trend di maggior prevalenza nei probandi rispetto alla generazione precedente, sia pure statisticamente non significativo, per difficoltà di apprendimento (78 vs 64%) e ritardo del linguaggio (64 vs 45%), prevalenza. Alcune manifestazioni risultavano più frequenti nei probandi ed in particolare le anomalie cardiache, 71 vs 9%, ritardo di sviluppo 78 vs 18% e i difetti scheletrici 71 vs 27%. Differentemente, solo i disordini psichiatrici risultavano più frequenti nel gruppo dei genitori (14 vs 45%). La comparazione tra casi ereditari e sporadici evidenziava un fenotipo di maggiore gravità nel secondo gruppo con una maggiore prevalenza di alterazioni neurologiche (7 vs 43%), otorinolaringoiatriche (0 vs 31%), e di infezioni ricorrenti e più gravi (43 vs 75%). In 29 pazienti (13 familiari) in cui erano disponibili i dati immunologici veniva notata riduzione dei linfociti T CD3+ più marcata nei casi sporadici (50 vs 87%).

CONCLUSIONI: Nei casi familiari vi è sempre una maggiore espressività clinica nella seconda generazione. Ciò indica la presenza di geni modificatori dell'espressività fenotipica. Anche se è possibile, che la maggiore gravità del fenotipo sporadico sia attribuibile a un bias di osservazione, in quanto è meno probabile che casi gravi abbiano prole, restano, tuttavia, da identificare le basi molecolari di tale variabilità fenotipica.

P099

PROFILASSI DELLA POLMONITE DA PNEUMOCYSTIS JIROVECI (CARINII) IN BAMBINI IN CHEMIOTERAPIA: È SUFFICIENTE IL COTRIMOXAZOLO UN GIORNO ALLA SETTIMANA

Caselli D.,¹ Petris M.G.,² Carraro F.,³ Colombini A.,⁴ Muggeo P.,⁵ Soncini E.,⁶ Ziino O.,⁷ Pierani P.,⁸ Meazza C.,⁸ Melchionda F.,¹⁰ de Santis R.,¹¹ Barone A.,¹² Cellini M.,¹³ Milano G.M.,¹⁴ Zanazzo G.,¹⁵ Cesaro S.,¹⁶ Mura R.,¹⁷ Cicalese M.P.,¹⁸ De Masi S.,¹⁹ Castagnola E.,²⁰ Aricò M.,¹ per il GdL INFEZIONI

¹Department of Pediatric Hematology Oncology, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer Children Hospital, Florence, Italy; ²Pediatric Hematology Oncology, Padova, Italy; ³Pediatric Onco-Hematology, Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy Division, Regina Margherita Children's Hospital, Turin, Italy; ⁴Pediatric Hematology Oncology, Monza; ⁵Pediatric Hematology Oncology, Bari, Italy; ⁶Pediatric Hematology Oncology, Brescia, Italy; ⁷Pediatric Hematology Oncology, ARNAS Civico, Palermo, Italy; ⁸Division of Pediatric Hematology/Oncology, G. Salesi Women's and Children's Hospital, Ancona, Italy; ⁹Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy; ¹⁰Pediatric Oncology and Hematology Lalla Seragnoli Unit, University of Bologna, Italy; ¹¹Pediatric Hematology Oncology, S. Giovanni Rotondo, Italy; ¹²Pediatric Hematology Oncology, University Hospital, Parma, Italy; ¹³Pediatric Hematology Oncology, University Hospital, Modena, Italy; ¹⁴Pediatric Oncology/Hematology, BMT Unit, Section of Hematology, Department of Internal and Experimental Medicine, University of Perugia, Italy; ¹⁵Pediatric Hematology Oncology, Trieste, Italy; ¹⁶Pediatric Hematology Oncology, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy; ¹⁷Pediatric Hematology Oncology, Cagliari, Italy; ¹⁸Pediatric Immunology, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (HSR-TIGET), Milan, Italy; ¹⁹Epidemiology, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer Children Hospital, Florence, Italy; ²⁰Pediatric Hematology Oncology, IRCCS Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: La polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PCP) è un'infezione opportunistica che si presenta nei pazienti con immunodeficienza, primitiva o secondaria. La profilassi con trimetoprim/sulfametoxazolo (TMP/SMX) è considerata da tempo una terapia standard; gli schemi in uso variano dalla somministrazione giornaliera a quella intermittente con modalità diverse. Questo studio intende verificare se uno schema limitato a un solo giorno alla settimana è sufficiente a prevenire la PCP.

METODI: Raccolta dati sulla modalità di profilassi e sulla incidenza di PCP nei centri AIEOP, nel periodo 2010-2011.

RISULTATI: 19 centri AIEOP hanno aderito allo studio; sono stati

analizzati i dati riguardanti 2,005 pazienti di cui 1.146 con tumore solido ed 859 con leucemia/linfoma (o immunodeficienza primitiva). Di questi 1.050 (52%) sono stati trattati con una profilassi per 3 giorni alla settimana, 496 (25%) per 2 giorni/settimana, e 459 (23%) per un solo giorno alla settimana. Complessivamente sono stati riportati solo 3 casi di PCP (0.15%), tutti in bambini che al momento non assumevano alcuna profilassi. Non vi è stata alcuna differenza nella efficacia tra i vari schemi di somministrazione.

CONCLUSIONI: La somministrazione di TMP/SMX, 10 mg/kg in 2 dosi per un solo giorno alla settimana, è sufficiente a prevenire la PCP in bambini in chemioterapia antitumorale.

P100

STILI DI ATTACCOMENTO E PERCEZIONE DEL DOLORE DA PROCEDURA: STUDIO SU 40 PAZIENTI

Abate V., Paturzo M., Perrone N., Picazio S., Fusco C., Savarese R., Affinita M., Pecoraro G., Di Pinto D., Oreste M., Gualdiero G., Bottigliero G., Ficociello C., Barone C., Fiano P., Indolfi C., Casale F. Servizio di Oncologia Pediatrica Dipartimento di Pediatria Seconda Università di Napoli, Italy

INTRODUZIONE: Il dolore non può essere considerato come una sensazione percepita soltanto dagli organi di senso, ma influenzabile anche dagli aspetti emotivi, sociali e familiari. In particolare, si è visto che il comportamento dei caregivers condiziona la percezione del dolore da parte del bambino stesso e che le differenti risposte dipendono dallo stile di attaccamento che si stabilisce tra genitore e figlio.

OBIETTIVI: Il presente contributo nasce dall'interesse di approfondire la possibile correlazione esistente tra la percezione del dolore da procedure dei bambini ricoverati nel nostro Servizio e il legame di attaccamento tra genitore-bambino.

METODI: Il campione è costituito da 40 bambini con patologia oncologica, 18 fe 22 m, di età compresa tra i 4 ed i 17 anni. Ad ogni bambino sono stati somministrati due test, la SAT (Separation Anxiety Test) ed il termometro del dolore. La SAT è un test semi-proiettivo che misura le reazioni dei bambini di fronte ad ipotetiche separazioni bambino-genitore e la versione usata per la ricerca è quella adattata in italiano da G. Attili (2001). Il test è costituito da 2 set di vignette (uno per i maschi ed uno per le femmine) di cui 3 raffigurano separazioni bambino-genitore di intensità media (moderate), 3 invece separazioni che possono causare sconcerto (severe). In rapporto agli studi della Ainsworth e Bowlby (1989) che classificano il legame di attaccamento in Sicuro, Insicuro Ansioso-Ambivalente, Insicuro Ansioso-Evitante, Disorganizzato, si somministrano le vignette, che, a seconda del punteggio ottenuto, stabiliscono quale tipo di legame di attaccamento il bambino ha sviluppato. L'altro strumento, il termometro del dolore, è una scala numerica da 0 a 10 (nessun dolore - massimo dolore possibile), coadiuvata da espressioni facciali che raffigurano diverse intensità di dolore. Ai bambini viene chiesto, indicando le faccine, quanto dolore percepiscono durante le procedure mediche.

RISULTATI: Dall'analisi dei risultati è emerso che 22 bambini hanno un legame di attaccamento Sicuro, 6 un legame Insicuro Ansioso-Evitante e 12 un legame Insicuro Ansioso-Ambivalente. Questi ultimi percepiscono il dolore in maniera più elevata (media=8,8).

CONCLUSIONI: L'aumentata percezione del dolore, anche se necessita di conferma su un più ampio campione, può essere spiegata da un'amplificazione delle emozioni intesa come una richiesta di maggiore vicinanza, da parte del figlio alla madre, che svolge la funzione materna in maniera ambivalente.

P101

IL GRUPPO DI AUTO MUTUO AIUTO: UN'ESPERIENZA DI ELABORAZIONE DEL LUTTO CON I GENITORI

Italia S., Intelisano M., Favara Scacco C.

Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico - Vittorio Emanuele", Catania, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La morte di un bambino è un evento innaturale, nel caso di una patologia oncologica sopraggiunge al termine di un periodo spesso lungo. L'effetto sul sistema familiare è devastante e i genitori soffrono sia per la perdita reale del figlio, ma

anche per tutto ciò che questo rappresenta: una parte della propria identità. Compito dell'elaborazione di un lutto è la costruzione di una nuova storia familiare integrando la perdita del bambino nella dimensione del passato. L'intervento considerato più efficace è quello del gruppo di auto mutuo aiuto (GAMA) perché svolge le funzioni di accompagnamento, di sostegno e sociale. Inoltre, offre uno spazio in cui si possono esprimere emozioni quali angoscia, sensi di colpa e rabbia, ma è anche un'opportunità di crescita, cambiamento e progettualità. Infine, propone una metodologia d'intervento efficace in modo che i partecipanti, attraverso il reciproco aiuto, possano alleviare la sofferenza e realizzare obiettivi di crescita personale.

METODI: Il Gruppo di Auto Mutuo Aiuto (GAMA) è stato attivato presso il Centro di Riferimento Regionale di Ematologia Pediatrica di Catania nel marzo del 2010. È un gruppo aperto che prevede la partecipazione di massimo 10 persone con cadenza quindicinale e della durata di un'ora e mezza. L'accesso al gruppo avviene attraverso un contatto telefonico, un colloquio individuale e l'inserimento. Il gruppo è facilitato da due operatori: un sociologo esperto di GAMA esterno al Reparto e uno psicoterapeuta espressivo interno al Reparto che assicura la continuità relazionale. Le tecniche utilizzate durante gli incontri sono quelli dello psicodramma, della scrittura creativa, dell'arte terapia, della narrazione.

RISULTATI: Il GAMA attraverso la libertà di espressione, la narrazione, l'intersoggettività, e l'atmosfera di gruppo, fortemente empatica, è diventato, per i partecipanti, un "luogo" in cui ci si può "narrare" negli aspetti più vulnerabili. Ha offerto ed offre tutt'ora uno spazio per condividere la propria storia, in cui si possono apprendere modalità di gestione del dolore e rinforzare relazioni significative.

CONCLUSIONI: La relazione di condivisione di esperienze, sentimenti ed emozioni, favorisce lo sviluppo di abilità, risorse e strategie al fine di affrontare ed elaborare il "dolore" con sostegno e fiducia.

P102

ESORDIO ATIPICO DI LINFOISTOCITOSI EMOFAGOCITICA (HLH) IN LATTANTE

Dell'Acqua F., Ferrari G.M., Spinelli M., Coliva T., Balduzzi A., Biondi A., Rizzari C.

Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo di Monza, Italy

INTRODUZIONE: La HLH è una rara malattia da disregolazione immunitaria che può essere di tipo genetico o secondaria a vari stimoli, soprattutto di natura infettiva. La sintomatologia all'esordio è generalmente caratterizzata da febbre persistente, epatosplenomegalia e pancitopenia associati ad iperferritinemia, ipofibrinogenemia e ipertrigliceridemia.

MATERIALI E METODI: Descriviamo il caso di L.Z., lattante di 4 mesi, con anamnesi materna caratterizzata da due aborti spontanei, che per febbre persistente, leucocitosi e piastrinosi (GB33x10⁹/L, PLT1.024x10⁹/L) veniva sottoposto presso altro Centro ad esami infettivologici risultati negativi e a rachicentesi esplorativa che mostrava pleiocitosi (11cell/mL) con batterioscopico e colturale negativi. Gli elementi clinico-laboratoristici tra i quali la piastrinosi, la persistenza della febbre e la comparsa di esantema diffuso con edema alle mani faceva porre la diagnosi di malattia di Kawasaki. Per questo motivo venivano eseguite Ig ad alte dosi. Tre giorni dopo il paziente, ancora febbrile, presentava grave anemia e piastrinopenia (Hb 6g/dl, PLT 23x10⁹/L, GB 20x10⁹/L) per cui veniva inviato al nostro Centro nel sospetto di leucosi acuta. L'aspirato midollare risultava negativo per presenza di blasti ma i dati di laboratorio evidenziavano elevatissimi valori di ferritinemia (51.435 ng/ml). Nello stesso giorno il bambino presentava crisi convulsive subentranti con necessità di intubazione oro-tracheale (EEG e TAC encefalo negative). Nel sospetto di HLH veniva iniziato desametasone (DXM, 10 mg/mq/die) con rapida defervescenza della febbre, normalizzazione della crasi ematica e riduzione della ferritina (2.175 ng/ml); comparivano peraltro ipertrigliceridemia ed ipofibrinogenemia. Perforina ed attività NK risultavano normali, così come i test genetici per HLH familiare. Una settimana dopo, ancora in corso di DXM, si assisteva a ripresa della febbre e a nuovo incremento della ferritina (37.885 ng/ml). Una seconda rachicentesi confermava pleiocitosi liquorale e la ripetizione dell'aspirato midollare mostrava questa volta la presenza di istiociti con emofagocitosi. Veniva pertanto ulteriormente incrementata la dose di steroide ed iniziata terapia con VP16 ed ATG (5 giorni), assistendosi nei giorni successivi a rapida e persistente apires-

sia, normalizzazione della crasi ematica e riduzione degli indici biochimici alterati. Al momento il paziente ha 8 mesi, è in terapia di mantenimento con ciclosporina, in buone condizioni generali e senza evidenza di malattia in fase attiva.

CONCLUSIONI: Il caso di HLH qui descritto è peculiare per l'atipica presentazione del quadro clinico, laboratoristico ed ematologico iniziale che avevano orientato verso una patologia totalmente differente.

P103

ALTERAZIONI OTORINOLARINGOIATRICHE IN PAZIENTI CON SINDROME DA DELEZIONE 22 (DEL22)

Barbieri F., Capra F., Baiocchi M., Bolis M., Loda C., Maffei M., Milanese M., Berlucci M.,¹ Soresina A., Plebani A.

Unità di Immunologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Spedali Civili, Università Studi di Brescia, Italy; ¹U.O. Otorinolaringoiatria Pediatrica, Spedali Civili, Brescia, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La sindrome Del22 è causata da un difetto embriogenetico delle strutture derivate dalla terza e quarta tasca branchiale, con conseguente ipo/aplasia del timo, ipo/aplasia delle paratiroidi, anomalie cardiache e dismorfismi facciali. È noto che le anomalie anatomiche otorinolaringee siano comuni: l'insufficienza velo-faringea e la difficoltà nell'articolazione del linguaggio con ritardo dell'apprendimento costituiscono le manifestazioni più frequenti. La maggior parte dei pazienti presenta, inoltre, anomalie del condotto uditivo che predispongono ad infezioni ricorrenti, con possibile ipoacusia trasmissiva. Obiettivo del nostro studio è di meglio definire il tipo e l'incidenza delle anomalie otorinolaringoiatriche nella nostra coorte di pazienti con Del22.

METODI: Da Gennaio a Dicembre 2011, dei 26 pazienti con sindrome Del22 seguiti presso l'Unità di Immunologia della Clinica Pediatrica di Brescia 23 pazienti hanno eseguito valutazione otorinolaringoiatrica (ORL) comprendente l'otoscopia, la fibronasolaringoscopia e l'esame audio-impedenzimetrico, come previsto dalle Raccomandazioni AIEOP-IPINet (Italian Network for Primary Immunodeficiencies) per la diagnosi e la terapia della Sindrome Del22. L'età mediana dei pazienti è di 6 anni e 1 mese (range: 5 mesi -31 anni), mentre l'età media alla diagnosi era di 2 anni e 6 mesi (range: 0 mesi-30 anni).

RISULTATI: L'insufficienza velo-palatina e la palatoschisi erano presenti nel 43% e nel 17.4% dei casi, rispettivamente. All'ultima visita di controllo, l'87% dei soggetti presentava segni di flogosi del distretto otorinolaringoiatrico, associata ad ipoacusia trasmissiva nel 39% dei casi. Anomalie anatomiche della regione testa-collo (laringomalacia, appendici pre-auricolari, ugola bifida, deviazione del setto nasale e palato ogivale) si sono riscontrate nel 47%.

CONCLUSIONI: Il nostro studio conferma la frequenza di anomalie otorinolaringoiatriche nella Sindrome Del22, definendo con precisione il tipo di anomalie, e l'importanza di effettuare nel follow-up di questi pazienti una periodica valutazione ORL che possa consentire un approccio personalizzato in relazione alla gravità della patologia evidenziata.

P104

FARMACOCINETICA LIQUORALE DI CITARABINA LIPOSOMIALE (LIPARA-C) IN PAZIENTI PEDIATRICI TRATTATI PER VIA INTRATECALE PRESSO 4 CENTRI AIEOP

Morello W.,¹ Strocchi E.,² Parasole R.,³ Cesaro S.,⁴ Rosolen A.,⁵ Libri V.,¹ Pession A.¹

¹Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli" Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, Italy; ²Dipartimento di Chimica Organica "A. Mangini" Università di Bologna, Italy; ³Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Pausilipon, Napoli, Italy; ⁴Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy; ⁵Oncoematologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova, Italy

INTRODUZIONE: La citarabina liposomiale (LipARA-C) è una nuova formulazione di citarabina (ARA-C) per uso intratecale (IT) risultata efficace per il trattamento di localizzazioni al sistema nervoso centrale da leucemie, linfomi e tumori solidi. LipARA-C garantisce concentrazioni (C) citotossiche (>100 ng/mL) prolungate, permettendo di ridurre la frequenza di somministrazione mediante rachitentesi (PL). In pazienti (pz) adulti trattati con dosi di 50 mg sono stati evidenziati C efficaci per almeno 15 giorni. Gli schemi di LipARA-C nel bambino non sono standardizzati e studi preliminari di farmacocinetica (PK) sembrano evidenziare una più breve emivita rispetto all'adulto, con C citotossiche per almeno 8 giorni.

OBIETTIVI: Esaminare la PK di LipARA-C in pz pediatriche trattate secondo gli schemi attualmente in uso, misurando la C liquorale e la C plasmatica di ARA-C prima della successiva somministrazione mediante PL.

METODI: Sono stati raccolti i campioni di 7 pz pediatriche trattate con LipARA-C presso 4 centri AIEOP (Bologna, Napoli, Verona, Padova) indipendentemente dalla patologia di base e dallo schema di trattamento. Prima di ogni somministrazione di LipARA-C sono stati raccolti 1 campione di liquor ed 1 di plasma. I campioni, addizionati di tetraidrouridina per inibire la deaminazione di ARA-C, sono stati congelati a -80°C. La determinazione quantitativa di ARA-C è stata eseguita con un metodo HPLC e rivelazione UV (minima C rivelabile 50 ng/ml), validato secondo le linee guida EMEA-FDA.

RISULTATI: Sono state valutate 9 somministrazioni di LipARA-C. 3 pz sono stati trattati con somministrazioni IT profilattiche ogni 30 giorni alle dosi di 20 e 50 mg. A 30 giorni nel liquor non erano rivelabili C di ARA-C. 3 pz sono stati trattati con somministrazioni ogni 14 giorni (dosi di 12, 25 e 35 mg): ARA-C era presente a 2 settimane nel liquor di 2/3 pz con C rispettivamente di 111 e 164 ng/mL in un pz e di 96 ng/mL nell'altro. 1 pz è stato trattato con LipARA-C IT ogni 7 giorni (35 mg) ed a 7 giorni dalla somministrazione la C liquorale di ARA-C era 303 ng/mL.

CONCLUSIONI: I risultati preliminari osservati indicano che, come riportato in letteratura, in parte dei pz sono presenti C liquorali citotossiche di ARA-C a 7 e 14 giorni dalla somministrazione di LipARA-C, mentre non sono più rilevabili C di ARA-C a 30 giorni. Sono in atto ulteriori studi per ottimizzare gli schemi di somministrazione nel bambino (Studio CILI).

P105

PROPRANOLOLO COME TRATTAMENTO PER GLI EMANGIOMI INFANTILI: EFFICACIA E TOLLERABILITÀ NELL'ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

Martoni A., Neri I., Facchini E., Balestri R., Cantarini M.E., Patrizi A., Paone G., Masetti R., Prete A., Pession A.

Oncologia ed Ematologia Pediatrica Lalla Seràgnoli; Università degli Studi di Bologna, Italy

INTRODUZIONE: L'emangioma infantile (EI) è il più comune tumore benigno dell'infanzia (5-10% dei neonati, fino 20% dei pretermine) e tende a regredire spontaneamente nel I anno di vita. Alcune forme, per la sede anatomica, possono comportare gravi complicanze o un importante danno estetico. Storicamente i cortisonici rappresentavano la terapia di I linea, pur gravati da importanti effetti collaterali. Dal 2008 i beta-bloccanti sono stati proposti come trattamento alternativo, efficace e ben tollerato.

MATERIALI: Sono stati trattati pz affetti da EI singoli o multipli,

con sede anatomica a rischio di compromettere una funzione o l'aspetto estetico. Il Propranololo (PPL) (sosp. orale 1 mg/ml) è stato somministrato al dosaggio di 2 mg/kg in 3 somministrazioni giornaliere, iniziando sotto stretto controllo medico. La risposta al trattamento è stata documentata iconograficamente ed ecograficamente.

RISULTATI: Dal 2008, 60 pz, (47 femmine), con età media di 6 mesi (1-21), di cui 20 (32%) nati pretermine, sono stati trattati con PPL. Nel 50% dei pz l'angioma era localizzato al volto/collo (29), nel 10% al tronco (6) e nel 7% (4) agli arti. In 21 pz (33%) gli EI erano multipli, di cui 3 a localizzazione viscerale (2 epatici, 1 renale). In 6 pz. la localizzazione era rischiosa per il funzionamento di un organo/apparato (2 vie aeree sup., 4 reg. orbitaria). 3 pz, a causa di una risposta insoddisfacente, hanno richiesto un aumento della dose a 3 mg/kg. Nessun pz ha manifestato effetti collaterali severi. 5 pz. hanno mostrato effetti di lievi riconducibili al PPL; 2 pz hanno sospeso il trattamento. 34 pz hanno concluso il trattamento, di durata media di 8,2 mesi (4-21). Di questi, 27 (80%) hanno sospeso la terapia per aver raggiunto una buona risposta e, dopo un FUP medio di 13,4 mesi (1-35), mantengono la remissione. Un pz non ha risposto, e 1 pz. è stato perso al FUP. 5 pz. hanno mostrato una ricrescita dell'EI dopo la sospensione, e sono stati nuovamente trattati con PPL; 4 hanno concluso il II trattamento, con risposta soddisfacente, senza segni di ripresa. 23 pz. sono ancora in trattamento, di cui 22 hanno mostrato un'eccellente risposta iniziale.

CONCLUSIONI: Questa esperienza appare significativa per la dimensione della popolazione trattata e conferma quanto documentato in letteratura; il PPL si è rivelato efficace, con un percentuale di risposta pari al 80%, e ben tollerato. In particolare, la risposta si è mostrata stabile e duratura.

P106

CARATTERIZZAZIONE BIOLOGICA E FUNZIONALE DI CELLULE STROMALI MESENCHIMALI ISOLATE DA MIDOLLO OSSEO DI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

Conforti A., Cometa A.M., Biagini S., Del Bufalo F., Incitti I., Starc N., Li Pira G., Bernardo M.E., Locatelli F.

Dipartimento di Ematologia ed Oncologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Numero-si studi hanno indagato le alterazioni del microambiente midollare nei pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA), ma ad oggi non sono stati ben caratterizzati i componenti dello stroma midollare in questi pazienti. Obiettivo del presente lavoro è stata la caratterizzazione delle proprietà biologiche e funzionali delle cellule stromali mesenchimali (MSC) isolate da pazienti pediatriche affette da LLA (LLA-MS).

METODI: Le MSC sono state isolate ed espanse ex vivo da midollo osseo (MO) di 10 pazienti pediatriche affette da LLA (età media: 6 anni; range: 3-17). Sono stati analizzati: morfologia, capacità proliferativa, immunofenotipo (in citofluorimetria), capacità differenziative, proprietà immunomodulatorie. I risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti da MSC isolate da MO di 8 donatori sani (HD-MS); età media: 16 anni, range: da 5-32).

RISULTATI: Le LLA-MS sono state isolate a diversi tempi, corrispondenti ai punti di valutazione midollare del protocollo AIEOP, i.e. esordio o giorno 0, giorni +15, +33 e +78). Morfologia, capacità proliferativa e differenziativa (in senso osteoblastico ed adipogenico) delle LLA-MS si sono dimostrate sovrapponibili a quelle di HD-MS. LLA-MS sono state coltivate in vitro a lungo termine (fino al quindicesimo passaggio) senza mostrare alcuna alterazione morfologica o fenotipica, indipendentemente dal tempo di malattia considerato. Le LLA-MS mostrano i tipici marcatori delle HD-MS (positività per CD90, CD73, CD105; negatività per CD34, CD45). Le proprietà immunomodulatorie delle MSC sono state valutate in un contesto allogeneico (LLA-MS/HD-PBMC) analizzando la proliferazione dei linfociti del sangue periferico (PBMC) di donatori sani dopo stimolazione con fitto-maggglutina (PHA, 4 microgrammi/ml). Le LLA-MS isolate al giorno 0 (8 pz) si sono dimostrate capaci di ridurre la risposta proliferativa fino al 65% (inibizione massima, mediana di 8 pz, ratio MSC:PBMC 1:2) e fino al 50% (ratio MSC:PBMC 1:10); mentre le HD-MS hanno ridotto la proliferazione dei PBMC fino al 65% (ratio MSC:PBMC 1:2) e fino al 60% (ratio MSC:PBMC 1:10). Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti con LLA-MS isolate ai successivi tempi di malattia (6 pz al giorno +15; 7 pz al +33; 2 pz al +78).

CONCLUSIONI: Le LLA-MSC isolate a diversi tempi di malattia mostrano le proprietà biologiche e funzionali tipiche delle HD-MSC.

P107

PATIENT EDUCATION PRESSO IL CRO DI AVIANO (PN): COMUNICAZIONE PER E DA BAMBINI, ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI

Mascarin M., Bomben F.,² Elia C., Capone D., Cirillo T.R., Fedrigo F., Coassin E., Franchin G., Annunziata A.,² Trucolo I.,³ De Paoli P.

Area Giovani e ¹Radioterapia Pediatrica e ²SOS Psicologia Oncologica, ³Biblioteca Scientifica, ¹Direzione Scientifica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN), Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'espressione "patient education" (PE) definisce il processo attraverso cui il Personale Sanitario informa e orienta i pazienti circa malattia, strutture e servizi. Esso è pianificato e attuato con il diretto coinvolgimento dei pazienti stessi. L'equipe multidisciplinare dell'Area Giovani e della Radioterapia Pediatrica del CRO ha sviluppato un progetto di PE allo scopo di mettere bambini, adolescenti e giovani-adulti nella condizione di: ampliare le conoscenze riguardanti malattia e trattamenti, gestire opportunamente le fasi del percorso terapeutico, usufruire dei servizi assistenziali e sociali del CRO e del territorio.

METODI: Attraverso colloqui, osservazioni e scritti di vario genere, dal 2007 si raccolgono incertezze, perplessità, esitazioni e richieste di pazienti e famiglie, sulla cui base l'equipe si è impegnata a trascrivere informazioni mediche e logistiche utilizzando un linguaggio comunicativo ad hoc, con la supervisione dell'utenza stessa. Inoltre, ai ragazzi è stato offerto uno spazio d'espressione in cui raccontare la propria esperienza e sensibilizzare i coetanei alle problematiche correlate alla malattia.

RISULTATI: Dal 2008 al 2011 sono stati prodotti 4 stampati. In "RadioTrolla" è narrata una storia elaborata e illustrata da professionisti, che spiega ai bambini la radioterapia e li orienta rispetto al Reparto. "Colora La Tua Linfa" è una brochure illustrativa dell'Area Giovani, una carta dei servizi e dei temi principali sul percorso di malattia, configurata stilisticamente e graficamente per adolescenti e giovani-adulti. "Non Chiedermi Come Sto, Ma Dimmi Cosa C'è Fuori" e "ZeroNegativo" rappresentano invece l'espressione dei giovani utenti d'Istituto. Il primo lavoro è una raccolta di testimonianze circa l'esperienza di malattia (Mondadori); il secondo è parte di una campagna per coinvolgere i giovani nella donazione di sangue realizzato in collaborazione con AVIS e Diabolik-Astolina.

CONCLUSIONI: Attraverso questo progetto di PE i pazienti hanno informazioni costruite a loro misura. Quanto prodotto favorisce compliance e adesione alle cure, facilita la comunicazione e l'alleanza con il Personale e restituisce ai ragazzi un ruolo da protagonisti nella gestione della malattia e nella promozione della salute, sia a livello personale che sociale. L'occasione che questi scritti ci hanno fornito, facendo emergere la "voce" della vita, accanto a quella della medicina, ci sembrava troppo preziosa per non perseguirla.

P108

"BASTA IMMAGINARE DI PARLARE ALLA TUA ANIMA...": ANALISI TESTUALE DEI DIARI DI BORDO DI UN REPARTO ONCOLOGICO PER ADOLESCENTI

Bomben F., Annunziata M.A., Mascarin M.¹

SOSD di Psicologia Oncologica e ¹Area Giovani; CRO Centro di Riferimento Oncologico - Aviano (PN), Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Nelle stanze di degenza dell'Area Giovani d'Istituto sono posti dei "diari di bordo", quaderni in cui adolescenti e giovani adulti in trattamento per una patologia oncologica scrivono facoltativamente ciò che desiderano. Secondo Bruner (1987) le forme narrative riflettono lo sforzo degli individui di dare significato e continuità all'esperienza: è mediante i processi linguistici che le persone configurano, organizzano e trasformano gli eventi. Collocandosi a un livello epistemologico concettuale (Salvini 1988) e con riferimento al Modello Dialogico (Turchi 2002), ci si propone di conoscere i contenuti degli scritti presenti nei diari nel triennio 2006-2008, nonché le modalità discorsive attraverso cui questi contenuti sono esposti.

METODI: I 37 testi raccolti, scritti da 37 pazienti differenti, sono

stati analizzati attraverso la metodologia MADIT (Turchi 2007) con l'ausilio del software statistico SPAD (Lebart et al. 1993). Su di essi è stata eseguita l'Analisi delle Parole Caratteristiche e l'Analisi delle Corrispondenze Lessicali, rispettivamente per individuare i nuclei argomentativi e per descrivere i "repertori discorsivi", modalità d'uso del linguaggio.

RISULTATI: Si identificano come caratteristiche le forme grafiche "chemioterapia", "esperienza", "malattia", "dottore", "vita", "credo", "devo" e "voglio"; emergono teorie e punti di vista personali su se stessi e sul percorso di malattia. Sono presenti i repertori del sancire la realtà, della previsione, della prescrizione e del giudizio, impiegati per narrare fatti e azioni, per definire se stessi, i propri pensieri e il medico. Si distingue l'uso dell'indicativo, in forma attiva e passiva, e la presenza di condizionali ottativi.

CONCLUSIONI: I repertori utilizzati definiscono eventi e sensazioni in termini certi, definitivi e immutabili. Nelle auto-attribuzioni, le caratteristiche personali sono subordinate a quelle "di ruolo": ne deriva una coerenza narrativa generativa dell'identità di "malato in cura", una carriera biografica da cui si dipana ogni altra argomentazione. La malattia si fa nucleo tematico esplicativo non solo della condizione fisica ma anche di quelle psicologica e sociale. Da parte dello psicologo, la promozione di repertori e nuclei di contenuto differenti possono fornire configurazioni d'identità decentrate rispetto al tumore e alle ripercussioni pragmatiche dei trattamenti, consentendo così un investimento anche su altri scenari di vita.

P109

DOSAGGIO FARMACOLOGICO E INTERVENTO PSICOLOGICO NELLE PROCEDURE "DOLOROSE"

Pinto A., Borrometi F., Capasso R., Palumbo M., Palmentieri B., Iuliano A.

A.O.R.N. "Santobono-Pausilipon" Dipartimento di oncologia pediatrica, Servizio di Terapia del Dolore e Cure Palliative e Servizio di Psicologia Ospedaliera, Napoli, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'attività psicologica è parte dell'intervento integrato rivolto al paziente e al genitore durante le procedure dolorose onco-ematologiche (puntura lombare, aspirato midollare, biopsia ossea) in sedo-analgesia. Ogni paziente preso in carico dal dipartimento sostiene tali procedure circa per 30 volte in due anni di terapia, con una maggiore frequenza nei primi 8 mesi. Il presente studio si pone come obiettivo valutare il livello di ansia e di agitazione nel paziente e nel genitore nei tre momenti del percorso delle procedure (pre, durante e post), al fine di individuare il grado di rischio ed intervenire con efficacia sul disagio psicologico.

METODI: L'indagine è stata eseguita su un campione di 50 pazienti e genitori attraverso una scheda psico-comportamentale che indica il grado di ansia e di agitazione su una scala d'intensità articolata in quattro punti (lievemente, abbastanza, molto, a rischio). Inoltre tale scheda prevede delle note per segnalare comportamenti psicomotori particolarmente a rischio ed eventuali annotazioni relative alla sedazione del paziente.

RISULTATI: Dall'elaborazione e dall'interpretazione dei dati qualitativi è emerso che le risposte comportamentali dovute ad ansia e agitazione sono differenti a seconda dell'età. Nello specifico la maggior parte dei pazienti 0-6 anni hanno presentato frequenti manifestazioni di marcata agitazione psicomotoria. Tali episodi, talvolta della durata di alcune ore, hanno preceduto e/o seguito la sedazione accentuando la condizione di distress del paziente.

CONCLUSIONI: La scheda di valutazione psico-comportamentale è stata inserita nella cartella clinica ed ha favorito un'adeguata comunicazione con l'equipe medica promuovendo un nuovo modello di intervento integrato che consideri la relazione psiche e farmaco e quanto il sostegno psicologico al paziente possa influire sul dosaggio di farmaci da sedazione. Inoltre si propone di implementare tale valutazione qualitativa con strumenti quantitativi che rilevino l'ansia e lo stress da procedura al fine di ottenere un profilo più dettagliato del disagio del paziente.

Valutazione psico-comportamentale per la Terapia del Dolore

Nome paziente.....età.....
 Tipo procedura.....n.....data.....Fase terapia.....

bambino	Pre-procedura	Procedura	Post-procedura
Ansia/ipersensibilità	○ ● ● ● ●	○ ● ● ● ●	○ ● ● ● ●
genitore			
Ansia/non collaborante	○ ● ● ● ●	○ ● ● ● ●	○ ● ● ● ●

Note:

Tipo procedura.....n.....data.....Fase terapia.....

bambino	Pre-procedura	Procedura	Post-procedura
Ansia/ipersensibilità	○ ● ● ● ●	○ ● ● ● ●	○ ● ● ● ●
genitore			
Ansia/non collaborante	○ ● ● ● ●	○ ● ● ● ●	○ ● ● ● ●

Note:

Tipo procedura.....n.....data.....Fase terapia.....

bambino	Pre-procedura	Procedura	Post-procedura
Ansia/ipersensibilità	○ ● ● ● ●	○ ● ● ● ●	○ ● ● ● ●
genitore			
Ansia/non collaborante	○ ● ● ● ●	○ ● ● ● ●	○ ● ● ● ●

Note:

Firma dello Psicologo

Legenda: ○ lievemente ● abbastanza ● molto ● a rischio

P110

COMPLICANZE PSICOCOMPORTAMENTALI IN PAZIENTE TRATTATO CON ANTICORPO MONOCLONALE ANTI-GD2 (CH14.18)

Niespolo A.C.,¹ Clerici C.A.,² Podda M.,² Polastra D.,² Schiavello E.,² Vajna De Pava M.,² Catania S.,² Podavite A.,² Luksch R.,²

¹Clinica Pediatrica Università degli Studi dell'Insubria c/o Ospedale di Circolo, Fondazione Macchi, Varese, Italy; ²S.C. Pediatria Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

CASO CLINICO: NE, maschio, caucasico, 11 anni, 7/12. Dal 20.09.10 febbricola, dolore anca sinistra, irradiato a coscia, zoppia di fuga. Gli accertamenti documentano neuroblastoma stadio 4 metastatico. Si inizia la cura secondo protocollo europeo per neuroblastoma ad alto rischio NB-AR-01 che prevede chemioterapia, chirurgia, chemioterapia mieloablattiva e autotrapianto di precursori emopoietici circolanti, radioterapia sulla sede del tumore primitivo e terapia di mantenimento della remissione. Alla rivalutazione pre-mantenimento si raggiunge la remissione completa. Il mantenimento viene effettuato secondo il braccio del random che prevede Isotretinoina e anticorpo monoclonale antiGD2(ch14.18). Durante le prime 2 somministrazioni di anticorpo, NE ha manifestato tosse stizzosa, laringospasmo, disturbi visivi con iridoplegia e depressione del tono dell'umore che inizialmente ha richiesto nuovo ricovero per osservazione e terapia di supporto. Durante i cicli successivi verificava invece l'improvvisa insorgenza di sintomi psichiatrici acuti caratterizzati da agitazione, confusione, aggressività, ideazione ossessiva che ha necessitato somministrazione di Clonazepam e scomparivano con il termine del trattamento con l'anticorpo, indipendentemente da somministrazione di morfina. Dopo la conclusione del trattamento le condizioni generali si sono sempre mantenute buone con assenza di sintomi psichici. Si segnala che il bambino non ha mai presentato sintomi psicopatologici precedenti la malattia e la situazione di adattamento a malattia e cure è sempre stata soddisfacente.

CONCLUSIONI: L'anticorpo monoclonale antiGD2 ch14.18 è un anticorpo chimerico che provoca come effetto collaterale più frequente insorgenza di dolore, che richiede uso di morfina. Tra gli effetti collaterali meno frequenti vi sono anche midriasi e iridoplegia. Il meccanismo d'azione alla base degli effetti psichici è sconosciuto. Alcuni studi hanno evidenziato come i retinoidi possano influenzare lo sviluppo neuronale e vari sistemi neurotrasmettitoriali, in particolare è stata ipotiz-

zata azione sulla neurogenesi a livello dell'ippocampo che avrebbe l'effetto di diminuire le funzioni orbitofrontali. Abbiamo descritto questo caso perché il paziente ha manifestato, oltre a tutti gli effetti collaterali segnalati in letteratura, anche effetti psichiatrici dell'anticorpo antiGD2 ch14.18, mai descritti precedentemente. Non è inoltre riportata in letteratura tossicità neurocomportamentale da trattamento associato con retinoidi e anticorpo antiGD2.

P111

LA SEDOANALGESIA IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: L'ESPERIENZA DEL CENTRO AIEOP DI BERGAMO

Provenzi M.,¹ Spotti A.,² Giraldo E.,¹ Busi I.,² Foglia C.,¹ Cavalleri L.,¹ Sonzogni R.,² Bruni F.,¹ Casagrande S.,¹ Allegrini A.,¹ Conter V.,¹ Sonzogni W.²

¹Oncoematologia Pediatrica Ospedali Riuniti Bergamo, Italy;

²Anestesia e Rianimazione I° Servizio Ospedali Riuniti Bergamo, Italy

INTRODUZIONE: Il bambino oncologico e la sua famiglia vanno incontro a stati di sofferenza legati alle varie fasi della malattia e del trattamento. È abbondantemente documentato in Letteratura come le procedure invasive spesso ripetitive siano vissute dai bambini come eventi assolutamente traumatici e dolorosi in grado di influenzare negativamente la qualità di vita del paziente ed il rapporto con gli operatori sanitari e la struttura ospedaliera. La sedoanalgesia in ocoematologia pediatrica è ormai un'attività consolidata e rappresenta lo standard di comportamento in molti centri oncoematologici pediatrici italiani. La puntura lombare e ancora maggiormente il prelievo di midollo sono fonte di dolore e di stress per il paziente di tutte le età. Non sono altresì da trascurare il distacco dai genitori, la rabbia per l'evento subito e lo stress per gli operatori sempre diversi, il distacco dal mondo reale al momento dell'induzione. Gli aspetti organizzativi dei percorsi diagnostico-terapeutici impongono per altro una programmazione rigida. Riportiamo di seguito l'esperienza del centro di Bergamo.

MATERIALI E METODI: Le procedure oncologiche vengono eseguite in uno spazio dedicato attiguo alle sale operatorie dall'anestesista limitando il più possibile il numero dei professionisti dedicati; il protocollo adottato è fentanyl 1 mg/kg e propofol 2 mg/kg in respiro spontaneo, monitoraggio SatO2 e ECG. In caso di sola rachicentesi è applicata crema anestetica in sede di puntura. L'induzione della sedazione e il risveglio avvengono in presenza del genitore.

RISULTATI: Nel periodo 2007-11 abbiamo eseguito 1127 sedazioni in pazienti di età 3m-17aa. Abbiamo registrato: 9 depressioni respiratorie con Sat O2 <92% risoltesi con posizionamento della maschera facciale e sollevamento della mandibola; 3 episodi di agitazione psicomotoria al risveglio, mai vomito. Non sono stati riscontrati altri effetti collaterali. L'alimentazione è stata ripresa dopo pochi minuti dal risveglio. Un questionario sottoposto ai genitori nel 2011 ha mostrato un ottimo gradimento delle procedure così eseguite. CONCLUSIONI: Questa gestione ci ha permesso di ottenere gli obiettivi desiderati: abolizione del dolore peri-procedura, riduzione dello stress da procedura, rapida ripresa delle attività e dell'alimentazione, dimissione precoce, contenimento estremo delle complicanze e non ultimo, miglioramento del processo di relazione tra i piccoli pazienti, genitori e operatori sanitari.

P112

MODELLO DI GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE ONCOEMATOLOGICO ATTRAVERSO PROGRAMMI DI OSPEDALIZZAZIONE DOMICILIARE

Ziino O., Brusca G., Fonte L., Grigoli A., Guerriero A., Mattei R., Morici S., Posillipo R., Russo D., Sorrentino M., Tinnirello V., Trizzino A., D'Angelo P.

U.O. di Onco-Ematologia pediatrica; ARNAS Ospedale Civico e Di Cristina, Palermo, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI. L'ospedalizzazione domiciliare (OD) si caratterizza per l'erogazione a domicilio di procedure a complessità medio-alta da parte della stessa équipe che in carico il paziente (pz) in ambito ospedaliero. Questi elementi permettono di distinguere l'OD dai programmi di assistenza domiciliare, che invece privilegia la tipologia del pz ed è prerogativa delle équipe delle strutture territoriali.

Allo stato attuale non è stato codificato un DRG specifico. L'Assessorato alla salute della Regione Sicilia ha finanziato, nell'ambito dei PSN 2010, alla nostra UO il progetto "L'ospedale va dal paziente" destinato ai pz residenti nell'area metropolitana di Palermo. L'obiettivo è quello, ridurre il disagio per le famiglie, legato al trasporto in ospedale del pz, somministrando a domicilio prestazioni con i medesimi requisiti di sicurezza ospedaliera, con vantaggi anche sui carichi di lavoro e di verificare la fattibilità.

METODI: Le procedure sono state erogate in continuità e ad integrazione dell'attività correlata con il protocollo di cura. La prestazione è prescritta dal medico dell'UO, previa valutazione della fattibilità, organizzata dal referente del progetto, ed erogata da personale medico o sanitario in servizio presso l'UO al di fuori dell'orario di servizio. I farmaci chemioterapici sono preparati dalla unità farmaci antiblastici della farmacia ospedaliera e trasportati dal personale sanitario. Gli altri farmaci, i presidi e gli esami di laboratorio sono prescritti su ricettario regionale e gestiti come prestazioni ambulatoriali.

RISULTATI: Dall'1/10/2011 al 29/02/2012 abbiamo eseguito 95 prestazioni su 13 pazienti (7 LLA, 1 LAM, 4 tumori solidi). Cinque di questi pazienti presentavano seri problemi di spostamento per problemi genetici o legati alla malattia di base. Un paziente con sindrome di Dandy Walker e grave ritardo psicomotorio, in seconda recidiva di LLA è stato preso in carico interamente dall'equipe domiciliare con un programma di chemioterapia a basse dosi ed è attualmente in 3° RC. Sono state somministrate 26 giornate di chemioterapia per via endovenosa (ARA-C e/o VCR), 1 ciclo di G-CSF per mobilitazione di CSE, medicazioni di grave ferita chirurgica infetta, prelievi e visite di controllo.

CONCLUSIONI: Nonostante il breve periodo l'attività svolta ha raggiunto gli obiettivi previsti, dimostrando la fattibilità del programma, con grande soddisfazione dell'utenza e ne incoraggia l'implementazione.

P113

IPOGAMMAGLOBULINEMIA... NON SOLO IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE

Bolis M., Baiocchi M., Capra F., Loda C., Barbieri F., Maffei M., Milanese M., Lougaris V., Badolato R., Giliani S.,¹ Soresina A., Plebani A. *Unità di Immunologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Spedali Civili, Università Studi di Brescia, Italy;* ¹Laboratorio di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Spedali Civili, Università Studi di Brescia, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: L'immunodeficienza con Iper-IgM (HIGM) è una rara immunodeficienza combinata caratterizzata da infezioni ricorrenti, bassi o indosabili livelli di IgA e IgG, normali o elevati livelli di IgM. Questo report descrive un caso di HIGM caratterizzato da ipogammaglobulinemia con valori di IgM inferiori ai valori di norma.

METODI E RISULTATI: Descriviamo il caso di F., unicogenito, nato a termine da parto eutocico. In anamnesi familiare non consanguineità e zio materno deceduto a 18 mesi per meningite fulminante. Crescita staturponderale e sviluppo psicomotorio nella norma. In anamnesi patologica: a 5 mesi ricovero per bronchiolite; dai 2 anni di vita ricorrenti infezioni delle alte vie aeree e due episodi di gastroenterite; a 2 anni e 10 mesi episodio di iperipressia persistente e aftosi del cavo orale, che necessita di ricovero. Gli esami ematochimici evidenziano neutropenia ed ipogammaglobulinemia. Quindi, nel sospetto di Immunodeficienza Comune Variabile, F. viene trasferito presso la nostra Clinica. Gli accertamenti confermano neutropenia in assenza di atipie cellulari, IgG:113 mg/dl(v.n. 462-1710); IgA:24 mg/dl(v.n. 27-173); IgM:43 mg/dl(v.n. 62-257), assenza di risposta anticorpale, sottopopolazioni linfocitarie e risposta ai mitogeni nella norma. L'immunofenotipo esteso mostra cellule memoria switched virtualmente assenti. Viene effettuata l'analisi di espressione del CD40 Ligando, che risulta assente e quindi l'analisi di mutazione del gene CD40L che evidenziava la presenza della mutazione c.[13_14delTA] effetto p.[Y5Qfs], mutazione non ancora riportata in letteratura e di cui la madre è risultata portatrice. È stato pertanto possibile fare diagnosi di HIGM X-linked da deficit di CD40L (Type 1-HIGM) ed è stata quindi intrapresa terapia sostitutiva con Immunoglobuline per via endovenosa e profilassi con cotrimoxazolo. Per i 19 pazienti affetti da HIGM (9 pazienti con HIGM tipo 1, uno con HIGM3 autosomica recessiva da deficit di CD40, 4 pazienti con HIGM2 autosomica recessiva da mutazioni a carico del gene AID e 5 pazienti senza mutazione nota), seguiti presso la nostra Unità, i livelli di IgM sieriche alla diagnosi erano ele-

vati in 7 pazienti, normali in 11 pazienti ed inferiori alla norma in un paziente, quello qui descritto.

DISCUSSIONE: Questo caso sottolinea l'importanza di considerare nell'approfondimento diagnostico delle condizioni di ipogammaglobulinemia anche l'HIGM, pur in presenza di bassi livelli di IgM sieriche.

P114

EFFICACIA DI DEFERASIROX IN UN CASO DI EMOCROMATOSI GIOVANILE DIAGNOSTICATO IN ETÀ PEDIATRICA

Decimi V.,¹ Corti P.,¹ Leoni V.,¹ Arosio C.,² Piperno A.,^{2,3} Masera N.¹ ¹Reparto di Pediatria, Università Milano-Bicocca, Ospedale S. Gerardo, Monza, Italy; ²Consorzio di Genetica molecolare umana, Monza, Italy; ³Reparto di Medicina clinica e prevenzione, Università Milano-Bicocca, Ospedale S. Gerardo, Monza, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'emo-cromatosi giovanile (JH), è una rara forma di Emocromatosi caratterizzata da accumulo precoce di ferro nei tessuti con gravi danni d'organo. JH ha trasmissione autosomica recessiva da mutazione in omozigosi in due possibili geni, HAMP e HJV, che codificano per Epcidina ed Emojuvelina. Le manifestazioni cliniche comprendono ipogonadismo, ipogonadotropo, cirrosi epatica, diabete mellito, cardiomiopatia, artropatia che generalmente compaiono nella seconda o terza decade. Diagnosi precoce e trattamento volto alla rimozione del ferro dagli organi possono evitare lo sviluppo delle complicanze.

CASO CLINICO: In una bambina di 7 anni in seguito ad esami di routine, viene riscontrato incremento degli indici ematici del ferro (ferritina:194mg/L, transferrina: 225 mg/dl, saturazione transferrina: 101%). L'analisi molecolare per HJV mostrava la presenza della mutazione p.G320V in omozigosi; si poneva diagnosi di Emocromatosi giovanile di tipo 2b. Alla diagnosi la bambina presentava accumulo marziale lieve-moderato a livello epatico (valutato mediante RMN e SQUID), in assenza di sovraccarico cardiaco alla RMN con T2* e in assenza di manifestazioni cliniche. Era opportuno trattare la bambina per prevenire le complicanze. Le opzioni terapeutiche considerate sono state: salasso-terapia e ferrochelazione; considerata la migliore compliance prevista, e il minor impatto sulla vita sociale e scolastica della bambina si è deciso di iniziare ferrochelazione orale con deferasirox 10 mg/Kg/die previo consenso dei genitori (terapia off-label)

RISULTATI: Deferasirox è stato ben tollerato e proseguito per un anno con normalizzazione degli indici ematici del ferro (saturazione transferrina: 40%) e completa risoluzione del sovraccarico epatico alla RMN e allo SQUID. Dopo 16 mesi dalla sospensione della terapia, saturazione transferrina = 98% e ricomparsa di sovraccarico marziale epatico lieve-moderato allo SQUID: deferasirox è stato quindi ripreso alla dose di 5 mg/ Kg/die per 4 gg/settimana.

CONCLUSIONI: Questo caso mostra l'efficacia e sicurezza di Deferasirox a basse dosi nel trattamento del sovraccarico marziale nell'emocromatosi e l'importanza di diagnosi e trattamento precoci delle emocromatosi per prevenire complicanze. La flebotomia resta la prima opzione terapeutica, ma la ferrochelazione orale con Deferasirox è una valida alternativa in casi selezionati di emocromatosi giovanile, avendo un impatto minore sulla qualità di vita del bambino.

P115

UN CASO RARO DI MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA X-LINKED IN ETÀ PEDIATRICA

Carpino L.,¹ Lobello C.,¹ Rossi C.,¹ Soresina A.,² Lougaris V.,² Sperli D.,¹ Plebani A.²

¹U.O.C. di Pediatria e T.I.P. - S. O. "Annunziata" - A. O. Cosenza, Italy; ²U.O. Immunologia pediatrica - Clinica Pediatrica - A. Ospedaliera-Universitaria di Brescia, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: La malattia linfoproliferativa X-linked (XLP) è una malattia genetica molto rara finora diagnosticata in un centinaio di famiglie per un totale di circa 400 bambini affetti nel mondo. Essa può essere dovuta alla mutazione di un gene localizzato sul cromosoma X che codifica per la proteina SAP, coinvolta nella stimolazione dei linfociti T e B. La malattia insorge in seguito all'infezione da virus di Epstein-Barr, con un quadro clinico variabile, che può portare anemia, ipogammaglobulinemia o predisporre ad epatopatia fulmi-

nante o allo sviluppo di tumori, soprattutto linfomi. Obiettivo di questo lavoro è presentare un raro caso di Malattia linfoproliferativa X-linked in età pediatrica, dovuta alla mutazione Y54H, nel gene SH2D1A.

METODI: Il paziente all'età di 7 anni ha presentato un episodio di broncopneumite, che si è ripetuto dopo pochi mesi con interessamento pleurico. Gli accertamenti immunologici (IgG=242 mg/dl; IgA=19 mg/dl; IgM=45 mg/dl) evidenziavano una marcata ipogammaglobulinemia in presenza di normale numero di linfociti B circolanti e di un'assente risposta anticorpale specifica. La TAC torace mostrava numerose bronchiectasie e la TAC dei seni paranasali un quadro di pansinusite. Tali risultati orientavano verso una diagnosi di Immunodeficienza comune variabile, per cui è stata iniziata terapia sostitutiva con IgG vena al dosaggio di 400 mg/kg ogni 21-28 giorni. È stata effettuata analisi molecolare del gene SH2D1A sul DNA del paziente e della madre, tramite PCR-SSCP e sequenziamento diretto automatico, per una diagnosi definitiva.

RISULTATI: L'analisi molecolare del gene SH2D1A ha evidenziato la mutazione Y54H, nell'esone 2, nel paziente e nella madre (portatrice sana). Veniva posta, pertanto, diagnosi di Malattia linfoproliferativa X-linked.

CONCLUSIONI: Per porre la diagnosi di XLP è necessaria l'analisi molecolare del gene SH2D1A. Il paziente sta eseguendo tuttora terapia sostitutiva con IgG vena, ma il trattamento di elezione è costituito dal trapianto di cellule staminali emopoietiche. Dagli esami di tipizzazione HLA i genitori e la sorella del paziente sono risultati purtroppo non compatibili. Dovrà essere attivata, quindi, la ricerca di un donatore non consanguineo. Formulare una diagnosi precisa di tale patologia è fondamentale per fornire una consulenza genetica ai genitori sul rischio di avere altri figli affetti o figlie portatrici sane e sulle modalità per identificare questo rischio.

P116

ELEVATA PREVALENZA DI POSITIVITÀ DI ANTICORPI ANTI-GLIADINA DI CLASSE IGA IN PAZIENTI CON SINDROME DEL22

Giardino G., Cirillo E., Maio F., Gallo V., Esposito T., Naddei R., Pignata C.

Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II", Napoli, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Gli anticorpi antigliadina (AGA) rappresentano un marker sierologico di malattia celiaca (MC) sensibile ma poco specifico. Un'elevata prevalenza di AGA-positività si osserva in alcune sindromi con immunodeficienza ed è attribuita ad alterazioni della permeabilità intestinale o a disreattività immunitaria. La sindrome Del22 è una immunodeficienza primitiva associata ad autoimmunità e manifestazioni gastrointestinali. Scopo dello studio è definire la prevalenza di AGA-positività in una coorte di pazienti con sindrome Del22 e valutare la rilevanza clinica di tale positività.

METODI: 14 soggetti di età media di 5 anni con sindrome Del22 in follow-up presso il nostro Dipartimento di Pediatria sono stati sottoposti a valutazione clinico-laboratoristica per malattie gastrointestinali. Nei casi in cui il quadro sierologico era suggestivo di MC il paziente veniva sottoposto a biopsia digiunale e tipizzazione dei loci HLA. I pazienti sono stati poi divisi in due gruppi, AGA+ ed AGA- ed è stata comparata la prevalenza di sintomi gastrointestinali, di segni di flogosi intestinale (calprotectina fecale) e di alterazioni della sideremia, protidemia, albuminemia, gammaglobuline e autoanticorpi aspecifici.

RISULTATI: Nel gruppo di pazienti la prevalenza di AGA-positività risultava del 50%; gli anticorpi antitransglutaminasi (ATTG) risultavano presenti in 2 pazienti mentre gli antiendossio risultavano assenti in tutti i casi. La biopsia digiunale nei due soggetti con positività degli ATTG mostrava nel primo caso cripte moderatamente iperplastiche ed atrofia dei villi e nel secondo una mucosa normale. La tipizzazione HLA mostrava loci di suscettibilità per MC. Come illustrato in tabella, nel gruppo di soggetti AGA+ veniva riscontrata maggiore prevalenza di diarrea e/o stipsi, di flogosi intestinale, iposideremia, ipoprotidemia ed ipoalbuminemia. Al contrario, non vi erano significative differenze nei restanti parametri.

CONCLUSIONI: il nostro studio indica che nei pazienti con sindrome Del22 vi è un'elevata prevalenza di AGA-positività non associata a MC né a segni umorali di iperimmunità. La presenza di AGA-positività è spesso associata a segni clinici e laboratoristici di coinvolgimento intestinale. Un'alterazione della parete intestinale che consentirebbe l'assorbimento di molecole, come la gliadina, non in grado di superare

la barriera gastrointestinale, potrebbe essere responsabile dell'AGA-positività.

	AGA-positivi 7/14 (50%)	AGA-negativi 7/14 (50%)
Sintomi (diarrea e/o costipazione)	5 (71%)	0
Alterazione degli indici di flogosi intestinale (calprotectina fecale)	2 (28%)	0
Iposideremia	4 (57%)	2 (28%)
Ipoprotidemia	3 (42%)	0
Ipoalbuminemia	2 (28%)	0
Distrofia	2 (28%)	3 (42%)
Ipergammaglobulinemia	2 (28%)	3 (42%)
Positività di anticorpi aspecifici	3 (42%)	4 (57%)

P117

SEDAZIONE COSCIENTE O ANESTESIA GENERALE DURANTE LE PROCEDURE DOLOROSE. FORSE DEVE SCEGLIERLO IL BAMBINO!!!

Favara-Scacco C.,¹ Di Cataldo A.,¹ Agodi A.,² Barchitta M.,² Astuto M., Scalisi R., Scordo L., Maslak K., Guzzardi S., Duro C.

¹U.O. Oncoematologia Pediatrica - Azienda Ospedaliera

Universitaria "Policlinico - Vittorio Emanuele" Catania, Italy;

²Dipartimento "G.F. Ingrassia" Università degli Studi di Catania,

Italy; ³U.O. di Anestesia e Rianimazione - Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico - Vittorio Emanuele" Catania, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il bambino in oncologia pediatrica è sottoposto a procedure invasive di diagnosi e cura che possono diventare meno traumatiche grazie a tecniche farmacologiche di sedo-analgesia integrate a tecniche non farmacologiche. La possibilità di offrire al bambino uno spazio d'ascolto ed una opportunità di scegliere la modalità di supporto farmacologico e non, rientra in un approccio di "cure and care". Obiettivo del presente studio è individuare i fattori d'intervento di prevenzione del distress nei bambini sottoposti a ripetute procedure dolorose, con lo scopo di minimizzarne l'effetto traumatico, migliorare la relazione di fiducia e salvaguardare il processo di crescita.

METODI: I bambini, con o senza l'assistenza dei genitori, potevano scegliere tra sedazione cosciente ed anestesia generale. Per raccogliere e quantificare in modo oggettivamente alcuni degli aspetti più importanti che emergono durante accompagnamento, preparazione e svolgimento delle procedure, è stata elaborata una scheda, compilata per ogni paziente ad ogni procedura, composta da 4 sezioni che descrivono il tipo di anestesia, il distress del bambino, il supporto psicologico offerto ed il comportamento del caregiver. I dati vengono raccolti prima, durante e dopo la procedura.

RISULTATI: Dal gennaio 2012 sono state eseguite 48 procedure su 35 bambini (età: 34% 1-5 anni, 40% 6-10, 26% 11-18). Come inizialmente scelto, il 42% ed il 39% delle procedure sono state eseguite rispettivamente in anestesia generale e in sedazione cosciente, mentre nel 19% è stato necessario modificare la scelta iniziale passando da sedazione cosciente ad anestesia generale. Dai risultati preliminari emerge che la sedazione cosciente è preferita dai bambini di 6-10 anni. In tutti i casi/età la sedazione cosciente è stata accompagnata da tecniche di supporto come immaginazione visiva basata sulla realtà/fantasia oppure focalizzata. Abbiamo poi verificato che in molti dei casi in cui è stato necessario cambiare modalità era evidente il distress nel bambino accompagnato a inadeguati comportamenti del caregiver come nascondere la verità sulla procedura o non rispettare le esigenze mostrate dal bambino.

CONCLUSIONI: Dai dati preliminari emerge che l'assistenza alle procedure dolorose con uno spazio di ascolto in cui il bambino possa esprimere i propri bisogni e dove le scelte vengano rispettate, permette di ottenere un basso livello di stress rendendo il percorso di cura meno traumatico.

P118

SCHEDE ELETTRONICA E INTERVENTO PSICOLOGICO INDIVIDUALIZZATO

Favara C., Esposito C., Scalone S., Maslak K., Baggione G., Militello A.
U.O. Oncoematologia Pediatrica - Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico - Vittorio Emanuele" Catania, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'intervento psicologico parallelo a quello medico ha l'obiettivo di rendere la diagnosi oncologica e la cura il meno traumatiche possibile, migliorando la qualità di vita dei bambini. Dalle collaborazioni interdisciplinari è emerso il bisogno di raccogliere i dati clinici di area psicologica in modo più sistematico e sintetico per una più rapida/efficace valutazione/intervento e diffusione dei dati alla comunità scientifica. A tale scopo è stata realizzata una scheda elettronica di raccolta dati che offre una fotografia su quanto il bambino ha affrontato e di quali interventi psicologici ha usufruito. La scheda intende facilitare la possibilità di monitorare l'intervento psicologico individualizzato e renderlo più condivisibile con il team curante.

METODI: La scheda del Percorso Psicologico, priva di dati sensibili e nel rispetto della privacy, suddivisa in tre macro-aree: Assistenza fase Diagnostica, Assistenza Procedure Dolorose, Attività Psicologico Clinica Specifica, consta anche di un elenco degli indicatori del distress del bambino espresso sul piano comportamentale. Una osservazione/rivalutazione degli indicatori viene programmata a tre e a sei mesi dalla diagnosi.

RISULTATI: Abbiamo verificato che l'utilizzo della scheda permette un intervento individualizzato in relazione alle esigenze del paziente e della sua famiglia, valutando l'adattamento e la compliance sia al trattamento farmacologico che al trattamento psicologico. Inoltre, garantisce una veloce e documentata individuazione di eventuali segnali di disagio psicologico.

CONCLUSIONI: La scheda, in formato elettronico, offre l'opportunità di organizzare, tracciare e diffondere in itinere, con un linguaggio comune, l'intervento psicologico individualizzato allo scopo di creare una data base comune.

P119

ORGANIZZAZIONE DI UNA RETE DI CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE E ASSISTENZA DOMICILIARE IN PROVINCIA DI PORDENONE

De Zen L.,¹ Gerarduzzi T.,¹ Minetto M.,¹ Bagolin A.,¹ Casini M.,² Chittaro M.,³ Mascarin M.,⁴ Benini F.,⁵ Dall'Amico R.,¹

¹U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone, Italy; ²Direzione Sanitaria ASS6 Friuli Occidentale, Italy; ³Direzione Medica Az Osp S. Maria degli Angeli, Pordenone, Italy; ⁴Area Giovani, CRO Aviano, Italy; ⁵Centro Regionale Cure Palliative Pediatriche, Padova, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'assistenza domiciliare pediatrica, in particolare per i bambini oncologici, è tuttora poco rappresentata in Italia, pur con dimostrati vantaggi per il bambino, la famiglia e il sistema sanitario e le chiare indicazioni legislative. Scopo del nostro lavoro è stato quello di organizzare una rete di assistenza domiciliare e cure palliative pediatriche in Area Vasta Pordenonese.

METODI: Con la collaborazione di tutti gli attori che partecipano al percorso assistenziale dei bambini (centro di riferimento per patologia, ospedale di territorio, distretto, pediatra di famiglia-PdF, ambiti sociali, associazioni di volontariato, scuole) è stato concordato il progetto di presa in carico di tutti i bambini da 0 a 18 anni, affetti da patologie oncologiche, patologie croniche inguaribili e occasionalmente patologie acute con necessità di prosecuzione di terapia endovenosa per lunghi periodi. È stato inoltre redatto un programma di formazione per le infermiere dell'assistenza domiciliare territoriale. Le risorse economiche sono state messe a disposizione da Regione, Provincia, e Associazione Italiana contro le leucemie (AIL) sezione di Pordenone.

RISULTATI: Da giugno 2011 a febbraio 2012 sono stati inseriti nel progetto 21 pazienti, 17 con patologie croniche oncologiche e non, e 4 con necessità di lunghe terapie ev. L'età media dei pazienti è di 5,7 anni (0,3-16,8). Tutti i pazienti hanno iniziato il percorso assistenziale dopo unità di valutazione distrettuale od ospedaliera (UVD/UVO). Le giornate di presa in carico (GPC) sono state 2494, con una media di 166 GPC/paziente. La media delle giornate effettive di assistenza (GEA)/paziente è stata di 20,2 (range 1-59), il coefficiente di attività

assistenziale (CIA) è risultato pari a 12%. Sono stati eseguiti in totale 303 accessi. Le figure professionali presenti a domicilio sono state per il 71% ospedaliere (pediatra e/o infermiera), 11% ospedale + territorio, 13% solo territorio dopo adeguata formazione. Solo il 3% degli accessi è stato condiviso con il PdF. In totale sono state erogate 495 prestazioni (es. medicazioni, prelievi, terapie antibiotiche, chemioterapie). Da una analisi dell'intensità assistenziale, sono stati evitati 28 giorni di ricovero e 151 accessi di Day-Hospital.

CONCLUSIONI: Con questo progetto, siamo riusciti ad implementare anche nella nostra Provincia l'attività di assistenza domiciliare rivolta all'età pediatrica con una ottima integrazione tra le diverse istituzioni.

P120

GRUPPO DI ADOLESCENTI AFFETTI DA LINFOMA DI HODGKIN: CONDIVIDIAMO LE ESPERIENZE

Morieri L., Musto A., Recano F., Capasso R., Pinto A., Camera F.
A.O.R.N. "Santobono-Pausilipon" Dipartimento di oncologia pediatrica, Napoli, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Riportiamo l'esperienza di gruppo condotta con adolescenti affetti da LH in cura presso il dipartimento di oncologia pediatrica dell'A.O.R.N. Santobono-Pausilipon. L'intervento si è reso necessario per garantire la presa in carico psicologica anche dei pazienti ricoverati esclusivamente presso il DH. Il contributo si pone l'obiettivo di mostrare come lo strumento gruppo permetta:

- la condivisione di vissuti emotivi che caratterizzano il processo di malattia
- il confronto sui temi ad essa correlati
- il recupero di risorse e di peculiarità proprie della vita precedente, utile per rafforzare la consapevolezza nelle proprie potenzialità.

METODI: Il gruppo, composto da adolescenti di età compresa tra i 12 e i 16 anni, si incontra a cadenza settimanale presso il DH del PO Pausilipon. Caratterizzato fortemente dalla partecipazione assidua di alcuni ragazzi in particolare, il gruppo è aperto a nuovi membri. Il percorso, stabilito in team, propone attività e giochi emozionali attraverso i quali i ragazzi possono essere liberi di esprimere vissuti ed esperienze, oltre che condividere aspetti che caratterizzano il loro mondo.

RISULTATI: Nel gruppo, partecipe e coeso, emergono sin dai primi incontri argomenti delicati, spesso intimamente correlati alla patologia, al vissuto corporeo connesso alle terapie e alle paure relative a questo, generando dibattiti spontanei caratterizzati da estrema naturalezza. Inoltre, parallelamente alle esperienze legate alla malattia, è stato possibile rafforzare gli aspetti sani di ogni adolescente, ricostruendo la storia personale di ciascuno di loro, fatta di affetti, passioni, relazioni significative. La richiesta di uno spazio di condivisione anche on-line (FB) permette agli adolescenti lungodegenti di partecipare alle attività, rafforzando la conoscenza interpersonale e la coesione del gruppo.

CONCLUSIONI: Il gruppo, ancora in itinere, evidenzia l'esigenza degli adolescenti, affetti da LH, di:

- un primo confronto con i genitori, che spesso negano la diagnosi reale ai figli
- ricevere tutte le informazioni sulla patologia e sulle conseguenze che questa può comportare
- condividere con il gruppo dei pari le proprie esperienze.

Inoltre, un percorso di gruppo maggiormente strutturato consentirebbe di intervenire, sia a livello individuale che collettivo, su tematiche emerse durante il lavoro.

P121

UNA QUALITÀ DI VITA MIGLIORE NELLE CURE PALLIATIVE: IL SOSTEGNO DEL SINGOLO COL SOSTEGNO SOCIALE

Pinto A., Borrometi F., Cadoni A.

Dipartimento di onco-ematologia pediatrica "Santobono-Pausilipon", Napoli, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Nei reparti di oncoematologia pediatrica dell'ospedale pausilipon di Napoli nasce un progetto il cui obiettivo è garantire il conseguimento della migliore qualità di vita possibile ai pazienti in cure palliative e con diagnosi ad alto rischio per la sopravvivenza, offrendo interventi di sostegno psicologico al paziente e

alla sua famiglia sia durante l'ospedalizzazione che al domicilio, di accompagnamento nella fase terminale e della creazione di una rete nel contesto ambientale con collaborazioni multidisciplinari.

METODI: Nell'arco dell'anno 2010, sono stati presi in carico 12 pazienti di età compresa tra i 9 mesi e i 16 anni con diverse neoplasie solide e liquide (5 maschi 7 femmine) di famiglie appartenenti ad un ceto medio-basso. È stato utilizzato un approccio psicodinamico per favorire l'espressione dei vissuti emotivi, per il sostegno psicologico necessario ad accompagnare il paziente e la famiglia fino alla fase terminale e la mediazione psicosociale per la strutturazione delle relazioni con le diverse istituzioni.

La tecnica del colloquio clinico è stata maggiormente adoperata e a suffragio della relazione e per una conoscenza più approfondita dei vissuti sono stati somministrati i seguenti strumenti diagnostici: TAD (Test dell'ansia e della depressione nell'infanzia e nell'adolescenza - Newcomer P. e altri, 1995), test grafici, CAT(Children's Apperception Test-Bellak L.e S.S.). Interviste semistrutturate e valutazioni sulle strategie di Coping ai genitori.

RISULTATI: I risultati ottenuti dagli interventi di sostegno evidenziano un incremento nella scelta di lasciare che il decesso del bambino avvenga al domicilio anziché in ospedale rispetto all'anno precedente soprattutto quando la presa in carico avviene dalla diagnosi di alto rischio, (2010, 12 pazienti in cure palliative 8 deceduti al domicilio-2009, 10 pazienti in cure palliative 3 deceduti al domicilio), permettendo al paziente di percepire nel momento di massima richiesta d'aiuto il supporto dei genitori, i quali devono restituire al figlio la serenità richiesta. Parte integrante all'evitamento del senso di abbandono sono stati gli interventi di tipo psicosociale predisponendo collegamenti con i diversi Servizi e Istituzioni e le collaborazioni multidisciplinari.

CONCLUSIONI: Il sostegno psicologico durante le cure palliative risulta essere fondamentale sia per il paziente che per la famiglia. Per il paziente affinché raggiunga quello stato di serenità interiore definito dalla Kubler-Ross fase dell'accettazione. Per i genitori i quali devono fronteggiare oltre al loro dolore, la sofferenza fisica e psichica del figlio ammalato ed eventualmente il disagio di altri figli, i quali molte volte vivono ai margini di questa terribile realtà.

P122

“L'ALBERO DEL RESPIRO” BIOFEEDBACK E RIDUZIONE DELL'ANSIA IN BAMBINI CON MALATTIE ONCOLOGICHE. STUDIO PILOTA

Coppini S.,¹ Cò E.,¹ F. Schumacher F.,² Notarangelo L.D.,² Porta F.²

¹Associazione Bambino Emopatico-Brescia, Italy; ²Oncematologia e Trapianto di Midollo Osseo, Presidio Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il presente studio ha lo scopo di valutare l'efficacia di un training di biofeedback nel ridurre i livelli di ansia in un gruppo di bambini affetti da patologie oncologiche. Il biofeedback è uno strumento che misura alcuni parametri fisiologici del SNA correlati allo stress. È costituito da sensori che rilevano i parametri, da un software che li legge e li trasforma in immagini e/o suoni. Gli stimoli uditivi e visivi permettono alla persona di prendere coscienza del proprio stato fisiologico, di valutarne l'appropriatezza e di modificare le reazioni dell'organismo disfunzionali al benessere. Il presupposto teorico di base indica che una modificazione della propria condizione fisiologica si riflette in una modificazione del proprio stato mentale ed emotivo. La capacità di modificare i parametri fisiologici di stress è infatti correlata ad un maggiore stato di benessere psico-fisico e ad una maggiore competenza rispetto al proprio stato emotivo. Si ipotizza che l'applicazione di cinque sedute di training di biofeedback abbiano un effetto significativo nel ridurre i livelli di ansia vissuti da un gruppo di bambini affetti da malattie tumorali, e che questo effetto si mantenga ad un mese di distanza.

METODI: 12 ragazzi tra i 9 e i 17 anni con malattie oncologiche, hanno partecipato ad un training di biofeedback individuale della durata di cinque incontri a cadenza settimanale o bi-settimanale. In ogni incontro sono stati proposti tre esercizi di rilassamento, utilizzando un videogioco che si basa sulla tecnica del biofeedback. Per ogni esercizio è stato rilevato il livello di gradimento dei partecipanti su una scala likert da 1 a 4. Valutazione dei livelli di ansia dei partecipanti: Test sull'Ansia e Depressione (TAD, Newcomer, Barenbaum e Bryant, 1991) somministrato all'inizio del training, alla fine e ad un mese di distanza come follow up.

RISULTATI: Le medie dei livelli di ansia rilevati tramite il questionario diminuiscono lievemente tra la prima somministrazione e la seconda, e tra la seconda somministrazione e il follow up. Dall'analisi della varianza con disegno within-subjects emerge però che tale diminuzione non raggiunge livelli statisticamente significativi. Il livello di gradimento medio è di 3,3.

CONCLUSIONI: I dati sono provvisori: è necessario approfondire la verifica della sua efficacia nella riduzione dell'ansia ampliando la dimensione del campione e aumentando il numero di incontri di training.

DATI PER LETTI

L001

TOMOTERAPIA NELL'IRRADIAZIONE CRANIOSPINALE (CSI): CONFRONTO DOSIMETRICO CON RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE (3DCRT)

Agresti B.,¹ Scoccianti S.,¹ Greto D.,¹ Pallotta S.,² Talamonti C.,² Sardi I.,³ Aricò M.,³ Biti G.P.¹

¹Unità di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italy; ²Unità di Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italy; ³Unità di Pediatria Oncoematologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Ospedale Pediatrico, Firenze, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'irradiazione craniospinale (CSI) rappresenta il trattamento standard per le patologie neoplastiche intracraniche con rischio di diffusione leptomeningea. La tomoterapia ha dimostrato un'eccellente copertura del target ed una riduzione di dose agli organi sani per cui, in considerazione dell'ampio volume di trattamento, sembra una tecnica efficace nel trattamento del volume craniospinale.

METODI: Presso l'U.O. Radioterapia dell'Azienda Ospedaliera Careggi abbiamo effettuato un confronto dosimetrico tra un piano 3DCRT e un piano di tomoterapia nel trattamento craniospinale di un paziente affetto da medulloblastoma (MB) con liquor positivo (M2) (DTF 39 Gy, 1.3 Gy in regime di bifrazione giornaliero, per 5 giorni la settimana, secondo protocollo INT MB metastatico). Abbiamo valutato la distribuzione di dose e l'istogramma dose-volume, in particolare abbiamo analizzato la dose a polmoni, fegato, cuore e reni.

RISULTATI: Sia la 3DCRT che la tomoterapia determinano un'ottima copertura del target: il 95% del volume riceve il 97% della dose con la 3DCRT ed il 100% della dose con la tomoterapia. Per quanto riguarda le dosi agli organi sani, con la tomoterapia abbiamo un risparmio di tali organi sicuramente per dosi superiori-uguali a 20 Gy, ma per alcuni di essi anche per dosi inferiori (es. per il fegato ed il cuore la tomoterapia determina un risparmio già per dosi uguali a 10 Gy).

CONCLUSIONI: Rispetto al trattamento 3DCRT, il trattamento craniospinale con tomoterapia determina una migliore copertura e omogeneità di dose ed un risparmio degli organi a rischio per dosi superiori a 5-10 Gy. Inoltre, il trattamento craniospinale con tomoterapia permette l'eliminazione delle giunzioni mobili, necessarie nel trattamento 3DCRT, e permette un controllo con cone-beam CT prima di ogni seduta di trattamento.

	Polmone destro	Polmone sinistro	Fegato	Cuore	Rene destro	Rene sinistro
$V_5(\%)$						
3DCRT	35	23	30.5	87	29	32
Tomo	100	100	100	100	100	100
$V_{10}(\%)$						
3DCRT	26	16	27	83	20	22
Tomo	50	45	23	52	73	77
$V_{15}(\%)$						
3DCRT	21	12	25	81	17	17
Tomo	22	18	3	10	29	30
$V_{20}(\%)$						
3DCRT	18	10	23	77	13	13
Tomo	13	8	0.5	1	8	8
$V_{30}(\%)$						
3DCRT	10	7	16	68.5	8	6
Tomo	4	2	-	-	-	-

L002

IMPIEGO DELLA RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DI METASTASI EPATICHE MULTIPLE DA TUMORE DI WILMS

Agresti B.,¹ Scoccianti S.,¹ Greto D.,¹ Arilli C.,² Cuzzubbo D.,³ Aricò M.,³ Biti G.P.¹

¹Unità di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italy; ²Unità di Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italy; ³Unità di Pediatria Oncoematologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Ospedale Pediatrico, Firenze, Italy

INTRODUZIONE: Impiego della radioterapia nel trattamento di metastasi epatiche multiple da tumore di Wilms (nefroblastoma).

OBIETTIVI: Analisi dell'efficacia e della tolleranza del trattamento radioterapico sull'intero parenchima epatico in una paziente affetta da metastasi epatiche da tumore di Wilms in remissione parziale dopo chemioterapia.

METODI: Presso l'U.O. Radioterapia dell'Azienda Ospedaliera Careggi una paziente di 11 anni affetta da metastasi epatiche multiple da tumore di Wilms è stata trattata con radioterapia sull'intero parenchima epatico. Circa un anno prima, la piccola, per il riscontro di massa renale sinistra, è stata operata di nefroureterectomia sinistra con rilievo istologico di tumore di Wilms stadio II senza anaplasia e quindi trattata con chemioterapia secondo protocollo AIEOP 2003-regime B presso l'U.O. Oncoematologia del Meyer. La RM dell'addome allo stop terapia dimostrava la presenza di lesioni secondarie interessanti quasi tutto il fegato. È stata quindi intrapresa chemioterapia di seconda linea, con schema alternato Adriamicina-Ifosfamide e Carboplatino-Etoposide, con riduzione numerica e dimensionale delle lesioni. Dopo un mese dalla fine della terapia antitumorale, la piccola ha iniziato trattamento radioterapico sul fegato per una dose di 1440 cGy (180 cGy x 1x5). Il Clinical Target Volume (CTV) comprendeva l'intero parenchima epatico ed il Planning Target Volume (PTV) è stato ottenuto con un'espansione di 1 cm rispetto al CTV. Il trattamento radioterapico è stato eseguito con tecnica IMRT (Radioterapia ad Intensità Modulata), sono stati utilizzati quattro campi con fotoni da 25 MeV. Il 95% del PTV riceveva il 95% della dose prescritta. Il rene destro, unico rene residuo, riceveva come dose massima 1158 cGy e 653 cGy come dose media. Il trattamento è stato effettuato all'acceleratore lineare Synergy Elekta, con cone-beam CT quotidiana.

RISULTATI: Durante la radioterapia, ogni tre giorni, sono stati prelevati esami ematici di funzionalità epatica e renale, che si sono sempre mantenuti nella norma. Il trattamento è stato ben tollerato e la piccola non ha sviluppato nessun effetto collaterale. A distanza di sei mesi dalla fine della radioterapia, la piccola non ha manifestato nessuna tossicità d'organo. Le TC di rivalutazione mostrano stabilità delle lesioni epatiche.

CONCLUSIONI: Il trattamento radioterapico su tutto il parenchima epatico in un tumore di Wilms metastatico si è rivelato ben tollerato ed efficace.

L003

TUMORI RENALI: ESPERIENZA TRENTENNALE MONOISTITUZIONALE

Indolfi P., Perrotta S., Martinelli I., Ficociello C., Bottigliero G., Fiano P., Barone C., Di Pinto D., Pota E., Di Martino M., Indolfi C., Pecoraro G., Tedesco G.,¹ Savarese R., Casale F.

Servizio di Oncologia Pediatrica Dipartimento di Pediatria Seconda Università di Napoli, Italy; ¹UOC Chirurgia Pediatrica Dipartimento Oncologia Ospedale Pausilipon Napoli, Italy

INTRODUZIONE: In età pediatrica i tumori renali sono rappresentati nella maggior parte dei casi da Tumori di Wilms, con un'incidenza di circa 6-7% di tutte le neoplasie pediatriche. Non va trascurato però anche il riscontro di altri istotipi più rari sia epiteliali quali il Carcinoma renale che rappresentano circa il 2-6% delle neoplasie renali, che mesenchimali, benigni quale il Nefroma mesoblastico e maligni quali il Sarcoma a cellule chiare ed il Tumore rabdoide del rene.

OBIETTIVI DELLO STUDIO: Valutare l'epidemiologia dei tumori renali osservati, in un trentennio, in una singola Istituzione e definire, attraverso i vari protocolli adottati, l'evoluzione nel tempo della prognosi.

METODI: Sono stati arruolati nello studio tutti i pazienti affetti da neoplasie renali benigne o maligne, consecutivamente diagnosticate e trattate, tra Settembre 1979 e Dicembre 2011, presso il Servizio di Oncologia Pediatrica del Dipartimento di Pediatria della Seconda Università di Napoli.

RISULTATI: Nel periodo considerato sono stati diagnosticati 167 tumori renali, 101 femmine, età media 48.4 mesi di cui:

T. Wilms: 138 casi, 82 femmine, età media 51 mesi, 128 ad istologia favorevole (92.7%), 10 bilaterali (7.2%). 31 Stadio I; 39 Stadio II; 39 Stadio III e 16 Stadio IV. Vivi in I RC 104 (75.3%); IIRC 2 (1.4%); Deceduti 15 (10.8%); Persi al F-UP 15 (10.8%); Non valutabili 2 (1.4%)

Carcinomi renali: 7 casi, 6 femmine, età media 120 mesi, Vivi in I RC 6 (85.7%); Deceduti 1 (14.2%)

T. Rabdoidi: 5 casi, 3 femmine, età media 17.2 mesi; 1 Stadio II e 4 Stadio III. Deceduti 5 (100%)

Sarcomi a cellule chiare: 4 casi, 2 femmine, età media 57.2 mesi. Un paziente Stadio I; 2 Stadio II ed 1 Stadio III. Vivi in IRC 3 (75%); Deceduti 1 (25%).

Nefromi mesoblastici: 11 casi, 5 femmine, età media 6.7 mesi. Vivi in IRC 9 (81.8%), in IIRC 2 (18.1%). Nessun deceduto

Altri: Sia l'Emangiendoteloma che l'Adeno-fibroma sono vivi in IRC.

CONCLUSIONI: L'analisi dei dati ci consente in confermare, su ampia casistica osservata in un lungo periodo di tempo, i buoni risultati conseguiti nel trattamento dei T. Wilms e la ottima prognosi dei Nefromi mesoblastici. Viene inoltre confermata la pessima prognosi inerente ai T. Rabdoidi che necessitano di un trattamento personalizzato e più aggressivo. Anche per i Carcinomi renali viene ribadita la buona prognosi, se non metastatici alla diagnosi.

L004

MALATTIA VENO-OCCLUSIVA EPATICA RECIDIVANTE IN UN BAMBINO CON TRAIT FALCIFORME IN TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO PER TUMORE DI WILMS: UNA ASSOCIAZIONE CASUALE?

Vergine G.,¹ Pericoli R.,¹ Filippini B.,¹ Roversi M.,² Scarpellini M.,² Marsciani A.,¹ Vecchi V.¹

¹UO Pediatria, Sezione Oncoematologia Pediatrica; ²UO Radiologia, Ospedale Infermi, Rimini, Italy

INTRODUZIONE: La malattia veno-occlusiva (VOD) epatica è una condizione caratterizzata da una lesione tossica dell'endotelio dei sinusoidi epatici causato dal rilascio di citochine che porta ad obliterazione fibrotica delle vene epatiche terminali e delle vene soblobulari. È una complicanza ben nota del regime di condizionamento utilizzato nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) in cui raggiunge una incidenza che va dal 10 al 60% a seconda del regime di condizionamento utilizzato, si riscontra inoltre quale complicanza correlata all'utilizzo di actinomicina D nel 1.5-8% dei bambini trattati per tumore di Wilms. Si distinguono diversi livelli di gravità, da forme lievi e reversibili alla VOD severa, correlata ad un elevato tasso di mortalità per insufficienza multi organo. Sebbene le cause della VOD epatica post-trapianto non siano completamente chiare, alcuni fattori di rischio sono riportati in letteratura, quali il condizionamento con busulfano, ciclofosfamide e TBI, la talassemia major ed il concomitante utilizzo di farmaci epatotossici. In particolare, nelle emoglobinopatie l'aumentato rischio sembra legato al pre-esistente danno epatico causato dall'accumulo di ferro e/o dalla concomitante infezione da HCV.

CASO CLINICO: Bambino maschio africano con tumore di Wilms bilaterale senza anaplasia, trattato secondo protocollo TW AIEOP 2003, regime F. I primi 4 cicli di terapia sono stati ben tollerati (ACTD-VCR, VCR, ACTD-VCR, VCR). A distanza di 3 settimane dal penultimo ciclo con ACTD-VCR il bambino ha sviluppato in poche ore una epatomegalia dolente ingrossante, ritenzione idrica con incremento ponderale, piastrinopenia severa (8.000/mmc), coagulopatia con allungamento del PT ed ematemesi. Nei giorni successivi nonostante la trasfusione continua di piastrine e plasma ha continuato a presentare piastrinopenia refrattaria e coagulopatia da consumo. L'ecografia addominale ha evidenziato epatomegalia con ascite ed inversione del flusso portale, confermando il sospetto clinico di malattia veno-occlusiva epatica. Abbiamo intrapreso terapia con eparina, anti-trombina III e programmata somministrazione di defibrotide che si è evitata per il precoce e netto miglioramento del quadro ematologico e clinico con progressiva

normalizzazione della conta piastrinica e dell'assetto coagulativo. Ai controlli successivi, per il riscontro di anemia abbiamo eseguito una elettroforesi dell'emoglobina che ha evidenziato uno stato di portatore di emoglobina S (Hb S 21%, Hb A2 3.7%). Nei mesi successivi il bambino ha sviluppato nuovamente piastrinopenia acuta e coagulopatia a risoluzione spontanea in seguito alla somministrazione di ACTD prevista dallo schema di trattamento (regime E) per recidiva locale della neoplasia.

CONCLUSIONI: Rari sono i dati riportati in letteratura riguardo l'incidenza della VOD nella drepanocitosi. Nell'unico studio su soggetti con drepanocitosi sottoposti a HSCT [McPherson et al.]¹ l'incidenza sembra sovrapponibile a quella riportata nei trapiantati per beta-talassemia. Tuttavia è interessante notare che mentre nella talassemia major l'emosiderosi epatica costituisce il principale fattore di rischio per lo sviluppo di una VOD dopo HSCT, nei pazienti riportati nel lavoro di McPherson l'accumulo epatico di ferro non era un fattore predittivo di VOD. Nell'anemia falciforme probabilmente gioca un ruolo importante nella patogenesi il danno cronico a carico dell'endotelio vascolare epatico. Tale condizione potrebbe spiegare un aumentato rischio di VOD anche negli eterozigoti per HbS, come nel nostro caso. Casistiche più numerose sono necessarie per quantificare il rischio di VOD nella drepanocitosi, e valutare l'utilità di una eventuale terapia profilattica con defibrotide in questa categoria di pazienti.

Bibliografia:

1. McPherson ME, Hutcherson D, Olson E, Haight AE, Horan J, Chiang KY, Safety and efficacy of targeted busulfan therapy in children undergoing myeloablative matched sibling donor BMT for sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Jan;46(1):27-33. Epub 2010 Mar 22

L005

GANGLIONEUROMA NON OPERABILE: DESCRIZIONE DI DUE CASI E REVISIONE DELLA LETTERATURA

Vasta I., Cociolo A., Tamburrini G.,¹ Sticchi G.,² Tornesello A.

U.O. Oncoematologia Pediatrica P.O. Vito Fazzi Lecce, Italy; ¹U.O. Neurochirurgia Infantile Università Cattolica S. Cuore Roma, Italy;

²U.O. Neuroradiologia P.O. Vito Fazzi Lecce, Italy

INTRODUZIONE: I ganglioneuromi (GN) sono tumori rari, istologicamente ben differenziati, a lenta crescita, composti da cellule ganglionari e cellule di Schwann. La resezione chirurgica è fondamentale per la definizione diagnostica e rappresenta l'unica opzione terapeutica. Nelle forme non completamente eradicabili chirurgicamente non è indicata alcuna terapia e tuttavia non sono ben chiare le modalità di follow-up. Presentiamo due casi di ganglioneuroma a localizzazione lombosacrale inoperabili e la revisione della letteratura allo scopo di definire le modalità di follow-up ed il rischio di trasformazione maligna della neoplasia.

MATERIALI E METODI: Caso 1: bambina di 10 anni con storia clinica di stipsi cronica e saltuari dolori agli arti inferiori. La valutazione radiologica evidenzia la presenza di una formazione solida nello spazio paravertebrale antero-laterale sn da L4 ad S1 con impegno nel forame di coniugazione sn L5-S1. Caso 2: ragazza di 13 anni con storia di scoliosi e dismetria degli arti inferiori. Le indagini radiologiche evidenziano un espanso intra ed extra durale ad estrinsecazione paravertebrale destra esteso da L2 a L5. La revisione della letteratura scientifica è relativa al periodo 1999-2011.

PAROLA CHIAVE: Ganglioneuroma; ganglioneuroma and limits all child (0-18 yrs); ganglioneuroma and follow-up.

RISULTATI: Sono stati selezionati 13 studi retrospettivi con casistiche con numero di pazienti compreso tra 10 e 45, di età compresa tra 7 mesi e 17 anni; 50 case reports di pazienti pediatrici, 50 case reports di pazienti adulti. Sono stati esclusi i lavori nei quali non veniva specificato il tipo di trattamento eseguito e non venivano fornite informazioni sul follow-up dei pazienti. Dall'analisi della letteratura emerge la tendenza non evolutiva dei ganglioneuromi. La chirurgia si conferma la terapia elettiva nel GN; tuttavia il trattamento chirurgico, in età pediatrica, è gravato da un tasso di complicità di circa 20-30% in relazione soprattutto alla sede della neoplasia. Non vi sono indicazioni relative al timing del follow-up nei pazienti non sottoposti a chirurgia radicale.

CONCLUSIONI: La radicalità del trattamento chirurgico del GN, considerata la non evolutività della neoplasia e la possibilità di complicanze secondarie, va attentamente ponderata sulla base del rapporto rischio/beneficio. Non vi sono dati conclusivi relativi alla necessità e alla durata del follow-up nei casi non sottoposti a chirurgia radicale.

L006

PREVISIONE DEL RISCHIO DI SECONDI TUMORI IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO RADIOTERAPICO PER MEDULLOBLASTOMA

Giugliano F.M., Mascarin M.,¹ Iadanza L.,³ Drigo A.,² Coassin E.,¹ Muto P, Schneider U.,⁴ Trovò M.G.,¹

¹Radioterapia Pediatrica e ²Fisica Sanitaria, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN), Italy; ³Radioterapia e ⁴Fisica Sanitaria, Istituto Nazionale Tumori Pascale, Napoli, Italy; ⁴Institute for Radiotherapy, Aarau, Switzerland

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il potenziale oncogeno delle radiazioni ionizzanti è stato ampiamente studiato nella popolazione sopravvissuta all'esplosione atomica di Hiroshima. Rimane ancora controversa l'entità dei loro effetti biologici nella pratica clinica. Lungosopravvivenuti a tumori pediatrici trattati con radioterapia (RT) hanno un rischio significativamente aumentato di sviluppare secondi tumori maligni: l'incidenza è circa 10-20% 30 anni dopo la precedente RT. Scopo del lavoro è quello di valutare l'eccesso di rischio assoluto (EAR) di cancro secondario per 10000 persone per anno per Gy analizzando bambini trattati presso la Radioterapia Pediatrica del CRO.

METODI: Lo studio ha analizzato i dati di 2 pazienti, un bambino di 6 e una bambina di 7 anni, affetti da medulloblastoma rischio standard e trattati presso la Radioterapia Pediatrica del CRO di Aviano con RT craniospinale alla dose totale di 23.4 Gy (1.8Gy/13 fr) con tecnica IMRT-Tomoterapia (HT). Sono stati elaborati 2 differenti piani di trattamento: 3D convenzionale (3DCRT) e HT. Per la predizione dello sviluppo di tumore secondario post RT è stato applicato il modello di calcolo Full Model (Schneider et al, 2011), modello lineare quadratico che mette in relazione il "cell killing" e il frazionamento di dose. È stato combinato con il modello lineare senza soglia per tumori radio-indotti a basse dosi al fine di determinare una possibile relazione dose-risposta per dosi terapeutiche. L'induzione di tumori ai differenti organi è stata derivata basandosi sull'analisi dei dati ottenuti da pazienti affetti da Linfoma Hodgkin e trattati con RT. Gli EAR per selezionati organi a rischio sono stati calcolati per le 2 tecniche.

RISULTATI: Gli EAR calcolati per organo/paziente in esame risultano confrontabili con i dati degli studi epidemiologici, come riportato nella tabella:

Sede	EARorg			
	3DCRT	HT		
Mammelle		11.5		43.9
Polmoni	5.4	8.5	12.2	16.5
Colon	49.5	68.9	53.8	54.8
C.orale + Laringe	1.6	1.9	4.8	5.6
Stomaco	2.2	3.5	3.7	3.5
Int.Tenue	3.6	3.3	2.6	2.1
Fegato	1.2	1.4	2.4	2.2
Vescica	3.5	2.9	3.2	1.7
SNC	13.7	13.6	13.8	13.5
Parotidi	2.4	2.3	2.9	3.6
Cervice		0.4		0.5

Il rischio di sviluppare secondi tumori radio-indotti è stato analizzato anche per specifici intervalli dose/volume permettendo di valutare la relazione dose-risposta.

CONCLUSIONI: I secondi tumori radio-indotti in RT pediatrica rappresentano un'importante sfida. Esiste l'evidenza epidemiologica che la RT giochi un ruolo cruciale sullo sviluppo di seconde neoplasie nei pazienti lungosopravvivenuti ad un tumore insorto in età pediatrica. Lo studio di modelli teorici di calcolo del rischio permette una più attenta pianificazione, in particolare nei confronti degli organi a maggior rischio come le mammelle, il colon ed i polmoni.

L007

DELL'OUTCOME COGNITIVO IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA EPENDIMOMA LOCALIZZATO TRATTATI CON RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE O IMRT-TOMOTERAPIA

Mascarin M.,¹ Casanova Fuga E., Drigo A.,² Coassin E.,¹ Giugliano F.M.,¹ Zanin E., Trovò M.G.

¹Radioterapia Pediatrica e ²Fisica Sanitaria, Dip. di Terapia Radiante, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN), Italy

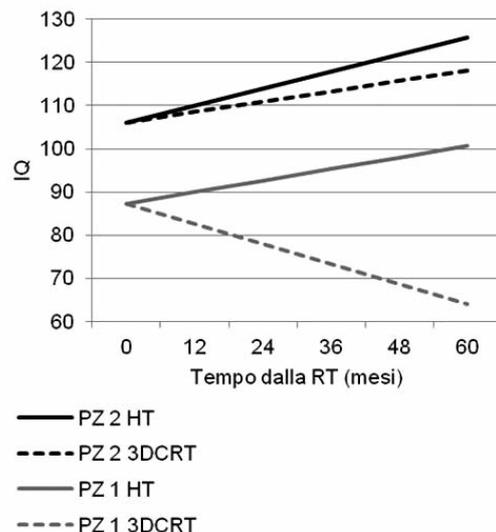
INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Gli ependimomi rappresentano circa il 10% dei tumori intracranici in età pediatrica e fino al 40% dei casi insorge al di sotto dei 3 anni. La radioterapia (RT) conformazionale adiuvante ha un ruolo cruciale nel trattamento dei casi localizzati, determinando un controllo locale fino all'80% nei casi operati radicalmente. Di contro, il miglioramento della sopravvivenza ha reso più evidenti le sequele a lungo termine post RT e nonostante la riduzione dei volumi irradiati e il risparmio dei tessuti sani (OAR) tali effetti collaterali hanno ancora un impatto significativo. Tra le complicanze meglio studiate rientra lo sviluppo di deficit neurointellektivi, in particolare nei bambini più piccoli. Alcuni AA. hanno sviluppato dei modelli di previsione dell'outcome cognitivo di pazienti pediatrici radiotrattati in funzione dell'età al momento della RT, dei volumi irradiati e della distribuzione di dose. Nel nostro lavoro applichiamo un modello concepito per gli ependimomi testandolo su bambini trattati con 2 diverse tecniche presso la Radioterapia Pediatrica del CRO.

METODI: Sono stati studiati 2 casi di ependimoma anaplastico sottotentoriale non metastatico, uno <3 e uno >3 anni, sottoposti a RT in accordo con i protocolli vigenti. La previsione dell'outcome cognitivo è stata analizzata sulla base del seguente modello predittivo (Merchant TE et al, 2005) $IQ=84.55+1.98*age+(-0.0028*V0-20+0.036*V20-40-0.045*V40-65)*time$ (analisi dosimetrica sull'encefalo sopratentoriale, ES) facendo un confronto tra 3D conformazionale (3DCRT) ed IMRT-Tomoterapia (HT); age = età alla RT (anni), time = tempo dalla RT (mesi), Va-b = volume di encefalo sopratentoriale compreso nel range di dose a-b (Gy).

RISULTATI: Paziente 1: 7 mesi alla diagnosi, chirurgia radicale seguita da chemioterapia (CT) secondo protocollo HIT91, per recidiva locale a 1 mese dalla fine della CT seconda chirurgia radicale e RT (età 17 mesi) 59.4Gy/33fr HT su T; Paziente 2: 10.4 anni alla diagnosi, chirurgia parziale seguita da CT secondo il 2° protocollo per gli ependimomi dell'età pediatrica AIEOP e RT (età 10.9 anni) 59.4Gy/33fr HT su T. Il grafico mostra la previsione dell'outcome cognitivo nei 2 bambini:

CONCLUSIONI: Le nuove tecniche di RT permettono oltre che una più omogenea copertura del target, anche di modulare le dosi agli OAR. La riduzione della percentuale di ES irradiato con alte e basse dosi così ottenuta nei 2 casi sembra minimizzare i potenziali danni cognitivi da RT; ciò è tanto più evidente tanto più il bambino è piccolo all'esposizione.

Previsione dell'outcome cognitivo di bambini trattati con RT encefalica a età diverse: confronto tra 3DCRT e HT



L008

EFFICACIA DEL TENOFOVIR NELL'EPATITE VIRALE ACUTA B IN BAMBINA SOTTOPOSTA A TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO AUTOLOGO PER NEUROBLASTOMA

DEMAIO V.,¹ De Santis R., Miglionico L., Maruzzi M., Spirito A., Maggia A., Ciliberti A., Foglia M.,¹ Romondia A., Ladogana S.

Unità Operativa di Oncematologia Pediatrica, I.R.C.C.S. Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza - San Giovanni Rotondo (FG), Italy;
¹Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Foggia, Italy

INTRODUZIONE: L'epatite virale acuta di tipo B è una condizione patologica che può essere grave, in particolare se colpisce un soggetto in età pediatrica e immunocompromesso. In questi casi, attualmente, non esistono linee guida specifiche e, talvolta, il trapianto di fegato può rappresentare il rimedio estremo.

CASO CLINICO: Bambina di tre anni affetta da Neuroblastoma, stadio III, N-MYC amplificato. Trattata secondo Protocollo AIEOP NB AR '01. Dopo terapia di induzione, schema COJEC, 3 cicli TVD seguiti da chirurgia radicale e radioterapia su addome, ha eseguito megaterapia con rescue di cellule staminali emopoietiche periferiche. Al terzo mese di terapia di mantenimento con Acido Retinoico, sviluppa un incremento progressivo e rilevante delle transaminasi: AST/ALT rispettivamente 445/585 nella prima rilevazione, 739/1025 dopo 4 giorni, fino a valori superiori a 2000. Le indagini diagnostiche eseguite hanno rilevato una condizione compatibile per epatite virale acuta di tipo B (HBsAg, HBeAg e anti HBeAg-IgM positivi, Anti-HBs negativi, HBV-DNA PCR: 456 UI/ml). Negativi gli altri marcatori infettivologici (HDV, HAV, HCV, EBV e CMV), come pure i parametri di funzionalità e colestasi epatica. La bambina, figlia di madre HBsAg negativa ma con portatori sani di HBsAg nei familiari, aveva eseguito regolarmente le 3 dosi vaccinali per epatite B al momento della diagnosi di neuroblastoma. Valutata la severa immunodepressione in cui versava la paziente, si decide di avviarla a trattamento con antivirale, in considerazione delle condizioni cliniche generali nel complesso buone. In accordo con Specialisti Epatologi e con il consenso della Famiglia, si imposta terapia con Tenofovir ad un dosaggio di 81 mg/die. Il monitoraggio prevedeva una valutazione costante degli indici di citolisi, colestasi e funzionalità epatica più uno screening del profilo immuno-virologico al giorno 10, 25 e 35 del trattamento. Al decimo giorno dall'inizio della terapia l'HBV-DNA-PCR, l'HBsAg e l'HBeAg si sono negativizzati e le transaminasi si sono ridotte (GOT/AST: 48, GPT/ALT: 174). Al venticinquesimo giorno compare l'AntiHBs e al trentacinquesimo le IgM Anti-core sono risultate negative e le transaminasi sono rientrate nella norma.

CONCLUSIONI: Il Tenofovir potrebbe rappresentare un efficace strumento terapeutico per l'epatite virale acuta di tipo B in soggetti di età pediatrica ed immunocompromessi.

L009

MELANOMA METASTATICO IN LATTANTE DA DIFFUSIONE TRANSPLACENTARE

Ruggiero A., Cefalo M.G., Arena R., Scalzone M., Rizzo D., Ridola V., Riccardi R.

Divisione di Onco-Ematologia Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma, Italy

INTRODUZIONE: Il melanoma è la principale neoplasia, tra quelle osservate in età fertile, caratterizzata da capacità di metastatizzazione transplacentare. L'interessamento placentare può determinare fino al 25% dei casi localizzazioni nel feto, soprattutto a livello di cute, fegato e SNC.

CASO CLINICO: Paziente di 4 mesi, ex-pretermine (27° settimana di età gestazionale), da madre affetta da melanoma metastatico diagnosticato in gravidanza, giunge per la presenza di multiple lesioni espansive endocraniche. Alla nascita l'esame istologico della placenta aveva evidenziato impianti metastatici placentari inter-intravillari da melanoma, mentre il neonato non presentava lesioni cutanee sospette; le ecografie encefalo-addome-pelvi erano negative. È stata, quindi, intrapreso stretto monitoraggio clinico-strumentale. A 3 mesi di vita, per la comparsa di crisi convulsiva parziale, sono stati eseguiti ecografia encefalo, EEG e visita neurologica risultati nella norma. La RM cranio documentava un'unica immagine puntiforme ipointensa cerebellare destra, a carattere aspecifico. I successivi controlli erano nella norma. Un mese dopo, per la comparsa di convulsioni subentranti, è stata ripetuta RM cranio, che

ha documentato multiple lesioni espansive in sede frontale e parietale bilaterale, occipitale sinistra e cerebellare, a contenuto disomogeneo per accumulo di melanina, compatibili con localizzazioni metastatiche. Gli ulteriori esami di stadiazione non hanno evidenziato altre lesioni ripetitive. Il paziente ha ricevuto terapia palliativa con rapido deterioramento delle condizioni generali e neurologiche fino ad exitus.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: In letteratura sono stati descritti circa 20 casi di metastasi placentari da melanoma maligno insorto in gravidanza e 7 casi di metastasi neonatali. Gli adattamenti immunologici in gravidanza influenzano negativamente l'aggressività biologica del melanoma per una soppressione della risposta citotossica, che rappresenta la prima linea di difesa nella sorveglianza antineoplastica. Sebbene l'interessamento metastatico fetale/neonatale da melanoma maligno sia un evento raro, i tessuti placentari materni devono essere sempre analizzati, unitamente ad uno stretto follow-up dei bambini clinico-strumentale per il rischio di metastasi tardive.

L010

SINDROME DI CUSHING IN PAZIENTE CON GASTRINOMA

Nonnis A., Gaudi Megnetto L., Corongiu F., Casula L., Loche S.,¹ Mura R.

SC Oncematologia Pediatrica,¹Servizio di Endocrinologia Pediatrica Ospedale Microcitemico Cagliari, Italy

PREMESSA: O tumori neuroendocrini in età pediatrica sono di rara osservazione e richiedono strategie di trattamento individualizzate.

CASO CLINICO: AM, oggi 21 anni, affetta da tumore neuroendocrino della testa del pancreas (gastrinoma) con ripetizione multiple a carico del fegato. L'esordio della sintomatologia è all'età di 9 anni con ripetuti episodi di dolore addominale e successivo quadro di addome acuto per perforazione digiunale a 12 anni. Erano presenti elevati livelli sierici di Gastrina e Cromogranina e gli accertamenti strumentali eseguiti (ecografia, TC addome) mettevano in evidenza la presenza di una lesione di 1 cm della testa del pancreas e multiple localizzazioni epatiche. Tali lesioni presentavano alla scintigrafia Ocreotide alta densità di recettori per la somatostatina. La biopsia di queste precisava la diagnosi di Neoplasia neuroendocrina con pattern di crescita solido-trabecolare, scarse atipie citologiche e basso indice mitotico. La storia familiare della paziente era negativa per MEN 1, non altre localizzazioni neoplastiche, non alterazioni endocrine. La paziente incominciava trattamento con Inibitori della pompa protonica e analogo della somatostatina a lento rilascio. Le periodiche valutazioni dello stato di malattia eseguite negli anni mostrano quadro di malattia sostanzialmente stabile con una buona qualità di vita della paziente. La ragazza, in relativo benessere porta a termine una gravidanza nel novembre 2010, proseguendo la terapia prevista. Il piccolo è sano e in ottime condizioni generali. Nel febbraio 2012 la paziente si presenta alla nostra osservazione per controllo. La ragazza mostra aspetto tipico della malattia di Cushing, sono presenti ipertensione arteriosa e labilità emotiva, gli esami di laboratorio confermano l'ipotesi diagnostica: iperglicemia (359 mg/dl), ipokalemia (K+ 3.1 mEq/l), alcalosi (pH 7.45), aumento dei livelli basali di cortisolo (399 ng/ml) e ACTH (252 pg/ml), aumento del cortisolo urinario (1400mcg/24 ore). Si segnala un aumento ponderale di ben 5 kg negli ultimi tre mesi. Viene quindi eseguita una TC total body che esclude la presenza di ulteriori lesioni e consente di confermare la malattia come stabile da un punto di vista dimensionale, non presenti alla RMN encefalo neoformazioni ipofisarie. Il quadro clinico e le indagini eseguite depongono quindi per l'insorgenza di una malattia di Cushing legata alla produzione ectopica di ACTH. Si segnala il contemporaneo incremento dei valori di gastrina nell'ultimo periodo nonostante la terapia in corso.

CONCLUSIONI: Il caso descritto, raro per l'insorgenza in età pediatrica ed il peculiare decorso, evidenzia la necessità di costante attenzione clinica e rivalutazione periodica delle opzioni terapeutiche disponibili.

L011

CASE REPORT: L'INFUSIONE DI CELLULE STROMALI MESENCHIMALI (MSC) IN UN PAZIENTE CON GRAFT VERSUS-HOST DISEASE (GVHD) NON INIBISCE LA RISPOSTA IMMUNITARIA CITOMEGALOVIRUS SPECIFICA

Dander E.,¹ Di Ceglie I.,¹ Lucchini G.,² Pavan F.,² Vinci P.,¹

Biondi A.,^{1,2} Rovelli A.,² Biagi E.,^{1,2} D'Amico G.¹

¹Centro Ricerca "M. Tettamanti", Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Monza, Italy; ²Dipartimento di Ematologia Pediatrica, Ospedale S. Gerardo, Monza, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Le MSC stanno emergendo come una valida terapia per trattare la GvHD. Tuttavia, si conosce poco circa la specificità della loro azione immunosoppressiva e circa gli effetti sulla risposta immunitaria cellulo-mediata contro gli agenti patogeni, che causano infezioni opportunistiche post-trapianto. Riportiamo qui il monitoraggio immunologico di un paziente, infuso con dosi multiple di MSC come trattamento della GvHD steroide-resistente post-trapianto, che ha presentato riattivazione del Citomegalovirus (CMV) il giorno dopo la prima infusione di MSC.

METODI: Per analizzare la risposta del paziente all'infusione di MSC abbiamo studiato 2 marcatori plasmatici di GvHD, mediante saggi ELISA, prima e al giorno 7, 14, 28 dopo la terapia cellulare. Inoltre, per capire l'effetto in vivo delle MSC sulla risposta immunitaria cellulo-mediata CMV-specifica, abbiamo valutato le concentrazioni plasmatiche di IFN γ ; (ELISA) e la frequenza di cellule CMV-specifiche secernenti IFN γ ; (ELISPOT), circolanti nel sangue periferico (PB) prima e dopo l'infezione del CMV.

RISULTATI: Il paziente, che ha presentato al momento dell'infusione di MSC overlap cGvHD di grado III ha parzialmente risposto alla terapia, come dimostrato clinicamente dalla temporanea riduzione del grado globale della GvHD ai giorni 7/14 dopo MSC. In accordo con le osservazioni cliniche, abbiamo notato una significativa diminuzione di TNFRI e IL2R α ; dopo l'infusione delle MSC. In particolare, abbiamo osservato una riduzione della concentrazione di TNFRI di 3.6 volte e di IL2R α ; di 2.9 volte, al giorno 14 dopo MSC, rispetto ai livelli pre-terapia. Cosa molto importante, parallelamente alla comparsa di un alto numero di copie del CMV nel PB il giorno dopo la prima infusione di MSC, il paziente ha mostrato un aumento dell'IFN γ ; nel PB. Inoltre, la frequenza delle cellule mononucleari CMV-specifiche, secernenti IFN γ ; in seguito a stimolazione in vitro con un pool di peptidi derivati dalle proteine pp65, pp150 e IE1 del CMV, è aumentata di 18 volte rispetto ai valori pre-MSC. La comparsa di una fisiologica risposta immunitaria anti-virale, in combinazione con la somministrazione di ganciclovir, ha permesso la risoluzione dell'infezione.

CONCLUSIONI: Il monitoraggio del paziente suggerisce che le MSC, a seguito dell'infusione, sono in grado di esercitare un effetto immunosoppressivo sulle cellule alloreattive responsabili della GvHD senza influenzare la comparsa di una risposta immunitaria anti-virale.

L012

INSORGENZA PRECOCE DI DEFICIT DI 25-IDROSSI-VITAMINA D E DI RIDUZIONE DI DENSITÀ MINERALE OSSEA VALUTATA CON DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DXA) IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Vendemini F., Gobbi E., Zama D., Morello W., Martoni A., Gasperini P., Biagi C., Masetti R., Prete A., Battista G., Pession A.

Oncologia ed Ematologia Pediatrica Lalla Seragnoli; Università degli Studi di Bologna; Clinica di Radiologia; Università degli Studi di Bologna, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La vitamina D (vD) svolge un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi calcica e della normale composizione ossea. Numerosi studi hanno dimostrato la comparsa tardiva di deficit di vD nei pazienti (pz) pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) a causa di ridotta esposizione ai raggi solari, scarso apporto alimentare di vD, terapia steroidea e alterato assorbimento intestinale per GVHD. In letteratura non sono riportati dati relativi alle modificazioni precoci dei livelli sierici di vD dopo TCSE e alla loro correlazione con la densità minerale ossea (DMO).

METODI: Abbiamo valutato 31 bambini (19 M) sottoposti a 42 TCSE (35 ALLO, 7 AUTO) per cancro o patologie ematologiche non tumorali presso il nostro Istituto tra il 2006 e il 2011. I livelli sierici di 25 idrossi-vitamina D (25(OH)D) sono stati valutati prima del TCSE e ogni 3 mesi per 1 anno dopo il TCSE. A 6 mesi dal TCSE è stata eseguita una DXA per analizzare la DMO. Nessun paziente ha ricevuto supplementazioni con vD. L'età mediana al TCSE è 9 anni. I livelli sierici di 25(OH)D sono stati interpretati in accordo con i valori del

National Health and Nutrition Examination Survey: Deficit:<15 ng/ml, Insufficiente:15-29 ng/ml, Adeguato:>30 ng/ml.

RISULTATI: La mediana dei livelli sierici di 25(OH)D pre-TCSE è 24.6 ng/ml (range 12-55.1). Livelli deficitari sono stati osservati in 1 pz/31(3%); insufficienti in 23/31 pz (74%); adeguati in 7/31 pz (23%).

La mediana post-TCSE è 13.4 ng/ml (range 6.3-36.4)[P<0.0001]. Sono stati riscontrati livelli deficitari in 21/31 pz(68%); insufficienti in 7/31 pz (22%); adeguati in 3/31 pz (10%) (Tab. 1).

L'analisi DXA a 6 mesi dal TCSE mostra una correlazione tra le alterazioni della DMO e quelle dei livelli sierici di 25(OH)D: lo Z-score globale è suggestivo di osteopenia in 15/31 (48%) pz (range -1.1/-2.1) e di osteoporosi in 1/31(3%) pz (-2.9). Lo Z-score calcolato a livello delle vertebre lombari mostra osteopenia in 4/31(13%) pz (range -1.1/-2.3) e osteoporosi in 1 pz (-2.6).

CONCLUSIONI: I livelli sierici di 25(OH)D si riducono in maniera significativa e precocemente nei pz pediatrici sottoposti a TCSE e sono associati a una precoce riduzione della DMO, evidenziata con DXA in circa il 50% dei pz. Il monitoraggio dei livelli sierici di vD e della DMO nei bambini sottoposti a TCSE può consentire l'inizio precoce della terapia con vD, consentendo di prevenire il deficit vitaminico e le sue possibili complicanze.

	Pre-HSCT	Post-HSCT	
25(OH)D ng/ml	24.6 (12-55.1)	13.4(6.3-36.4)	P<0.0001
Deficit <15 ng/ml	3%	68%	P<0.0001
Insufficiente 15-29 ng/ml	74%	22%	P=0.0001
Adeguato > 30 ng/ml	23%	10%	P=0.3

Tabella 1.

In seguito a TCSE la concentrazione mediana dei livelli sierici di 25(OH)D è significativamente ridotta rispetto ai valori pre-TCSE, con un marcato incremento del numero dei pazienti che presentano livelli sierici di 25(OH)D deficitari o insufficienti.

L013

4. TRAPIANTO

IMPATTO CLINICO DEL NUMERO DI LINFOCITI T INFUSI DOPO TRAPIANTO DA DONATORE VOLONTARIO DI CSE IN BAMBINI ONCOEMATOLOGICI

Grassi V.,¹ D'Ippolito C.,¹ Palumbo L.,¹ Utyatnikova T.,¹ Cavagnini S.,¹ Bennato V.,¹ Soncini E.,¹ Notarangelo L.D.,¹ Schumacher R.F.,¹ Baffelli R.,² Bolda F.,² Cossandi M.,² Zucchi M.,² Rubaga L.,² Beghin A.,² Lanfranchi A.,² Porta F.,¹

¹U.O. Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini Brescia, Italy; ²Laboratorio Cellule Staminali, Ospedale dei Bambini Brescia, Italy

Abbiamo analizzato i dati relativi a 19 bambini affetti da patologie oncoematologiche sottoposti a TMO da donatore volontario che hanno presentato GVHD acuta di grado III-IV per studiare la correlazione tra compatibilità HLA e qualità del trapianto. Nella nostra esperienza l'incidenza di GVHD acuta di grado superiore al III è < 10% dal in quanto la maggioranza dei bambini trapiantati ha meno di 3 anni essendo affetta da difetti primitivi dell'immunità; inoltre, in considerazione della non necessità di avere effetto GVL, i criteri di idoneità nella scelta del donatore volontario sono molto stretti accettando un mismatched allelico minore. Di conseguenza recentemente abbiamo deciso di conteggiare al momento dell'infusione delle CSE, il numero assoluto di linfociti T. Nei casi in cui il peso del bambino non superi i 10kg, e in considerazione della staminalità del trapianto, viene scelto il midollo osseo come sorgente di CSE, mentre nei bambini più grandi, se il bambino sia severamente infetto o presenti la necessità, per la sua patologia di base, di un alto numero di CSE infuse, si prediligono le CSE periferiche. Nel 2011, su 22 bambini che hanno ricevuto TMO, i 7 bambini trapiantati con CSE periferiche hanno ricevuto un numero medio di cellule CD34 pari a 25.6 x106/kg e CD3 pari a 42.1 x106/kg, mentre i bambini trapiantati con cellule staminali midollari erano 10 e hanno ricevuto un numero medio di cellule CD34 pari a 8.2 x106/kg e CD3 pari a 38.7 x106/kg rispettando la scelta clinica di mantenere un range di linfociti T infusi tra 30 e 70 x106/kg. Tuttavia 4 su 22(18%)hanno una GVHD di grado superiore al III, 2 con un donatore matched 6/6, 2 con una diversità antigenica sul locus A o B, in 2 dei 4 casi l'esito è stato fatale. Abbiamo rivisto criticamente i casi di GVHD acuta di grado superiore al III in bambini sotto i 3 anni trapiantati presso il nostro centro e abbiamo evidenziato come il numero di CD34 e il numero di CD3 infusi non fosse

statisticamente differente pur con una mediana di T infusi in questo gruppo più alta 48.9 x106/kg. Anche il grado di disparità HLA in questo gruppo di pazienti era sovrapponibile al gruppo di pazienti trapiantati nel 2011. In conclusione nei pazienti con immunodeficienza primitiva la concausa più frequente nell'insorgenza della GVHD acuta sembra essere lo stato infettivo pretrapianto, mentre va controllato il numero assoluto dei linfociti T infusi che in nessun caso deve superare i 70 x106/kg. Inoltre il grado di disparità HLA non può essere maggiore di un mismatched allelico.

L014

CALABRIA CORD BLOOD BANK: ATTIVITÀ DI RACCOLTA E RILASCIO DI UNITÀ DI SANGUE CORDONALE A SCOPO DI TRAPIANTO

Pucci G., Marcuccio D., Surace R., Foti G., Monteleone R., Princi D., Irrera G., Altomare F.,¹ Miniero R.¹

Centro Unico Regionale Trapianti e Terapie Cellulari "Albero Neri" (CTMO), Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria, Italy; ¹Cattedra di Pediatria Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro, Italy

Il trapianto di cellule cordonali rappresenta una metodologia ormai consolidata nel panorama trapianto logico. Le unità di sangue da cordone ombelicale (SCO), raccolte dopo la nascita e considerate idonee all'inserimento nell'Italian Bone Marrow Donor Registry (IBMDR), hanno il vantaggio di essere prontamente disponibili per i Centri Trapianto italiani e internazionali perché già criopreservate e caratterizzate anche per il locus HLA DRB1 ad alta risoluzione (HR) come richiesto dagli standard internazionali. Ciò permette di ridurre sensibilmente i tempi di attesa per il trapianto per i numerosi pazienti, che non trovano un donatore in ambito familiare o all'interno dei Registri Internazionali di Donatori di Midollo Osseo. In Calabria, la Banca Regionale di Cellule Cordonali e Terapie Cellulari, denominata Calabria Cord Blood Bank (Calabria CBB), è attiva dal gennaio 2006 e fa parte della rete nazionale di banche ITCBN (Italian Cord Blood Network) per la conservazione di SCO. L'organizzazione della Calabria CBB, unica nel panorama regionale, consiste in una rete di collaborazione tra Centri di Raccolta Regionali pubblici e privati, Servizi di Medicina Trasfusionale, U.O. di Tipizzazione Tissutale, Microbiologia, Microcitemia, Virologia, Neonatologia, Pediatria, Laboratorio di processazione e crioconservazione ed Associazioni di volontariato. Essi si occupano, ciascuno per la parte di competenza, delle diverse fasi del percorso di donazione: informazione e selezione delle madri, raccolta, validazione, processazione, congelamento e rilascio delle unità di SCO. La Calabria CBB certificata ISO 9001:2008 dal 2007 opera secondo procedure operative redatte e condivise con tutti gli operatori e garantisce elevati standard di qualità delle unità di SCO raccolte e bancate ad uso trapiantologico. L'inventario di SCO della Calabria CBB è costituito da 620 unità bancate pari al 12,73% delle 4872 raccolte dal 2006 al 31/12/2011. Nel 2011 la percentuale di bancaggio è migliorata rispetto al 2010, passando dal 13,5% al 15,89%. L'86% delle unità bancate è esposto all'IBMDR, sportello unico nazionale per la ricerca di cellule staminali emopoietiche da sangue cordonale e reso visibile ai Centri Trapianto mondiali. Il 61% delle unità listate è tipizzato per DRB1 con metodica HR e il 65% mostra una cellularità (TNC) superiore a 120 x 107. Dal 2010 la Calabria CBB ha distribuito 8 unità cordonali: 2 per pazienti italiani e 6 per pazienti esteri. Nel 2011 è stata la prima Banca a livello nazionale per indice di rilascio (n° unità bancate/n° unità rilasciate): 1,10 vs media nazionale 0,53.

Resoconto attività 2006 - 2011

Unità SCO	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Totale SCO raccolte	836	544	797	814	908	973
Totale SCO bancate	59	71	98	113	125	154
Banking unrelated	49	57	79	105	113	142
Banking related	4	6	8	7	8	9
Banking dedicato	6	8	11	1	4	3
SCO richieste/rilasciate					18/2	40/5
Percentuale banking (%)	7,06	13,05	12,30	13,88	13,78	15,83

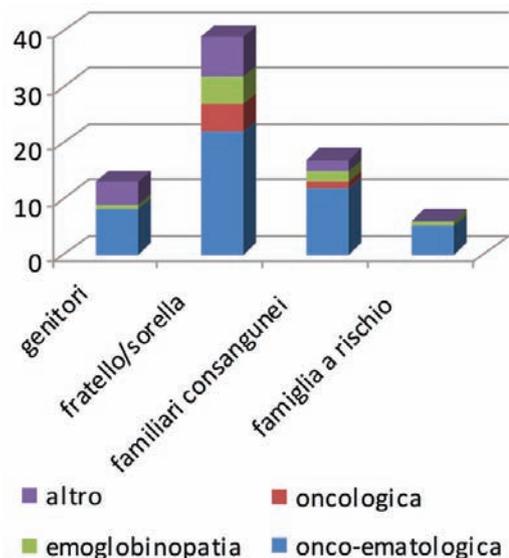
L015

CALABRIA CORD BLOOD BANK(CALABRIA CBB) NETWORK DI COLLABORAZIONE PER L'ATTIVITÀ DI RACCOLTA DI UNITÀ DI SANGUE CORDONALE AD USO DEDICATO

Pucci G.,¹ Marcuccio D.,¹ Surace R.,¹ Foti G.,¹ Monteleone R.,¹ Princi D.,¹ Irrera G.,¹ Sperli D.,² Iaria G.,³ Nobile F.,³ Mandaglio R.,⁴ Consarino C.,⁴ Altomare F.,⁵ Miniero R.,⁵

¹Centro Unico Regionale Trapianti e Terapie Cellulari "Albero Neri" (CTMO), Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria, Italy; ²U.O. Pediatria Azienda Ospedaliera "Annunziata" di Cosenza, Italy; ³UO Ematologia Azienda Ospedaliera "B-M-M" Reggio Calabria, Italy; ⁴UO Ematologia Azienda Ospedaliera "Pugliese -Ciaccio" Catanzaro, Italy; ⁵Cattedra di Pediatria-Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro, Italy

In Italia è consentita la conservazione di unità di sangue da cordone ombelicale (SCO) per uso dedicato al trattamento del neonato o consanguineo con patologie ematologiche maligne, genetiche e alcune gravi carenze del sistema immunitario in cui risulti scientificamente provato l'uso di cellule staminali emopoietiche (CSE) a scopo di trapianto come previsto dal Decreto M. 18 novembre 2009: è consentita nei casi di famiglie a rischio elevato di patologie genetiche. È inoltre possibile interpellare un'apposita Commissione DediCo per programmi di raccolta e banking in deroga all'ordinanza ministeriale vigente, che esprimerà parere, a supporto della decisione del responsabile della Banca, di accogliere o non accogliere le richieste di conservazione dedicata. La richiesta di conservazione dedicata è autorizzata dal responsabile della CalabriaCBB, previa presentazione di motivata documentazione clinico sanitaria dello specialista onco-ematologo-pediatria proponente. Dal 2006, la CalabriaCBB, unica nel panorama regionale, con i 17 Centri di raccolta (CR), attivi e formati, distribuiti su tutto il territorio regionale, fa parte della rete nazionale di banche ITCBN (Italian Cord Blood Network) per la conservazione gratuita di SCO coordinata dal Centro Nazionale Sangue (CNS) in sinergia con il Centro Nazionale Trapianti (CNT). L'inventario di SCO della Calabria CBB è costituito da 620 unità bancate pari al 12,73% delle 4872 raccolte dal 2006 al 2011. Dalla istituzione della CalabriaCBB, 76 unità di SCO per uso dedicato sono state sottoposte ad una valutazione biologica: mediana vitalità 98% (65-100), mediana TNC 0.86 x 109(0,2-2,5), mediana CD34+ x 106 2,4 (0-12). Le patologie, per cui è stata richiesta la conservazione dedicata, sono onco-ematologiche (62%), emoglobinopatie (12%), oncologiche (8%) e altre patologie (18%). Per quanto concerne il grado di parentela 52% delle unità SCO sono destinate a fratello/sorella del donatore, 17% a genitori, 22% a familiare consanguineo e 9% a famiglie a rischio elevato di avere figli con patologie genetiche. Il lavoro multidisciplinare e la proficua collaborazione fra vari professionisti che operano su tutto il territorio calabrese, ha permesso in questi 6 anni di attività della Calabria CBB di rispondere alle necessità di raccolta e bancaggio delle unità di SCO per famiglie calabresi in cui esiste l'indicazione clinica al trapianto di CSE come previsto dal D.M.



L016

CONTRIBUTO DELLA REAL-TIME PCR NELLA DIAGNOSI, FOLLOW-UP E OUTCOME IN UN CASO DI TOXOPLASMOSE (T) CEREBRALE IN PAZIENTE (PZ) SOTTOPOSTO A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE (ALLOTCS)

Menconi M., Casazza G., Bernasconi S., Luti L., De Marco E., Favre C.

U.O. Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy

La T. è una complicanza rara ma severa nel pz trapiantato. La sua incidenza è probabilmente sottostimata dipendendo dalla prevalenza del T. gondii nella popolazione e dalla difficoltà della diagnosi, spesso autoptica. Case report D. 16aa, affetta da LMA, era sottoposta, in IRC, ad alloTCSE da fratello HLA identico. Condizionamento con BU, Cy, L-PAM, profilassi GvHD con CsA. La sierologia IgG specifica preTCSE del ricevente era positiva per CMV, EBV e Toxoplasma. Al giorno (g) 0 venivano infuse n° 2,4x10⁸/kgNC del donatore, IgG positivo per CMV, EBV ma negativo per Toxoplasma. Il Take dei PMN avveniva al g+21. Il decorso postTCSE era caratterizzato da: (g+10)GvHD II^o(cute, intestino) poco responsiva a steroidi e MTX, riattivazione di CMV(g+34), EBV(g+73), cistite emorragica (g+50) sostenuta da BKvirus. Al g+72 compariva ipertensione e al g+90 cefalea, disturbi del visus e fotofobia. Esami ematici (PMN994/mmc), tamponi cutanei, emocolture, TACaddome e torace, es. neurologico e fundus oculi nella norma. TAC e RMN cranio (g+91) documentavano la presenza di formazione nodulare a sede lenticolare sinistra dal caratteristico aspetto a "coccarda" da riferire in prima ipotesi a T. gondii. In assenza di conferma diagnostica, iniziavamo terapia e.v. con cotrimossazolo. Nelle successive 48 ore si assisteva ad una remissione del quadro sintomatologico e febbrile. Il sospetto diagnostico era confermato dalla presenza su liquor e siero, del DNA del T. gondii con la real-time PCR quantitativa. Utilizzavamo tale metodica (specificità 95-100%, sensibilità 50-65%) e la RMN, nel follow up della malattia. Già dopo 15gg di terapia ottenevamo una netta riduzione della lesione lenticolare con PCR negativa su siero e modesta positività su liquor. Alla V sett. la RMN e il liquor si negativizzavano. Attualmente la pz gode di buone condizioni generali, in RC a 16m dal TCSE.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: La T. si manifesta dai 60-150gg postTCSE e nei pz sieropositivi preTCSE, suggerendo una riattivazione del parassita latente nei tessuti. Sebbene siano descritte risposte alla terapia, la mortalità rimane tra il 60-90% dovuta in parte alla contemporanea presenza di GvHD e del suo trattamento immunosoppressivo. Nella nostra pz la precocità della diagnosi e della terapia, pur in presenza di GvHD al momento dell'infezione, ha probabilmente contribuito ad un outcome favorevole. Ciò suggerisce che la PCR, come strumento di diagnosi e di monitoraggio non invasivo dell'infezione, potrebbe essere implementata nei pz ad alto rischio, per migliorarne la prognosi.

L017

FASCITE NECROTIZZANTE RETROFARINGEA DOPO TCSE DA CORDONE PER RECIDIVA MIDOLLARE PRECOCE DI LLA

Petrone A.,¹ Pillon M.,² Messina C.,² Calore E.,² Gregucci F.,² Frau G.,³ Bonfioli F.,³ Tilotta F.,⁴ Baldo E.¹

¹U.O. Pediatria, Ospedale S. Maria del Carmine, Rovereto, APSS Trento, Italy; ²Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Centro Trapianti, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Italy; ³U.O. Otorinolaringoiatria, Ospedale S. Maria del Carmine, Rovereto, APSS Trento, Italy; ⁴U.O. Radiodiagnostica, Ospedale S. Maria del Carmine, Rovereto, APSS Trento, Italy

INTRODUZIONE: La ricostituzione immunologica completa dopo TCSE da cordone (CB) è lenta e il rischio infettivo resta elevato sino a ricostituzione completa dopo sospensione della terapia IS. Riportiamo un caso di fascite necrotizzante cervicale insorta a 20 mesi dal TCSE, e dopo infezione da VZV, responsiva ad antibiotico terapia (AT) ad ampio spettro per via parenterale.

CASO CLINICO: Bambina sottoposta all'età di 5 anni a TCSE-CB per recidiva midollare precoce di LLA, dopo protocollo AIEOP LLA 2000. Attecchimento dei N a 53 giorni, delle Plt a 15 mesi, ma maggiori di 100.000/mm³ a 22 mesi dal TCSE. Ig ev per 12 mesi dopo TCSE, e

successiva ripresa della scuola. A 16 mesi dal TCSE ricovero per otite media acuta bilaterale ed herpes labio-nasale, con tampone faringeo positivo per streptococco beta emolitico gr. A, negativo dopo AT. Dopo 2 mesi, comparsa di linfadenomegalia (max.1.5 cm) laterocervicale posteriore bilaterale, di tipo reattivo. A 20 mesi dal TCSE, diagnosi di varicella trattata con aciclovir, complicata da febbre, cefalea e importante cervicalgia. Indici di flogosi elevati con neutrofilia. La RMN con mdc del capo-collo mostrava area di colliquazione e necrosi in sede paravertebrale anteriore e laterale sinistra, determinante modesta impronta sulla parete laterale del faringe, con estensione craniocaudale e anteroposteriore di 4.5 x1.5 cm, con interessamento dei tessuti molli e dei fasci muscolari adiacenti, compatibile con diagnosi di fascite necrotizzante cervicale. Tampone faringeo nuovamente positivo per Streptococco piogene gr A, restanti colture negative, non segni di LLA. In ricovero, la bambina è stata trattata con terapia antivirale, antibiotica ad ampio spettro, antimicotica, e terapia antalgica. Dimessa dopo 12 giorni con ciprofloxacina per os, apiretica, con indici di flogosi negativi e risoluzione del quadro antalgico. È stato effettuato stretto follow-up ecografico e clinico della fascite e non è stato necessario effettuare il drenaggio chirurgico.

CONCLUSIONI: La fascite necrotizzante del collo è più frequente nel paziente immunocompromesso e ha una mortalità elevata; riconosce spesso una causa polimicrobica. Nei bambini è più frequente nei primi 5 anni di vita e l'agente etiologico più frequente è lo streptococco piogene. È possibile che l'infezione da VZV concomitante abbia ridotto le difese immunitarie e facilitato la diffusione dell'infezione faringea da streptococco piogene alle strutture linfatiche del collo.

L018

CURE ORALI NEL BAMBINO SOTTOPOSTO A TCSE

Deiana M., Cavagnino D., Calza S.

Istituto Gaslini, Genova, Italy

CONTESTO: La cavità orale è molto sensibile alla tossicità degli agenti antineoplastici. L'incidenza di problemi della cavità orale varia considerevolmente (dal 30 al 100% dei pazienti). La gravità di queste lesioni è estremamente variabile e allunga i tempi di degenza. I problemi più frequenti sono la mucosite, le alterazioni del gusto, la xerostomia, le infezioni opportunistiche, dolore e sanguinamento. La mucosite orale grave si verifica nel 70-85% dei pazienti sottoposti a trapianto mieloablativo.

OBIETTIVI: Valutare l'importanza della cura del cavo orale, fare il punto della situazione sugli strumenti, sui farmaci ed i trattamenti per ridurre i problemi provenienti dalla cavità orale.

METODOLOGIA: revisione della letteratura recente (fino a 5 anni). Analisi delle presentazioni delle riunioni EBMT (Gruppo Europeo Trapianto Midollo Osseo). Banca dati Medline e Cochrane Library sono stati utilizzati per la ricerca degli articoli in inglese pubblicati dal 2006 al settembre 2011.

RISULTATI: 60 articoli sono stati considerati utili, catalogati ed analizzati.

Più di 85 farmaci e terapie sono state sperimentate.

Tre aree chiave sono state identificate:

- Cure dentistiche di base ed igiene orale
- Metodi di valutazione del cavo orale
- Farmaci e terapie utilizzate per il trattamento/prevenzione degli effetti del trattamento orale

CONCLUSIONI: Dai dati attuali, nessun intervento singolo è in grado di prevenire totalmente i problemi orali. Studi futuri dovrebbero valutare la combinazione di interventi per la prevenzione della mucosite orale. Le cure orali diventano essenziali in quegli sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche, prima, durante e dopo il trattamento per evitare gli effetti collaterali a breve ed a lungo termine di questa terapia. Protocolli di cura orale sviluppati da un team multidisciplinare possono ridurre la gravità dei problemi orali. Questi protocolli dovrebbero comprendere componenti educative per i pazienti, le famiglie ed il personale in assistenza. L'esame orale con uno strumento validato dovrebbe essere utilizzato regolarmente per valutare la cavità orale, la sua funzione, il dolore. Per il futuro si auspicano più studi (multicentrici) condotti dagli infermieri.

L019

CONFRONTO TRA DUE DIVERSI REGIMI DI CONDIZIONAMENTO NEL TRATTAMENTO DEL NEUROBLASTOMA ALTO RISCHIO

Castellano A., De Ioris M.A., De Pasquale M.D., Pessolano R., Contoli B., Locatelli F.

Oncoematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma, Italia; Università di Pavia, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: Sebbene la chemioterapia ad alte dosi (HDC) rientri nel trattamento standard proposto ai bambini affetti da neuroblastoma (NBL) ad alto rischio, il regime di condizionamento più efficace resta ancora da identificare. In questo studio, presentiamo l'outcome di pazienti affetti da NBL ad alto rischio trattati con due differenti regimi di condizionamento.

METODI: dall'Aprile 2001 e Settembre 2009 sono stati trattati 41 pazienti affetti da neuroblastoma alto rischio con età superiore ai 12 mesi. Il trattamento chemioterapico di induzione comprendeva 2 cicli di topotecan/ciclofosfamide seguiti da 2 cicli di ifosfamide/carboplatino/etoposide. Dopo chirurgia su tumore primitivo, è stato eseguito un ulteriore ciclo di chemioterapia con ciclofosfamide/adriamicina/vincristina quindi i pazienti sono stati avviati a chemioterapia ad alte dosi seguita da reinfusione di cellule staminali ematopoietiche. Un primo gruppo di pazienti è stato sottoposto a chemioterapia ad alte dosi con etoposide/thiotepa/ciclofosfamide (ETC) mentre un secondo gruppo è stato trattato con busulfano/melphalan (Bu/Mel). La radioterapia sul letto tumorale primitivo (21 Gy) e l'acido cis-retinoico hanno completato il trattamento. Il metodo di Kaplan-Meier e il modello di rischio proporzionale di Cox sono stati utilizzati per calcolare la probabilità di sopravvivenza globale e libera da progressione (PFS e OS) e per effettuare l'analisi multivariata dei fattori prognostici.

RISULTATI: Trentasette pazienti hanno raggiunto la fase condizionamento; 29/33 nel primo gruppo e 8/8 nel secondo. Non è stata osservata nessuna morte tossica durante o dopo la chemioterapia ad alte dosi. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 5 anni è stata 33% (95% CI 18-49%) per i pazienti trattati con ETC e dell'88% (95% CI 39-98%) per i pazienti trattati con Bu/Mel ($p < 0,05$). Nell'analisi multivariata, il regime di condizionamento con ETC è risultato un significativo fattore prognostico in termini di recidiva/progressione con un hazard ratio (HR) di 16,8 ($p < 0,05$), così come l'amplificazione MYCN con un HR di 4,4 ($p < 0,05$). Le risposte maggiori al termine dell'induzione risultavano essere associate ad una miglior prognosi in termini di OS con un HR di 0,01 ($p < 0,01$).

CONCLUSIONI: Sebbene il numero di casi studiati sia limitato, i nostri dati suggeriscono che nei bambini affetti da NBL ad alto rischio il condizionamento con la combinazione Bu/Mel è superiore al regime ETC.

L020

LEUCEMIA LINFATICA ACUTA PHILADELPHIA POSITIVA (PH+) IN DUE BAMBINI PRECEDENTEMENTE SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO PER EMOGLOBINOPATIA: IPOTESI EZIOPATOGENETICHE E TERAPEUTICHE

Giraldi E., Provenzi M., Balduzzi A.,¹ Zecca M.,² Foglia C., Rovelli A.,¹ Di Maio L.,¹ Locatelli F.,³ Conter V.

Oncoematologia Pediatrica, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy;

¹*Oncoematologia Pediatrica, Ospedale S. Gerardo, Monza, Italy;*

²*Oncoematologia Pediatrica, IRCCS San Matteo, Pavia, Italy;*

³*Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Bambin Gesù, Roma, Italy*

INTRODUZIONE: Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) allogenico, trattamento risolutivo di diverse patologie ematologiche, può essere complicato dalla recidiva di malattia o dallo sviluppo di neoplasie secondarie, più frequentemente emolinfoproliferative. Evento raro ma ben conosciuto è la leucemia a carico delle cellule del donatore (DCL) di cui, in letteratura, sono riportati circa 50 casi insorti dopo TCSE, eseguito prevalentemente per leucemie acute o croniche, più raramente AA e, in 1 caso, talassemia. Alcune DCL sono LLA Ph+, patologia di per sé rara in pediatria (3-5% delle LLA). In letteratura non è, invece, segnalato lo sviluppo di LLA nelle cellule del ricevente dopo TCSE allogenico per patologia non neoplastica. Riportiamo due casi pediatrici di LLA Ph+ dopo TMO allogenico familiare per emoglobinopatia.

PAZIENTI: 1. F, talassemia major, a 2 anni TMO allogenico da sorella HLA-identica dopo condizionamento con thiotepa, treosulfano e fludarabina. Non GvHD ma dopo 12m ricostituzione autologa nonostante 7 infusioni di linfociti del donatore. A distanza di 15m dal TMO esordio di LLA Ph+ (p210) in cellule del ricevente. Eseguito Protocollo EsPhALL con ottenimento RC morfologica. Dopo 5m 2° TMO familiare da 2° donatore dopo fludarabina e treosulfano. A 5m dal TMO, non complicato da GvHD, RC con attecchimento completo e BCR/ABL 0,07% nel MO.

2. M, drepanocitosi, a 10 anni TMO allogenico da sorella eterozigote per HbS dopo condizionamento con thiotepa, treosulfano e fludarabina. GvHD assente e chimerismo misto a favore del donatore (70%). Dopo 34m diagnosi di LLA common Ph+ (p190) in cellule del ricevente, trattata con Protocollo EsPhALL: Prednisone good responder e RC al G+33, chimerismo a favore del ricevente (70%) con HbS 10%. Attualmente in CHT d'Induzione.

CONCLUSIONI: L'insorgenza di LA secondaria a TCSE pone diversi interrogativi sul meccanismo di leucemogenesi; si potrebbe ipotizzare un'alterata sorveglianza immunologica (da GvHD e/o IS), anomalie stromali intrinseche o indotte da CHT/RT, transfezione di oncogene dalle cellule del ricevente, induzione di mutazioni a significato oncogenetico nel gene abl indotte dal regime di condizionamento. Nei nostri pz la LLA potrebbe anche essersi sviluppata, in mancanza di controllo immunologico, da un ipotetico clone Ph+ preesistente o comparso "de novo" nel post-trapianto. Visto il possibile ruolo eziopatogenetico della terapia di condizionamento, del grado di attecchimento e dell'IS nello sviluppo di queste forme di LA, rimane da definire la strategia ottimale da utilizzare per un 2° TCSE.

L021

CRESCITA E IDENTITÀ: UN'ESPERIENZA DI LAVORO INTEGRATO

Pinto A., Iuliano A., Capasso R., Palmentieri B., Palumbo M., Petruzzello F.

Dipartimento di Ematologia Pediatrica P.O. Pausilipon di Napoli, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Presso il Servizio di Psicologia del P.O. Pausilipon, è attivo un ambulatorio psicologico dedicato alle famiglie e ai pazienti Off Therapy, che hanno cioè terminato il percorso di cura per la Leucemia. L'ambulatorio è nato dalla collaborazione dei medici e degli psicologi con la finalità comune di aiutare il paziente e la famiglia a fronteggiare le angosce che il vissuto di malattia ha generato, e la ricaduta a lungo termine che esso ha avuto sulla loro vita socio-affettiva. L'ambulatorio integrato, composto da momenti di affiancamento dello psicologo alla visita e di colloqui individuali con i pazienti, ha permesso l'evidenziarsi di una serie di tematiche legate alla crescita e soprattutto all'aspetto sessuale nel percorso del divenire adulti. Dai colloqui con pazienti e genitori si è potuto evincere una frequente ansia relativa all'ambito della sessualità nelle sue molteplici connotazioni; dalla metamorfosi fisica che segna il passaggio all'età adulta, alla relazione sessuale con l'altro.

Si ritiene opportuno promuovere un duplice obiettivo:

- Impiegare uno strumento atto ad approfondire la tematica legata alla percezione dei genitori della sessualità, legato all'idea della crescita e del distacco dell'adolescente che ricerca una propria autonomia.
- Il secondo obiettivo affronta la tematica della sessualità negli adolescenti per comprendere quanto la malattia sia intervenuta non soltanto nella percezione del proprio sé corporeo, ma anche nell'idea, frequentemente riportata, di una maggiore vulnerabilità che lede il loro sviluppo di "uomo e donna".

METODI: Il continuo scambio di informazioni, nonché le frequenti riunioni con i medici che si occupano del followup dei pazienti, ha consentito un inquadramento completo delle tematiche che di volta in volta emergevano durante le visite di controllo in cui i pazienti riferivano una serie di difficoltà, che sono state poi riprese durante il colloquio clinico con lo psicologo di riferimento, ed approfondite mediante un assessment psicodiagnostico composto da self report e batterie di test.

RISULTATI E CONCLUSIONI: Il fine del lavoro è quello di dimostrare quanto l'inserimento di un followup psicologico, integrato con quello medico, a seguito di una domanda di aiuto possa prevenire e aiutare genitori e figli nella gestione di ansie legate al percorso di crescita, in particolar modo relativamente al tema della sessualità e quindi della relazione con l'altro.

L022

SINDROME MIELOPROLIFERATIVA CON IPEREOsinOFILIA CON RIARRANGIAMENTO FIPL1/PDGFRALFA: TERZO CASO IN ETÀ PEDIATRICA

Farruggia P.,¹ Giugliani E.,² Russo D.,¹ Gottardi E.,² Mosa C.,¹ Grigoli A.,¹ Bruno G.,¹ D'Angelo P.¹

¹U.O. di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy; ²Laboratorio di Ematologia, Università di Torino, Orbassano, Italy

INTRODUZIONE: Le sindromi mieloproliferative con ipereosinofilia (MPSEo) non secondarie sono malattie tipiche dell'adulto. Descriviamo un caso di MPSEo da traslocazione FIPL1/PDGFRAlfa: si tratta della terza segnalazione in pediatria (precedenti su *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 663 e *Pediatr Blood & Cancer* 2010; 55: 730).

METODI E RISULTATI: B.F., 15 anni: peso 47 Kg, altezza 166 cm, s.c. 1.47 mq. Dopo 2-3 mesi in cui aveva presentato pallore e dimagrimento inizia a lamentare dolore a spalla e braccio sx. L'emocromo mostra leucocitosi e viene così inviato alla nostra osservazione: all'E.O. notevole epatosplenomegalia (milza all'ombelicalica trasversa). Emocromo: Hb 7,7 g/dl; GR 2.640.000/mm³, G.B. 131.090/mm³ (Eo 40%), piastrine 68.000/mm³. Aspirato midollare (BM): cellularità notevolmente aumentata con iperplasia mieloide e spiccata ipereosinofilia (40%); assenza di blasti. Negativa la ricerca su sangue periferico e aspirato midollare dei riarrangiamenti bcr/abl t(9;22)(q34;q11), BCR-FGFR1 t(8;22)(p11;q11), TEL-PDGFRbeta t(5;12)(q33;p13).

Ricerca riarrangiamento molecolare FIPL1-PDGFRAlfa su sangue periferico: positiva (riscontro in FISH nel 97% delle cellule analizzate). Analisi quantitativa WT1 su sangue periferico 122 copie/104 (VN 0-15). La terapia citostatica con idrossiurea 500 mg x 2 per os, praticata per 9 giorni (prima del riscontro della positività di FIPL1-PDGFRAlfa) non sortisce alcun risultato; al contrario la somministrazione di imatinib a 100 mg x 2/die ha comportato in circa una settimana la normalizzazione dell'emocromo e la remissione clinica. Dopo 45 giorni di terapia la positività in FISH del riarrangiamento su BM era scesa al 2,4% e l'analisi si negativizzava completamente in un BM effettuato dopo 110 giorni di terapia; la nested/RT-PCR mostrava invece per la prima volta assenza di segnale in un BM eseguito dopo 230 giorni di terapia.

CONCLUSIONI: La HES è definita da ipereosinofilia (Eo > 1500/mmc) per almeno 6 mesi e dopo esclusione di tutte le cause secondarie (in primo luogo infezioni): in pediatria è per lo più secondaria o inquadrabile nella variante mieloproliferativa non associata a anomalie di PDGFR/FIPL1. Il nostro è il 3° caso descritto in pediatria di FIPL1-PDGFRAlfa/MPSEo e il 2° trattato con imatinib: il farmaco si è dimostrato immediatamente efficace, come accade nell'adulto, grazie alla sua azione inibitoria sulla proteinchinasi PDGFR. Il ragazzo continua ad assumere l'imatinib ed è in RC a circa 12 mesi dall'esordio.

L023

L'IPERTRIGLICERIDEMIA DA L-ASPARAGINASI E STEROIDI IN BAMBINI AFFETTI DA LLA E LNH

Scaturro G.,¹ Di Marco F.,¹ Grigoli A.,¹ Nuara G.,² Russo D.,¹ Tropa S.,¹ Mazzola A.,² Agliastro M.,² Ziino O.,¹ D'Angelo P.¹

¹U.O. di Oncoematologia Pediatrica e ²U.O. di Medicina Immunotrasfusionale, Azienda ARNAS, Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: L'asparaginasi (L-ASI) è un farmaco utilizzato da molti anni nella terapia della leucemia linfatica acuta (LLA) e dei linfomi non Hodgkin (LNH). Tra gli effetti collaterali sono segnalate le alterazioni del metabolismo lipidico, in particolare l'ipertrigliceridemia, per una riduzione dell'attività enzimatica delle LPL. Il concomitante uso del cortisone agisce in modo sinergico. La severa ipertrigliceridemia determina un aumento del rischio di pancreatite e di eventi tromboembolici per la possibile sindrome da iperviscosità. La plasmateresi si è dimostrata terapia efficace e sicura nei casi di iperlipidemie familiari in età pediatrica. Riportiamo 4 casi, 3 con LLA e 1 LNH, che durante la fase di induzione hanno presentato una severa ipertrigliceridemia da correlare all'uso della L-ASI e sono stati trattati efficacemente con plasmateresi.

METODI: Abbiamo osservato i diversi casi, il tipo e le fasi del protocollo, lo steroide utilizzato, i livelli di colesterolo e trigliceridi pre e

post-plasmateresi. Inoltre sono stati valutati i parametri coagulativi e la presenza o meno di segni clinici e/o di laboratorio di pancreatite. Per la procedura di plasmateresi è stato utilizzato un separatore cellulare KOBE SPECTRA.

RISULTATI: I 4 casi riportati (3F, 1M) hanno presentato una severa ipertrigliceridemia (da 1027 a 5500 mg/dl), secondaria all'uso di L-ASI, nell'ultima fase del protocollo Ia, e sono stati trattati con successo con sedute di plasmateresi. La procedura di plasmateresi è stata effettuata utilizzando plasma fresco congelato ed albumina al fine di compensare la discrasia emocoagulativa e i volumi di scambio sono stati adeguati ai parametri pediatrici. Non si sono osservate complicanze durante o dopo la procedura e i bambini hanno ripreso regolarmente il trattamento chemioterapico, temporaneamente interrotto. La riesposizione al farmaco non si è accompagnata a significativi incrementi dei lipidi plasmatici. Tutti e 4 i pz hanno completato il trattamento e mantengono lo stato di CCR.

CONCLUSIONI: Questi elementi sembrano sostenere l'ipotesi che L-ASI e steroidi svolgano un ruolo sinergico e complementare nel processo di blocco del metabolismo epatico dei lipidi. La plasmateresi rappresenta una procedura terapeutica molto efficace e sicura anche in pazienti pediatrici in trattamento chemioterapico.

L024

SOVRACCARICO MARZIALE IN PAZIENTI PEDIATRICI OFF THERAPY PER LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

Muggeo P., Del Vecchio G.C., Arcamone G., Grassi M., Calabrese G., Patruno I., De Mattia D., Santoro N.

U.O. Pediatria "F.Vecchio" - A.O.U. Policlinico "Consorziale" di Bari, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI. È noto il sovraccarico di ferro in soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche o politransfusi per insufficienze midollari o emoglobinopatie. Poco è descritto in letteratura riguardo tale complicanza in pazienti pediatrici trattati per LLA.

METODI: Abbiamo valutato retrospettivamente il sovraccarico marziale (SM) attraverso il dosaggio della ferritinemia (FRT) e la percentuale di saturazione di transferrina (%sTRF) in pz trattati per LLA da ottobre 2000 a dicembre 2011 (prot. AIEOP LLA-R-2000/2006), allo stop-therapy ed a 6 mesi dallo stop. Sono stati valutati: sesso, immunofenotipo, fascia di rischio di malattia, protocollo di trattamento, età alla diagnosi, trasfusioni di emazie.

RISULTATI: 86 pz (33F/53M, età mediana 63,4m range 14,7m-197,2 m) hanno ricevuto un numero mediano di trasfusioni di 10,5 (range 2-24). L'apporto mediano di ferro trasfusionale è stato 1152mg (range 220-11376mg). Allo stop-therapy 54/86pz (63%) avevano valori di FRT e %sTRF normali (FRT 12-300ng/mL, %sTRF <45%); 18/86pz (21%) avevano SM (FRT >300ng/mL e/o %sTRF >45%) di cui 7(8%) avevano FRT >1000ng/mL; 14/86pz (16%) avevano carenza marziale (CM) (FRT <12ng/mL). A 6m dallo stop-therapy in 59/79pz (75%) FRT e %sTRF erano normali; 15/79pz (19%) presentavano SM, ma nessuno aveva FRT >1000ng/mL; 5/79pz (6%) avevano (CM). FRT allo stop therapy è risultata significativamente più elevata di FRT ai 6m (p<0,0001). Il numero di trasfusioni effettuate, e quindi gli mL totali, mL/kg trasfusi ed i mg di ferro apportato sono direttamente e significativamente correlati a FRT e/o %sTRF (p<0,0001). L'età alla diagnosi (variabile continua) sembra essere direttamente e significativamente correlata a FRT e %sTRF (p<0,0001). Categorizzando i pz in 2 fasce di età (0-5aa; >5aa), allo stop therapy SM sembra essere significativamente presente in pz >5aa (p<0,0001), mentre CM è risultata essere presente in pz 0-5aa. Sesso, fascia di rischio ed intensità di protocollo non sembrano influenzare la distribuzione di frequenza dei casi di SM e/o CM.

CONCLUSIONI: SM è presente nel 21% di pazienti con LLA allo stop therapy ed è direttamente correlato all'entità del supporto trasfusionale effettuato. È più evidente nei pz più grandi. L'entità del sovraccarico si riduce spontaneamente nel follow up. I pz più piccoli è sembrano più predisposti a CM allo stop. Questa tende a normalizzarsi nel follow up.

L025

MANAGEMENT DEI BAMBINI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO CON PEG-ASPARAGINASI (ONCASPAR): ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

Cannata M.,¹ Catania R.,¹ Filippelli M.,¹ Samperi P.,² Lo Nigro L.,²¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria - Università di Catania, Italy;*²*Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico - OVE*

BACKGROUND: Il trattamento della LLA attualmente prevede l'utilizzo di una nuova formulazione di L-Asparaginasi (Oncaspar), con l'obiettivo di incrementare le curve di sopravvivenza per le fasce di rischio Intermedio (MR) ed Alto (HR). Tuttavia, poiché la somministrazione di Oncaspar può esser gravata da importanti effetti collaterali, è necessario valutare se la sua introduzione comporta un cambiamento nella gestione clinica dei bambini affetti da LLA. Abbiamo pertanto confrontato gli eventi avversi (EA) ed i dati di tossicità dei casi arruolati nel Protocollo AIEOP 2009 con un gruppo di pazienti-controllo, trattati con il protocollo R-2006.

PAZIENTI: Abbiamo valutato bambini affetti da LLA, diagnosticati e trattati presso il Centro di Catania dall'apertura del protocollo AIEOP-LLA-2009 (Novembre 2010) fino al Gennaio 2012. Il gruppo di controllo è rappresentato da 46 casi arruolati nel protocollo R-2006 dal Gennaio 2007 al Dicembre 2008. Abbiamo raccolto i dati di insorgenza di EA (escluso infezioni), reazioni allergiche, alterazione della funzionalità epatica (ipertransaminasemia e iperbilirubinemia), pancreatica (ipertrigliceridemia) e soprattutto il valore dell'albumina, recentemente associato alla risposta terapeutica e quindi all'outcome (Kawedia et al. Blood 2012). Le fasi di trattamento studiate sono state l'Induzione, i Blocchi (per gli HR) e la Reinduzione (nei casi non-HR) con un periodo di osservazione minimo di 30 giorni dall'ultima dose di Oncaspar.

RISULTATI: Sono stati studiati 20 casi di LLA (18 B-cell-precursor e 2 T-lineage) che hanno eseguito almeno 2 somministrazioni di Oncaspar (Induzione). Dodici casi non-HR hanno completato il trattamento previsto (2 Induzione + 1 reinduzione). Un caso ha completato il braccio MR randomizzato per 9 Oncaspar (+9). Cinque casi (2 non-HR; 2 HR; 1 MR+9) sono in corso di completamento. In 7 casi sono stati segnalati eventi avversi: 5 reazioni allergiche (25%) e 2 eventi convulsivi non correlabili al farmaco. Gli eventi allergici (1 in Induzione; 3 in re-induzione; 1 blocco 2) sono stati di modesta entità (eccetto un edema della glottide) e sono stati trattati con successo. In 4 casi è stata poi somministrata l'Erwinia. In un caso abbiamo assistito ad una ipertrigliceridemia di grado 3 (NCI). In 9 casi su 20 (45%) è stata riscontrata un'ipoalbuminemia che ha comportato una terapia sostitutiva (<2,5 gr%). Nei 46 casi-controllo, nessuna segnalazione di EA; le reazioni allergiche alla Medac sono state 4 (8,5%). Le alterazioni della funzionalità epatica non hanno mai superato il grado 3 o 4 NCI e solo in 7 (15%) si è resa necessaria la terapia sostitutiva con albumina umana, soprattutto in reinduzione.

CONCLUSIONI: Sebbene si intravedano segnali positivi dalla somministrazione di Oncaspar (1 caso HR random +4 con elevata MRD al giorno +33 ha presentato MRD negativa al g+78), i nostri dati indicano un innegabile incremento di intensità terapeutica che si traduce in un aumento di eventi allergici e alterazioni disprotidemiche. Tutto ciò impone una maggiore attenzione nella gestione clinica dei bambini affetti da LLA e trattati con il nuovo Protocollo AIEOP-LLA 2009, migliorando così la terapia di supporto e riducendo al minimo i rischi di eventi avversi.

L026

MONITORAGGIO MOLECOLARE DI LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA CON INV(16)

Sau A.,¹ La Barba G.,¹ Onofrillo D.,¹ Cecinati V.,¹ Melatti G.,¹Sopadano A.,¹ Fioritoni G.,¹¹*Struttura di Oncoematologia Pediatrica, U.O. di Ematologia Clinica, Centro AIEOP O. C. Spirito Santo, Pescara, Italy*

INTRODUZIONE: Le leucemie mieloidi acute con alterazione del Core Binding Factor includono due sottotipi maggiori: la t(8;21)(q22;q22) e l'inversione del cromosoma 16 (p13q22) e sue varianti t(16;16)(p13q22). Costituiscono un'entità distinta nella classificazione WHO caratterizzata da prognosi relativamente favorevole. In

ambito pediatrico l'incidenza della t(8;21) è del 12-14% delle LAM, scende al 7% negli adulti con meno di 60 anni. L'inversione del 16, meno frequente, si riscontra nel 7-9% delle LAM pediatriche e nel 4% degli adulti. La presenza di marcatore molecolare dà la possibilità di monitorare la risposta alla terapia ed identificare un'eventuale recidiva attraverso il monitoraggio della MRD. Tuttavia il reale valore prognostico della persistenza di MRD nei casi di LAM con t(8;21) o inv(16) non è completamente chiarito.

METODI: Descriviamo il caso clinico di un bimbo di 5 anni con una diagnosi di LAM con inv(16) in assenza di altre alterazioni citogenetiche e molecolari. Il paziente ha eseguito trattamento secondo il protocollo AIEOP-LAM2002/01. Già dopo la terapia di induzione l'analisi quantitativa del trascritto mostrava riduzione del numero di copie (700/38800 ABL; 1.8%). Dopo il termine del programma terapeutico l'analisi quantitativa mostrava una percentuale di 0.01 (8.77 copie/65400 ABL). Si decise di continuare il follow-up del trascritto molecolare ogni 6 mesi.

RISULTATI: Il valore del trascritto si è mantenuto stabile anche a 6 e 12 mesi dalla fine della terapia. Al controllo del diciottesimo mese è stata evidenziata la prima negativizzazione del marcatore molecolare.

CONCLUSIONI: Sono esigui, soprattutto in ambito pediatrico, gli studi clinici che confermino il reale significato della persistenza del trascritto CBF beta/MYH11 anche dopo il raggiungimento della remissione completa ematologica, così come è ancora dibattuto quale sia il cutoff di trascritto per definire un paziente ad alto o basso rischio di recidiva e la tempistica del monitoraggio da eseguire. In Letteratura è stato descritto che una percentuale di trascritto di 0.12% possa essere presa come cutoff al di sotto del quale definire un paziente a basso rischio di recidiva, pertanto nel nostro caso, in considerazione del fatto che il valore del marcatore molecolare al termine del trattamento era ben al di sotto di tale valore, abbiamo deciso di proseguire con un programma di follow-up che prevedeva controlli della crasi ematica mensili e della MRD ogni sei mesi.

L027

LINFOMA DI BURKITT A LOCALIZZAZIONE PRIMITIVA CEREBRALE (LBC) IN UN ADOLESCENTE

Decimi V.,¹ Giussani C.,² Locatelli L.,¹ Longoni L.,¹ Sganzerla E.P.,²Malpezzi E.,¹ Leoni V.,¹ Biondi A.,¹ Sala A.,¹ Rizzari C.¹¹*Clinica Pediatrica e* ²*Clinica Neurochirurgica, Università Milano-Bicocca, Azienda Ospedaliera S. Gerardo, Monza, Italy*

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il LBC è una forma di linfoma non-Hodgkin (LNH) molto rara in età pediatrica (1% dei LNH e 3% dei tumori cerebrali) con prognosi peggiore rispetto ai LNH con localizzazione classica. Spesso esitano gravi sequele neurologiche. A nostra conoscenza sono stati riportati solo 6 casi in età pediatrica.

CASO CLINICO: G.D., 16 anni, veniva ricoverato presso altro Centro per paralisi del VII nervo cranico destro. TAC e RMN encefalo mostravano una massa a localizzazione superficiale transtentoriale cerebello-occipitale destra di non univoca interpretazione, anche circa la natura intra e/o extra-assiale. L'esame del liquor evidenziava solo iperproteinorachia. Nell'ipotesi di un processo infettivo veniva iniziata terapia con ceftriaxone e desametasone, con risoluzione completa della paralisi e riduzione di oltre il 60% della massa alla RMN dopo 10 giorni. Per la successiva insorgenza di diplopia, deficit propriocettivo dell'arto inferiore sin e del visus ed impossibilità alla deambulazione, il paziente veniva trasferito presso il nostro Centro e sottoposto a biopsia encefalica stereotassica con diagnosi di LBC, CD20/CD10/Bcl6 pos, Tdt neg, t(8;14) pos in FISH, non studiata in PCR. Gli esami strumentali escludevano altre localizzazioni di malattia ed il paziente iniziava il protocollo AIEOP LNH 97, gruppo R4, SNC positivo (6 blocchi di chemioterapia, con 3 rachicentesi per blocco).

RISULTATI: Vista la esclusiva localizzazione cerebrale il trattamento veniva modificato utilizzando, dopo il 1° ciclo, HD-MTX a 8 g/mq (anziché i 5 g/mq previsti) con miglioramento del quadro neurologico. Dopo il 3° ciclo compariva instabilità alla marcia per cui si ripeteva RMN encefalo che evidenziava alterato segnale a livello dei cordoni posteriori come da tossicità iatrogena (verosimilmente secondaria alla terapia intratecale). Venivano pertanto omesse le rachicentesi previste nei successivi due blocchi. Il paziente è in stop terapia da 12 mesi e non presenta alcuna sequela, con recupero delle funzioni sensitivo-motorie dopo trattamento fisioterapico.

CONCLUSIONI: Il paziente qui descritto ha ben tollerato l'intensi-

ficazione dello schema terapeutico originale (dosi più elevate di HD-MTX) senza mostrare duraturi effetti tossici o complicanze.

L028

LINFOMA "MALT" A LOCALIZZAZIONE LARINGEA IN ETÀ PEDIATRICA

Bernasconi S., Coccoli L., Bellocci E., Menconi M., Nardi M., Favre C.
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, UO Oncoematologia Pediatrica, Pisa, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Il linfoma MALT è una rara forma di linfoma non Hodgkin che colpisce prevalentemente l'età adulta, molto rara nei bambini. La localizzazione gastrointestinale è la più frequente (H. Pylori correlato) ma può essere secondaria anche a patologie autoimmuni o infezioni croniche (HIV). Descriviamo il caso di una bambina di 10 anni immunocompetente alla quale è stato diagnosticato MALT linfoma laringeo.

METODI E RISULTATI: Bambina di 10 anni condotta a visita ORL per la presenza di disfonia persistente; è stata sottoposta dapprima a biopsia di neoformazione emilaringea destra evidenziata in fibroscopia (diagnosticata come plasmocitoma) e, successivamente, ad asportazione della stessa. L'esame istologico è risultato invece diagnostico per Linfoma tipo MALT a marcata differenziazione plasmacellulare. Le indagini chimico-strumentali di stadiazione (rachicentesi esplorativa, biopsia osteomidollare) sono risultate negative. Negativa la ricerca dell'H Pylori, HIV, malattie autoimmunitarie. La TAC/PET ha messo in evidenza una zona di ipermetabolismo glucidico in sede paraglottica destra, negativa per il resto. Per valutare la completa exeresi chirurgica, la bambina è stata sottoposta a biopsie laringee bilaterali. L'esame istologico ha documentato presenza di malattia a livello dell'emilaringe sinistra. Si è pertanto deciso di eseguire chemioterapia R-CHOP per due cicli. La PET di fine terapia è negativa e la bambina è stata avviata ad un programma di follow-up.

CONCLUSIONI: il linfoma MALT pediatrico è molto raro ed in letteratura vi sono solo sporadici casi segnalati; nel nostro caso è atipica anche la localizzazione d'esordio, ancora mai descritta in letteratura. La prognosi del linfoma MALT è buona laddove si ottiene una completa exeresi chirurgica; per questo motivo ci è sembrato determinante avere una rivalutazione istologica dei margini chirurgici. La positività delle biopsie ci ha indotto alla prosecuzione di un programma terapeutico; per prevenire effetti collaterali invalidanti secondari a radioterapia locale e per esercitare un'azione sistemica si è deciso di iniziare un programma di chemioterapia, a fronte della radioterapia. In considerazione della rarità di questo linfoma in età pediatrica è auspicabile un'attiva collaborazione dei centri AIEOP al fine di segnalare casi diagnosticati e/o trattati per caratterizzare al meglio questa entità nosologica.

L029

FARMACI BIOLOGICI NEL TRATTAMENTO DEL LINFOMA DI HODGKIN REFRATTARIO: CASE REPORT

Bulian P., Mascarin M., Spina M., Gigante M., Trovò M., Furlan C., Giuliano F.M., Coassin E., Burnelli R.¹

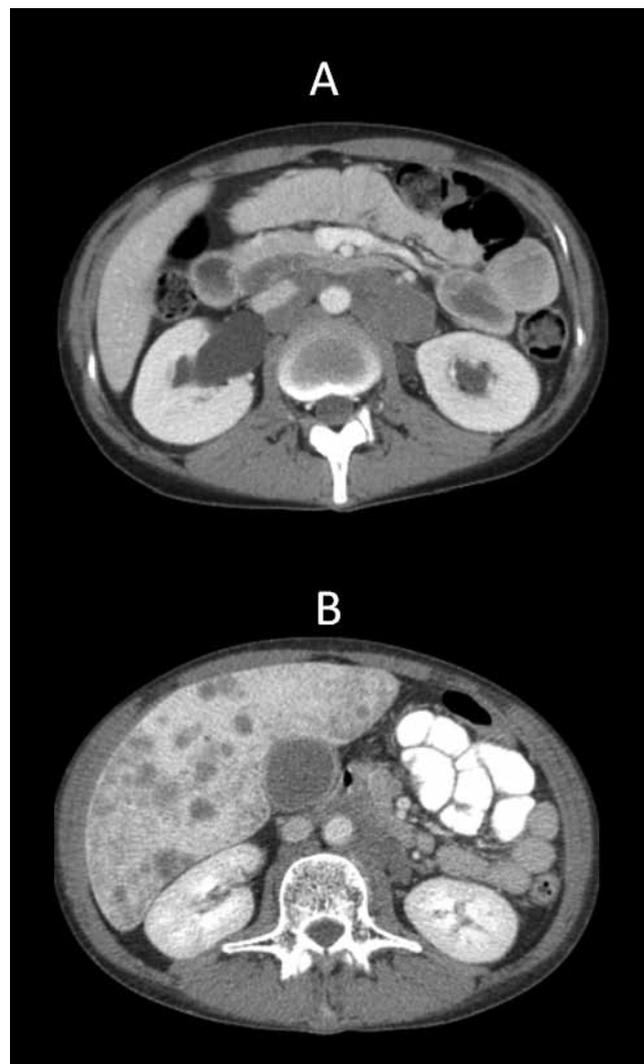
Area Giovani, C.R.O. Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN), Italy; ¹Coordinatore nazionale protocollo AIEOP-LH-2004

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Sebbene il linfoma di Hodgkin (LH) sia uno dei tumori con il più alto tasso di guarigione, i pazienti che non rispondono alle terapie di I e II linea, incluso il trapianto di cellule staminali, hanno una sopravvivenza mediana inferiore ai 3 anni. Per quanto alla ricerca di nuovi farmaci efficaci nel trattamento del LH refrattario sia limitata dalla rarità di questa condizione, nuove strategie terapeutiche basate sulla conoscenza delle caratteristiche biologiche sono necessarie per migliorare l'outcome. Riportiamo il caso di una giovane affetta da LH refrattario seguita presso l'Area Giovani del CRO con transitoria risposta a farmaci biologici (sorafenib, brentuximab vedotin).

CASO CLINICO: Ragazza di 17 anni con LH classico variante sclero-nodulare CD30+ stadio IVBL (sovracaveare e ascellare bilaterale, mediastino, retroperitoneale, polmone) trattata secondo il protocollo AIEOP-LH-2004 gruppo terapeutico 3 con 6 cicli COPP/ABV (RC alla fine della CT) e RT "local field" 14.4Gy. Recidiva precoce dopo 2 mesi sulle sedi sopradiaframmatiche interessate all'esordio trattata con CT di II linea IGEV per 4 cicli (II RC) seguita da 2 autotrapianti di cellule sta-

minali (I condizionamento MEL, II BEAM). Dopo 2 mesi II recidiva, sovraclaveare destra, con indicazione al trapianto allogenico. Ricerca di donatore familiare o da banca negativa e rifiuto di trapianto aploidentico e avvio a trattamenti di salvataggio: mecloretamina 2 cicli con RP>50%, sorafenib per 10 mesi con SD, poi progressione di malattia su tutte le sedi interessate all'esordio con ulteriori tentativi terapeutici senza risposta clinica (perifosina, bendamustina, sorafenib, PECC) fino all'impiego di una terapia compassionevole con brentuximab vedotin (anti-CD30) per 4 cicli con RP. Dopo il IV ciclo la paziente ha presentato aspergilloso invasiva sistemica (confermata da coltura su biopsia epatica) per la quale è deceduta all'età di 20 anni e 9 mesi (Figura). Scelte terapeutiche dopo la II recidiva condizionate da: leucopenia persistente post autotrapianto, IRA transitoria, infezioni ricorrenti (HZ toracico e precedente episodio di sospetta micosi polmonare).

CONCLUSIONI: Il nostro caso conferma un'incoraggiante attività del sorafenib e del brentuximab vedotin in pazienti fortemente pretrattati con LH refrattario. La grave complicanza fungina causa del decesso è verosimilmente attribuibile all'immunodepressione indotta dai trattamenti progressi piuttosto che al brentuximab vedotin.



A: TC addome con adenopatie lomboaortiche in progressione pre-terapia con brentuximab.

B: controllo TC dopo 4 cicli di brentuximab; riduzione delle adenopatie addominali e comparsa di lesioni multiple epatiche da aspergillo.

L030

UNO STRANO INFILTRATO SOTTOCUTANEO

Chinello M., Bramuzzo M., Shardlow A., Natale N., Montante B., Locasciulli A.

UOC Pediatria ed Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: Valutiamo l'outcome di un caso di linfoma sottocutaneo T simil panniculitico giunto alla nostra osservazione.

METODI: Bimbo ucraino di 3 anni con una storia di febbre da un mese, rash maculopapulare e pancitopenia. Già trattato in Ucraina con desametasone nel sospetto di infezione da Epstein-Barr Virus (EBV). Imaging negativo e aspirato midollare non diagnostico. All'ingresso il bimbo presentava febbre elevata e rash maculopapulare al tronco. Gli esami ematochimici mostravano: anemia Hb 7,8 g/dL, leucopenia con neutropenia lieve (910/mm³), LDH (2123 UI/L). Le indagini colturali e sierologiche mostravano una progressiva infezione da EBV, ma escludevano infezioni batteriche, fungine o virali in atto. Problemi di tipo autoimmune, comprese malattie autoinfiammatorie come la TRAPS (TNF- α receptor associated periodic syndrome) sono stati esclusi, così come la presenza di un neuroblastoma. L'aspirato midollare e la biopsia osteomidollare escludevano neoplasie ematologiche. Un mese dopo il ricovero il bambino ha presentato improvvisamente un incremento ponderale, con edema al volto, alle mani e ai piedi e rapida insorgenza di alopecia totale. La biopsia cutanea ha posto diagnosi di linfoma sottocutaneo panniculite-like a cellule T (CD3+, CD8+, CD20-, CD68R-, Ki67+ 100%).

RISULTATI: Il paziente è stato trattato secondo protocollo AIEOP 2000 ottenendo la remissione completa (RC). A tre mesi dalla fine dell'ultima terapia è stato sottoposto a trapianto di cellule staminali cordonali (HLA 6/6), condizionamento con busulfano e ciclofosfamide; profilassi GVHD ciclosporina e siero antilinfocitario. Per mancato attecchimento si è proceduto ad una doppia reinfusione di cellule staminali autologhe criopreservate in fase di I RC. Dieci mesi dopo è stato ricoverato per pallore cutaneo e comparsa di petecchie. L'aspirato midollare documentava una ALL B common secondaria con coespressione aberrante di marcatori mieloidi; citogenetica: 46XY, t(12;21)(p12;q21); PCR multiplex: Tel/AML1. Il paziente è stato trattato con protocollo AIEOP LAL 2000 a cui è risultato resistente. In salvataggio ha effettuato chemioterapia secondo schema FLAG; in aplasia sottoposto a trapianto aploidotico da padre previo condizionamento con thiotepa, busulfano, fludarabina. L'Attecchimento è stato raggiunto al giorno +15. Attualmente il bimbo è al g + 30 in RC.

CONCLUSIONI: Il linfoma simil panniculitico è una patologia rara in età pediatrica che necessita di terapie intensive. In questo caso il trapianto di cellule staminali cordonali eseguito in I linea si è complicato con una LLA secondaria resistente che ha ottenuto una RC grazie ad un secondo trapianto.

L031

UTILIZZO DELLA VAC THERAPY IN UN CASO FASCITE NECROTIZZANTE DA PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN PAZIENTE CON LLA

L'Erario I., Abate M.V., Verzegnassi F., Rabusin M., Tamaro P.

UCO di Onco-ematologia Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italy

INTRODUZIONE: La fascite necrotizzante è un evento molto raro in pediatria, ancor meno frequentemente può secondaria a batteri gram negativi come lo *Pseudomonas A*. Può essere favorita da alcuni fattori predisponenti concomitanti tra cui l'immunosoppressione. Può essere un'infezione molto grave correlata ad un alto tasso di mortalità e di morbilità.¹ In tutti i casi è necessaria terapia antibiotica endovenosa, l'approccio chirurgico della lesione è mandatorio.

CASO: Descriviamo il caso di una bambina di 13 anni con LLA-common Philadelphia positiva, che durante terapia di induzione del protocollo EsPhALL2009, ha sviluppato una fascite necrotizzante da *Pseudomonas A*. dell'avambraccio destro in corso di sepsi neutropenica. Tale lesione si localizzava a livello della superficie volare in regione ulnare dell'avambraccio destro, avendo un diametro massimo di 15 centimetri ed una profondità di circa 1 centimetro (con importante coinvolgimento del tessuto sottocutaneo e apparente integrità degli strati muscolari profondi). La ferita è stata prontamente trattata con escarec-

tomia chirurgica e subito di seguito sottoposta a terapia iperbarica (in totale 30 sedute a cadenza giornaliera), metodica di provata efficacia nel accelerare la guarigione di loci infettivi anche profondi. Durante questo periodo la fase di induzione chemioterapica veniva sospesa ed iniziata una fase di mantenimento ad interim. A tali approcci, avvalendoci della collaborazione dei chirurghi plastici, abbiamo affiancato una nuova metodica: la Vacuum-assisted closure (VAC) therapy. La VAC therapy è una tecnica non-invasiva di provata efficacia nel trattamento di ferite croniche di difficile approccio e la cui riparazione deve avvenire di seconda intenzione (riportato in letteratura un solo caso di fascite necrotizzante in ambito pediatrico trattata con successo.² Tale metodica si basa sul semplice principio di applicare una pressione negativa a livello della ferita con la finalità di rimuove fluidi extracellulari (essudato), ridurre l'edema, migliorare il flusso sanguigno, fornendo così migliore ossigenazione e nutrimento ai tessuti, accelerandone la cicatrizzazione e riducendone la carica batterica.³ Dopo un mese dall'inizio di questa terapia la bambina ha subito un intervento di chirurgia plastica con innesto di lembo cutaneo autologo prelevato dalla coscia sinistra. A 3 mesi completa è stata la restituzione ad integrum della lesione con esito di modesto deficit alla flessione-estensione dell'avambraccio, attualmente in trattamento fisioterapico.

CONCLUSIONI: Riportiamo questo caso per sottolineare una peculiare e rara forma di presentazione di una sepsi neutropenica in corso di chemioterapia (fascite necrotizzante). Inoltre riportiamo l'efficacia di metodiche ancora non molto in uso in età pediatrica, quali la VAC therapy e la terapia iperbarica, anche in contesti di difficile gestione quali possono essere quelli di una oncoematologia pediatrica.

Bibliografia:

1. Kostopoulos E et al. Necrotizing fasciitis in childhood. Case report, and review of the literature. *Ann Ital Chir.* 2009 May-Jun;80(3): 189-91.
2. Melchionda F, Pession A. Negative pressure treatment for necrotizing fasciitis after chemotherapy. *Pediatr Rep.* 2011 Sep 30;3(4): e33.
3. Schintler MV. Negative pressure therapy: theory and practice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;28 Suppl 1:72-7.

L032

REBOUND TIMICO DOCUMENTATO ISTOLOGICAMENTE IN DUE PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LINFOMA

La Barba G., Sau A., Onofrillo D., Cecinati V., Angrilli F., Fioritoni G.

Struttura di Oncoematologia Pediatrica Centro AIEOP, U.O. Ematologia Clinica, O.C. Spirito Santo, Pescara, Italy

INTRODUZIONE: il fenomeno di rigenerazione timica o rebound timico è già riportato in letteratura, soprattutto in età pediatrica, dopo condizioni che determinano l'involutione del tessuto, come infezioni, terapie prolungate corticosteroidi ed in particolare in neoplasie dopo trattamenti chemioterapici. Tuttavia nei linfomi a localizzazione mediastinica, la ricomparsa di una massa nel mediastino dopo la terapia può rappresentare un dilemma diagnostico tra rebound timico e recidiva di malattia. Descriviamo due casi in merito.

METODI: Caso 1, maschio, 4 anni, giunto per linfadenomegalia sovraclaveare sinistra di 4 cm di diametro. La TC total body con mezzo di contrasto (mdc) documentava massa mediastinica anteriore di 5.5x3.5 cm. Biopsia linfonodale: linfoma linfoblastico T. Ha avviato trattamento chemioterapico secondo protocollo AIEOP EUROLB02. I controlli TC eseguiti durante le varie fasi del protocollo hanno documentato progressiva riduzione della massa mediastinica, ma alla fine del mantenimento la TC rilevava la ricomparsa di una massa nel mediastino anteriore del diametro di 4.5 cm. È stata eseguita anche una PET total body: diffuso uptake (suv max 2.8). Pertanto è stata eseguita biopsia della massa in video-mediastinoscopia. Caso 2, femmina, 15 anni giunta per linfadenomegalie laterocervicali del diametro di 3.5 cm, la TC total body con mdc documentava linfadenomegalie mediastiniche del diametro di 3.5 cm. Biopsia linfonodale: Linfoma di Hodgkin, varietà classica sclero-nodulare. Ha avviato trattamento chemioradioterapico secondo protocollo AIEOP LH2004. La TC dopo i primi 2 cicli ha documentato netta riduzione delle linfadenomegalie ma al termine dei 4 cicli previsti sono comparse due tumefazioni cervico-mediastiniche del diametro di circa 3 cm, PET positive, per cui è stata eseguita biopsia in video-mediastinoscopia.

RISULTATI: l'esame istologico ha rivelato tessuto timico in assenza di affezione sostitutiva in entrambi i casi e nel caso 2 ectopia timica a livello cervicale.

CONCLUSIONI: La comparsa di masse mediastinico-cervicali PET positive in pazienti trattati per linfoma può rappresentare una recidiva di malattia, l'insorgenza di un linfoma ad istologia diversa da quelle iniziale (o composita), o un'iperplasia/ectopia timica. In questi casi la biopsia è indispensabile per un'accurata diagnosi o per evitare ulteriori terapie non necessarie, non essendo possibile una diagnosi differenziale con le metodiche di imaging attualmente disponibili.

L033

QUADRO EMATOLOGICO ALLA DIAGNOSI DI MALATTIA CELIACA

De Marco E., Giordano M., Graziano F., Pullano M.N., Sansaviero M.T., Oliverio A.C., Miniero R., Giancotti L.

Cattedra di Pediatria, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro-Centro di Riferimento Regionale per la Malattia Celiaca, Catanzaro, Italy

INTRODUZIONE: La Malattia Celiaca (MC) è un'entropatia autoimmune caratterizzata dal corteo sintomatologico classico tipico del malassorbimento, oppure subclinico con espressione a carico di diversi organi e apparati in particolar modo cute e annessi, osteoarticolare, nervoso, ematopoietico ed endocrino. Scopo dello studio è stata la valutazione retrospettiva del quadro ematologico al momento della diagnosi di MC in età pediatrica.

MATERIALI E METODI: Abbiamo valutato 285 pazienti di età compresa tra 7 mesi e 18 anni, affetti presso la nostra U.O. fra Maggio 1991 e Novembre 2011. Al momento della diagnosi di MC sono stati valutati i seguenti parametri ematologici: esame emocromocitometrico, sideremia, transferrinemia e ferritinemia.

RISULTATI: L'età media alla diagnosi è stata di 5 anni e mezzo nelle femmine (F), 7 anni nei maschi (M). Le alterazioni ematologiche riscontrate al momento della diagnosi sono state: anemia sideropenica nel 31,92% dei casi, neutropenia <1.500mmc) nel 5,61%, linfopenia nel 12,28%, monocitosi nell'8,07%, eosinofilia nell'8,42% ed, infine, piastrinosi >450.000mmc) nel 32,63%. I disturbi ematologici più frequenti sono stati l'anemia sideropenica e la piastrinosi. Nello specifico, la prima interessa entrambi i sessi con frequenza pressoché eguale (31,6% delle F vs 32,8% dei M) e con un picco di incidenza fra i 2 e i 6 anni nelle F e tra i 2 e i 3 anni nei M. La piastrinosi è stata riscontrata nel 34,43% delle F e nel 27,39% dei M maggiormente diffusa anch'essa fra i 2 e i 6 anni in entrambi i sessi.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: L'età media dei nostri pazienti al momento della diagnosi di MC è inferiore a quanto in genere è riportato nella letteratura. Parimenti anche la percentuale di pazienti con anemia sideropenica è inferiore (31,9% contro valori superiori al 40%). I due dati verosimilmente sono correlati. La percentuale di soggetti con piastrinosi è sovrapponibile a quella osservata da altri AA. Nel determinismo di quest'ultima alterazione potrebbero rivestire un ruolo fondamentale l'iposplenismo, presente, secondo quanto riferito in letteratura, in numerosi pazienti affetti da MC e l'a anemia sideropenica che come è noto spesso si associa ad un aumento del numero di piastrine. Interessante risulta essere anche la linfopenia, con una frequenza relativamente sovrapponibile tra i due sessi (11,79% nelle femmine vs 13,69% nei maschi) maggiormente diffusa fra i 2 e i 4 anni nelle F e tra i 3 e i 4 anni nei M. Pochi sono i dati a disposizione in letteratura a riguardo dell'eziopatogenesi, come fattore scatenante è stato chiamato un eventuale malassorbimento del rame e di folati.

L034

TROMBOSI CEREBRALE IN TROMBOCITOSI ESSENZIALE SPORADICA

Gaspari S., Breda L., Marsili M., Putti M.C.,¹ Tornese A.,² Chiarelli F. *Clinica Pediatrica Università Chieti; ¹U.O. Oncoematologia Pediatrica Università Padova; ²U.O. Oncoematologia Pediatrica P.O. Vito Fazzi Lecce, Italy*

INTRODUZIONE: La Trombocitemia Essenziale (TE) è una malattia mieloproliferativa cronica Philadelphia-negativa estremamente rara in età pediatrica. Negli adulti la diagnosi, il decorso clinico ed i fattori di rischio sono ben definiti; nell'età pediatrica non sono ancora disponibili linee guida basate sull'evidenza. Riportiamo un caso di trombosi venosa cerebrale in un ragazzo affetto da trombocitosi essenziale sporadica.

CASO CLINICO: R. V., 16 anni, quadro clinico d'esordio caratterizzato da cefalea frontale e temporo-parietale associata a vomito a getto. Le indagini radiologiche (TAC ed RMN cranio) documentavano trombosi venosa del seno trasverso-sigmoideo di sn e fenomeni trombotici parziali della metà posteriore del seno sagittale con segni di congestione venosa. Le indagini di laboratorio evidenziavano un quadro di piastrinosi (conta piastrine 832x10⁹/l), che, nell'approfondimento diagnostico, risultava precedente all'evento attuale. Alle indagini molecolari risultava positiva la ricerca della mutazione JAK2, negativa c-MPL e BCR/ABL. La biopsia osteomidollare escludeva fenomeni di fibrosi. Lo screening per fattori trombofilici evidenziava negatività della mutazione A1298C del gene MTHFR, del gene della protrombina, del fattore V Leiden, della proteina C, della proteina S e degli anticorpi anti-fosfolipidi, mentre risultava presente l'omozigosi della mutazione C677T del gene MTHFR associata ad incremento dei valori di omocisteina. Dopo trattamento anticoagulante con enoxaparina al dosaggio di 100 U/Kg x 2 volte/die, successivamente associata a warfarin sodico, i successivi controlli strumentali hanno documentato progressiva normalizzazione del quadro neuroradiologico con completa ricanalizzazione del seno trasverso e sagittale di sinistra a distanza di circa 6 mesi dall'esordio dei sintomi. La conta piastrine si mantiene su valori compresi tra 500 e 800x10⁹/l.

CONCLUSIONI: La diagnosi di TE deve essere sospettata per valori di conta piastrine maggiore di 450.000 x10⁹/l. Escluse le forme reattive, è utile indagare le mutazioni patogenetiche (JAK2, c-MPL) ed effettuare biopsia osteomidollare. L'ipotesi, non supportata da prove basate sull'evidenza, che esiste una associazione tra la mutazione di JAK2 e l'aumentato rischio di complicanze trombotiche (più frequentemente venose che arteriose), suggerisce di programmare in questi pazienti un accurato follow-up.

L035

ATTIVITÀ SPORTIVA IN PAZIENTI AFFETTI DA EMOFILIA A: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

Lazzareschi I., Battista A., Arena R., De Gennaro L., Sani I., Mastrangelo S., Riccardi R.

Divisione di Onco-Ematologia Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La qualità della vita dei pazienti affetti da emofilia A è stata condizionata dall'insufficiente controllo delle manifestazioni emorragiche, con esiti spesso permanenti a livello dell'apparato muscolo-scheletrico. Pertanto la pratica sportiva è stata per molto tempo limitata per il rischio di ematomi e altri sanguinamenti. Tuttavia ad oggi numerosi sono i dati che dimostrano gli effetti positivi dell'attività sportiva sul benessere fisico e psichico del bambino emofiliaco. L'esperienza del nostro Centro evidenzia i vantaggi di una gestione che coinvolga non solo l'ematologo ma anche il medico sportivo, l'ortopedico e il fisiatra e di un approccio terapeutico mirato e modellato sulle esigenze del paziente.

METODI: Presso il nostro Centro sono seguiti 20 pazienti affetti da emofilia A, 18 dei quali con forma grave e 2 con forma lieve. Tutti i bambini eseguono profilassi con infusione di FVIII con schema personalizzato. I nostri pazienti sono incoraggiati a intraprendere l'attività fisica che prediligono, previa valutazione da parte del medico dello sport; adattamenti degli schemi terapeutici sono stati intrapresi in coloro che praticano sport agonistici. Periodicamente i bambini eseguono controlli specialistici ortopedici e fisiatrici, per la valutazione dello stato di benessere dell'apparato osteoarticolare.

RISULTATI: Tutti i pazienti in età scolare svolgono attività sportiva, tre dei quali a livello agonistico. Il nuoto rappresenta lo sport più praticato, seguito da calcio, sci, tennis, pallacanestro, atletica leggera ed equitazione; alcuni bambini praticano più di uno sport. Ad oggi non si sono verificati eventi avversi significativi correlati all'attività fisica; sono stati segnalati sporadici episodi di dolore alle caviglie ed ematomi risolti senza esiti. Nessun paziente presenta artropatia e tutti mostrano un buon trofismo muscolare.

CONCLUSIONI: Lo sport rappresenta un momento di fondamentale importanza nello sviluppo psicofisico del bambino emofiliaco. La nostra esperienza conferma come un approccio multidisciplinare e l'attuazione di una terapia profilattica personalizzata che tenga conto del tipo di sport, di allenamento e di impegno fisico richiesto, permettano a questi pazienti di praticare attività sportiva, anche quella agonistica, in totale sicurezza, senza particolari restrizioni e traendone i massimi benefici.

L036

EOSINOFILIA, BRONCHIOLITE ED ADDENSAMENTI POLMONARI, DERMATITE ATOPICA SEVERA, IPERIGE. DIFFICILE APPROCCIO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO IN UN INFANT

Foglia M.,¹ Miglionico L., De Santis R., Maruzzi M., Spirito A., Maggio A., Ciliberti A., De Maio V.,¹ Romondia A., Magaldi R.,² Ladogana S.

Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica. Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza. IRCCS. San Giovanni Rotondo, Italy;

¹Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Foggia, Italy;

²Neonatologia-TIN, OO.RR. di Foggia, Italy

INTRODUZIONE: L'eosinofilia, l'iper IgE e una severa dermatite sono rare nei primi mesi di vita. La diagnosi può rivelarsi complessa. Tra le possibili cause rientrano la dermatite atopica e la rara sindrome da Iper-IgE tipo 1 (AD-HIES) o Sindrome di Job, immunodeficienza autosomica dominante, caratterizzata da manifestazioni immunologiche: rash neonatale, infezioni polmonari e cutanee ricorrenti, elevati livelli di IgE ed eosinofilia e da manifestazioni non immunologiche.

CASO CLINICO: Bambina di 2 mesi, nata a termine, parto eutocico, peso alla nascita 2.360 Kg. Periodo neonatale nella norma. Ricoverata, a 23 giorni di vita, c/o la Neonatologia-TIN degli OO.RR. di Foggia, per rinite, tosse e difficoltà respiratoria, con riscontro di eosinofilia 13.174/mmc, iper-IgE 935 UI/ml (v.n. per età inferiori a 20) e addensamenti polmonari multipli. Dopo terapia antibiotica e cortisonica è migliorata la cenestesi con riduzione numerica degli eosinofili a 1.920/mmc. È stato sospeso il latte materno ed introdotto un idrolisato spinto. Alla sospensione del cortisone incremento degli eosinofili 4.800/mmc e comparsa di dermatite severa, con xerosi e desquamazione estesa a tutto il corpo. La paziente trasferita c/o la nostra Unità Operativa è stata trattata con Desametasone per os (0.2mg/Kg/die), antibioticotera, antistaminico e terapia topica con olio di vasellina e steroide, con rapido beneficio. Dopo 18 giorni gli eosinofili e le IgE si sono ridotti, rispettivamente 2.030/mmc e 49.2 kU/l, la dermatosi e il quadro polmonare sono migliorati. La bambina ha ripreso un'alimentazione più convincente, seppure con stentato accrescimento ponderale. Si è gradualmente ridotta la terapia steroidea e dimessa con diagnosi di dermatite atopica severa, eosinofilia e pregressa bronchiolite con addensamenti polmonari. Nel sospetto di una AD-HIES sono in corso esami immunologici.

CONCLUSIONI: Il caso clinico è raro ed è difficile pianificare un trattamento a breve e lungo termine. Il quadro immunologico e l'obiettività cutanea orientano per una dermatite atopica, mentre la presenza di addensamenti polmonari fa sospettare una Sindrome di Job. Si rende necessario uno studio allargato delle sottopopolazioni linfocitarie e biologico per il giusto approccio terapeutico. La terapia steroidea ha determinato una positiva risposta clinica. Pertanto in attesa di ulteriori approfondimenti è fondamentale non sospendere gli steroidi se non dopo un lungo tapering.

L037

MANIFESTAZIONI EMATOLOGICHE AUTOIMMUNI NELL'IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE: DESCRIZIONE DI QUATTRO CASI

Civino A., Scorrano A., Presta G.

Oncoematologia pediatrica, A.O. Card. G. Panico, Tricase (LE), Italy

INTRODUZIONE: L'immunodeficienza comune variabile (CVID) comprende un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da ipogammaglobulinemia di causa sconosciuta e difetto di produzione anticorpale. L'esordio è più frequente nella seconda-terza decade di vita, ma è possibile anche in età pediatrica. Le manifestazioni autoimmuni sono frequenti, fino al 50% dei casi, e possono precedere la diagnosi di diversi anni.

OBIETTIVI: Descrivere le caratteristiche cliniche e le terapie eseguite nei pazienti pediatrici affetti da CVID con manifestazioni autoimmuni diagnosticati presso la nostra struttura.

METODI: Raccolta di dati retrospettiva tramite la documentazione clinica dei pazienti con CVID seguiti nella nostra struttura

RISULTATI: Dal 2003 a oggi sono stati diagnosticati quattro casi di CVID con manifestazioni autoimmuni, di cui due maschi e due femmine. Due casi sono fratelli per i quali l'indagine genetica ha evidenziato la variante 187N del gene TAC1 allo stato eterozigote. In tutti i casi è

stato centralizzato test per apoptosi risultato nei limiti della norma, in un caso sono stati rilevati valori elevati di linfociti T Cd4- Cd8-tCRalfabeta+ (5%). Le manifestazioni ematologiche autoimmuni osservate sono le seguenti: piastrinopenia immune (PTI) in tutti i pz, neutropenia autoimmune in 3 pz, anemia emolitica autoimmune (AIHA) in 2 pz. La diagnosi di CVID è stata effettuata all'età di 5, 13, 15, 16 aa, mentre l'esordio delle manifestazioni autoimmuni è avvenuto rispettivamente a 4, 13, 11, 9 aa. I due fratelli hanno presentato un decorso più severo: la sorella maggiore, in cui i sintomi ematologici sono esorditi a 9 aa con PTI, ha presentato tre episodi di AIHA, neutropenia autoimmune e frequenti episodi di PTI sintomatica. È stata trattata con G-CSF, terapia steroidea, Ig ad alte dosi ev, ciclo di rituximab all'età di 17 aa (4 dosi a 375 mg/mq/sett) con stabilizzazione persistente dei parametri ematologici e modesta piastrinopenia a distanza di 3 aa da tale terapia.

Il fratello ha presentato due episodi di PTI sintomatica, con esordio a 13 aa, trattati con prednisone orale e Ig ev ad alte dosi e neutropenia autoimmune con infezioni respiratorie ricorrenti complicate, attualmente in terapia con G-CSF. Il terzo caso ha presentato manifestazioni ematologiche a 11 aa (PTI e neutropenia autoimmune), ha eseguito terapia con prednisone e un ciclo di Igev ad alte dosi; a 17 aa episodio di AIHA trattato con prednisone. Infine l'ultimo caso è esordito a 4 aa con PTI trattata con prednisone. Tutti i pazienti eccetto l'ultimo per il quale la diagnosi di CVID è stata da poco formalizzata, sono in terapia sostitutiva con Ig ev in due casi e sc in un caso.

CONCLUSIONI: La gestione terapeutica dei pazienti affetti da CVID con manifestazioni ematologiche autoimmuni si basa su raccomandazioni ed esperienze riportate in letteratura. Un utile supporto per il futuro può provenire dai dati del network italiano delle immunodeficienze primitive (IPINET) e da studi prospettici multicentrici.

L038

FOLLOW UP DI UNA BAMBINA CON OSTEOPETROSI: REMISSIONE CLINICA DOPO PRECOCE TERAPIA STEROIDEA

Ceriello L., Mingione S., Megaro G., Antonetti L., Mosca A., Smacchia M.P., Schiavetti A., Migliaccio S., Iacobini M.

Dipartimento di Pediatria, "Sapienza" Università di Roma, Italy

INTRODUZIONE: Il termine osteopetrosi si riferisce ad un gruppo di rari disordini ereditari caratterizzati da un'augmentata densità ossea conseguenza di una difettosa attività osteoclastica. La forma autosomica recessiva (ARO) classica ha esordio solitamente neonatale, con complicanze potenzialmente fatali, come l'insufficienza midollare, l'ipocalcemia, fratture patologiche e neuropatie da compressione. Trasfusioni, splenectomia, decompressione chirurgica dei nervi cranici e cortisonici hanno rappresentato fino ad oggi interventi di supporto, rimanendo il TMO l'unica terapia risolutiva. Questo caso clinico evidenzia come una terapia steroidea precoce abbia condotto ad una remissione completa dei sintomi, permettendoci di evitare il trapianto.

CASO CLINICO: Riportiamo il follow up di una bambina affetta da ARO, diagnosticata alla nascita secondo criteri clinici, ematochimici (pancitopenia) e strumentali (epatosplenomegalia e sclerosi ossea). Una terapia con prednisone instaurata precocemente fin dal terzo giorno di vita ha determinato una progressiva riduzione della densità scheletrica, con miglioramento dei reperti laboratoristici e delle condizioni cliniche. Già dal quarto mese di vita gli esami ematochimici mostravano normalizzazione degli indici di emopoiesi e mantenimento dell'omeostasi idro-elettrolitica e acido-base. Sospeso il trattamento steroideo a 22 mesi di vita, si è osservata una ripresa dell'accrescimento staturale inizialmente compromesso. Attualmente la paziente è nel venticinquesimo percentile per altezza, in linea con il suo target genetico. Il controllo radiografico, che già a 12 mesi mostrava attenuazione del pattern di sclerosi ossea presente alla nascita, evidenzia 12 anni dopo una quasi completa normalizzazione: persiste lieve sclerosi residua di cranio e piatti vertebrali, con cavità midollari normali. Fegato e milza si sono ridotti di volume fino a raggiungere il range di normalità all'età di 3 aa. La bambina, che oggi ha 13 anni, presenta condizioni cliniche soddisfacenti. Non sono state osservate recrudescenze né complicanze legate alla malattia: i routinari controlli ematologici, oftalmologici, audiometrici, odontoiatrici ed ortopedici risultano nella norma.

CONCLUSIONI: Il follow up ad oggi suggerisce che proprio l'inizio precoce della terapia cortisonica potrebbe aver condotto ad una remissione permanente dei sintomi nella nostra paziente, sottolineando così l'importanza di una diagnosi precoce.

L039

“TI PRESENTO L'EMOFILIA”: CORSO DI FORMAZIONE PER LE SCUOLE

Cavagna E., Dotti M., Cavagnini S., Guarisco S., Soncini E., Notarangelo L.D., Porta F.

U.O. di Oncoematologia Pediatrica - Spedali Civili, Brescia, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'emofilia è una malattia cronica con profondi risvolti psicologici. L'obiettivo del progetto è promuovere un corso di formazione rivolto agli insegnanti e agli studenti quali interlocutori privilegiati di bambini e adolescenti in età evolutiva. Il Corso di Formazione ha l'obiettivo di migliorare la qualità di vita dei bambini con emofilia in età scolare implementandone la conoscenza da parte del personale scolastico.

MATERIALI E METODI: Strutturazione degli incontri:

- Per gli insegnanti è previsto un incontro di due ore partendo dal loro vissuto nel trovarsi in situazioni nuove con forti implicazioni psicologiche. La prima parte riguarda tematiche medico-tecnico-informative. L'obiettivo è quello di dare la giusta informazione sulle manifestazioni cliniche della malattia e sulla sua corretta gestione. Verrà fornito inoltre del materiale per realizzare un lavoro interattivo con gli studenti.
- Per gli studenti sono previsti due incontri di due ore ciascuno. Nel primo incontro si illustra la patologia, con la visione integrale del DVD prodotto nell'ambito del progetto. Nel secondo incontro, a distanza di 2/3 settimane, si prevede un lavoro sul materiale prodotto dagli studenti (e fornito agli insegnanti nel momento del primo contatto). L'obiettivo è quello di dare uno spazio al contenimento delle dinamiche emotive che si sono mobilitate a seguito della presa di consapevolezza di questa nuova realtà.
- Un ulteriore incontro, a fine anno scolastico, per gli studenti e i docenti per verificare l'efficacia del corso di formazione.

RISULTATI ATTESI: Il progetto è indirizzato alle scuole primarie e secondarie di primo e secondo grado, che rappresentano la principale agenzia di socializzazione di bambini e adolescenti. Ci si aspetta un aumento delle conoscenze relative alla patologia e una sua migliore accettazione indispensabile a favorire uno stile di vita normale da parte dei pazienti.

CONCLUSIONI: Benchè rara, l'emofilia è una patologia complessa con ampi risvolti psicologici. Gli interventi per migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti comprendono anche strumenti che promuovono l'integrazione in ambito scolastico attraverso l'eliminazione di barriere fisiche e/o psicologiche. Tale risultato si può ottenere solo aumentando la conoscenza della malattia.

L040

PROFILASSI PRIMARIA IN BAMBINO AFFETTO DA EMOFILIA A GRAVE

Bernasconi S., Bellocchi E., Chiocca E., Luti L., Casazza G., Nardi M., Favre C.

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, UO Oncoematologia Pediatrica, Pisa, Italy

INTRODUZIONE: La profilassi primaria, iniziata entro i primi due anni di età o comunque prima che si stabilisca qualsiasi danno articolare, nei pazienti affetti da Emofilia A grave è efficace nel prevenire l'artropatia emofilica e ridurre il rischio di sviluppo di inibitori. La profilassi standard effettuata con concentrato di Fattore VIII (20-40 UI/Kg 3 volte/settimana) è gravata da alcuni limiti: necessità di un accesso venoso adeguato, rischio di over-trattamento con incremento di costi ingiustificati, scarsa compliance. Per superare questi limiti abbiamo adottato profilassi primaria ispirati al Protocollo Canadese.

METODI: Inizio di profilassi con dose settimanale di 50 UI/Kg, con possibilità di incremento bi/trisettimanale in base al fenotipo emorragico. L'emartro induce al cambio posologico. Si programmava follow-up clinico settimanale e monitoraggio dell'inibitore ogni 4-5 infusioni.

RISULTATI: Al nostro bambino, attualmente di 3 anni e due mesi, veniva effettuata diagnosi di Emofilia A grave (fattore VIII <0,5%) all'età di 8 mesi. La profilassi primaria veniva iniziata a 23 mesi, dopo 5 giorni di esposizione al rFVIII secondari a 3 episodi emorragici a carico dei tessuti molli (rispettivamente al 10°, 22° e 23° mese), senza coinvolgimento articolare. Ad oggi, a distanza di 15 mesi dall'inizio della profilassi, non è stato necessario modificare lo schema terapeutico, in quanto non si sono

verificati episodi emorragici articolari, ma solo 5 ematomi. Non si è reso necessario il posizionamento di un catetere venoso centrale. La compliance del bambino è stata ottima e dopo più di 50 giorni di esposizione al rFVIII, non è stata rilevata la presenza di inibitori.

CONCLUSIONI: L'esperienza della Nostra U.O. ha dimostrato come l'inizio della profilassi primaria con rFVIII alla dose di 50 UI/Kg settimanale ha permesso di ottenere un buon controllo degli episodi emorragici, senza il rischio di un sovra-trattamento ed una conseguente riduzione dei costi. Il vantaggio di questo tipo di profilassi, inoltre, è quello di evitare il posizionamento di un catetere venoso centrale o di rimandare tale intervento dopo che siano trascorsi un certo numero di giorni di esposizione al fattore e quindi, quando il rischio di sviluppare inibitori sarà ridotto. Un maggior numero di pazienti arruolati ed un follow up prolungato potranno confermare il vantaggio di questo tipo di profilassi primaria.

L041

OCCLUSIONE DI UN RAMO DELL'ARTERIA RETINICA IN UN BAMBINO: PAI 1 E RISCHIO TROMBOFILICO

Ceriello L., Antonetti L., Mingione S., Mosca A., Megaro G., Smacchia M.P., Schiavetti A., Iacobini M.

Dipartimento di Pediatria, "Sapienza" Università di Roma, Italy

INTRODUZIONE: L'occlusione di un ramo dell'arteria retinica è un evento molto raro in età pediatrica. L'incidenza è di 1 caso su 50000 nei pz di età inferiore ai 30 anni e ancora più bassa sotto i 10 anni. La causa è quasi sempre di origine trombo-embolica. I fattori di rischio più importanti sono i traumi, le patologie del collagene, l'omocistinuria, la presenza di anticorpi antifosfolipidi e le vasculiti.

CASO CLINICO: Riportiamo il caso di un bambino di 11 anni con cefalea da tre giorni e scotoma nel campo visivo inferiore dell'occhio destro con anamnesi negativa per fattori di rischio noti. La visita oculistica rilevava diminuzione del campo visivo temporo-nasale e un'acuità visiva di 6/10 dell'OD. Il fondo oculare mostrava irregolarità del calibro di un ramo dell'arteria temporale superiore con concomitante edema ischemico. L'improvvisa riduzione del visus, associata ai segni di ischemia acuta evidenziati al fondo oculare, hanno permesso di formulare la diagnosi di occlusione di un ramo della arteria retinica. L'ECG, l'ecocardiogramma trans esofageo, l'eco color Doppler dei vasi carotidi, l'RX del torace, l'EEG e l'angio RMN hanno escluso la presenza di emboli, anomalie vascolari e/o aree di ischemia. Emocromo, prove di coagulazione, assetto lipidico, autoanticorpi, indici di flogosi e sierologia per virus e batteri risultavano nella norma. Lo screening trombofilico ha evidenziato una mutazione in eterozigosi del MTHFR e una mutazione in omozigosi del PAI1 (5G/5G). Il paziente è stato trattato con LMW eparina associata a prednisone per os per 2 settimane, e poi con aspirina per os a lungo termine, mostrando progressiva risoluzione dell'edema ischemico e miglioramento dell'acuità visiva ma con persistenza dello scotoma. Dalla sospensione della terapia, assunta per 12 mesi, non si sono verificati nuovi eventi trombotici.

CONCLUSIONI: La sola mutazione in eterozigosi del MTHFR o quella in omozigosi del PAI 1, senza altri fattori di rischio associati, sono raramente causa di eventi trombotici. In letteratura sono stati descritti solo 3 casi di mutazione del PAI 1 associata a trombosi. Il nostro caso dimostra come l'associazione di 2 fattori trombofilici minori possa essere causa di eventi trombotici in età pediatrica. Evidenziamo inoltre l'importanza di un intervento terapeutico tempestivo per evitare danni retinici permanenti come quelli residuati nel nostro paziente.

L042

MIGRAZIONE SANITARIA DEI BAMBINI CALABRESI AFFETTI DA PATOLOGIA NEOPLASTICAParisi F., Altomare F., Roppa K., Gentile I., Pession A.,¹ Rondelli R.,¹ Miniero R.*Cattedra di Pediatria Università degli Studi Magna Graecia Catanzaro; ¹Registro AIEOP*

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La migrazione sanitaria è un fenomeno sociale rilevante nello scenario della sanità italiana, dai costi economici, umani e sociali non indifferenti. Quella pediatrica, interessa l'8,3% dei pazienti su base nazionale e il 19% dei pazienti della regione

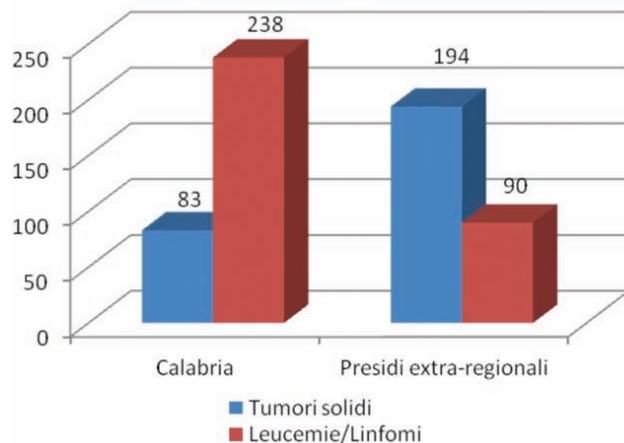
Calabria. Obiettivo dello studio è stato quello di valutare la migrazione dei pazienti residenti in Calabria affetti da patologia neoplastica negli anni 2000-2011.

METODI: Abbiamo utilizzato il database della AIEOP riguardante la mobilità passiva dei pazienti pediatrici calabresi affetti da leucemie/linfomi e tumori solidi degli anni 2000-2011. Abbiamo analizzato il numero dei pazienti di età compresa tra 0-16 anni affetti da leucemie/linfomi e tumori solidi diagnosticati e curati in Regione e quelli diagnosticati e seguiti in presidi extraregionali.

RISULTATI: I pazienti con leucemia acuta/cronica sono 270, di cui 200 (74,1%) diagnosticati e curati in Calabria e 70 (25,9%) fuori Regione. Dei 58 pazienti con linfoma, 38 (65,5%) sono stati diagnosticati e curati in Calabria ed i rimanenti 20 (34,5%) in presidi extraregionali. Per quanto riguarda i pazienti con tumore solido, ne sono stati registrati 277, di cui 145 con tumori del sistema nervoso centrale, 42 con tumori del sistema muscolo-scheletrico, 90 affetti da altre forme neoplastiche. Dei 145 pazienti con tumori del sistema nervoso centrale, 42 (28,9%) sono stati curati nella nostra Regione e 103 (71,1%) in presidi extraregionali. Per quanto concerne i pazienti con tumori muscolo-scheletrici, 6 casi (14,3%) sono stati diagnosticati e curati nella nostra Regione e 36 (85,7%) fuori Regione. Dei rimanenti 90 pazienti con tumori solidi, ovvero tumori epatici e degli apparati urogenitale, endocrino, visivo e di altre sedi, 35 (40%) sono stati curati nella nostra Regione e 55 (60%) in altri presidi. Complessivamente il 72,5% dei pazienti con leucemia/linfoma e il 30% dei pazienti con tumore solido è stato diagnosticato e curato in Regione.

CONCLUSIONI: Dai dati pervenuti emerge che la migrazione sanitaria per patologie oncologiche pediatriche rappresenta un fenomeno ancora attuale e che la mobilità passiva riguarda soprattutto i pazienti affetti da tumori solidi. Ne consegue la necessità di implementare le attività diagnostiche ed assistenziali di oncoematologia pediatrica in Regione, per ridurre ulteriormente il fenomeno migratorio, anche attuando e razionalizzando collaborazioni con Centri di riferimento nazionali.

Leucemie/linfomi - Tumori solidi 2000-2011



L043

DEPRESSIONE E PARADIGMA ADATTIVO IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

Scarponi D., Rossi S., Volta E., Cambrini L., Puglisi I., Migliori R., Brucchiotti F., Pession A.

Unità Operativa di Pediatria Pession; Azienda Ospedaliero-Universitaria; Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La depressione in età evolutiva usualmente risente di una serie di variabili quali l'età, il genere, il profilo di personalità, le risorse individuali, familiari e sociali. In oncologia pediatrica, l'esperienza di malattia, nelle sue diverse fasi, non sembra alterare l'assetto psicologico del paziente, tanto da motivare l'uso di "adaptive style paradigm" per spiegare una rilevazione psicometrica scarsa degli scores depressivi.

METODI: Due gruppi di pazienti oncologici sono stati studiati e confrontati attraverso il Children's Depression Inventory, scala di autovalutazione della depressione utilizzabile con soggetti da 8 a 17 anni. Il gruppo 1 è costituito da 81 pazienti in trattamento, mentre il gruppo 2 è costituito da 66 soggetti fuori terapia. L'età media dei soggetti analizzati è di 11 anni.

Obiettivo della ricerca è quello di fornire indicazioni della dimensione del fenomeno depressivo in corso di malattia e alla guarigione.

RISULTATI: Entrambi i gruppi mostrano un paradigma adattivo simile per quanto riguarda i sintomi depressivi. All'interno dei due gruppi, si rileva una percentuale di pazienti che supera il cut off depressivo diversamente distribuita.

Nella percentuale di soggetti che ha punteggi patologici di depressione è indicativa la misurazione dell'indice di somatizzazione, capace di sostenere un quadro psicopatologico.

CONCLUSIONI: Nonostante la difficoltà a diagnosticare i disturbi dell'umore in età evolutiva attraverso gli strumenti psicometrici in uso, il CDI riesce a misurare, per fase di malattia, la percentuale di soggetti pediatrici oncologici che mostra punteggi di depressione superiori ai valori normativi di riferimento, se analizzato nei suoi indici specifici. Tale applicazione può fornire una più corretta individuazione, qualitativa e quantitativa, della patologia depressiva in atto e orientare il team nel verso di un percorso psico-farmacologico adeguato.

L044

SVILUPPO DI UN PROGRAMMA PEDIATRICO DI CURE DOMICILIARI

Tondi F., Caselli D.

SODC Cure Domiciliari, AOU Meyer, Firenze, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: Fornire al domicilio prestazioni infermieristiche, terapeutiche, riabilitative, socio-assistenziali, psicologiche, consente un vantaggio per la collettività con diminuzione del numero di ricoveri - ma soprattutto con notevole miglioramento della qualità di vita per il bambino e per la sua famiglia. I piccoli pazienti con malattie oncoematologiche in particolare ne sono i principali destinatari; in prospettiva però anche bambini con malattie meno impegnative possono valersene, riservando il ricovero a chi necessita monitoraggio, assistenza e terapie più intense.

METODI: Il progetto pilota, iniziato nel 2008 con il sostegno delle Associazioni di volontariato (AIL e ANT), coordinato dall'Ospedale Meyer, ha permesso di svolgere ben 1.000 prestazioni/anno solo per i pazienti oncoematologici. Sulla base di questo successo, si è giunti alla costituzione di una équipe professionale, che ha iniziato la sua attività nel 2011. È stato selezionato ed addestrato un pool di 16 infermieri aziendali, operanti nei reparti di oncoematologia, rianimazione e pediatria generale, che hanno sviluppato una documentazione ed una modulistica comune e che prestano la loro opera in regime di produttività aggiuntiva.

RISULTATI: Nei primi 6 mesi di attività sono stati completati 999 accessi domiciliari; è stato possibile svolgere al domicilio della famiglia, o in residenze protette, il follow-up di complicanze post TMO (GVHD) e post chemioterapia. Tra i vantaggi osservati: il numero di giornate di ricovero risparmiate è stato particolarmente elevato (277 nei primi 3 mesi); i bambini hanno potuto rientrare al domicilio più precocemente, aumentando il loro benessere e abbattendo il rischio di infezioni nosocomiali; i genitori hanno ripreso precocemente l'attività lavorativa.

CONCLUSIONI: Lo sviluppo di un programma di terapia domiciliare ha consentito un miglioramento sia per quanto riguarda la qualità di vita dei bambini in corso di chemioterapia antitumorale, che dal punto di vista dei costi della assistenza erogata.

L045

L'EFFICACIA DELLA RESILIENZA IN UN CASO DI LMA

Ricciardi L., Intoccia T., Recano F., Vagali G., Camera F.

Dipartimento di Oncologia Pediatrica A.O.R.N. "Santobono-Pausilipon", Napoli, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: A partire dagli anni '70 studi longitudinali (Anthony, 1974; Rutter, 1985) diedero avvio a ricerche sulla resilienza che attualmente è definita come mantenimento di una stabile

omeostasi nel funzionamento psicofisico nonostante l'esposizione a fattori di rischio e a traumi. Tra i fattori psicologici che influenzano la resilienza vi sono l'esperienza di un buon attaccamento affettivo alle figure genitoriali, tratti di personalità e capacità di adattamento (Garmezy et al., 1983; McCubbin, 1988). Descriviamo il caso di Ada che ci sembra esemplificativo del concetto di resilienza ma fonte di riflessione per le caratteristiche dell'assetto familiare e per l'età.

CASO CLINICO: Ada, 12 anni, è stata curata per una LMA presso il Dipartimento di Oncologia Pediatrica del PO Pausilipon e sottoposta da protocollo LAM AIEOP 2002 a 4 intensivi cicli di chemioterapia e trapianto di midollo osseo allogenico da donatore familiare. Il Servizio Psicologico del Dipartimento ha preso in carico Ada e la sua famiglia avviando l'ordinario assessment psicodiagnostico. La famiglia semplice sul piano socio-culturale è apparsa impreparata ad affrontare la situazione, in particolare la madre fortemente depressa. Al contrario Ada, compliant alla terapia, ha evidenziato una buona capacità relazionale stabilendo un vivace scambio emotivo e dialogico con l'altro. Ha collaborato con piacere alle attività ludiche e testologiche proposte attuando valide strategie di fronteggiamento nei confronti del trauma anche a seguito dei ricoveri prolungati, della perdita dei capelli e degli effetti collaterali della terapia che hanno determinato solo una lieve flessione del tono dell'umore.

CONCLUSIONI: Ada ha mostrato capacità di resilienza in un'età complessa come quella adolescenziale e in un contesto familiare apparentemente non in grado di sostenerla emotivamente.

L'approccio psicologico deve, quindi, tener conto della complessità della relazione in questa fase caratterizzata da rifiuto, insicurezze e amori sconfinati. La comprensione di tali istanze ha forse permesso in Ada un'identificazione positiva con le figure di supporto psicologico permettendole di allearsi con le loro parti sane riuscendo così a farle mantenere un adeguato equilibrio sul piano emotivo. Ciò ha consentito di comprendere perché a distanza di tempo dai ricoveri ci ringrazia con lettere e disegni per il "bel periodo che ha passato insieme a noi" (quel della malattia).

L046

OLTRE IL CANCRO... LA SESSUALITÀ!

Vagali G., Intocchia T., Recano F., Ricciardi L., Camera F.

Dipartimento di Oncologia Pediatrica A.O.R.N. "Santobono-Pausilipon", Napoli, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: La patologia oncologica in adolescenza rappresenta un'esperienza particolarmente traumatica in quanto l'assetto narcisistico, il desiderio di imporre la propria identità sessuale e il bisogno di autonomia vengono continuamente minacciati da un ambiente familiare che a causa della malattia continua a mantenere un potere da cui l'adolescente fatica a sottrarsi. Il Servizio di Psicologia del Dipartimento di Oncologia Pediatrica del P.O. Pausilipon, partendo da un'analisi della domanda specifica degli adolescenti in terapia in merito al tema della sessualità, intende effettuare uno studio retrospettivo a largo raggio su giovani adulti off-therapy, per mettere a punto un percorso di intervento integrato medico-psicologico che possa soddisfare richieste di informazioni e sostegno.

METODI: Il lavoro retrospettivo prevede:

- la somministrazione di questionari self-report sulla popolazione giovanile (>18 anni) costruiti ad hoc per indagare la quantità e la qualità di informazioni sul tema della sessualità;
- colloqui psicologici individuali per dare voce ad eventuali esperienze sessuali e disagi vissuti nelle varie fasi di terapia

RISULTATI ATTESI: Dai risultati attesi dalla somministrazione dei questionari e dai colloqui si ipotizza dunque:

- una lacuna nella quantità e qualità di informazioni sul tema della sessualità;
- un bisogno di esplicitare vissuti connessi all'argomento;
- l'emergere di componenti fobiche in merito alla possibilità di contrarre malattie sessualmente trasmissibili, derivate dall'esperienza della malattia.

CONCLUSIONI: Il lavoro in itinere sottolinea che adolescenti con una malattia emato-oncologica:

- prima che pazienti, sono persone con esigenze del tutto giustificabili dai mutamenti tipici di questa fase di vita;
- hanno bisogno della possibilità di comunicare le proprie ansie, dubbi e desideri relativi anche alla tematica della sessualità;
- necessitano di approfondimenti, con la collaborazione dell'équipe

medica, circa le conseguenze sull'apparato riproduttivo causate dall'assunzione.

L047

STUDI DI MUSICOTERAPIA APPLICATA IN UN REPARTO DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA-LA GESTIONE DELLE EMOZIONI, LA METODOLOGIA, LE CONDIZIONI APPLICATIVE

Capolsini L.,¹ Rossi M.D.²

¹*Ospedale Santa Maria della Misericordia, reparto di oncematologia pediatrica e trapianto osseo, Udine, Italy;* ²*Comitato per la Vita "Daniele Chianelli", Associazione per la ricerca e la cura delle Leucemie, Linfomi e Tumori di Adulti e Bambini, Perugia, Italy*

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: La relazione attiene agli interventi di musicoterapia effettuati nell'ambito del Progetto Perugia: "... non solo note!" attivo ininterrottamente dal settembre 2007 presso il reparto di oncematologia pediatrica e trapianto osseo dell'Ospedale S. Maria della Misericordia in Perugia e annesso Residence Chianelli. Gli obiettivi dello studio effettuato sono:

- definizione di un modello terapeutico teso alla cura globale del bambino malato;
- standardizzare un modello innovativo di supporto al paziente bambino ematologico, in soggetti selezionati e definiti "ad alto rischio", e gettare le basi per la creazione di un servizio psicosociale permanente.

METODI: I soggetti dell'esperienza, sia della fase osservativa che di quella partecipativa, sono stati 74 pazienti, di età compresa tra i 2 e i 18 anni, di diverse nazionalità oltre agli italiani, presi in carico dal momento del loro ingresso in ospedale fino alla cessazione del rapporto di cura, affetti da tumori solidi e tumori liquidi di varia natura. L'esperienza musicoterapica si è sviluppata con le seguenti modalità:

- incontri individuali e di gruppo con l'utilizzo di n. 2 laboratori musicali;
- riunioni di supervisione;
- registrazioni, proiezioni, dvd, cd;
- questionari di verifica;
- schede di osservazione.

RISULTATI: All'interno di un reparto di oncologia pediatrica si genera una realtà complessa, carica di vari momenti ed esperienze legati allo sviluppo della malattia e all'età del paziente. Anche se l'oncologia pediatrica ha visto aumentare le probabilità di sopravvivenza, la finalità primaria rimane la guarigione dal tumore. Spesso, dopo un percorso molto lungo e altalenante, il b/paziente riesce ad avere la meglio sulla malattia; quando è così i musicoterapisti, che si sono affiancati al giovane ammalato fin dal momento del ricovero e lo accompagnano nei periodi di degenza, cercano di "entrare" nella sua situazione mantenendo il giusto distacco terapeutico che non va mai a discapito di una profonda empatia. In questo modo contribuiscono a raggiungere un obiettivo a lungo termine che è quello della collaborazione allo sviluppo della personalità del bambino, fortemente minacciata e spesso compromessa dalle condizioni di instabilità e precarietà protratta e anomala che comporta questo tipo di patologia. In questa fase del processo clinico, la funzione della musicoterapia è poliedrica e interagisce con le altre figure professionali del reparto quali medici, fisioterapisti, anestesisti, psicologi, maestri, infermieri, con una funzione di liaison; come terapia di supporto è impiegata per il potenziamento della positività attraverso l'espressione del sé e la regolazione delle emozioni, lo sviluppo della creatività, l'attivazione di processi cognitivi e motori, l'innalzamento della soglia del dolore, il decentramento dell'attenzione dalle terapie in atto, l'incremento della funzione socializzante liberatoria e ludica, ecc. Tali attività hanno una ricaduta positiva anche sul livello morale dei genitori dei giovani pazienti. Capita, però, che il b/paziente non riesca a vincere la guerra contro questa grave malattia e allora il musicoterapista, che avrà saputo instaurare nel frattempo una relazione significativa, sarà chiamato ad accompagnarlo nel difficile periodo della terminalità e della morte, con un peso di emozioni per lui facilmente intuibili. Le criticità proprie di questo reparto (aleatorietà, eterogeneità di età, sesso, etnia, stadio della malattia, e gravità della medesima, livello di collaborazione da parte dei genitori e condizioni limitanti di profilassi igienica) hanno richiesto ai musicoterapisti studi adeguati affinché, partendo dall'analisi funzionale della malattia, siano perseguite le finalità desiderate: cercare una strategia per la elaborazione di forti emozioni, suggerire una metodologia standardizzabile in altri contesti ospedalieri e dimostrarne l'utilità ed opportunità ad altri reparti.

CONCLUSIONI: L'indice di gradimento tra pazienti, genitori e per-

sonale medico-infermieristico, oltre ai risultati ottenuti, portano alla ragionevole conclusione che la musicoterapia, in questo contesto ospedaliero praticamente inesplorato in Italia e particolarmente arduo:

- è fattibile nella sua specifica relazione terapeutica mediata dal suono;
- ottiene un miglioramento significativo delle condizioni soggettive del b/pz in tutti gli stadi della malattia, compresa quella terminale
- ottiene un parziale miglioramento delle condizioni oggettive del b/pz con ricadute positive sulla guarigione
- estende la sua positività ai genitori dei pazienti e al personale operante nel reparto.

Si ritiene pertanto l'esperienza valida e meritevole di progettualità e diffusione.

L048

ERUZIONE VESCICO-PUSTOLOSA PERSISTENTE IN UN NEONATO CON SINDROME DI DOWN (DS) E TRANSIENT MYELOPROLIFERATIVE DISORDER (TMD)

Coliva T., Dell'Acqua F., Leoni V., Decimi V., Biondi A., Rizzari C.

Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo di Monza, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La TMD è un disturbo proliferativo mieloidale che colpisce il 5-10% dei neonati con DS ed è generalmente a risoluzione spontanea; il 20% dei pazienti sviluppa successivamente una LMA M7. Descriviamo il caso di A.K. con DS, cardiopatia congenita e TMD che ha presentato persistente malattia a livello cutaneo pur in fase di remissione ematologica.

METODI E RISULTATI: Il neonato, a 96 ore di vita, presentava lesioni cutanee vescicolari ad evoluzione pustolosa con soffusioni emorragiche ed epatomegalia. Gli esami ematici mostravano leucocitosi e piastrinopenia (GB31x109/L, PLT48x109/L). L'esame citomorfologico ed immunofenotipico su sangue periferico evidenziava una quota blastica mieloidale del 40%. Non venivano riscontrate alterazioni aggiuntive nel cariotipo del clone leucemico né mutazioni dei geni MLL, NPM1 e FLT3. Per la positività del tamponne funicolare per St. Aureus e le caratteristiche delle lesioni cutanee, veniva eseguita terapia antibiotica cui seguiva lieve miglioramento. Il quadro ematologico e clinico faceva porre diagnosi di TMD e, alla luce della cardiopatia, della insufficienza respiratoria, dell'epatomegalia, della piastrinopenia e del progressivo incremento della quota blastica veniva intrapresa terapia con citarabina (1 mg/kg/die e.v.) per 5 giorni. Nelle 3 settimane successive si assisteva alla normalizzazione della crasi ematica mentre, nonostante la terapia antibiotica, il quadro cutaneo peggiorava progressivamente con comparsa di nuove lesioni (noduli infiltrati, placche, Fig.1). Gli esami colturali e gli accertamenti sierologici (per batteri, virus e miceti) risultavano negativi. Si eseguiva una biopsia cutanea che dimostrava una diffusa infiltrazione di elementi blastici mieloidi. Un aspirato midollare mostrava una quota blastica del 10%, ancora compatibile con la diagnosi di TMD. Veniva intrapreso un nuovo ciclo di 3 giorni di terapia con ARA-C. A distanza di 10 giorni si assisteva alla completa regressione delle lesioni cutanee. Attualmente il paziente ha 8 mesi, persiste in remissione ematologica completa e senza lesioni cutanee.

CONCLUSIONI: Il caso è interessante per la presentazione clinica all'esordio di TMD con un quadro cutaneo caratterizzato da eruzione vescico-pustolosa secondaria all'accumulo di cellule blastiche mieloidi e per l'inusuale persistenza di tali lesioni in corso di remissione ematologica trattate con successo con riesposizione ad ARA-C.

Fig. 1



L049

L'ENCEFALOPATIA POSTERIORE REVERSIBILE (PRES) IN ETÀ PEDIATRICA

Grigoli A.,¹ Paziente L.,² Ziino O.,¹ Santangelo G.,² Ministeri M.,³ Lo Bello A.,⁴ Tropia S.,¹ D'Angelo P.¹

¹U.O. di Oncoematologia Pediatrica; ²U.O. di Neuropsichiatria Infantile ³U.O. di Neurofisiopatologia ed ⁴U.O. di Radiologia, A.R.N.A.S. Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: L'encefalopatia posteriore reversibile (PRES) è caratterizzata da cefalea, crisi comiziali, nausea, vomito, alterazioni dello stato di coscienza e deficit motori transitori, su un terreno di ipertensione, insufficienza renale, trapianto d'organo, pre-eclampsia o eclampsia, neoplasie, sindrome uremico-emolitica o secondaria all'uso di immunosoppressori, antibiotici o farmaci antiepilettici. Le sequenze T2-W/FLAIR in RM mostrano un tipico aumento di segnale transitorio a carico della corteccia cerebrale posteriore e della sostanza bianca sottocorticale posteriore, con interessamento delle regioni parieto-occipitali. Scopo dello studio è la valutazione retrospettiva di tutti i casi di PRES diagnosticati nel nostro centro negli ultimi 10 anni.

METODI: Tutti i pazienti (pz) in cui è stata definita una diagnosi di PRES sono stati sottoposti a TC encefalo, EEG ed RM encefalo al primo sospetto diagnostico di PRES. I dati clinici, di laboratorio, strumentali e le terapie che sono seguite sono state derivati dall'esame delle cartelle cliniche.

RISULTATI: Nel periodo 2002-2011 7 pz hanno sviluppato una PRES, 6 affetti da LLA e 1 da epatoblastoma (EB). Cinque pz con LLA hanno presentato la PRES durante la fase di induzione del protocollo AIEOP LLA 2000. Il pz con EB aveva appena intrapreso il Prot. POG 9341 (VCR, 5-FU, CBCDA). Un pz era già stato sottoposto a TMO e ha presentato la PRES in corso di trattamento immunosoppressivo con ciclosporina. La sintomatologia è riportata in Tabella 1 ed è stato necessario intraprendere terapia antiepilettica ed antipertensiva. La TC encefalo eseguita entro 48 ore dall'inizio del quadro clinico è risultata sempre nella norma mentre i segni RM evocativi di PRES sono stati presenti in tutti i casi alla 1° valutazione. La regressione completa della sintomatologia clinica e del quadro neuroradiologico, si è verificata in 5 dei 7 pazienti; un pz ancora oggi, a circa 6 mesi di distanza, mostra un deficit motorio a carico degli arti inferiori, mentre un altro ha avuto una mielriasi persistente.

CONCLUSIONI: Una diagnosi tempestiva permette di impostare un rapido piano terapeutico volto al controllo della pressione arteriosa ed escludere quadri simili. Sebbene reversibile per definizione, le complicanze secondarie, come lo stato di male epilettico, l'emorragia intracranica e gli infarti ischemici possono favorire condizioni di rischio in questi soggetti.

Tabella 1

Caratteristiche dei pazienti con diagnosi di PRES	
ETA' ESORDIO PRES:	8,7 anni
SESSO:	F
DIAGNOSI PRINCIPALE:	LLA
QUADRO CLINICO:	Cefalea, crisi focale, ipertensione arteriosa
ETIOLOGIA:	MTX I.T.
ETA' ESORDIO PRES:	10,1 anni
SESSO:	M
DIAGNOSI PRINCIPALE:	T-LLA, SNC+
QUADRO CLINICO:	Epilessia focale con secondaria generalizzazione, ipertensione arteriosa nausea, vomito, cefalea, parestesia transitoria arto superiore, allucinazioni visive
ETIOLOGIA:	ed uditive, midriasi monolaterale MTX I.T., VCR, DXM
ETA' ESORDIO PRES:	11,9 anni
SESSO:	M
DIAGNOSI PRINCIPALE:	LLA + TMO
QUADRO CLINICO:	Cefalea, riduzione vigilanza, visione offuscata, vomito, deficit motorio persistente, ipertensione arteriosa IRA, CSA, TACROLIMUS
ETIOLOGIA:	
ETA' ESORDIO PRES:	14 anni
SESSO:	M
DIAGNOSI PRINCIPALE:	Epatoblastoma
QUADRO CLINICO:	Cefalea, amaurosi bilaterale, stato confusionale, allucinazioni visive ed uditive ipertensione arteriosa VCR, CARBO, 5-FU
ETIOLOGIA:	
ETA' ESORDIO PRES:	19,1 anni
SESSO:	M
DIAGNOSI PRINCIPALE:	LLA + TMO
QUADRO CLINICO:	Stato di male epilettico, deficit motori transitori, ipertensione arteriosa
ETIOLOGIA:	MTX I.T., L-ASP
ETA' ESORDIO PRES:	3,1 anni
SESSO:	F
DIAGNOSI PRINCIPALE:	LLA-common
QUADRO CLINICO:	Stato di male epilettico
ETIOLOGIA:	MTX I.T.
ETA' ESORDIO PRES:	6,1 anni
SESSO:	M
DIAGNOSI PRINCIPALE:	LLA-B
QUADRO CLINICO:	Cefalea, allucinazioni visive, coma, ipertensione arteriosa
ETIOLOGIA:	CFM, MTX I.T.

L050

PARALISI DELLE CORDE VOCALI DOPO TERAPIA CON VINCRISTINA ED INEFFICACIA DELL'ACIDO GLUTAMMICO NELLA PREVENZIONE DELLA RECIDIVA

Farruggia P.,¹ Tropia S.,¹ Cannella S.,¹
Bruno G.,¹ Oddo G.,² Di Marco F.,¹ Grigoli A.,¹ D'Angelo P.¹

¹U.O. di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo; ²Servizio di Farmacia, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

INTRODUZIONE: La paralisi delle corde vocali (PCV) costituisce un raro effetto collaterale della vincristina (VCR); in letteratura sono pubblicati 18 casi (Tabella 1). L'acido glutammico (AG), per il quale è stata segnalata una efficacia nella prevenzione della neurotossicità indotta da alcaloidi della vinca, si è rivelato incapace nel nostro caso di prevenire la recidiva della PCV.

METODI E RISULTATI: Bimba di 18 mesi, affetta da LLA, PPR, in terapia secondo il protocollo aieop-bfm ALL 2000; dopo la 3° dose di VCR dell'induzione la piccola ha sviluppato disфонia, cui, dopo esecuzione della 4° dose di farmaco, è seguito stridore laringeo: la laringoscopia ha evidenziato paralisi bilaterale delle corde vocali e l'elettromiografia una neuropatia periferica prevalentemente a carico degli arti inferiori. Lo stridore è migliorato dopo 7 giorni e, dopo 4 settimane, il quadro si è risolto. Nei 2 successivi blocchi di consolidamento la 1° VCR è stata somministrata a dose piena (1.5 mg/mq) e la 2° dose è stata

omessa, senza alcun problema. Nel 1° protocollo II della reinduzione le 4 dosi di VCR sono state somministrate con una riduzione di 1/3 della dose (1 mg/mq), senza effetti collaterali. Durante il 2° protocollo II la VCR iniziale è stata somministrata a 1 mg/mq e, contemporaneamente, è stata intrapresa la somministrazione di AG a 1.5 gr/die. La 2° VCR è stata somministrata a dose piena e, 3 giorni dopo, la piccola ha presentato raucedine, dolore ai polpacci, piede in atteggiamento equino e riduzione dei riflessi tendinei agli arti inferiori. La sintomatologia si è risolta spontaneamente in circa 24 ore; la 3° VCR è stata omessa mentre la 4° è stata somministrata, senza problemi, a 1 mg/mq.

CONCLUSIONI: La PCV da VCR ha un'incidenza in pediatria dell'1,36%; l'età media all'esordio è 2,7 anni e la paralisi è bilaterale nei ¾ dei casi. Altre manifestazioni di neurotossicità si associano in 1/3 circa dei casi. Dei 18 casi pubblicati 5 hanno dovuto essere trattati con ventilazione meccanica. La risoluzione si ha in un periodo variabile fra 1 e 10 mesi. La recente segnalazione dell'AG come agente efficace nel ridurre la neurotossicità da VCR ci ha indotti a tentarne l'utilizzo allo scopo di somministrare la VCR a dose piena: il tentativo è stato infruttuoso e, pertanto, riteniamo che, in questi casi, l'opzione preferibile sia la somministrazione del farmaco con una riduzione del 33-50%.

Tabella 1. Revisione dei casi pubblicati

Autori	Sex/età	Diagnosi	Durata, (settimane)	PCV	Ventilazione artificiale	Problemi alla deglutizione	Neuropatia associata	Successive somministrazioni di VCR
Tobias, Bozman (1991)	M/5 a	LLA	0.5	Sx	No	No	No	Omissa
Ahino et al (1992)	F/2 a	LNH-T	2	Sx	No	No	Si	Metà dose
	M/1.5 a	RMS	6	BL	No	Si	No	Omissa
	M/1.3 a	Ependimoma	2	BL	No	No	No	Omissa
	M/3 a	LLA	2	Sx	No	No	Si	Metà dose
Agarwall et al (2002)	F/11 a	LNH	NN	Dx	No	No	No	NN
Angheliescu et al (2002)	NA/0.4 a	LLA	1	BL	Si	Si	No	NN
Graf et al (1996)	M/15 a	LLA + CMT	34.3	BL	No	No	Si	NN
Ahmad et al (2007)	M/3 a	LLA + Down	38.5	BL	Si	Si	No	Omissa
	M/1.8	Ependimoma	34.3	BL	No	No	No	Omissa
	M/2 a	LLA	27	BL	No	Si	Si	Omissa*
	F/1 a	LLA	37	BL	Si	Si	No	Omissa
Kuruvilla et al (2009)	M/4 a	LLA + Down	20	BL	Si	No	Si	Metà dose
	M/5 a	S. di Ewing	7	BL	No	No	No	NN
	M/3 a	RMS	4	Sx	No	Si	No	Metà dose e poi aumentata a dose piena
Latiff et al (2010)	M/2 a	LLA	13	BL	No	No	No	Metà dose**
	F/3 a	LLA	40	BL	Si***	No	No	Metà dose
Nashani et al (2009)	M/14 a	LLA	6	BL	No	No	Si	Omissa

Abbreviazioni: PCV: paralisi corde vocali; VCR: vincristina; LLA: leucemia linfoblastica acuta; sx: sinistra; LNH: linfoma non Hodgkin; RMS: rhabdomyosarcoma; BL: bilaterale; NN: non noto; dx: destra; CMT: Charcot Marie Tooth.
*VCR definitivamente omessa dopo ricaduta in seguito a reintroduzione della dose piena.
**VCR definitivamente omessa dopo ricaduta in seguito a reintroduzione a metà dose.
***Cordectomia.

L051

UTILIZZO DEL PROPRANOLOLO NEL TRATTAMENTO DI UN CASO DI EMANGIOMATOSI PROFONDA MULTIPLA INFANTILE

Maurizi P., Pierri F., Russo I., Battista A., Cerchiara G., Attinà G, Riccardi R

Divisione di Onco-Ematologia Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma, Italy

INTRODUZIONE: Gli emangiomi infantili interessano il 10% dei bambini nel primo anno di vita. Le lesioni, singole o multiple, sono prevalentemente cutanee e hanno un comportamento variabile. L'interessamento degli organi interni, più raro, si associa al rischio di sviluppare gravi complicanze quali scompenso cardiaco, sequestro piastrinico, insufficienza respiratoria acuta, sanguinamenti endocranici e deficit visivi. Nei casi a rischio la terapia medica convenzionale prevede l'utilizzo dei corticosteroidi e, nelle forme resistenti, si avvale dell'interferon alfa. Negli ultimi anni è stata descritta l'efficacia terapeutica del propranololo.

CASO CLINICO: Lattante di 50 giorni di vita con comparsa acuta di esoftalmo dell'occhio sinistro associato alla presenza di tumefazione duro elastica della palpebra superiore omolaterale. La RM cranio-orbite documentava la presenza di tessuto espansivo con caratteristiche emangiomatose a livello della cavità orbitaria di sinistra, della loggia cavernosa omolaterale e anteriormente al III ventricolo. Non erano presenti lesioni emangiomatose cutanee né addominali. Sulla base del quadro clinico-radiologico si decideva di intraprendere trattamento con Propranololo alla dose di 1 mg/Kg/die raggiungendo la dose terapeutica di 2 mg/kg/die in 3 dosi per os, senza effetti avversi e con rapido miglioramento del quadro clinico. La RM eseguita a 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia mostrava una netta riduzione volumetrica delle lesioni orbitarie e della loggia cavernosa e scomparsa della lesione cerebrale.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: Il meccanismo d'azione del propranololo nel trattamento dell'emangiomatosi infantile consisterebbe nell'induzione della vasocostrizione, nell'influenza sulla trasduzione del segnale dei fattori angiogenici e sull'apoptosi a livello dell'endote-

lio capillare. A fronte dei trattamenti convenzionali, che hanno alti tassi di risposta (70-80%), ma presentano importanti effetti collaterali, il farmaco, somministrato per almeno 6 mesi, si è dimostrato efficace nel 100% dei casi descritti, inducendo una risposta più rapida (2-3 giorni) e duratura nel tempo, in assenza di effetti avversi significativi. Pertanto, il propranololo rappresenta una valida opzione terapeutica nel trattamento dell'emangiomas infantile a rischio di complicanze.

L052

UN CASO DI PSEUDOTUMORE INFIAMMATORIO/ POLMONARE-IGG4 RELATED DISEASE

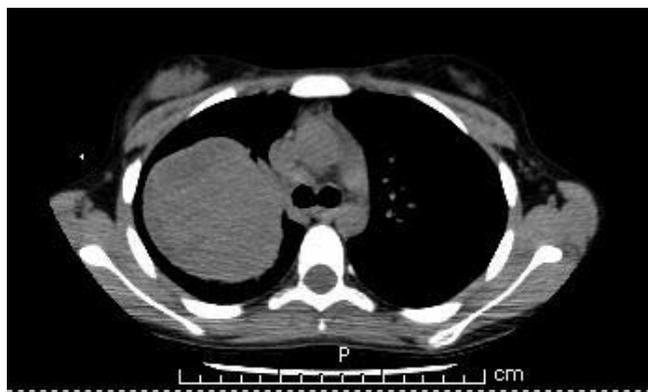
Chiocca E., Luti L., Casazza G., Menconi M., Coccoli L., Favre C., Dominici R.

U.O. Oncematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Pisana, Pisa, Italy

CASO CLINICO: EP, 15 aa, per astenia e pallore persistente, eseguita esami ematici con riscontro di anemia (Hb 6.8 g/dL), PCR 20.36 mg/dL, VES 120 mm/h, IgG totali 1730 mg/dl con sottoclasse IgG 4: 1280 mg/dl. Alla Rx torace si evidenziava "a dx opacità rotondeggiante con margini netti (75x80x82 mm)", alla TC torace: "lesione espansiva solida captante il mdc a contorni regolari". La paziente, in buone condizioni cliniche, all'esame obiettivo mostrava solo pallore cutaneo. La biopsia polmonare TC guidata non era diagnostica perciò si rendeva necessario intervento di lobectomia superiore dx. L'istologia rilevava "lesione a ricca componente infiammatoria con prevalenza plasmacellulare compatibile con pseudotumore infiammatorio del tipo granuloma plasmacellulare".

COMMENTO: Il tumore miofibroblastico infiammatorio o pseudotumore infiammatorio è una rara causa di massa non neoplastica caratterizzato da infiltrato di cellule infiammatorie (>plasmacellule), frammento a cellule fusate mesenchimali. L'incidenza delle lesioni polmonari è 0.04-1.0%. Si presenta come singolo nodulo, asintomatico e diagnosticato incidentalmente, occasionalmente come noduli multipli e bilaterali, solo eccezionalmente come massa di grandi dimensioni con crescita rapida e distruttiva o con sintomi di accompagnamento. Presenta margini circoscritti, senza carattere di invasione locale o metastatica; descritti solo sporadici casi con pattern di crescita infiltrante e trasformazione maligna. Radiologicamente queste lesioni sono scambiate per neoplasie polmonari; la diagnosi è istologica, spesso sulla massa asportata perché la sola biopsia non è diagnostica. Il trattamento di scelta è la resezione chirurgica, con ottima prognosi e rara ricorrenza della malattia. Etiologia e patogenesi sono sconosciute. Un'ipotesi è che lo pseudotumore infiammatorio sia causato da una disregolazione nella produzione delle IgG4 (IgG4 related disease). Negli ultimi anni è stato ipotizzato che tale meccanismo, descritto in alcune forme di pancreatite sclerosante, potrebbe essere coinvolto in numerose lesioni extrapancreatiche con aspetto istologico analogo e aumento delle IgG4. Queste forme rispondono a terapia steroidea, che potrebbe essere impiegata nella resezione parziale/recidive.

CONCLUSIONI: In caso di diagnosi di pseudotumore infiammatorio è importante titolare le IgG4, al fine di identificare forme sconosciute di "IgG4 related disease" che potrebbero avvalersi di eventuale terapia steroidea e richiedere follow-up specifico.



L053

STESURA DI UNA CARTELLA IN CURE PALLIATIVE E ASSISTENZA DOMICILIARE PEDIATRICA

Minetto M.,¹ Benini F.,² Dall'Amico R.,¹ De Zen L.,¹ Gerarduzzi T.,¹ Bagolin A.,¹ Bomben F.,³ Galante E.,⁴ Perotti L.,⁴ Zorzi M.,²

¹Azienda Ospedaliera "Santa Maria degli Angeli" - Pordenone, Italy; ²Centro regionale cure palliative pediatriche - Padova; ³Area Giovani - C.R.O - Aviano, Italy; ⁴Psicologa-psicoterapeuta libero professionista

INTRODUZIONE: In questi ultimi anni si è assistito a un aumento della sopravvivenza anche di fronte a malattie un tempo mortali con conseguente aumento di bambini con malattie croniche inguaribili e sviluppo delle cure palliative pediatriche. Diverse figure professionali sono coinvolte nel percorso assistenziale del bambino, riuscire a fare squadra è molto difficile, questo perché le singole professionalità a volte possono distanziare più che avvicinare. **OBIETTIVI:** Creare una cartella psicologica che raccogliesse tutte le informazioni a carattere psicologico utili all'equipe di cure palliative e assistenza domiciliare pediatrica. Gli ambiti sono: 1. UVD-UVO (unità di valutazione domiciliare e unità di valutazione ospedaliera). 2. Colloquio di conoscenza/valutazione con la famiglia. 3. Colloqui di accompagnamento del bambino e della famiglia.

METODI: il punto di partenza è stato eseguire una ricerca bibliografica che però non ha evidenziato lavori pubblicati. Passo successivo è stato identificare e contattare centri di cure palliative e assistenza domiciliare pediatriche in Italia e in Europa per richiedere eventuali cartelle psicologiche già in uso, ma non sono state reperite. Si è deciso quindi di raccogliere tutte le cartelle psicologiche che in questi anni sono state il contenitore dei dati psicologici dei casi clinici del Servizio di Oncologia Pediatrica di Pordenone. Oltre alle cartelle psicologiche si è considerata la cartella infermieristica territoriale della Regione Veneto. **RISULTATI:** Il lavoro dello psicologo in cure palliative pediatriche ha diversi ambiti. Per questa ragione sono state create due cartelle: una da utilizzare in fase di UVD-UVO (cartella anamnestica psicologica per uvd-uvo); e una per la fase di valutazione-conoscenza della famiglia/bambino (cartella psicologica cure palliative e assistenza domiciliare pediatrica).

CONCLUSIONI: La realizzazione di una cartella psicologica che possa raccogliere e sistematizzare le informazioni psicologiche in ambito palliativo pediatrico è stato un lavoro importante. Sicuramente è un primo passo che si apre al contributo di altri professionisti che vorranno aiutare questo lavoro a migliorarsi. Le cartelle presentate si propongono come uno strumento "guida" che permetta di non tralasciare i diversi contenuti psicologici e suggerisce una metodologia d'intervento e di diagnosi integrata con la situazione clinica.

L054

VALUTAZIONE EPIDEMIOLOGICA ED IPOTESI ORGANIZZATIVE PER LO SVILUPPO DELL'ASSISTENZA AL BAMBINO ONCOLOGICO NELLA REGIONE ABRUZZO

Marsili M., Gaspari S., Chiuri R.M., Rondelli R.,¹ Damiani G.F.,² Tornosello A.,³ Chiarelli F.

Clinica Pediatrica Università Chieti, Italy; ¹U.O. Oncematologia Pediatrica, Policlinico S. Orsola, Bologna, Italy; ²Istituto di Igiene Università Cattolica Roma; ³U.O. Oncematologia Pediatrica P.O. Vito Fazzi Lecce, Italy

INTRODUZIONE: L'analisi dei flussi migratori extraregionali per la cura dei tumori in età pediatrica è un parametro importante per una corretta politica sanitaria. È possibile identificare una quota di migrazione "evitabile" legata a carenze strutturali di assistenza-offerta ancora presenti in alcune aree geografiche. Lo studio riportato si propone di identificare "diseguaglianze di salute" per l'oncologia pediatrica nella Regione Abruzzo.

MATERIALI E METODI: Abbiamo analizzato i luoghi di cura di 353 bambini abruzzesi affetti da neoplasia (0-18 anni), registrati nel Mod 1.01 del registro AIEOP (decennio 2000-2010). L'analisi è stata completata con uno studio osservazionale cross-sectional su un campione di 4010 ricoveri ordinari (periodo 2001-2005), di pazienti pediatriche

(0-17 anni) abruzzesi con diagnosi principale di ricovero di neoplasia, utilizzando le Schede di Dimissione Ospedaliera (dati SDO).

RISULTATI: L'analisi delle percentuali di migrazione extraregionale, hanno evidenziato che nel periodo tra il 2000 e il 2005, in Abruzzo si è avuto un tasso di migrazione del 64,5% (IC 95% 60,2-68,8), con incremento nel periodo successivo 2006-2010 (65,6%, IC 95% 63-68,2) (dati AIEOP). La dinamica dei flussi di mobilità passiva extraregionale, ottenuta dai dati SDO, evidenzia che il 52,8% dei ricoveri per diagnosi di tumore in Abruzzo, tra gli anni 2001-2005, è avvenuto fuori regione. Notiamo che la provincia di Teramo ha la percentuale più elevata di migrazione (64,4%), mentre Pescara quella più bassa (39,2%). L'identificazione degli attrattori extraregionali, principali istituti di destinazione, trova al primo posto l'Ospedale Bambin Gesù di Roma (38,4% dei ricoveri extraregionali), seguito dal Policlinico Gemelli (8%) e Umberto I (7,35%). In quarta e quinta posizione troviamo l'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (Fg) e l'Istituto Gaslini di Genova, centri geograficamente più distanti dall'Abruzzo: il 70% dei ricoveri extraregionali risulta effettuato in questi primi cinque istituti.

CONCLUSIONI: Il tasso di migrazione extraregionale per i bambini affetti da patologia oncologica della regione Abruzzo è ancora superiore al 60%. L'identificazione di una Rete Regionale e Sovraregionale prevista per gruppi di patologia oncologica dell'età pediatrica, così come è stato ottenuto nell'adulto, può contribuire a ridurre drasticamente la migrazione "evitabile".