

open access journal

hematology reports

eISSN 2038-8330 | www.hematologyreports.org

XLI Congresso Nazionale AIEOP

Verona, 22|24 maggio 2016

ABSTRACT BOOK

HEMATOLOGY REPORTS

ISSN 2038-8322 - eISSN 2038-8330

Editor-in-Chief

Giovanni Martinelli, Italy

Associate Editor

Francesca Palandri, Italy

Board Members

Giuliana Alimena, Italy

Massimo Breccia, Italy

David Dingli, USA

Muller Fabbri, USA

Mario Federico, USA

Francesca Gualandi, Italy

Jean-Luc Harousseau, France

Karl-Anton Kreuzer, Germany

Ilaria Iacobucci, Italy

Hans E. Johnsen, Denmark

Delong Liu, USA

Lucio Luzzatto, Italy

Taira Maekawa, Japan

Anne F. McGettrick, Ireland

Ruben Mesa, USA

Marco Montillo, Italy

Markus Raderer, Austria

Manuela Schmidinger, Austria

Evangelos Terpos, Greece

Elisabeth Walsby, UK

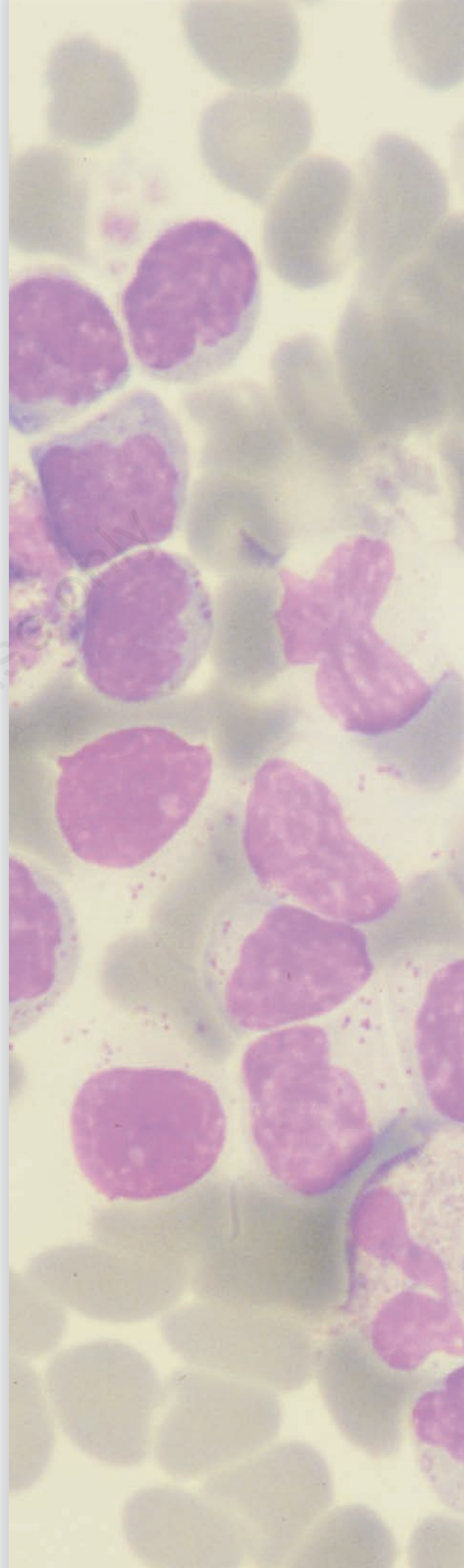
Editorial Staff

Emanuela Fusinato, Managing Editor

Cristiana Poggi, Production Editor

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support





HEMATOLOGY REPORTS

is published by PAGEPress Publications.

**The journal is completely free online at www.pagepress.org/hr
Publishing costs are offset by a publication fee charged to authors.**

**For more information
and manuscript submission:
www.pagepress.org/hr**

Copyright Information

**All works published in PAGEPress journals are subject to the terms
of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License
(CC BY-NC 4.0) unless otherwise noted.**

**Copyright is retained by the authors.
Any non-commercial reuse is permitted if
the original author and source are credited.**

Correspondence

**Our publishing offices are located
in via Giuseppe Belli 7, 27100 Pavia, Italy.
Our telephone number is +39.0382.464340
and our fax number is +39.0382.34872.
E-mail: info@pagepress.org**

**All PAGEPress journals are Open Access.
PAGEPress articles are freely available online and deposited
in a public archive immediately upon publication.**



VERONA

22|24 maggio 2016
AIEOP

Palazzo della
Gran Guardia

INDICE

MEDICI

| | |
|---------------------------|-----|
| Best abstracts..... | 1 |
| Comunicazioni orali | 5 |
| Poster..... | 11 |
| Dati per letti | 85 |
| Relazioni | 101 |

INFERMIERI

| | |
|---------------------------|-----|
| Comunicazioni orali | 115 |
| Poster..... | 119 |
| Relazioni | 125 |

| | |
|---------------------------|-----|
| Indice degli autori | 129 |
|---------------------------|-----|

Con il contributo non condizionato di



Non-commercial use only



MEDICI - Best abstracts

B01

MICOFENOLATO MOFETILE NEL TRATTAMENTO DI BAMBINI CON PORPORA TROMBOCITOPENICA IMMUNE E SINDROME DI EVANS. UNO STUDIO RETROSPETTIVO DI 8 CENTRI AIEOP

M. Miano¹, I. Olivieri¹, G. Russo², L. Rubert³, A. Barone⁴, F. Tucci⁵, P. Farruggia⁶, A. Petrone⁷, A. Mondino⁸, L. Lo Valvo², C. Mosa⁶, C. Dufour¹, F. Fioredda¹, I. Caviglia⁹, U. Ramenghi⁸

¹UOC Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; ²Unità di Ematologia-Oncologia Pediatrica, Policlinico Università di Catania; ³Ematologia-Oncologia Pediatrica, IRCCS Policlinico Fondazione San Matteo Pavia; ⁴Dipartimento di Ematologia-Oncologia Pediatrica, Ospedale Universitario di Parma; ⁵Dipartimento di Ematologia-Oncologia Pediatrica, Ospedale Meyer di Firenze; ⁶Unità di Ematologia-Oncologia Pediatrica, ARNAS Ospedale Civico di Palermo; ⁷Unità Pediatrica, Ospedale di Rovereto, APSS Trento; ⁸Ematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino; ⁹UOC Malattie Infettive, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Il MMF è un immunosoppressore che riduce la proliferazione dei linfociti T/B e che si è dimostrato utile in alcuni pazienti con PTI e con SE secondaria ad ALPS. Abbiamo valutato i dati di 56 bambini (30M) di 8 centri

AIEOP con età mediana di 6.9 anni (0.6-18) trattati per PTI primitiva (66%) o secondaria a sindrome ALPS-like (34%), associata, nel 28% dei casi, a SE. I pazienti con ALPS sono stati esclusi. I criteri di risposta sono stati: RC=piastri >100x10⁹, RP>30.000 e raddoppio del valore di base. Il MMF è stato somministrato come prima/seconda (37) o terza/quarta (17) linea (2) di trattamento. 35/54 (64%) pazienti valutabili hanno ottenuto una RC (46%) o PR (18%) rispettivamente ad una mediana di 20 (7-137) e 37 (1-192) giorni. 14/19 (73%) e 21/35 (60%) pazienti rispettivamente con segni di autoimmunità/ALPS-like e PTI primitiva hanno risposto al trattamento. I bambini con piastrinopenia monolineare e SE hanno risposto rispettivamente nell'58% e nel 81% dei casi. 6/37 pazienti sono recidivati ad una mediana di 283 giorni (189-1036) dalla risposta. È stata riportata tossicità in 4 pz (vomito, astenia, iperpigmentazione cutanea). La durata mediana del trattamento e del follow-up è stata rispettivamente 7 (1-42) e 12 (1-92) mesi. Questo studio rappresenta la più ampia casistica mai riportata di pazienti trattati con MMF per PTI e SE (anche non ALPS) e mostra che è un farmaco ben tollerato ed efficace in particolare nei pazienti con SE e/o ALPS-like. Vista la rapida risposta e la scarsa tossicità, potrebbe essere scelto come terapia di seconda linea al posto di farmaci meno tollerati e costosi. Ulteriori studi prospettici saranno utili per confermare tali dati.

B02

L'ELEVATA ESPRESSIONE DI MIR-223 RISULTA ASSOCIATA A PROGnosi SFAVOREVOLE NEL LINFOMA LINFOBLASTICO T PEDIATRICO

L. Mussolin^{1,2}, E. Pomari¹, P. Bovini², F. Lovisa¹, E. Carraro¹, E.S.G. d'Amore³, A. Garaventa⁴, S. Buffardi⁵, M. Piglionne⁶, S. Cesaro⁷, R. De Santis⁸, E. Giraldi⁹, M. Rabusin¹⁰, M. Zecca¹¹, P. Pierani¹², M. Cellini¹³, G. Basso¹, M. Pillon¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova; ²Istituto di Ricerca Pediatrica Fondazione Città della Speranza, Padova; ³Anatomia Patologica, Ospedale San Bortolo, Vicenza; ⁴Istituto Giannina Gaslini, Genova; ⁵Ospedale Santobono-Pausilipon, Napoli; ⁶Ospedale Regina Margherita, Torino; ⁷AOU Integrata, Verona; ⁸IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); ⁹Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ¹⁰Ospedale Pediatrico Burlo Garofolo, Trieste; ¹¹Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; ¹²Ospedale G.Salesi, Ancona; ¹³Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Modena, Italy

BACKGROUND: L'obiettivo primario dell'attuale studio internazionale del gruppo European Inter-Group Co-operation on Childhood Non-Hodgkin Lymphoma è l'identificazione di nuovi fattori prognostici molecolari per la stratificazione, nel prossimo protocollo internazionale, in diversi gruppi di terapia dei pazienti affetti da linfoma linfoblastico T (LBL-T). Recentemente abbiamo identificato un profilo di espressione dei microRNA (miRs) specifico per il LBL-T pediatrico, suggerendo che miR-223 svolge un ruolo importante nella patogenesi di questa neoplasia. L'obiettivo di questo studio è di indagare miR-223 oltre che marcatori già noti quali NOTCH-1, FBXW7 e LOH6q.

MATERIALI E METODI: L'espressione di miR-223 è stata valutata nel tessuto tumorale mediante qRT-PCR. Lo stato mutazionale di NOTCH-1 e FBXW7 è stato analizzato mediante sequenziamento Sanger. LOH6q è stata eseguita tramite analisi di microsatelliti.

RISULTATI: Lo studio è stato condotto su 65 biopsie tumorali di LBL-T. L'analisi di PFS ha confermato il ruolo prognostico positivo delle mutazioni attivanti di NOTCH-1 ($p=0.022$). MiR-223 è risultato maggiormente espresso fino a 400 volte rispetto al tessuto timico normale nei LBL-T analizzati. Inoltre, l'elevata espressione di miR-223 (>valore mediano) risulta significativamente associata a prognosi sfavorevole ($p=0.006$). La PFS per i pazienti NOTCH-1 wt e miR-223 elevato è risultata del 63% vs 80% per i pazienti NOTCH-1 wt e miR-223 basso; la PFS per i pazienti LOH6q+ e miR-223 elevato è risultata del 25% vs 100% per quelli LOH6q+ e miR-223 basso.

CONCLUSIONI: I nostri dati dimostrano che miR-223 potrebbe rappresentare un fattore di rischio molti più forte dello stato mutazionale di NOTCH-1, FBXW7 e LOH6q.

B03

VALORE PREDITTIVO DELLA MALATTIA RESIDUA MINIMA IN PAZIENTI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PH+ TRATTATI CON IMATINIB NELLO STUDIO ESPHALL

G. Cazzaniga, P. De Lorenzo, J. Zuna, H. Cavé, G. Ferrari, V. Leoni, V. van der Velden, U. zur Stadt, H. Madsen, M. Schrappe, V. Conter, M.G. Valsecchi, A. Biondi

Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza and members of AIEOP, BFM-G, CCLG, NOPHO, FRALLE, DCOG, CPH, COALL study groups, Italy

Il valore prognostico della malattia residua minima (MRM) in pazienti pediatrici in terapia con inibitori di tirosin-chinasi non è mai stato indagato in modo approfondito. In questo studio la MRM è stata monitorata mediante RQ-PCR del riarrangiamento dei geni IG/TR e/o del trascritto di fusione BCR/ABL1 per indagare il suo valore predittivo nei pazienti trattati con imatinib nello studio EsPhALL, nel quale i pazienti hanno ricevuto la terapia per LAL ad alto rischio e imatinib a intermittenza durante le fasi di trattamento intensivo. I pazienti con MRM già negativa (per IG/TR) a fine induzione-TP1 ($n=9$, 10%) non hanno mostrato ricadute, mentre i pazienti con alta o bassa positività MRM hanno una CIR a 5 anni elevata e simile (35,2% e 36,4%). Il raggiungimento di negatività al TP2 è associato ad un basso rischio di recidiva a 5 anni (CIR 14,3%), mentre il raggiungimento di negatività solo in TP3 o TP4 è associato a una CIR di 36,4% e 42,9%. La negatività per BCR/ABL1 a TP1 o TP2 viene raggiunta meno frequentemente rispetto a IG/TR, ma è associata ad un altrettanto basso rischio di recidiva (1/8 pazienti MRM negativi a TP1). La concordanza complessiva tra i due metodi è del 69%, con una prevalente positività per BCR/ABL1. Ci sono tuttavia rari casi costantemente negativi per IG/TR e positivi BCR/ABL1, con esito favorevole. Il ruolo della MRM nei pazienti trattati continuamente con inibitori TKI e senza trapianto sarà ulteriormente esplorato negli studi in corso.

B04

VALUTAZIONE DELLA PREVALENZA DI SOVRAPPESO, OBESITÀ E SINDROME METABOLICA NEI PAZIENTI ONCOLOGICI IN ETÀ PEDIATRICA FUORI TERAPIA - CONTRIBUTO DEGLI APPORTI NUTRIZIONALI

E. Nebuloni, A. Lezo, E. Biasin, F. Fagioli

¹Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica, Presidio OIRM S. Anna; ²Oncoematologia Pediatrica, PO Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy

I pazienti pediatrici oncologici fuori terapia (OT) presentano un'elevata prevalenza di complicanze a lungo termine, tra cui obesità e sindrome metabolica di

origine multifattoriale. Lo studio si propone di valutare la prevalenza di sovrappeso, obesità e sindrome metabolica nei pazienti OT e la correlazione con apporti dietetici, attività fisica e terapie. Sono stati analizzati parametri antropometrici, ematologici, clinici, apporti dietetici e livello di attività fisica in 171 pazienti OT entro 5 anni, durante le regolari visite di follow up (T2) e confrontati con peso e statura rilevati retrospettivamente alla diagnosi (T0) e alla sospensione della terapia (T1). L'età media dei pazienti è 11,3 anni e il 48.5% sono maschi. Il BMI z-score medio aumenta significativamente a T1 e T2 rispetto al T0. Il 27% dei pazienti a T2 presentano sovrappeso e obesità, di cui il 50% sono affetti da LLA. La prevalenza di sovrappeso/obesità è risultata nettamente più marcata nel gruppo trattato con chemioterapia. Nei pazienti valutabili (n=70) la prevalenza di sindrome metabolica è pari al 4%. Gli apporti nutrizionali medi sono risultati superiori al fabbisogno per proteine, lipidi totali e saturi, zuccheri semplici e sodio; inferiori per PUFA, fibra, potassio, e in particolare per calcio, ferro e vitamina D. Non è stata evidenziata alcuna influenza da parte di diagnosi, terapia e stato ponderale sugli apporti dietetici. L'assunzione energetica è risultata essere più adeguata per i pazienti più attivi. L'intervento nutrizionale durante il follow up consentirebbe di limitare l'incremento ponderale e di migliorare lo stato nutrizionale e gli outcomes clinici e metabolici.

B05

L'INFUSIONE DI LINFOCITI T TRASDOTTI CON IL GENE PER LA CASPASI 9 INDUCIBILE È UNA STRATEGIA SICURA ED EFFICACE PER ACCELERARE LA RICOSTITUZIONE IMMUNITARIA IN PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIE NON MALIGNI DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE DA DONATORE FAMILIARE APLOIDENTICO

B. Lucarelli¹, A. Bertaina¹, P. Merli¹, G. Li Pira¹, D. Pende², M. Falco³, D. Pagliara¹, M. Sinibaldi¹, V. Bertaina¹, L.P. Brescia¹, G.M. Milano¹, A. Finocchi⁴, S. Ceccarelli¹, L. Moretta⁵, F. Locatelli¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ²Laboratorio di Immunologia, IRCCS AUO San Martino-IST, Genova; ³Laboratorio di Immunologia, Ospedale Giannina Gaslini, Genova; ⁴Dipartimento Universitario di Pediatria Ospedaliera (DPUO), Roma; ⁵Area di Ricerca di Immunologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

INTRODUZIONE: Il trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore aploidentico (aplo-TCSE) dopo selezione negativa dei T-linfociti+(TCR +) ha consentito di ottenere una DFS del 90% in 23 pazienti pediatrici affetti da emopatie non maligne (Bertaina, Blood 2014). Per migliorare ulteriormente l'immunoricostruzione, abbiamo testato la sicurezza e fattibilità dell'infusione di T-linfociti trasdotti con il gene per la caspasi 9 inducibile (BPX-501) in pazienti affetti da patologie non maligne (NCT02065869).

MATERIALI E METODI: 24 bambini affetti da SCID, anemia di Fanconi, talassemia, sindrome di Wiskott-Aldrich, drepanocitosi, HLH, XIAP-deficienza, anemia di Diamond-Blackfan e osteopetrosi maligna sono stati sottoposti ad aplo-TCSE dopo TCR +-deplezione. Tutti i pazienti hanno ricevuto >10x10⁶ cellule CD34+/Kg e <1x10⁵ TCR +.

RISULTATI: I pazienti hanno ricevuto l'infusione di cellule BPX-501 (1x10⁶ cellule/Kg) ad una mediana di 15 giorni (range 10-29), senza effetti collaterali. Quattro pazienti hanno sviluppato GvHD cutanea (grado I-II) e uno GvHD cronica limitata; nessuno ha presentato graft failure. I pazienti affetti da immunodeficienza hanno risolto le severe infezioni virali presenti nella fase pre-trapianto. Tutti i pazienti sono vivi (follow-up mediano 220 giorni, range 60-490) e mostrano un chimerismo completo, eccetto il paziente con drepanocitosi (donor >80%). Il tempo mediano per raggiungere 0.5x10⁹ cellule CD3+/L è stato 90 giorni, inferiore a quanto documentato nei controlli storici. Le cellule BPX-501 persistono in tutti i pazienti.

CONCLUSIONI: L'infusione di cellule BPX-501 è sicura e ben tollerata. Queste cellule si espandono *in vivo* e persistono nel tempo, migliorando l'outcome dei pazienti affetti da patologie non maligne sottoposti ad aplo-TCSE.



MEDICI - Comunicazioni orali

C001

LE CELLULE MESENCHIMALI STROMALI DERIVATE DA PAZIENTI AFFETTI DA ANEMIA APLASTICA FORMANO *IN VIVO* UNA NICCHIA STAMINALE EMATOPOIETICA FUNZIONALE

I.M. Michelozzi¹, A. Pievani¹, F. Pagni², L. Antolini³, M. Verna⁴, P. Corti⁴, A. Rovelli⁴, M. Riminucci⁵, F. Dazzi⁶, A. Biondi⁴, M. Serafini¹

¹Dulbecco Telethon Institute at Centro Ricerca Tettamanti, Department of Pediatrics, University of Milano-Bicocca, Monza (MB), Italy; ²Department of Pathology, University of Milano-Bicocca, Monza (MB), Italy; ³Centro di Biostatistica per l'Epidemiologia Clinica, Department of Health Sciences, University of Milano-Bicocca, Monza (MB), Italy; ⁴Department of Pediatrics, University of Milano-Bicocca, San Gerardo Hospital/Fondazione MBBM, Monza (MB), Italy; ⁵Department of Molecular Medicine, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; ⁶Department of Haemato-Oncology, Rayne Institute, King's College London, UK

L'anemia aplastica (AA) è un'insufficienza midollare che risponde, nella maggior parte dei casi, ai trattamenti immunosoppressivi. Sebbene questo suggerisca un'eziopatogenesi immunomediata, numerosi studi *in vitro* hanno mostrato anomalie funzionali delle cellule stromali mesenchimali isolate dal midollo di pazienti

con AA (AA-MSC), che hanno portato ad ipotizzare un difetto nel microambiente midollare e nella sua funzione di supporto all'ematopoiesi. Al fine di superare le limitazioni degli approcci *in vitro*, abbiamo valutato la capacità delle AA-MSC di formare osso e ematopoiesi funzionale *in vivo*. Dopo aver isolato le MSC dal midollo di 8 pazienti pediatriche alla diagnosi e di 7 donatori sani (HD-MSC), ne abbiamo valutato la capacità clonogenica, proliferativa, differenziativa ed il profilo immunofenotipico. La caratterizzazione *in vitro* non ha mostrato differenze tra i due gruppi, eccetto una ridotta capacità clonogenica delle AA-MSC. Successivamente, abbiamo analizzato il comparto ematopoietico e stromale degli ossicoli ottenuti dopo l'impianto *in vivo* di pellet condrogenici derivati da AA-MSC e da HD-MSC. Le AA-MSC hanno generato ossicoli caratterizzati da osso corticale, una cavità midollare costituita da tessuto ematopoietico di origine murina e stroma midollare di origine umana. Questi presentavano una proporzione normale di cellule ematopoietiche mature appartenenti ai lineages mieloide, eritroide e megacariocitario e di progenitori ematopoietici clonogenici. Anche l'analisi del comparto stromale umano non ha evidenziato differenze nella distribuzione di tessuto adiposo, osteoblasti, fibrosi, reticolina e depositi di ferro. Mediante l'utilizzo di un modello *in vivo*, abbiamo dimostrato, per la prima volta, che le AA-MSC sono in grado di formare una nicchia ematopoietica completa.

C002

L'USO DELL'IDROSSIUREA IN BAMBINI CON MALATTIA DREPANOCITICA IN ITALIA: RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO MULTICENTRICO DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI EMATOLOGIA ED ONCOLOGIA PEDIATRICA E DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELLE TALASSEMIE ED EMOGLOBINOPATIE

R. Colombatti¹, G. Palazzi², N. Masera³, L.D. Notarangelo⁴, E. Bonetti⁵, P. Samperi⁶, A. Barone⁷, E. Facchini⁸, S. Perrotta⁹, M. Miano¹⁰, G.C. Del Vecchio¹¹, M.E. Guerzoni², P. Corti³, F. Menzato¹, G. Russo⁶, G.L. Forni¹², P. Rigano¹³, L. Sainati¹

¹Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, AO-Università di Padova, Padova; ²Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, AO-Università di Modena, Modena; ³Dipartimento di Pediatria, Ospedale San Gerardo, Monza (MB); ⁴Onco-Ematologia Pediatrica, Spedali Civili, Brescia; ⁵Onco-Ematologia Pediatrica, AOU Integrata Borgo Roma, Verona; ⁶Onco-Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Catania, Catania; ⁷Dipartimento di Pediatria, AO di Parma, Parma; ⁸Oncologia Pediatrica Ospedale S. Orsola Bologna; ⁹I Clinica Pediatrica D.A.I. Materno Infantile AOU - Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli; ¹⁰UOS Ematologia Clinica e Laboratorio, Istituto G.Gaslini, Genova; ¹¹Pediatria, Policlinico di Bari, Bari; ¹²Hematology - Thalassaemia and Congenital Anemia Center, Galliera Hospital, Genoa; ¹³Campus of Haematology Franco e Piera Cutino - AOR "Villa Sofia-Cervello", Palermo, Italy

INTRODUZIONE: L'Idrossiurea (HU) è indicata nei bambini con drepanocitosi (SCD). Le linee guida AIEOP per la gestione della SCD del 2012 raccomandano l'HU per specifiche complicanze. Le informazioni sul suo utilizzo derivano da studi su adulti o americani.

OBIETTIVI: Valutare la prescrizione di HU, la sua disponibilità, l'uso nei bambini <19 anni con SCD in Italia.

METODI: I dati sono stati retrospettivamente raccolti dalle cartelle cliniche e inclusi nel database Excel dedicato.

RISULTATI: Dei 504 bambini seguiti in 11 centri, a 197 (39%) è stata prescritta HU: 113 M, età media alla diagnosi 30 mesi (range 0-198 mesi). 72% africani, 18% europei, 10% Medio Oriente/Sud America. 94% sono SS/S°. L'età media di inizio HU è 90 mesi (range 11-221). Nel 70% la diagnosi di SCD avviene prima dei 3 anni, ma meno del 10% inizia l'HU prima dei 3 anni. Indicazioni per inizio HU: 29% crisi vaso-occlusive ricorrenti, 20% sindrome toracica acuta ricorrente, 16% entrambe, 24% anemia <7 g/dl, 1% retinopatia, 1% rifiuto trasfusione, 9% varie. La dose iniziale media è 16 mg/kg (range 6-30), quella raggiunta dopo 6 mesi è 21 mg/kg (range 10-32). Il 65% delle prescrizioni è avvenuto dopo il 2012. 87% usa Oncocarbide capsula 500 mg, 6% galenico, 2% Siklos compresse 100 mg,

acquistate all'estero. La risposta clinica/ematologica dopo 6 mesi è buona. Non segnalati effetti tossici gravi.

CONCLUSIONI: È la prima indagine sull'HU nei bambini con SCD in Italia. Alcune aree critiche: mancanza di formulazione pediatrica, alta età di inizio HU, dose massimale più bassa del raccomandato (Tabella 1).

Tabella 1. Parametri ematologici in bambini HbSS/HbSB° (in alto) e in bambini HbSC (in basso).

| Parametri ematologici pazienti HbSS/HbSB° | Pre HU Media | Post HU Media | Δ HU |
|---|-----------------|------------------|---------|
| Emoglobina (g/dL) | 8,27 | 9,27 | +1,00 |
| Volume corpuscolare medio | 80,89 | 92,3 | +11,04 |
| HbF% | 9,84 | 17,7 | +7,86 |
| Reticolociti (mm ³) | 378618 | 235612 | -143006 |
| Piastrine (mm ³) | 398653 | 345819 | -52834 |
| Globuli bianchi (mm ³) | 13120 | 10252 | -2868 |

| Parametri ematologici pazienti HbSC | Pre HU Media | Post HU Media | Δ HU |
|-------------------------------------|-----------------|------------------|---------|
| Emoglobina (g/dL) | 10,4 | 11,2 | +0,8 |
| Volume corpuscolare medio | 74,5 | 82,6 | +8,31 |
| HbF% | 3,33 | 4,81 | +1,51 |
| Reticolociti (mm ³) | 256783 | 135660 | -121123 |
| Piastrine (mm ³) | 306478 | 261411 | -45067 |
| Globuli bianchi (mm ³) | 8243 | 8084 | -+600 |

C003

UN RECETTORE ANTIGENICO CHIMERICO DI SECONDA GENERAZIONE DIRETTO VERSO L'ANTIGENE CD19 PER RIDIREZIONARE LE CELLULE T VERSO NEOPLASIE PRE-B

I. Boffa, D. Orlando, B. De Angelis, I. Caruana, M. Guercio, M. Sinibaldi, V.A. Polito, T. Belardinilli, V. Caposotto, B. Conti, F. Del Bufalo F. Locatelli, C. Quintarelli

Department of Pediatric Hematology and Oncology, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy

INTRODUZIONE: Le cellule T geneticamente modificate con un CAR.CD19 rappresentano un'alternativa terapeutica ai protocolli convenzionali contro le leucemie linfoblastiche acute refrattarie o recidivanti. Studi clinici con CAR di seconda generazione aventi il dominio costimolatorio CD28 o 4.1bb, mostrano un'attività clinicamente rilevante.

MATERIALI E METODI: Nel nostro studio è stata valutata l'attività di un vettore retrovirale codificante per il CAR.CD19 CD34/4.1bb. e il gene suicida della Caspasi 9 inducibile (iC9). L'efficienza di trasduzione è stata determinata mediante FACS valutando l'espressione del marker CD34 in cellule CD3+, mentre l'effetto anti-tumorale è stato determinato tramite saggi citotossici (51Cr e co-culture). L'attivazione dell'iC9 è stata valuta-

ta mediante saggio apoptotico dopo esposizione al AP1903. L'attività antitumorale delle cellule CAR+ è stata valutata *in vivo* in un modello murino sistemico di xenograft con cellule Daudi-firefly Luciferasi CD19+.

RISULTATI: Le CAR.T mostrano un livello di trasduzione pari a 80%±10%, con una cinetica d'espansione citochina-dipendente; esperimenti di co-cultura a sette giorni al rapporto Effettore:Target di 1:5 mostrano una significativa attività citotossica antigene specifica con una sopravvivenza di cellule CD19+ pari al 3,2%±0,1% rispetto alla co-cultura di controllo (84%±1%) $p=0.0007$. L'aggiunta di AP1903 induce l'apoptosi del 96% delle cellule trasdotte. Topi NSG trattati con CAR.CD19-4.1bb.T, mostrano al giorno 17 una bioluminescenza di 3,8 105±3.8 104, significativamente ridotta rispetto a topi di controllo (3,2 108±2.8 107) $p=0.005$, e un notevole miglioramento della sopravvivenza. Le cellule CAR.CD19-4.1bb.T mostrano dunque sopravvivenza, espansione e attività antitumorale *in vitro* e *in vivo* e l'incorporazione del gene iC9 aumenta la sicurezza dell'approccio terapeutico.

C004

CREB ATTIVA C/EBP PER INDURRE LA LEUCEMOGENESI

M. Pigazzi¹, C. Tregnago¹, E. Manara², M. Zampini², V. Bisio¹, C. Borga^{1,3}, S. Bresolin¹, S. Aveic², G. Germano², G. Basso¹

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Padova, Italy; ²Istituto di Ricerca Pediatrica, Città della Speranza, Padova, Italy; ³Pediatric Hematology-Oncology, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK, USA

Il fattore di trascrizione CREB è un proto-oncogene sovra-espresso nel midollo del 66% dei pazienti pediatrici affetti da leucemia acuta mieloide (LAM). Ad oggi non è ancora noto il suo meccanismo d'azione né i principali targets. Abbiamo creato un modello *in vivo* di zebrafish sovra-esprimente CREB (CREB-zebrafish) dimostrando che si instaura una perturbazione dell'ematopoiesi primitiva (24-30 ore) caratterizzata dall'aumento di espressione di pu.1, gata1 e mpo. I pesci divenuti adulti (9-14 mesi) hanno mostrato un fenotipo malato; dopo il sacrificio si è osservato un blocco differenziativo dell'ematopoiesi con caratteristiche tipiche di una leucemia monocitica nel 79% dei casi. L'analisi dell'espressione genica e la successiva integrazione con i geni aberrantemente espressi in LAM pediatriche ha identificato che tra i geni differenzialmente espressi 20 erano in comune, e ha condotto alla caratterizzazione *in vitro* di C/EBP, che risultava up-regolato. I risultati hanno confermato che l'incremento di C/EBP indotto da CREB causa l'arresto del differenziamento mieloide, viceversa il suo silenziamento lo induce. In pazienti LAM, C/EBP è risultato essere sovra-espresso specificamente in leucemie con FAB M4/M5 con una più alta incidenza di ricaduta (57,1% rispetto a 23,7% in pazienti con bassa espressione di C/EBP), candidandolo

a marker monocitario di cattiva prognosi. Infine, questo studio ha identificato il nuovo asse CREB-C/EBP che, se aberrantemente iperattivato, causa leucemogenesi in zebrafish. Inoltre, C/EBP è stato valutato per la prima volta come possibile marcatore di un nuovo sottogruppo di LAM pediatriche M4/M5 a prognosi infausta, che potrebbero beneficiare di nuove strategie terapeutiche mirate.

C005

REPORT PRELIMINARE SULL'INCIDENZA E SULLE CARATTERISTICHE DELLE REAZIONI ALLERGICHE OSSERVATE NEL CORSO DEL TRATTAMENTO CON PEG-ASPARAGINASI NEI PAZIENTI AIEOP A RISCHIO STANDARD, INTERMEDIO ED ALTO TRATTATI NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2009 E CONFRONTO CON QUELLE OSSERVATE NEI PAZIENTI BFM TRATTATI CON ASP DA E. COLI NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2000

A. Quagliarella¹, A. Colombini¹, D. Silvestri², S. Casagrande¹, E. Barisone³, F. Locatelli⁴, L. Lo Nigro⁵, R. Parasole⁶, M.C. Putti⁷, N. Santoro⁸, M. Zecca⁹, M.G. Valsecchi², A. Biondi¹, V. Conter¹, C. Rizzari¹

¹Ematologia Pediatrica presso la Clinica Pediatrica dell'Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB); ²Centro Operativo e di Ricerca Statistica presso Ospedale S. Gerardo, Fondazione MBBM, Monza (MB); ³Oncoematologia pediatrica presso Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; ⁴Onco-Ematologia Pediatrica presso Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁵Ematologia ed Oncologia Pediatrica presso Policlinico, Università di Catania; ⁶Emato-Oncologia pediatrica presso AO Santobono-Pausillipon, Napoli; ⁷Oncoematologia Pediatrica presso AO Università di Padova; ⁸Oncoematologia Pediatrica presso Policlinico di Bari; ⁹Oncoematologia Pediatrica presso Ospedale Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

Sono state confrontate le reazioni allergiche osservate nei 1624 pazienti AIEOP trattati dal 10/2010 al 10/2015 con la PEG-ASP nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2009 (escluse quelle osservate negli studi randomizzati della fase IB per l'HR e del protocollo II/mantenimento per il MR) con quelle osservate nei 1241 pazienti BFM trattati con l'ASP da *E. Coli* nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2000. La PEG-ASP viene somministrata (2500 UI/mq e.v./dose) nel protocollo IA (2 dosi), nel protocollo II del MR e nei tre blocchi-3 protocolli III dell'HR (1 dose ciascuna). Hanno presentato reazione allergica 59/1203 pazienti SR+MR (5%) e 66/421 pazienti HR (15,7%), con incidenza cumulativa rispettivamente di 5,1% (0.6) e 16,2% (1.8) ($p < 0,001$). Di queste 125 reazioni, 18 erano di grado 1, 73 di grado 2, 28 di grado 3 e 6 di grado 4. L'ASP da *E. Coli* veniva somministrata nelle stesse fasi sopra descritte (5.000UI/mq/dose/e.v. ogni 3 gg x 8 nella fase IA; 10.000 UI/mq/dose/e.v. ogni 3/4gg x 4 nei protocolli

II/III; 25.000UI/mq/dose/e.v. x2 in ciascun blocco) ma i pazienti SR/MR potevano ricevere un protocollo III o un protocollo II mentre quelli HR 3 blocchi+2 Protocolli III oppure 6 blocchi+1 protocollo II. Incidenza cumulativa delle reazioni allergiche nei pazienti SR+MR: 359/942 (38,1%); nei pazienti HR: 112/199 (68%) (Schrappe M., comunicazione personale). L'introduzione della PEG-ASP nel protocollo 2009 ha permesso di ridurre significativamente in tutte le fasce di rischio l'incidenza delle reazioni allergiche rispetto a quanto osservato nel protocollo 2000 con l'uso dell'Asparaginasi nativa da *E. Coli*.

C006

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI UN PROGETTO DEDICATO AGLI ADOLESCENTI CON TUMORE: IL PROGETTO GIOVANI DELLA PEDIATRIA ONCOLOGICA DELL'ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI DI MILANO

L. Veneroni, M. Silva, C. Magni, C.A. Clerici, S. Chiaravalli, C. Meazza, M. Casanova, R. Luksch, M. Terenziani, F. Spreafico, S. Catania, E. Schiavello, V. Biassoni, M. Podda, L. Bergamaschi, N. Puma, A. Indini, M. D'Angio, B. Giacon, M. Chisari, M. Murelli, T. Proserpio, M. Massimino, A. Ferrari

Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy

Lo sviluppo di progetti dedicati agli adolescenti e la loro sostenibilità passa attraverso la possibilità di poterne dimostrata l'efficacia. Per valutare l'impatto del Progetto Giovani dell'INT (lanciato nel 2011) sono stati considerati diversi parametri: 1. numero pazienti adolescenti - nel 2015, sono stati curati presso la Pediatria INT 205 nuovi pazienti: 81 \geq 15 anni (39%). La media di pazienti \geq 15 anni è passata da 65/anno nel periodo 2006-2010 a 81,2/anno nel 2011-2015 (dopo l'apertura del Progetto); 2. arruolamenti in protocolli clinici - il 100% dei pazienti adolescenti è stato arruolato in protocolli nazionali (58%) o internazionali (42%); 3. preservazione della fertilità (nei pazienti per i quali tale misura era utile/necessaria in base al trattamento) - 14/19 maschi e 4/8 femmine; 4. pazienti presi in carico dall'equipe psicosociale - 71% colloqui con lo psicologo, 25% supporto psicofarmacologico, 33% supporto spirituale; 5. partecipazione alle attività di supporto (progetto sport, progetto scrittura, progetto fotografia, football therapy) - 77% dei pazienti del 2015 (in totale 90 pazienti); 6. grado di soddisfazione dei pazienti (attraverso questionario) - in corso; 7. numero di pubblicazioni inerenti il Progetto - 42 dal 2010 (18 pubblicate nel 2015 o in press); 8. impatto mediatico- 118 articoli su mass-media dal 2012 (51 nel 2015), 60 congressi/eventi (12 nel 2015). Nell'impossibilità di dimostrare nel breve-medio termine un impatto diretto sulla sopravvivenza, è fondamentale trovare metriche diverse per dimostrare l'efficacia di un progetto dedicato agli adolescenti. Uno sviluppo sostenibile deve passare anche attraverso un riconoscimento regionale/nazionale: SIAMO si propone come possibile contenitore dei diversi progetti locali dedicati.

C007

QUANDO MUORE UN ADOLESCENTE: GESTIONE MULTIDISCIPLINARE IN UNA PEDIATRIA GENERALE

F. Marino¹, S. Rossin², V. Rametta¹, S. Innaurato¹, M. Berardi¹, F. Rimondi¹, E. Michelin¹, C. Santagati¹, G. Passarella¹, F. Rigon¹, C. Lorenzetto¹, T. Bellesia¹, S. Buratin¹, F. Benini³, S. Rugolotto¹

¹UOC Pediatria Ospedale S. Maria della Misericordia Rovigo; ²UOC Clinica Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova; ³UOC Clinica Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Servizio di Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche, Padova, Italy

Per WHO le cure palliative pediatriche (CPP) sono: presa in carico di corpo, mente, spirito e supporto alla famiglia. Presentiamo la gestione multidisciplinare di un adolescente deceduto in una pediatria di un Ospedale che lavora in rete con il Centro regionale di Terapia del Dolore (TD) e CPP. 17 anni, maschio, AREB recidivata dopo 2 aploHSTC e immunoterapia. Preso in carico dal Centro regionale di ematologia pediatrica e alla diagnosi di inguaribilità, anche dal Centro regionale di CPP. In fase terminale, la famiglia rifiuta l'inguaribilità e si rivolge a un Centro di Oncoematologia dell'adulto. Inizia chemioterapia con oncocarbide. Per cefalea ingravescente accede al nostro PS e viene ricoverato in Pediatria. Condivisa la situazione con i referenti della Rete, inizia terapia con: morfina, desametasone, vp16, trasfusioni, antibiotici. Nonostante l'inarrestabile peggioramento clinico, la famiglia si oppone alla gestione dei sintomi destruenti (dolore, dispnea, insonnia, paura) e chiede il ricovero in terapia intensiva. L'equipe Sanitaria comunica ai genitori la decisione clinica ed etica di non intraprendere trattamenti invasivi di supporto vitale. Iniziativa la sedo-analgesia terminale per il controllo di dispnea, dolore e angoscia (midazolam e morfina modulate in base alla sintomatologia), la situazione clinica migliora. Il ragazzo, tranquillo e privo di sintomi, riesce a relazionarsi con i genitori con accettazione della scelta di cura, anche da parte dei familiari che fino al decesso, accompagnano serenamente il figlio. Vengono discussi la carenza di formazione su queste problematiche ad alto impatto assistenziale, emotivo ed organizzativo e la necessità di lavorare in rete con personale esperto.

C008

NUOVO MODELLO 3D DI NEUROBLASTOMA PER LO STUDIO DEL MICROAMBIENTE TUMORALE E COME PIATTAFORMA PER STUDI PRECLINICI DI IMMUNOTERAPIA

T. Belardinilli, I. Caruana, F. Del Bufalo, B. De Angelis, D. Orlando, I. Boffa, M. Guercio, M. Sinibaldi, V.A. Polito, B. Conti, V. Caposotto, A. Castellano, F. Locatelli, C. Quintarelli

Dipartimento di Onco-Ematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

Le classiche colture 2D non riproducono la complessità della struttura tumorale osservata *in vivo*. La crescita in strutture 3D consente di riprodurre più fedelmente tali fenomeni migliorando la rilevanza degli studi ex-vivo e riducendo l'utilizzo dei modelli animali. Abbiamo sviluppato colture 3D di neuroblastoma tramite un hydrogel di PEG-fibrina che permette la formazione di strutture organizzate molto simili a quelle osservate *in vivo*. L'espressione della FireFly-Luciferasi (FF-L) e della GFP nelle cellule di neuroblastoma permette di monitorare la loro crescita in coltura, mediante microscopia, immunostochimica, immunofluorescenza e bioluminescenza (BL). Dalla lettura in BL, interpolando i dati ottenuti con una curva standard da noi elaborata, abbiamo potuto dimostrare che la proliferazione cellulare delle colture 3D risulta inferiore a quella osservata nelle colture 2D (incremento di $2,5 \pm 0.1$ vs 7 ± 0.51 volte, rispettivamente, al giorno +3 dal piastramento delle cellule). Abbiamo osservato che l'aggiunta di una componente stromale nella coltura induce un incremento della complessità strutturale e del rate proliferativo di circa 30 volte. Abbiamo inoltre testato questo modello 3D per lo studio dell'efficacia anti-tumorale di cellule T geneticamente modificate con un recettore chimerico antigene specifico per il target GD2 (CAR-GD2), mostrando un controllo tumorale al giorno +7 della cocultura tra cellule CAR-GD2 T e cellule di neuroblastoma FF-L+ rispetto alla coltura di controllo (BL, 32873 vs 169934 cpm, rispettivamente). Questi dati preliminari suggeriscono che abbiamo elaborato un modello 3D che riproduca le caratteristiche biologiche del tumore *in vivo* rispetto alle colture standard in 2D, e che possa essere considerato come piattaforma di studi preclinici.

C009

BIOMARCATORI NELLE BIOPSIE LIQUIDE DI PAZIENTI CON NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO: MODULAZIONE DEI MIRNA ESOSOMALI IN SEGUITO ALLA TERAPIA DI INDUZIONE

M. Morini¹, D. Cangelosi¹, D. Segalerba¹, R. Luksch², A. Garaventa³, A.R. Gigliotti⁴, A. Castellano⁵, D. Fruci⁵, A. Cañete⁶, S.A. Burchill⁷, E. Viscardi⁸, F. Melchionda⁹, G. Zanazzo¹⁰, A.R. Sementa¹¹, M.V. Corrias¹², B. Carlini¹², G. Schleiermacher¹³, V. Pistoia¹², M. Conte³ L. Varesio¹

¹Laboratorio di Biologia Molecolare, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy; ²SC Pediatria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy; ³Dipartimento di Oncologia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy; ⁴Epidemiologia, Biostatistica e comitati, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy; ⁵Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italy; ⁶Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale La Fe, Valencia, Spain; ⁷Istituto Tumori e Patologia di Leeds, Leeds, UK; ⁸Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale universitario di Padova, Padova, Italy; ⁹UO Oncologia Ematologia Pediatrica Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna, Italy; ¹⁰Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica,

Università degli Studi di Trieste Ospedale Infantile Burlo Garofolo, Trieste, Italy; ¹¹Unità operativa di Anatomia Patologica, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy; ¹²Laboratorio di Oncologia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy; ¹³Ricerca Traslationale in Oncologia Pediatrica, Istituto Curie, Parigi, France

INTRODUZIONE: è essenziale individuare biomarcatori della risposta alla chemioterapia di induzione, dal cui esito dipende il successivo trattamento dei pazienti con neuroblastoma ad alto rischio (AR-NB). Le biopsie liquide contengono gli esosomi, microvescicole che riflettono le caratteristiche della cellula tumorale di origine. Abbiamo studiato il potenziale dei microRNA esosomali (exo-miRNA) come marcatori della risposta alla terapia d'induzione.

METODI: Gli esosomi sono stati isolati prima e dopo la chemioterapia di induzione dal plasma di 50 pazienti arruolati nel Protocollo Europeo NB-AR-01 SIOPEN. L'espressione degli exo-miRNA è stata valutata tramite RTqPCR ed opportuni test statistici (Figura 1).

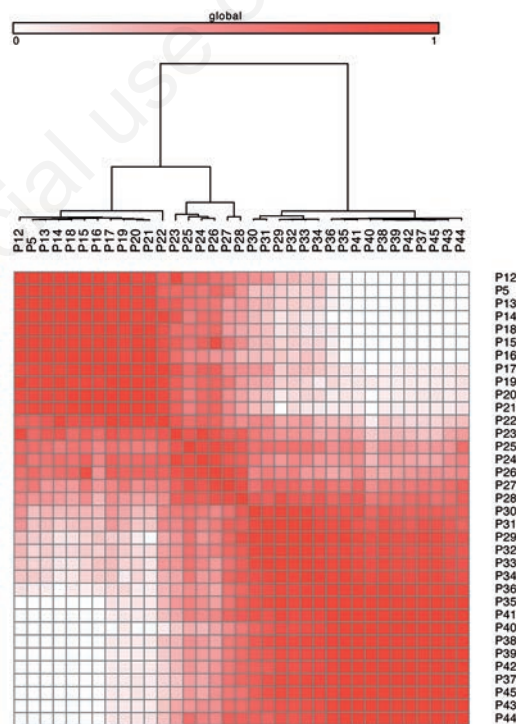


Figura 1.

RISULTATI: L'espressione di 24 exo-miRNA viene modulata dalla chemioterapia, suggerendo il loro potenziale ruolo come marcatori della risposta all'induzione. L'analisi dei processi biochimici ha rivelato che il 42% dei miRNA differenzialmente espressi controlla la sensibilità/resistenza ai farmaci impiegati nella chemioterapia d'induzione. Su tale base si possono definire classi di pazienti totalmente/parzialmente resistenti ai chemioterapici. Inoltre, l'espressione differenziale dei miRNA in risposta all'induzione individua almeno due categorie di pazienti che differiscono significativamente per profilo

di espressione e potrebbero rappresentare fenotipi tumorali distinti. È in corso la valutazione dell'espressione degli exo-miRNA nella fase intermedia dell'induzione, in modo da individuare biomarcatori più precoci della risposta alla chemioterapia che possano essere utilizzati per guidare la scelta della successiva terapia.

CONCLUSIONI: I risultati preliminari ottenuti suggeriscono l'importanza delle biopsie liquide nella caratterizzazione del neuroblastoma e mostrano una prima evidenza del potenziale utilizzo degli exo-miRNA come biomarcatori di sensibilità/resistenza ai farmaci utilizzati per i pazienti con AR-NB.

C010

RISULTATI FINALI DEL TRIAL RANDOMIZZATO DEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2000 CHE HA COMPARATO IL PROTOCOLLO III RIPETUTO DUE VOLTE RISPETTO AL PROTOCOLLO II PER IL TRATTAMENTO DI REINDUZIONE IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA A RISCHIO INTERMEDIO

F. Locatelli, V. Conter, M.G. Valsecchi, A. Möricke, G. Basso, R. Parasole, E. Barisone, L. Lonigro, N. Santoro, G. Mann, M. Schrappe

Per conto del Gruppo di lavoro AIEOP-BFM Leucemie Linfoblastiche Acute

OBIETTIVI DELLO STUDIO: Valutare attraverso uno studio clinico controllato se un Protocollo III modi-

ficato ripetuto due volte potesse essere più efficace come terapia di reinduzione del solo Protocollo II nei pazienti con LLA a rischio-intermedio (IR).

METODI: I pazienti IR (soggetti senza caratteristiche tipiche dell'alto rischio, con MRD positiva al giorno +33 e/o +78 e con valori di MRD al +78 $<5 \times 10^{-4}$), sono stati randomizzati a ricevere un Protocollo II (braccio di controllo) o un doppio Protocollo III (braccio sperimentale). I pazienti allocati al braccio sperimentale ricevevano rispetto al gruppo di controllo desametasone somministrato per 2 settimane invece che per 3, 2 dosi di vincristina e daunomicina invece che 4 e ciclofosfamide a 0.5 gr/m² invece che 1 gr/m². L'outcome primario era la disease-free survival (DFS) e la numerosità campionaria era stata calcolata per dimostrare un 6% di differenza assoluta nella DFS a 4 anni, mediante analisi intention-to-treat.

RISULTATI: Dei 2665 bambini con caratteristiche IR, 69(2.6%) sono ricaduti/deceduti prima della randomizzazione. Dei rimanenti 2596 pazienti, 2041(78.6%) sono stati randomizzati: 1018 a ricevere il Protocollo II e 1023 a un doppio Protocollo III. Con un follow-up mediano di 8.5 anni, la sopravvivenza a 10 anni per il gruppo di controllo verso lo sperimentale è stata del 90.1%(1.1) e del 92.6(0.9) rispettivamente (p=0.10). La DFS per i due gruppi è stata del 81.3%(SE1.3) versus 79.8%(1.3) rispettivamente (p=0.37).

CONCLUSIONI: I pazienti a IR trattati con un Protocollo II o con un doppio Protocollo III hanno comparabile probabilità di sopravvivenza e di DFS.



MEDICI - Poster

P001

POLIMORFISMO rs2413739 DI PACSIN2 E TIOPURINE: STUDI FARMACOLOGICI DI VALIDAZIONE NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM LLA 2009

M. Rabusin¹, R. Franca¹, D. Favretto¹, N. Giurici¹, A. Colombini², E. Brivio², E. Barisone³, I. Bini³, A. Mandese³, L. Vinti⁴, G. Stocco⁵; G. Decorti⁵

¹IRCCS Ospedale Pediatrico Burlo Garofolo, UO Oncoematologia Pediatrica, Trieste; ²Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Gerardo, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza (MB); ³Divisione di Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti Cellule Staminali, Ospedale Pediatrico Regina Margherita (OIRM), Torino; ⁴Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁵Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Trieste, Italy

La tiopurina-S-metiltransferasi (TPMT) è un enzima coinvolto nella biotrasformazione della mercaptopurina (MP); la sua attività è influenzata da fattori genetici noti quali gli SNP non sinonimi rs1800460 e rs1142345 nel gene TPMT. Questo studio multicentrico è volto a investigare nell'ambito del protocollo AIEOP-BFM 2009 per la cura della leucemia linfoblastica acuta (LLA), il ruolo dello SNP intronico rs2413739 di PACSIN2

(T>C) sulla farmacocinetica della MP (attività di TPMT e quantificazione dei metaboliti tioguaninici (TGN) e metilati (MMPN) in HPLC), sulla farmacodinamica delle tiopurine (sensibilità dei blasti *in vitro* mediante saggio MTT) e sull'esito clinico. A marzo 2016, sono stati arruolati 223 pazienti pediatrici (54,7% maschi; età mediana: 4,9 anni), genotipizzati mediante sonde TaqMan® per gli SNPs d'interesse (rs1142345: n=163, 1800460: n=181, 5% eterozigoti, nessun mutato; rs2413739: n=175, 41,7% eterozigoti, 24,6% omozigoti TT). L'attività di TPMT è stata valutata in 63 pazienti in mantenimento (mediana (range interquartile): 423 (357-497) mol 6Metil-MP/g(Hb)/h), riscontrando valori significativamente ridotti nei soggetti TT di PACSIN2 rs2413739 rispetto ai CC (p=0,0332). Non sono state osservate differenze dovute al genotipo nei livelli plasmatici di TGN/MMPN (103 pazienti in consolidamento, TGN: 264,8 (196,0-430,5) pmol/8x10⁸ eritrociti; MMPN: 1353 (597-2540) pmol/8x10⁸ eritrociti; 47 pazienti in mantenimento, TGN: 449,6 (286,7-674,1) pmol/8x10⁸eritrociti; MMPN: 5878 (2354-11154) pmol/8x10⁸eritrociti). I blasti dei pazienti portatori dell'allele T sembrano essere più sensibili alla tioguanina *in vitro* (p=0,06; 32 pazienti analizzati; MP: IC50: 1,32x10⁻³M (3,9x10⁻⁴-5,9x10⁻³M), Imax: 61,1% (47,5-70,2%); tioguanina: IC50: 3x10⁻⁵M (1,75x10⁻⁵-6,49x10⁻⁵M), Imax: 91,1% (79,5-95,0%)). La raccolta dei dati clinici è in ancora in aggiornamento.

P002

LUSPATERCEPT NELLA β TALASSEMIA: RISULTATI DI UNO STUDIO DI FASE 2

I. Tartaglione¹, A. Piga², S. Roggero², S. Perrotta¹, M.R. Gamberini³, E. Voskaridou⁴, V. Komninaka⁴, A. Melpignano⁵, A. Filosa⁶, A. Pietrangelo⁷, V. Caruso⁸, X. Zhang⁹, A. Bellevue⁹, D. Wilson⁹, A. Laadem¹⁰, M.L. Sherman⁹, K.M. Attie⁹

¹Pediatria, Seconda Università di Napoli, Napoli, Italy; ²Università di Torino, Torino, Italy; ³Università di Ferrara, Ferrara, Italy; ⁴Laiko General Hospital, Atene, Grecia; ⁵Ospedale A. Perrino, Brindisi, Brindisi, Italy; ⁶AORN "A. Cardarelli", Napoli, Italy; ⁷Università di Modena, Modena, Italy; ⁸Ospedale Garibaldi, Catania, Italy; ⁹Acceleron Pharma, Cambridge, MA, USA; ¹⁰Celgene Corporation, Summit, NJ, USA

Luspatercept è una proteina di fusione (Fc IgG umana+porzione extracellulare del recettore dell'Activina IIB) in fase di studio per il trattamento delle anemie con eritropoiesi inefficace. Presentiamo i dati preliminari di uno studio multicentrico di fase 2, in aperto, dose-finding per valutare l'effetto del Luspatercept in pazienti con β -talassemia, trasfusione dipendente (TD) e non (NTD). Sono stati arruolati pazienti di età ≥ 18 anni, sia TD che NTD con Hb basale <10 g/dl. Luspatercept è stato somministrato SC ogni 3 settimane per 5 dosi, con dosaggi crescenti da 0.2 a 1.25 mg/kg (dosaggio fisso in ogni coorte); nella coorte di espansione altri 30 pz sono stati arruolati e trattati con dosaggi da 0.8 a 1.25 mg/kg. I pazienti che hanno completato lo studio core sono stati poi arruolati nella fase di estensione. I risultati sono disponibili su 59 pz: età media 37 anni (range 20-61), 70% splenectomizzati. In tali pazienti è stato osservato: - riduzione media del 56% del carico trasfusionale in tutti i pz TD; - aumento costante dell' Hb, più consistente nei pz NTD trattati con 0.8-1.25mg/kg; - riduzione della LIC sia nei pz TD che NTD; - cicatrizzazione dopo 1-2 dosi nei 3 pz con ulcere al basale; - miglioramento della qualità di vita correlato all'aumento di Hb. Il farmaco è stato ben tollerato. Dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine saranno ottenuti dallo studio di estensione. Al momento Luspatercept rappresenta una promettente alternativa terapeutica nei pazienti talassemici. La fase 3 è ongoing.

P003

LA SINDROME AUTOIMMUNE LINFOPROLIFERATIVA E I DISORDINI ALPS-CORRELATI. DIFFERENZE CLINICHE, BIOLOGICHE E DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

F. Fioredda¹, E. Palmisani¹, C. Micalizzi¹, M. Calvillo¹, F. Pierri,¹ F. Tucci,¹ I. Olivieri,¹ M. Mazzoni,¹ P. Terranova,¹ I. Caviglia², C. Dufour,¹ M. Miano¹

¹UOC Ematologia; ²Unità Malattie Infettive, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

BACKGROUND: ALPS è un disordine del sistema immunitario causato da un difetto dell'apoptosi Fas

mediata, caratterizzato da linfoproliferazione e autoimmunità. Esistono delle condizioni autoimmuni/immunologiche con un fenotipo ALPS, che non soddisfano completamente i criteri diagnostici.

SCOPO: Descrivere le caratteristiche cliniche e biologiche e la risposta al trattamento in pazienti ALPS e ARS.

METODI: Sono stati considerati eleggibili allo studio pazienti con ALPS e ARS trattati presso il nostro Centro. ALPS è stata definita in base ai criteri diagnostici stabiliti da un gruppo di esperti nel 2009. ARS è stata arbitrariamente definita dalla presenza di a) citopenia+almeno uno dei "criteri richiesti" o "criteri supplementari primari" o b) due "criteri richiesti" + "un criterio secondario accessorio". Sono stati raccolti i dati clinici, biochimici e la risposta all'immunosoppressione.

RISULTATI: 14/89 non hanno necessitato di terapia; 14/75 hanno risposto ad una terapia di prima linea (steroidi e/o immunoglobuline); 61/75 hanno richiesto terapia di seconda/terza linea, di questi, 41 hanno ricevuto MicofenolatoMofetile (MMF) con una risposta parziale/completa del 70% (78% ALPS e 61% ARS, p=ns). 28/61 hanno ricevuto Sirolimus, 15/28 non avevano risposto al MMF e hanno recuperato la risposta con il Sirolimus: c'è stata una risposta parziale/completa nel 85% (92% in ALPS e 77% in ARS p=ns) Tabella 1.

CONCLUSIONI: ALPS e ARS costituiscono due gruppi che si sovrappongono per diversi aspetti, ma caratterizzati da peculiarità cliniche, di laboratorio e di risposta alla terapia che li contraddistinguono. La definizione dei profili genetici di questi pazienti potrebbe consentire trattamenti personalizzati sui diversi meccanismi patogenetici (Tabella 1).

Tabella 1. Risultati.

| | ALPS | ALPS LIKE | p |
|---|------------------|------------------|-------|
| Splenomegalia | 84% | 34% | <0.01 |
| Linfoadenopatia | 49% | 19% | <0.01 |
| Doppi negativi % mediana | 2.6 % (0.6-14.8) | 2.2 % (0.6-19.5) | <0.01 |
| Piastrinopenia isolata | 27% | 56% | 0.01 |
| Neutropenia totale | 54% | 28% | 0.03 |
| Anemia emolitica autoimmune totale | 46% | 19% | <0.01 |
| Piastrinopenia + neutropenia+ anemia emolitica autoimmune | 23% | 2% | <0.01 |
| Vitamina B12 | 921 (345-10233) | 623 (257-1920) | 0.02 |
| Sintomi autoimmuni | 54% | 41% | <0.01 |

P004

DIMINUIZIONE QUANTITATIVA DEL GENE VON HIPPLE LINDAU: IMPLICAZIONI EMATOLOGICHE E METABOLICHE

D. Roberti, I. Tartaglione, S. Scianguetta, M. Caiazza, R. Manca, A. Maietta, G. Rispoli, F. Rossi, S. Perrotta
Dipartimento della Donna, del Bambino e della Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli, Napoli, Italy

Le eritrocitosi sono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da un incremento della massa eritrocitaria, spesso a genesi ignota. Esse possono essere distinte in familiari o acquisite. Tra le forme di eritrocitosi familiari, grande importanza rivestono le eritrocitosi da alterazioni del sistema sensore dell'Ossigeno. La prima forma descritta di tale gruppo di eritrocitosi è quella dovuta ad alterazioni qualitative del gene Von Hippel Lindau (VHL), onco-soppressore alla base anche della Sindrome di VHL. Abbiamo identificato due pazienti campani affetti da un'eritrocitosi dovuta ad un deficit quantitativo della proteina VHL. Tali pazienti, PM e CG, hanno, in omozigosi o associata ad una mutazione puntiforme, una nuova sostituzione sinonima che determina la genesi di un nuovo sito di splicing nel gene VHL, provocando uno skipping di 121 bp, uno shift del quadro di lettura e la formazione di un codone di stop prematuro in gran parte del trascritto di tale gene. I due pazienti, ed in particolare il soggetto omozigote, presentano un'eritrocitosi severa con associato un quadro clinico polimorfo caratterizzato da alterazioni metaboliche quali marcata ipoglicemia, bassa statura da carenza di IGF1, anomalia dei processi coagulativi, bradicardia, alterazioni dell'emodinamica polmonare e lieve ritardo psicomotorio. Tali soggetti sono i primi casi in cui l'eritrocitosi è causata da un deficit quantitativo di VHL e configurano una nuova forma clinica a cavallo tra l'Eritrocitosi familiare di tipo 2 e la Sindrome di VHL. Al momento nessuno dei due pazienti presenta neoplasie associate alla Sindrome di VHL.

P005

STUDIO RETROSPETTIVO SULL'EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA IN AMBITO PEDIATRICO-ADOLESCENZIALE

A. Mercuri¹, L. Lombardi², F. Timeus³, M.E. Cantarini⁴, P. Corti⁵, P. Farruggia⁶, D. Onofrillo⁷, M.C. Putti⁸, G. Tridello¹, S. Cesaro¹

¹UOC Oncoematologia Pediatrica, AOUI, Verona; ²UOC Ematologia, Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia-Policlinico Umberto I Università "La Sapienza", Roma; ³SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Presidio Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; ⁴Clinica Pediatrica, Oncologia ed Ematologia "Lalla Seragnoli", Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna; ⁵Ematologia Pediatrica, Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Monza (MB); ⁶UOC Oncoematologia Pediatrica; ARNAS Civico di Cristina e Benfratelli, Palermo; ⁷UOS di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Ematologia, Medicina Trasfusionale e Biotecnologie, Ospedale Spirito Santo, Pescara; ⁸Oncoematologia Pediatrica, AO di Padova, Italy

INTRODUZIONE: L'Emoglobinuria parossistica notturna (EPN) è un disordine ematologico acquisito derivante dall'espansione non maligna di una o più cellule staminali emopoietiche che hanno subito una mutazione a carico del gene PIG-A. Queste cellule e la loro progenie esprimono difetti di proteine ancorate alla

membrana mediante il glicosilfosfatidilinositolo. L'EPN può essere primitiva o secondaria ad altri disordini midollari (es. AA, MDS).

METODI: Studio retrospettivo osservazione dei pazienti italiani in età pediatrica con clone EPN (valutato sui granulociti); sono stati arruolati da 8 centri AIEOP 12 pazienti (5EPN primitiva/7EPN/AA), le cui caratteristiche sono mostrate in Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche di pazienti con EPN primitiva e secondaria.

| | Totale (N=12) | EPN Primitiva (N=5) | EPN/AA (N=7) |
|--|---------------|---------------------|--------------|
| Caratteristiche epidemiologiche | | | |
| Età mediana alla diagnosi (range) | 16,5 (13-29) | 16 (14-21) | 17 (13-29) |
| Sesso Femminile, n (%) | 9 (75) | 3 (60) | 6 (85,7) |
| Parametri ematologici, mediana | | | |
| Hb, g/dl | 8 | 7,7 | 8,3 |
| ANC, x10 ⁹ /L* | 1,7 | 1,54 | 1,7 |
| PLT, x10 ⁹ /L | 105 | 136 | 83 |
| Dimensione clone granulocitario, mediana % | 54,7 | 71 | 35,8 |
| LDH x ULN** | 2,3 | 3,5 | 1,2 |
| Sintomi correlati all'EPN | | | |
| Dolore addominale*, n | 6/11 | 2 | 4 |
| Emoglobinuria***, n | 5/9 | 2 | 3 |
| Stanchezza*, n | 9/11 | 4 | 5 |
| Terapia anticoagulante*, n | 4/11 | 2 | 2 |
| Terapia immunosoppressiva, n | 10/12 | 3 | 7 |
| RBC trasfusioni*, n | 7/11 | 2 | 5 |
| CSE, n | 3/12 | 2 | 1 |
| Eculizumab, n | 4/12 | 3 | 1 |

*Dato valutato su 11 pazienti, 1 paziente con EPN primitiva non riportava il dato richiesto; **Dato valutato su 9 pazienti, 2 pazienti con EPN secondaria e 1 con EPN primitiva non riportavano il dato richiesto; ***Dato valutato su 9 pazienti, 2 pazienti con EPN primitiva e 1 con EPN secondaria non riportavano il dato richiesto.

Hb: Emoglobina; ANC: Conta assoluta dei neutrofilici; PLT: piastrine; LDH: Lattato deidrogenasi; ULN: limite superiore normale; RBC: Globuli rossi; CSE: Cellule staminali emopoietiche.

RISULTATI: Tra pazienti con EPN primitiva e EPN/AA non si osservano differenze nell'età mediana alla diagnosi; nella EPN primitiva sembrerebbe riscontrarsi una minore frequenza del sesso femminile, un più alto valore mediano di piastrine, di LDH e di dimensioni del clone. Una maggior percentuale di pazienti con EPN primitiva, ha ricevuto terapia con eculizumab e trapianto di cellule staminali emopoietiche, mentre una percentuale minore è stata trattata con trasfusioni e terapia immunosoppressiva.

CONCLUSIONI: I dati riportati rappresentano la prima casistica italiana di EPN in età pediatrica. Il numero limitato di pazienti, legato alla rarità della patologia in pediatria, non permette di valutare se le differenze percentuali riscontrate nei due sottogruppi siano statistica-

mente significative, per quanto sia ragionevole, -in accordo ai nostri dati-, aspettarsi nella EPN "pura" soprattutto elementi "emolitici" (p.e. LDH) e nella EPN/AA soprattutto elementi "aplastici" (p.e. PLT) con ovvie ripercussioni sulla terapia (preferenzialmente eculizumab in EPN pura e immunosoppressione in EPN/AA).

P006

ANEMIA DI BLACKFAN DIAMOND: REGISTRO ITALIANO AIEOP

P. Quarello¹, E. Garelli², A. Carando², M. Luciani³, M. Zecca³, P. Corti³, J. Svahn³, S. Cesaro³, A. Barone³, M. Nardi³, P. Farruggia³, L. Lo Valvo³, G. Menna³, F. Tucci³, G. Amendola³, S. Matarese³, G.C. Del Vecchio³, E. Mastrodicasa³, M.E. Cantarini³, M.C. Putti³, U. Ramenghi²

¹SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ²Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatrica, Università di Torino, Torino, ³Centri AIEOP di: Roma, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma; Oncoematologia Pediatrica IRCCS S. Matteo, Pavia; Ematologia Pediatrica Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Monza (MB); Oncoematologia Pediatrica, IRCCS, Ospedale Gaslini, Genova; AOUIV, Verona; Oncoematologia Pediatrica, Parma; Oncoematologia Pediatrica, Pisa; Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico di Cristina e Benfratelli, Palermo; Oncoematologia Pediatrica, Università di Catania, Catania; Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pausillipon, Napoli; Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Meyer, Firenze; UO Pediatria, Ospedale Umberto I, Nocera Inferiore (SA); Oncoematologia Pediatrica, II Università Napoli, Napoli; Ematologia Pediatrica, Ospedale Policlinico, Bari; Unità di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Santa Maria della Misericordia, Perugia; Ematologia Pediatrica, Lalla Seragnoli, Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna; Oncoematologia Pediatrica, AO Padova, Padova, Italy

L'anemia di Blackfan Diamond (DBA) è la più frequente forma di anemia congenita pura della serie eritroide. Il Registro Italiano DBA AIEOP include 239 pazienti con età mediana alla diagnosi di 2,6 mesi (0-35 anni). Il 43% dei pazienti presenta malformazioni somatiche, più frequentemente a carico del distretto cranio-facciale (20%), degli arti superiori (20%) o cardiache (18%). Nel 95.4% dei pazienti sono state eseguite indagini molecolari diagnostiche e nel 62% dei casi la diagnosi clinica è stata confermata molecularmente con l'identificazione di difetti a carico di geni codificanti per proteine ribosomiali (28% RPS19, 11% RPL5, 9% RPL11, 7% RPS26, 3% RPS17, 3% RPL35A, 1% RPS24). Abbiamo inoltre recentemente messo a punto un test diagnostico volto ad identificare un difetto del processamento di RNA ribosomiale che ha permesso di ridurre i tempi ed i costi del percorso diagnostico nei pazienti DBA. La correlazione genotipo-fenotipo mostra una maggiore frequenza di malformazioni

somatiche nei pazienti mutati in RPL5 e RPL11. Nessuna correlazione è stata invece identificata tra difetto genetico e risposta al trattamento. All'ultimo follow up il 36% dei paziente è in regime trasfusionale cronico, il 25% è steroideo dipendente, il 17% in remissione post trapianto di cellule staminali ematopoietiche, il 17% in remissione post terapia steroidea e il 5% in remissione spontanea. Il follow up mediano è di 11 anni (range: 3 mesi-50 anni). La sopravvivenza globale a 10 è del 98.4%. In 4 pazienti è stata segnalata l'insorgenza di una patologia oncologica (mielodisplasia, carcinoma tiroideo, carcinoma gastrico ed osteosarcoma).

P007

STABLE AND FULL PRODUCTION OF FETAL HAEMOGLOBIN AFTER BONE MARROW TRANSPLANT FAILURE IN PATIENTS WITH THALASSAEMIA MAJOR: CLINICAL REMISSION WITHOUT TRANSFUSION SUPPORT

K. Paciaroni¹, G. De Angelis¹, C. Gallucci¹, M. Ribersani¹, C. Alfieri¹, P. Sodani¹, M. Marziali¹, A. Isgrò¹, F. Agostini², M.G. Iachinoto³, E.R. Nuzzolo³, J. Gaziev¹, A. Morrone¹, G. Lucarelli¹

¹International Centre for Transplantation in Thalassaemia and Sickle Cell Anaemia, Mediterranean Institute of Haematology, Policlinic of "Tor Vergata" University, Rome; ²Department of Biomedicine and Prevention, Policlinic of "Tor Vergata" University, Rome; ³Haematology Institute, Policlinic "A. Gemelli", Catholic University, Rome, Italy

INTRODUCTION: High fetal haemoglobin (HbF) levels ameliorate morbidity and mortality in Sickle Cell Anaemia (SCA) and -thalassaemia. The variability of HbF levels is genetically controlled by multiple genes and recent studies provide new insight into the molecular mechanisms in order to induce the HbF production in adult haemopoietic cells as a promising therapeutic approach to ameliorate the severity high levels of HbF ameliorate the severity of the -disorders. A strong support to such novel approaches comes from recent clinical observations carried out by our group.

METHODS: Out of 276 consecutive patients with -haemoglobin disorders undergoing allogeneic Bone Marrow Transplant (BMT) at our institution, we observed 3 BMT recipients who developed the reactivation of HbF synthesis after BMT failure and autologous reconstitution.

RESULTS: Three patients with °-thalassaemia major underwent BMT and rejected at +40, +90 and +18 days after transplant respectively. The autologous recovery was documented (0% residual donor cells) in all cases. Transfusion therapy was required to support anaemia until +118, +162 and +178 days after transplant respectively. Afterwards the Hb levels were steadily over 10.2 g/dl (range 10.2-11.8 gr/dL) without the use of transfusion support and the Hb electrophoresis revealed HbF 99.8% in all 3 cases. At +93, +82 and +17 months respectively of ongoing follow-up after graft failure, all 3 patients maintain the sustained and

full (99.8%) production of HbF and are transfusion-free. (See the table). The genetic analysis documented that all patients were carrier of the non-deletion form of hereditary persistence of HbF. The 3 thalassaemic patients exhibit the homozygosity for the -158 (C->T) point mutation in the G promoter sequence.

CONCLUSIONS: Our study showed that the reactivation of HbF synthesis can occur in the adult age and the high levels of HbF provide a therapeutic benefit to the disorders. It is likely that the favorable genetic background in these patients concurred the full HbF production.

P008

INTEGRAZIONE MARZIALE ORALE NEL NEONATO PRETERMINE: CONFRONTO TRA FERRO SOLFATO E FERRO CHELATO BISGLICINATO

R. Bagna¹, R. Mazzone², A. Varalda¹, E. Ceste¹, E. Spada¹⁻³, P. Saracco⁴, E. Bertino¹

¹SC Neonatologia Università, Città della Salute e della Scienza, Torino; ²SS Ematologia e Coagulazione, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Città della Salute e della Scienza, Torino; ³Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan; ⁴SS Ematologia Pediatrica, Dipartimento Scienze Pediatriche Università, Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy

Prevenzione anemia neonato pretermine: riduzione prelievi ematici, uso eritropoietina umana ricombinante e integrazione marziale. Effettuato studio osservazionale retrospettivo per verificare efficacia gocce orali del ferro bisglicinato chelato (TECNOFER), rispetto al ferro solfato (FERINSOL). Arruolati 300 neonati <32 settimane di EG, 225 trattati con ferro solfato e 75 con ferro bisglicinato chelato, aprile 2006-dicembre 2014. Due popolazioni sovrapponibili per EG, peso neonatale ed età inizio terapia marziale. Dose media ferro solfato somministrato: inizio terapia 2,74 mg/Kg/die, 3,03 alla dimissione; dose iniziale media ferro bisglicinato chelato 0,71 mg/kg/die, 0,74 alla dimissione. Effetto trattamento stimato attraverso modello lineare generale in cui la risposta, emoglobina (Hb), ematocrito (HCT), reticolociti e contenuto di emoglobina dei reticolociti (CHr) è stata valutata in funzione delle variabili gruppo e tempo di trattamento, peso nascita, EG. Inserite nel modello come covariate le interazioni tra variabili e soggetto. Variabili influenti sui parametri sono state: singolo soggetto, peso alla nascita e tempo. Dopo correzione per fattori indipendenti alla terapia influenti sui parametri, i due trattamenti non hanno mostrato differenze significative. Le due terapie orali (ferro bisglicinato chelato, dose 0,75 mg/Kg/die e ferro solfato, dose 3mg/Kg/die) sono equivalenti nella risposta emopoietica (Hb, HCT reticolociti e CHr) nei neonati pretermine. Ferro bisglicinato chelato: più facilmente assorbito, pari efficacia terapeutica rispetto al ferro solfato, ad un quarto del carico di ferro elementare somministrato. Il Ferro bisglicinato chelato è valida alternativa terapeutica al ferro solfato nella prevenzione e terapia dell'anemia del neonato pretermine. Sono neces-

sari tuttavia ulteriori studi che in futuro potranno confermare questa osservazione.

P009

STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO SULL'USO DEL PEGFILGRASTIM IN BAMBINI AFFETTI DA NEUTROPENIA CONGENITA GRAVE

F. Fioredda¹, T. Lanza¹, F. Gallicola¹, M. Lanciotti¹, E. Mastrodicasa², S. Signa¹, S. Zanardi³, M. Calvillo¹, C. Dufour¹

¹Unità di Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; ²Unità di Emato-Oncologia Pediatrica, S. Maria della Misericordia Hospital, Perugia; ³Servizio di Biostatistica ed Epidemiologia IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE: Il PEGf grazie alla lunga emivita, migliora l'aderenza al trattamento e la difesa contro le infezioni in pazienti affetti da NCG.

OBIETTIVI: Verificare l'efficacia e la tollerabilità del PEGf. Il PEGf è stato somministrato, a dosi fino a 100 /kg ad intervalli minimo di 4 gg per tenere i neutrofilici assoluti (NA) tra 1000-5000/cmm e/o controllare le infezioni. Controlli sierici/strumentali/midollari e valutazione della QoL tramite questionario SF36 sono stati effettuati con cadenze preordinate. Il carico infettivo (IR) è stato definito da infezioni/giorni di esposizione x1000.

RISULTATI: Dal 2006 sono stati arruolati 5 pazienti (3maschi; 4ELANE, 1HAX1) diagnosticati mediamente a 2 mesi (0-18) in trattamento G-CSF alla dose di 7.5 /kg/d (5-25 /kg/d) da 36 mesi (0,23-89). PEGf è stato somministrato per 46 mesi (7-111) alla dose di 60 /kg (50-100) ogni 7-12 giorni. I NA sono incrementati mediamente da 1000/cmm in G-CSF a 1515/cmm in PEG (p=ns) e la IR si è ridotta da 9.5 in G-CSF a 5.5 in PEGf (p=ns). Il PEGf ogni 7-8 gg anziché ogni 9-12 gg garantiva una migliore conta dei NA (1283/cmm vs 670/cmm; p=0.002) con riduzione dell' IR (6 vs 3.5; p=ns). Non si sono osservate alterazioni degli indici biochimici/midollo/esami strumentali e la QoL ha mostrato miglioramento in diversi ambiti. La concentrazione massima sierica del farmaco è stata osservata a 72 ore con declino a valori base al gg 7.

CONCLUSIONI: PEGf aumenta la conta dei NA e protegge il paziente dalle infezioni migliorando la compliance. Studi su coorti più numerose potranno confermare i presenti dati.

P010

LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA FAMILIARE O SECONDARIA RIATTIVATA: DESCRIZIONE DELLA CASISTICA TRATTATA NEL PERIODO 1995-2015 PRESSO LA CLINICA PEDIATRICA DI MONZA

F. Dell'Acqua¹, E. Sieni², A. Rovelli¹, M. Schilirò¹, A. Cattoni¹, V. Conter¹, A. Biondi¹, C. Rizzari¹

¹Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, Monza

(MB); ²Dipartimento di Ematologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze, Italy

Descriviamo la casistica di HLH familiari o secondarie riattivate osservate nel periodo 1995-2015 presso la Clinica Pediatrica di Monza. Sono stati trattati 19 casi con età compresa tra 1 mese e 12 anni (mediana 10 mesi). 3/18 pazienti sono stati trattati in prima linea con steroide e gli altri 15 con steroide+etoposide. Un paziente è stato sottoposto direttamente a TCSE (diagnosi in età neonatale per familiarità). Durante/dopo il trattamento di prima linea 2 pazienti sono deceduti, 3 sono stati sottoposti a TCSE e 13 hanno presentato una riattivazione. Sei di questi 13 pazienti sono stati trattati in seconda linea con steroide+etoposide e 7 con steroide+ATG+etoposide. Durante/dopo la seconda linea di trattamento, 2 pazienti sono deceduti, uno mantiene la remissione completa a 20 mesi dalla diagnosi, 10 sono stati sottoposti a TCSE (di cui uno dopo aver ottenuto una RP con approccio sperimentale). La sopravvivenza globale è stata del 48% (9/19 pz). In totale sono stati sottoposti a TCSE 14 pazienti (dei quali uno sottoposto a 2 TCSE) con una sopravvivenza del 57% (8/14 pz). In 7 casi è stato eseguito un condizionamento mieloablattivo (MAC) e in 8 uno a ridotta intensità (RIC). Le cause di mortalità sono state eventi infettivi (4), progressione di malattia (4), VOD (1), non noto (1) (Figura 1). Nella nostra casistica, tutti i pazienti sottoposti a RIC ad eccezione di uno hanno mantenuto un chimerismo completo del donatore, mentre i pazienti sottoposti a MAC hanno presentato un chimerismo declinante nel 60% dei casi.

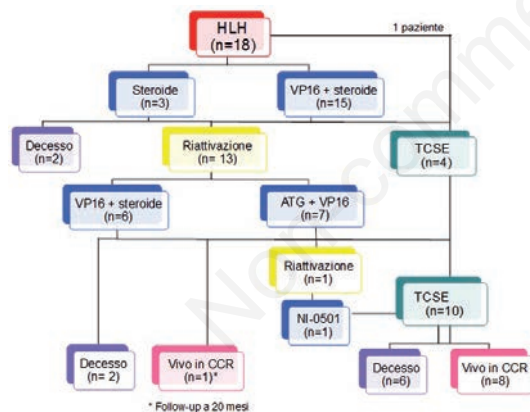


Figura 1.

P011

EMOCROMATOSI IN ETÀ PEDIATRICA: CASISTICA DEL CENTRO DI EMATOLOGIA PEDIATRICA DI MONZA

P. Mantovani¹, N. Masera¹, P. Corti¹, A. Piperno², C. Arosio³

¹Ematologia Pediatrica, Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Monza (MB); ²Centro Emocromatosi e Metabolismo del Ferro, Clinica Medica, Ospedale San Gerardo, Università di Milano-

Bicocca, Monza (MB); ³Consorzio per la Genetica Molecolare Umana, Monza (MB), Italy

INTRODUZIONE: L'emocromatosi è una patologia ereditaria rara caratterizzata dallo sviluppo di un progressivo accumulo di ferro nell'organismo. È dovuta a mutazioni di geni codificanti proteine coinvolte nel metabolismo del ferro. Rappresenta una patologia tipica dell'adulto ed i pediatri sono poco avvezzi a riconoscerla e diagnosticarla.

CASISTICA: Presso il nostro Centro seguiamo sei pazienti affetti da emocromatosi (4F/2M), con diagnosi posta ad una età media di 11,2 anni (range 7-16 anni). Tre presentano la forma di emocromatosi tipo 1, eterozigoti composti (mutazioni C282Y/H63D del gene HFE): l'assetto marziale evidenzia ferritina elevata solo in un caso (550 ng/mL vs 40-58) e saturazione della transferrina ai limiti superiori di norma (36-41%) senza sovraccarico marziale epatico o cardiaco; questi pazienti eseguono una sorveglianza della patologia di base. Gli altri 3 casi presentano la forma 2a (mutazione del gene dell'Emojuvelina) con ferritina e saturazione della transferrina francamente elevate (rispettivamente >200 ng/mL e >80%), sovraccarico marziale moderato-grave epatico (T2* epatica pari a 2,8, 3,0 e 3,5 msec), non sovraccarico cardiaco: tutti e tre richiedono terapia ferrochelante (deferasirox 7-10 mg/Kg die), al momento ben tollerata.

CONCLUSIONI: L'identificazione dei casi di emocromatosi in età pediatrica permette di impostare la sorveglianza del sovraccarico marziale e l'eventuale trattamento al fine di prevenire l'insorgenza di gravi complicanze d'organo già nella seconda infanzia o nel giovane adulto.

P012

DISTURBI EMATOLOGICI IN UNA COORTE DI BAMBINI CON SINDROME DI DOWN: REPORT DI ATTIVITÀ DI FOLLOW UP MULTIDISCIPLINARE DEL DAY HOSPITAL DEDICATO

S. Bianchi, M.V. Gonfiantini, C. Di Camillo, N. Cima, A. Villani, D. Valentini

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Pediatria Generale e Malattie Infettive, DPUO, Roma, Italy

Il Day Hospital Bambini e Ragazzi Down dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma si occupa di fornire un servizio dedicato di assistenza multidisciplinare per i piccoli pazienti affetti da SD. Durante i controlli semestrali o annuali, viene eseguito prelievo ematico per emocromo e viene costantemente aggiornata la storia clinica dei singoli pazienti, anche in merito agli eventuali disturbi ematologici (DE) presenti e progressi. Abbiamo analizzato 471 pazienti afferenti al DH. 57 pazienti (8.26% della popolazione totale, età media 7.13±5.57, M: 26) presentano in anamnesi pregressi DE, soprattutto ad insorgenza in epoca neonatale; tali pazienti hanno tutti diagnosi di trisomia 21 libera e non possiedono particolari caratteristiche all'anamnesi perinatale (2/57 gravidanze assistite; 2/57 minacce d'aborto

al primo trimestre, 2/57 diabete gestazionale, 1/57 poli-dramnios. Età gestazionale media: 37.5 settimane). I DE progressi riscontrati sono ripartiti come segue: 34% piastrinopenia, 18% policitemia, 15% sindrome mileo-proliferativa transitoria neonatale, 14% linfopenia, 9% anemia sideropenica, 6% neutropenia, 4% leucemia acuta. Inoltre, il 1.7% dei pazienti presentano patologie ematologiche croniche: 50% microcitemia, 25% sferocitosi, 12.5% mutazione di MTHFR e 12.5% deficit di G6PD. La letteratura è concorde nell'affermare che DE progressi di natura linfoproliferativa, rappresentano fattori di rischio per la comparsa di neoplasie ematologiche nei pazienti con SD. Nella nostra casistica, nessun bambino dei 57 ha presentato al momento nuove patologie di natura ematologica, ma si ribadisce, in accordo con le Linee Guida per la SD, la necessità di eseguire emocromo con cadenza annuale, al fine di monitorare l'eventuale comparsa di ulteriori DE ed il loro tempestivo trattamento.

P013

MALATTIA DA EMOGLOBINA H: TALASSEMIA INTERMEDIA NON TRASFUSIONE DIPENDENTE

L. Cattaneo, P. Corti, N. Masera

Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Università degli studi di Milano Bicocca, Monza (MB), Italy

INTRODUZIONE: La malattia da HbH è una forma di talassemia intermedia legata alla delezione (più raramente alla mutazione) di tre dei quattro geni che codificano per le catene α -globiniche ($\alpha\alpha$). Tra le talassemie non trasfusione dipendenti (NTDT), si caratterizza per una lieve espressività fenotipica. Negli anni attenzione deve essere posta al possibile sviluppo di complicanze legate all'eritropoiesi inefficace ed all'emolisi periferica (sovraccarico marziale, ipercoagulabilità, espansione midollare).

PAZIENTI: A Monza seguiamo 9 pazienti affetti da HbH: 3M/6F; età media alla diagnosi 2.8 anni (0.1-6.3). Ad una età media di 10.3 anni (3.5-25.5) con un follow-up di 8.2 anni (0.7-19.9), tutti si presentano in buone condizioni generali con accrescimento adeguato, anemia lieve-moderata (emoglobina media in benessere 9.2 g/dl; range 8.2-10.8; MCV medio 56.2 fl, range 50.4-67.9). Tutti i pazienti sono trasfusione-indipendenti; 5 hanno necessitato di trasfusioni di globuli rossi concentrati in corso di infezioni (media di 2 trasfusioni/paziente). La ferritina media è 118 ng/ml (11-257); il sovraccarico marziale studiato dopo i 10 anni di età con SQUID o RMN T2* epatica è risultato di grado moderato in 3/4 pazienti (LIC rispettivamente 5.9; 8.4; 6.3 mgFe/g fegato dw) e ha richiesto terapia ferroschelante con deferasirox. 2 pazienti presentano splenomegalia; 1 paziente ha sviluppato colelitiasi; non altre complicanze registrate.

CONCLUSIONI: La malattia da HbH anche nei nostri pazienti si conferma essere una NTDT a lieve espressività fenotipica richiedente trasfusioni di emoderivati solo occasionalmente. Importante rimane comunque la sorveglianza negli anni del possibile sviluppo di complicanze tra cui in particolare il sovraccarico marziale.

P014

ANEMIA DI BLACKFAN DIAMOND AD ESORDIO TARDIVO

A. Trizzino¹, C. Micalizzi², G. Zirilli³, G. Ruffo⁴, Z. Borsellino⁴, F. Di Marco¹, C. Mosa¹, S. Tropia¹, E. Garelli⁵, P. Quarello⁶, P. Farruggia¹

¹UOC Oncoematologia Pediatrica ARNAS Civico - Di Cristina - Benfratelli, Palermo; ²UOC Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; ³UOC Pediatria, Policlinico Universitario, Messina; ⁴UOC Ematologia con Talassemia ARNAS Civico - Di Cristina - Benfratelli, Palermo; ⁵Ematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; ⁶Onco-Ematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Presidio Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy

La DBA si caratterizza generalmente per anemia grave con presentazione entro l'anno di vita. Descriviamo 3 casi ad esordio tardivo. 1: Maschio, nei primi mesi di vita lieve anemia macrocitica (Hb 8.5-10.5 g/dl) e reticolocitopenia. Prima trasfusione a 4 anni in corso di grave gastroenterite (Hb 6.6 g/dl). Pieno benessere fino a 12 anni quando il ragazzo diventa trasfusione-dipendente. Moderata ipoplasia della linea eritroide nell'aspirato midollare (BM); nessuna malformazione associata. Identificata delezione patogenetica nel gene RPL5. Inefficace la terapia steroidea. 2: Femmina, anamnesi di lieve anemia macrocitica post-natale, DIV e sindattilia bilaterale di secondo/terzo dito del piede. Al BM ipoplasia della serie eritroide; pieno benessere fino a 11 anni quando insorge anemia trasfusione-dipendente. In atto in trattamento con prednisone a dosi <0.1 mg/kg/die. Identificata delezione patogenetica nel gene RPL5. 3: Maschio, a 14 anni riscontro occasionale (episodio di scroto acuto) di anemia macrocitica grave (Hb 5.6 g/dL); non malformazioni. Al BM lieve ipoplasia della serie eritroide. Diagnosi formale di DBA sulla base della presenza di 3 criteri classici (Anemia macrocitica, reticolocitopenia, riduzione dei precursori eritroidi)+3 criteri di supporto minore (ADA, MCV, nessuna evidenza di altra BMF congenita); in corso lo studio genetico. Efficace la terapia con prednisone ma solo a dosi di 1.5 mg/kg/die (è stata necessaria sospenderla per iperglicemia ed ipertensione).

CONCLUSIONI: La diagnosi di DBA deve essere presa in considerazione anche nei casi di anemia che non esordiscono nella prima infanzia.

P015

VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE, APPORTO ALIMENTARE E STATI CARENZIALI IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA DREPANOCITOSI: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO CROSS-SECTIONAL

F. Menzato¹, F. Piras², A. Battistin², G. Verlatto², M. Montanaro¹, S. Zaccaria¹, C. Marin¹, G. Basso¹, R. Colombatti¹, L. Sainati¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica; ²Servizio di

Dietetica e Nutrizione Clinica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, AO Università di Padova, Italy

INTRODUZIONE: I bambini con Drepanocitosi (SCD) presentano una scarsa crescita e stati carenziali con importanti ripercussioni cliniche (anemia, alterato metabolismo osseo...).

OBIETTIVI: 1) Individuare eventuali stati carenziali e correggerli. 2) Identificare le correlazioni tra stato nutrizionale, assunzioni alimentari e stati carenziali, e tra stati carenziali ed espressione clinica di malattia.

METODI: Sono stati arruolati pazienti SCD della clinica di Oncoematologia di Padova. Sono stati misurati peso, altezza, BMI e circonferenza braccio. Sono stati valutati i seguenti parametri ematochimici al Tempo 0, 1 (6 mesi) e 2 (12 mesi): Emocromo, PTH, Vitamine A, D, E, Ferritina, Sideremia, Zinco, Rame, Calcio, Fosfato, Acido Metilmalonico, Omocisteina, Acido Folico. è stato somministrato un questionario alimentare di frequenza, quantitativo e sulle abitudini alimentari.

RISULTATI: 72 pazienti pediatriche SCD (62/72 SS, 8/72 SC, 2/72 SB), età media 9,6 anni (8 mesi-23 anni), 31 F, 41 M, arruolati dal 1 Marzo 2015 al 31 Agosto 2015. Deficit nutrizionali identificati: Acido Folico (9/72); Vitamina D (62/72) con aumentato PTH (27/72); Vitamina A (43/72); Vitamina E (0/72); Ferro (23/72); Zinco (18/72). Inoltre elevati livelli di Acido Metilmalonico (10/72) e Omocisteina (4/71), mostravano un difetto di Vitamina B12. Finora 37/72 pazienti sono stati sottoposti a valutazione nutrizionale: assumono il 69% dell'apporto energetico stabilito dai LARN, sono tra il 25° e 50° per peso, altezza, BMI e circonferenza braccio per età.

CONCLUSIONI: Dai dati preliminari emerge un' inadeguata assunzione di macro e micro nutrienti; in particolare per calcio, ferro, acido folico e Vitamina D e lo stato di crescita non è ottimale.

Medica, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ¹²Genetica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università dell'Insubria, Varese, Italy

La sindrome di Shwachman-Diamond (SDS) è un raro disordine multisistemico autosomico recessivo caratterizzato da insufficienza pancreatica, anomalie ematologiche e difetti scheletrici. Dal 1978 al 2015, la diagnosi di SDS, confermata geneticamente, è stata effettuata in 111 pazienti (M/F, 63/48) nati tra il 1963 e il 2014 e riportati nel Registro italiano SDS. L'età gestazionale mediana risultava di 39 settimane (range 29-42) e il peso alla nascita era di 2.8 kg (0.9-4.2). Alla diagnosi, effettuata ad un'età mediana di 1.2 anni (0-41), erano presenti le seguenti alterazioni: insufficienza pancreatica, 77%; epatopatia, 60%; epatomegalia, 21%; alterazioni ossee, 50%; diabete, 1%; clinodattilia, 9%; sepsi, 6%. Nel primo anno di follow-up, una neutropenia <500/mm³ era presente nel 31% dei casi e una piastrinopenia <100000/mm³ nel 38%, mentre il 6% dei pazienti presentava anemia (Hb <9 g/dl). All'ultimo follow-up (considerato come il dato ematologico più recente negli ultimi 3 anni), dopo un tempo mediano di osservazione di 6.9 anni (range 0-36.2), le alterazioni sono pari al 27%, 39% e 9% per neutrofili, piastrine ed emoglobina. Globalmente, il 51% dei pazienti non presenta citopenia. 11 pazienti hanno sviluppato LMA/MDS e 3 hanno presentato SAA. Dopo un tempo mediano dalla nascita di 14.7 anni (10.9-18.2) sono deceduti 15 pazienti (6 leucemia, 9 infezione o tossicità d'organo). La sopravvivenza totale a 25 anni è stimata dell'84.1% (IC 70-92). Si conferma il miglioramento della sopravvivenza per i pazienti con SDS rispetto a dati storici e la necessità di uno stretto monitoraggio ematologico per il rischio di evoluzione clonale.

P016

STUDIO PROSPETTICO-OSSERVAZIONALE SU SOPRAVVIVENZA A LUNGO TERMINE E PREVALENZA DELLE COMPLICANZE EMATOLOGICHE NEI PAZIENTI ITALIANI AFFETTI DA SINDROME DI SHWACHMAN-DIAMOND

A. Pegoraro¹, G. Tridello^{1,2}, L. Sainati³, V. Lucidi⁴, G. Menna⁵, P. Farruggia⁶, A. Vigo⁷, C. Nasi⁸, V. Raia⁹, S. Perobelli², E. Nicolis¹⁰, C. Danesino¹¹, F. Pasquali¹², M. Cipolli², S. Cesaro¹

¹Oncoematologia Pediatrica, AOU Integrata, Verona;

²Centro Fibrosi Cistica, AOU Integrata, Verona;

³Oncoematologia Pediatrica, AO Padova, Padova;

⁴Fibrosi Cistica, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma;

⁵Divisione Ematologia Pediatrica, Ospedale Pausilipon, Napoli;

⁶Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Palermo;

⁷Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino;

⁸Pediatria, Ospedale SS Annunziata, Savigliano (CN);

⁹Fibrosi Cistica, Università "Federico II", Napoli;

¹⁰Laboratorio di Patologia Molecolare, Università di Verona;

¹¹Genetica

P017

UNA RARA FORMA DI NEUTROPENIA CONGENITA: LA SINDROME DI CLERICUZIO. DESCRIZIONE DI DUE CASI

M. Spatafora¹, M. Lanciotti², F. Ferraro¹, C. Lo Porto¹, C. Mosa³, F. Di Marco³, P. Farruggia³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Palermo; ²UO di Ematologia Clinica e Sperimentale, Istituto G. Gaslini, Genova; ³UO di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

INTRODUZIONE: La sindrome di Clericuzio (CS) è una patologia autosomica recessiva (gene C16orf57; 16q13) caratterizzata da neutropenia, poichiloderma e dismorfismi. La diagnosi differenziale si pone soprattutto con sindrome di Rothmund-Thomson e Discheratosi Congenita. Ne descriviamo 2 casi.

CASO A: 3 mesi, italiana, genitori non consanguinei. Nei primi mesi di vita, in corso di neutropenia,

episodi di bronchiolite e di polmonite; successiva evidenza di poichilodermia, pachionichia, ipercheratosi palmo-plantare, note dismorfiche (bozze frontali prominenti, sella nasale infossata), anomalie scheletriche (slargamento metafisi) e scarso accrescimento. Incremento di LDH, CPK, ferritina, AST ed EPO. BM: ipoplasia mieloide. Colonie midollari: riduzione di colonie eritroidi e, soprattutto, mieloidi. Mutazione in omozigosi (c.504-2A>C) di C16orf57. In atto la paziente (6 anni) è in buone condizioni generali e senza reliquati, nonostante le numerose infezioni sofferite (spesso trattate con antibiotici iv e GCSF).

CASO B: 6 anni, africana, genitori consanguinei. Nei primi 5 anni, in corso di neutropenia, artrite settica dell'anca e varie infezioni cutanee e polmonari. Giunta in Italia nel 2015 viene inviata alla nostra osservazione. Estrema somiglianza con fenotipo clinico, ematologico e midollare di A e diagnosi immediata di Sindrome di Clericuzio (poi confermata con mutazione c.161delC). Infezioni verificatesi nel paese di origine mai trattate in modo aggressivo: attuali condizioni generali scadenti, con diffuse aree cicatriziali, amputazioni di falangi e dismetria arti inferiori (Figura 1).

CONCLUSIONI: La CS è malattia estremamente rara (<50 casi pubblicati) con infezioni concentrate soprattutto nei primi anni di vita. Il loro aggressivo ed immediato trattamento può condurre ad outcome completamente differente.



Figura 1. Tra le caratteristiche principali della Sindrome di Clericuzio la poichilodermia e la pachionichia, che può associarsi a delle vere e proprie amputazioni come nella nostra paziente B.

P018

ERRORI POTENZIALI NEL COUNSELING GENETICO DI COPPIE DISCORDANTI PER LO STATO DI PORTATORE DI TALASSEMIA: UN CASO INASPETTATO DI EMOGLOBINA H

G. Amendola¹, R. Di Concilio¹, G. d'Urzo¹, A. Bello¹, A.M. Aurino¹, M.R. Storino², S. Puzone², M. Giuliano², R. Sessa², P. Izzo², M. Grosso²

¹UOC Pediatria-TIN, Ospedale "Umberto I", Nocera Inferiore (SA); ²Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotechnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli e CEINGE-Biotechnologie Avanzate, Napoli, Italy

Una paziente italiana di 15 mesi venne riferita al nostro laboratorio per lo studio molecolare di una moderata anemia emolitica cronica: Hb 8,9, MCV 57, iperreticolocitosi, iperbilirubinemia indiretta, estrema frammentazione delle emazie, splenomegalia e, all'HPLC, una banda iperveloce (5,6%), HbF (4,7%), e HbA2 (0,7%): dati consistenti con malattia da HbH. Lo studio del fenotipo ematologico dei genitori mostrava che la madre era una sospetta portatrice di α -talassemia (Hb 12, MCV 59, HbA2 1,7%, bilancio del ferro normale) e il padre un tipico portatore di β -talassemia (Hb 13,4, MCV 68, HbA2 5,9% e HbF 1,1%). L'analisi molecolare dei geni α - e β - globinici mostrò che la madre era eterozigote per la delezione α -talassemica—Med, mentre il padre era doppio eterozigote per la mutazione β -talassemica (β 039) e la delezione α -talassemica $-\alpha$ (-3.7). La figlia risultò essere eterozigote composta per le delezioni $-\alpha$ (-3.7) e —Med. La diagnosi risultò inaspettata ai genitori che, durante il "counseling" preconcezionale, erano stati avvertiti di non essere una coppia a rischio per emoglobinopatie, considerato il loro stato discordante di portatori talassemici. Poiché gli esami routinari di screening non sono in grado di distinguere i doppi eterozigoti per α e β talassemia, questo caso clinico sottolinea la necessità di un completo studio molecolare per poter fornire un attento "counseling" genetico alle coppie discordanti per lo stato di portatore di talassemia ed evitare il rischio di generare figli con idrope di Bart o altre forme severe di α -talassemia.

P019

α E β -TALASSEMIA: L'EPIDEMIOLOGIA UMBRA, UNA REGIONE NON ENDEMICA

P. Gorello¹, F. Arcioni², Y. Barbanera¹, L. Ceccuzzi¹, L. Berchicci³, M. Caniglia², C. Mecucci¹, A. Roetto⁴

¹Università degli Studi di Perugia, Dipartimento di Medicina, Sezione Ematologia, Perugia; ²Struttura Complessa di Oncoematologia Pediatrica con Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale SM Misericordia, Perugia; ³Servizio Immuno Trasfusionale Azienda USL1 Umbria; ⁴Università di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino, Italy

In Umbria, regione non endemica, dal 1988 al

2015 sono stati identificati 176 casi con difetti dei geni α o β globinici: 121/176 con mutazioni dei geni β e 55/176 dei geni α . Nei 121 pazienti β 63 sono maschi e 58 femmine, età compresa tra 1 e 71 anni alla diagnosi, di cui 41 omozigoti/eterozigoti composti e 80 eterozigoti, identificando un totale di 24 mutazioni/anomalie genomiche differenti responsabili di difetti quantitativi e/o qualitativi della catena β -globinica. Nel gruppo omozigoti/eterozigoti composti, 15 pazienti hanno difetti -talassemici (3 0/0, 8 0/+ , 4 +/-), 11 drepanocitosi, 8 microdrepanocitosi (3 0/HbS e 5 +/-HbS), 6 eterozigoti composti non talassemici HbS / HbC e 1 HbC /HbO-Arab, il 54% sono Europei, 24% Africani, 7% Americani, 5% Asiatici, 10% non si hanno precise informazioni. Dei 55 casi α 34 sono maschi e 21 femmine, età compresa tra 2 e 76 anni. 27/55 pazienti risultano α 2 talassemici, 22/55 pazienti α 1 talassemici e 6/55 pazienti con triplo α , identificando 8 diverse mutazioni; il 64% sono Europei, 15% Africani, 5% Asiatici e del 16% non si hanno precise informazioni. Da questi dati si osserva un incremento del numero delle diagnosi, in relazione all'aumento dell'immigrazione in una regione non ad alta endemia come l'Umbria. L'eterogeneità genetica osservata in questi casi necessita di un continuo adeguamento delle metodiche diagnostiche, sia mediante sistemi tradizionali che mediante lo sviluppo di sistemi di sequenziamento di "next generation sequencing" (NGS).

P020

PIASTRINOPENIA IMMUNE: ESPERIENZA RELATIVA A 100 BAMBINI SEGUITI PRESSO LA UO DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI SAN GIOVANNI ROTONDO (ANNI 2004-2013)

R. Lapolla¹, M. Maruzzi², L. Romaniello¹, E. Sacco¹, A. Maggio², R. De Santis², L. Miglionico², A. Spirito², M. Foglia², A. Ciliberti², M. Pettoello-Mantovani¹, S. Ladogana²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia; ²UOC Oncoematologia Pediatrica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

La PI è caratterizzata da distruzione piastrinica periferica immunomediata che nella maggior parte dei casi si autolimita. La prevalenza è 5 casi/100000 bambini (M:F=1:1), è il più comune disordine autoimmune del sangue, più frequente in bambini con età <10anni. La guarigione si verifica nel 75-80% dei soggetti entro 6-12 mesi dalla diagnosi. Nel nostro Centro sono stati seguiti, nel periodo 2004-2013(10 anni) 100 bambini (49M/51F) con età media 7,6 anni; 67 diagnosticati presso la Nostra UO, 33 inviateci da altre UO con PI cronica. I trattamenti di prima linea adottati sono stati in linea con le raccomandazioni nazionali ed internazionali ed hanno previsto steroidi e/o immunoglobuline. In 13 pz con PLT 20000-50000, in assenza di sindrome emorragica, è stato effettuato il watch&wait: 11 pazienti(84,6%) sono guariti, 2 pazienti(15,4%) tratta-

ti per comparsa di emorragie e riduzione delle piastrine <20 000/ μ l. Abbiamo trattato 39 pazienti con sindrome emorragica tipo A(69,6%), 16 tipo B(28,4%) e 1 tipo C(1,8%), di questi 56 bambini 47(84%) sono guariti (nessuna differenza in base al tipo di sindrome emorragica) e 9(16,1%) si sono cronicizzati. 42 bambini affetti da PTI cronica(>12 mesi dalla diagnosi) hanno eseguito, se emorragici, vari trattamenti e tra questi prevalentemente IgHD "on demand"; Rituximab: 4 pazienti(no risposta); Micofenolato: 4(Sindrome di Evans, 2 ALPS, tutti rispondenti); splenectomia: 5(in 4 casi risolutiva). 20 Bambini(48%) sono guariti, 22 bambini(52%) ancora in fase cronica. Negli ultimi 3 anni il nostro approccio alle PI acute è mutato dando più valore alla Sindrome emorragica rispetto al numero delle piastrine(ASH guideline 2011).

P021

EFFICACIA E ADERENZA AL REGIME DI PROFILASSI IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA AFFETTA DA EMOFILIA A GRAVE E MODERATA

F. Zunica, S. Pulcini, E. Bertoni, G. Gennati, V. Del Volgo, C. Gorio, L.D. Notarangelo, F. Porta

Unità di Oncoematologia e Trapianto di Midollo Pediatrico, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia, Italy

La profilassi nell'emofilia A grave (primaria o secondaria) consiste nella somministrazione regolare del fattore carente per prevenire il danno articolare. Presso il nostro DH sono seguiti 26 pazienti con emofilia A moderata o grave. Di questi, 15 sono in profilassi con Fattore VIII ricombinante (14 gravi e 1 moderato, età mediana 12 anni, range 2-26 anni). L'età mediana di diagnosi è di 8 mesi (range 0 -48 mesi) con inizio della profilassi ad un'età mediana di 7 anni (range 18 mesi- 15 anni). 8 pazienti, tutti nati e diagnosticati all'estero, avevano già artropatia e sono in profilassi secondaria (età mediana di inizio 9,5 anni, range 7-15). 7 pazienti, tutti nati in Italia, sono in profilassi primaria (età mediana di diagnosi 8 mesi, range 0-48), iniziata ad un'età mediana di 30 mesi (range 18 mesi- 7 anni). 3 di essi svolgono regolarmente attività sportiva. L'aderenza alla profilassi, valutata attraverso i registri infusionali, è stata completa; l'efficacia, valutata attraverso il numero di eventi emorragici, ha dimostrato un'assenza di ematriti spontanei nei bambini in profilassi primaria e una stabilizzazione dell'artropatia/mancata comparsa di ulteriori eventi in quelli in profilassi secondaria. 1 paziente (1/15) ha sviluppato inibitori ad alto titolo con sospensione della profilassi e inizio di trattamento di immunotolleranza. In accordo con quanto emerso in letteratura, la profilassi rimane il trattamento di scelta per i pazienti con emofilia grave. Rimane un problema di risorse e di accesso alle cure per le popolazioni a basso reddito.

P022

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON FERRO BISGLICINATO CHELATO IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA ANEMIA SIDEROPENICA

G. Vivi¹, I. Mariotti², M. Cellini², C. Cano², G. Palazzi², F. Di Dio¹, B. Bergamini¹, L. Iughetti¹

¹SC di Pediatria; ²SC di Oncoematologia Pediatrica, AOU Policlinico di Modena, Italy

Il ferro è un minerale necessario per i processi metabolici dell'organismo umano, soprattutto in età pediatrica. Inadeguato introito di ferro induce deficit di ferro (DF) che, se non trattato, può esitare in anemia sideropenica (ADF). DF e ADF rappresentano i più comuni deficit nutrizionali pediatrici nel mondo. Diagnosi e trattamento precoce di ADF consentono di evitare deficit accrescitivi e neurocognitivi.

SCOPO DELLO STUDIO: Valutare efficacia e sicurezza del ferro bisglicinato chelato (Tecnofer bambini®) nella popolazione di 17 bambini (1-14 anni) affetti da ADF moderata ($7\text{g/dl} \leq \text{Hb} < 11,5\text{g/dl}$, $\text{MCV} < 75\text{fl}$, $\text{ferro} < 60\text{mcg/dl}$, $\text{ferritina} < 25\text{ng/ml}$). I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, gruppo 2 dosaggio doppio rispetto al gruppo 1. Abbiamo controllato: emocromo+ formula, ferro, ferritina, volume corpuscolare medio, reticolociti, transferrina, a 30 e 60 giorni (T1 e T2) dall'avvio terapeutico (T0) con esame obiettivo completo a T0, T1 e T2. Il valore medio di emoglobina è salito in modo statisticamente significativo da T0 (9.1mg/dl) a T1 (10.7mg/dl) ($p < 0.001$, C.I.95% 1.03 a 2.26), e da T1 a T2 (11.8mg/dl) ($p = 0.005$, C.I.95% 0.40 a 1.78). Il valore di ferro plasmatico è aumentato in modo statisticamente significativo da T0 (23.9ug/dl) a T1 (49.2ug/dl) ($p = 0.0130$, C.I.95% 5.9 a 42.8) e da T1 a T2 (68.6ug/dl) ($p = 0.0287$, C.I. 4.4 a 63.3). Il valore di ferritina tra T0 a T2, è diminuito (dato non statisticamente significativo). Nessuna differenza significativa tra i due gruppi con differente posologia (T0 diff.gruppi 1-2: 0.0484849, $p = 0.944$; T1 diff.gruppi 1-2: 0.2757576, $p = 0.724$; T2 diff. gruppi 1-2: 0.2791667, $p = 0.688$). Non registrati effetti collaterali. Le caratteristiche chimiche di Tecnofer bambini permettono impiego sicuro ed efficace anche in età pediatrica (Tabella 1, Figura 1).

Tabella 1.

| | T0 | T1 | T2 | P 0-1 | P 1-2 |
|------------|----------|----------|----------|----------------------------------|-----------------------|
| Hb | 9.1 | 10.7 | 11.8 | Diff +1.6 | Diff +1.1 |
| DS+- range | 6.4-11.1 | 7.5-12.9 | 9.2-13.4 | <0.001 C.I.95% 1.03 a 2.26 | =0.005 0.40 a 1.78 |
| Fe | 23.9 | 49.2 | 68.6 | Diff +24.4 | Diff +33.9 |
| | 10.2 | 29.2 | 42.8 | =0.0130 | =0.0287 |
| | 10-46 | 17-121 | 16-149 | 5.9 a 42.8 | 4.4 a 63.3 |
| Ferritina | 40.2 | 38.1 | 15.6 | Diff -2.25 | *Confronto T0-T2 |
| | 124.2 | 96.8 | 9.3 | =0.945 | Diff -25 |
| | 2-428 | 8-335 | 8-39 | -66 a +71 | =0.4092 |

*Visto che tra T0 e T1 non si è osservata differenza nella ferritinemia, è stato confrontato di nuovo T0 con T2.

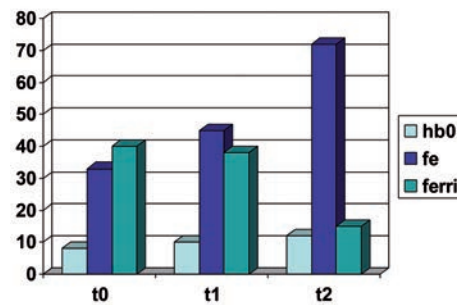


Figura 1.

P023

FATTORI PROTROMBOTICI EREDITARI IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA TROMBOSI VENOSA OTOGENICA: ESPERIENZA DI UN CENTRO ITALIANO

P. Zangari, V. Messia, S. Bottero, P. Marsella, D. Longo, P. Palma, M. Luciani, F. Locatelli

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

La trombosi venosa otogenica è una complicanza rara ma potenzialmente grave delle forme acute e croniche di otite media. Tra i fattori di rischio vi sono cause acquisite ed ereditarie. L'uso della terapia anticoagulante nelle trombosi venose otogeniche è tutt'oggi dibattuto. Tra aprile 2006 and gennaio 2016 sedici pazienti di età compresa tra 1 e 16 anni sono stati ricoverati presso l'Ospedale Bambino Gesù di Roma con diagnosi di otite media acuta o cronica complicate da mastoidite e trombosi venosa otogenica. In tutti i pazienti è stato eseguito lo screening trombofilico. Nel 94% dei casi sono stati identificati uno o entrambi i polimorfismi genetici del gene MTHFR: 3 presentavano iperomocisteinemia. In 6 pazienti è stata inoltre osservata una mutazione per il fattore V di Leiden. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia anticoagulante e terapia antibiotica e trattamento chirurgico, se necessario. I fattori protrombotici ereditari potrebbero avere un ruolo nello sviluppo di trombosi venose cerebrali in situazioni di ipercoagulabilità secondaria ad eventi infettivi quali otite media acuta o cronica e mastoidite. I pazienti con anamnesi familiare positiva per eventi trombotici e/o disturbi trombofilici necessitano di profilassi anticoagulante anche in assenza di chiari segni di trombosi venosa otogenica. Il trattamento con eparina a basso peso molecolare risulta essere efficace.

P024

LA POSITIVITÀ DEGLI AUTOANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI POTREBBE PREDIRE LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON RITUXIMAB DELLE PIASTRINOPENIE CRONICHE IMMUNI IN ETÀ PEDIATRICA

G. Amendola, R. Di Concilio, G. d'Urzo, A.M. Aurino, M. Amendolara, G. Pinto, P. Pecoraro, S. Intennimeo

UOC Pediatria-TIN, Ospedale "Umberto I", Nocera Inferiore (SA), Italy

Gli Autori riportano i dati di 25 pazienti affetti da Trombocitopenia autoimmune cronica (cPTI), trattati con Rituximab (4 dosi di 375mg/mq). Caratteristiche dei pazienti: 10 M e 15 F; età media alla diagnosi: 7 anni e 4 mesi; età media al Rituximab: 10 anni e 2 mesi; durata media PTI prima del Rituximab: 3 anni; media dei trattamenti precedenti: 3; nessuno splenectomizzato. Prima del trattamento sono stati valutati: immunoglobuline sieriche, sottopopolazioni linfocitarie (entrambi normali), ANA, anticorpi antifosfolipidi o APA (Lupus anticoagulante o LA, anticardiolipina, anti β 2-microglobulina1) anticorpi antitiroidei e test di Coombs. **RISULTATI:** 1 anno dopo il Rituximab si sono avute 8 risposte complete (CP: PLT superiori a 150.000 k/uL), 3 risposte parziali (PR: tra 50.000 e 150.000), e 14 non risposte (NR: inferiori a 50.000); successivamente si sono avute 3 recidive (2 pazienti CP e 1 paziente PR), con una risposta globale (CP+PR) in 8 pazienti (32%) e follow-up medio: 8 anni e 4 mesi (range: 2 anni e 10 mesi- 10 anni e 4 mesi). Gli anticorpi antitiroidei erano positivi in 1 paziente (NR); il test di Coombs lievemente positivo in 2 pazienti (1 NR, 1 CP); ANA positivi in 9 pazienti (4NR, 3CP, 2 PR); LA era positivo in 3 pazienti, 2CP e 1PR, con risposta persistente a gennaio 2016. **CONCLUSIONI:** i risultati di questo studio mostrano che la positività di APA potrebbe predire una risposta persistente al Rituximab nelle cPTI pediatriche.

P025

IPODISFIBRINOGENEMIA: RIPERCUSSIONI MATERNO-FETO-NEONATALI E DIAGNOSI MOLECOLARE

R. Bagna¹, R. Mazzone², C. Linari², A. Massobrio², E. Ceste¹, A. Valada¹, P. Saracco³, G. Favuzzi⁴, E. Grandone⁴, E. Bertino¹

¹SC Neonatologia Università; ²SS Ematologia e Coagulazione, Dipartimento di Medicina di Laboratorio; ³SS Ematologia Pediatrica, Dipartimento Universitario di Scienze Pediatriche, Città della Salute e della Scienza, Torino; ⁴Centro di Emostasi e Trombosi, Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

Anomalia del fibrinogeno: rara malattia congenita che può provocare sanguinamento e trombosi.

CASO CLINICO: Donna trentanovenne ipodisfibrinogenemica, alla seconda gravidanza, anamnesi positiva per eventi tromboembolici (infarto miocardico, trombosi venosa profonda sottopoplitea sinistra, prima gravidanza con morte endouterina a 28 settimane per vasculopatia trombotica placentale e trombosi massiva di un vaso funicolare). Mai complicanze emorragiche e mai necessaria terapia sostitutiva. Gravidanza attuale: terapia antitrombotica fino al parto. Doppler arterie uterine alterato dalla 24^a settimana. Parto spontaneo a termine. Neonato: Apgar 7/8, AGA maschio, distress

respiratorio lieve, emorragia cerebrale secondo grado bilaterale all'ecoencefalo; MR angiografia: piccolo infarto emorragico corticale e trombosi completa seno trasverso sinistro trattato con nadroparina. Screening trombofilico e valori fibrinogeno neonatali normali. Esame istologico placenta: vasculopatia trombotica fetale. MR successiva: ricanalizzazio dei seni venosi, esiti di infarto emorragico corticale fronto-parietale. 4 anni di età: non esiti neurologici patologici. Studio molecolare ipodisfibrinogenemia materna evidenza eterozigosi composta: mutazioni IVS7+1G>T catena e c.140C>T catena. Neonato: mutazione catena. Studio altri parenti materni: trasmissione difetti genetici delle catene, una dalla linea materna, l'altra della linea paterna. Le due mutazioni sono state riportate solo separatamente in letteratura. Particolarità di questo caso: presenza simultanea di due rare mutazioni in un unico soggetto sintomatico. L'alterazione del fibrinogeno nella madre ha contribuito allo sviluppo della vasculopatia trombotica fetale, correlata alla morte fetale e alla trombosi cerebrale del neonato. La collaborazione tra specialisti medici e laboratoristi è stata utile per ottimizzare l'assistenza materno-feto-neonatale nonostante non abbia potuto evitare complicazioni.

P026

CARATTERISTICHE CLINICHE, ANALISI GENETICA E RISPOSTA AL TRATTAMENTO IN UN CASO DI SINDROME IRIDA-LIKE

L. Cannavò, G. Zirilli, M.A. La Rosa, A.P. Capra, E. Ferro, P. Maisano, F. De Luca

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche, Microbiologiche e Biomediche, AOU "G. Martino", Messina, Italy

INTRODUZIONE: L'IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia) è una rara malattia autosomica recessiva, caratterizzata da iperespressione di epcidina, ridotto assorbimento intestinale di ferro e anemia microcitica. La patologia, resistente alla terapia orale con ferro, risponde parzialmente alla somministrazione parenterale.

CASO CLINICO: Bambina di 7 anni è giunta alla nostra osservazione per severa anemia (Hb 4.4 g/dl) microcitica ipocromica iposideremica. In anamnesi, riferita occasionale anemia (Hb 7.4) trattata con terapia marziale per os senza significativo miglioramento. Escluse altre cause di anemia sideropenica, sono stati determinati i livelli sierici di epcidina e del recettore solubile della transferrina (sTfR) ed è stata eseguita la genotipizzazione di TMPRSS6. L'analisi genetica ha individuato 3 varianti missenso e 3 sinonime del gene TMPRSS6 classicamente non associate a IRIDA. I livelli di epcidina sono risultati ridotti. Dopo un anno di trattamento con ferro trivalente per via endovenosa, senza normalizzazione dei livelli di Hb, la bambina è stata trattata efficacemente con ferro liposomiale per os.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: Il caso descritto sembra rientrare fra le cosiddette condizioni "IRIDA-like" in quanto a fronte della condizione di anemia

microcitica ipocromica iposideremica e dei bassi livelli circolanti di epcidina, sono state riscontrate alcune varianti genetiche di TMPRSS6 con ruolo patogenetico attualmente non conosciuto. Un'ulteriore peculiarità è rappresentata dalla brillante risposta al ferro liposomiale. Solo maggiori studi di tipo funzionale sulla proteina matriptasi-2 normale e mutata o il riscontro di altre mutazioni potranno consentire una interpretazione più chiara, aprendo nuovi scenari ed opportunità d'intervento terapeutico (Tabella 1).

Tabella 1.

| REGIONE | VARIANTI | ID | PROT | PROBANDA |
|-----------|--|-------------------------------------|------|-------------------|
| Promotore | c.-113T>C c.-120G>A | rs5756515 rs5756516 | | ETERO ETERO |
| 1+2 | | | | WT |
| 3 | | | | WT |
| 4 | | | | WT |
| 5+6 | c.432-71A>C c.616+107T>C c.616+124C>T | rs2743825 rs2543509 rs2543510 | | OMO OMO OMO |
| 7 | c.757A>G (<i>Lys253Glu</i>) c.863+23A>G | rs2235324 rs2235326 | CUB1 | OMO OMO |
| 8 | | | | WT |
| 9 | c.1083G>A (<i>Ser361=</i>) | rs2111833 | CUB2 | OMO |
| 10 | | | | WT |
| 11 | c.1336C>T (<i>Arg446Trp</i>) | rs117576908 | CUB2 | ETERO |
| 12 | c.1468+46C>T | rs2072860 | | OMO |
| 13 | c.1563C>T (<i>Asp521=</i>) | rs4820268 | LDL2 | OMO |
| 14 | | | | WT |
| 15 | | | | WT |
| 16 | c.1869-6_1869-2delCCCCA | rs200434923 | | ETERO |
| 17 | c.2207T>C (<i>Val736Ala</i>) c.2217T>C (<i>Tyr739=</i>) | rs855791 rs2235321 | HDS | OMO OMO |
| 18 | | | | WT |

P027

L'ANAFILASSI È UN OSTACOLO INSUPERABILE ALLA PROFILASSI IN UN PAZIENTE CON EMOFILIA B

M. Mauro¹, E. Bonetti², R. Balter², G. Poli³, S. Cesaro²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Verona, Verona; ²Oncoematologia Pediatrica, AOU Integrata, Verona; ³Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Università degli Studi di Verona, Verona, Italy

Descriviamo il caso di un'emofilia B grave (attività FIX <1%) diagnosticata a 9 mesi d'età in un maschio, trattato per ematoma spinale a 10 mesi con rFIX (Benefix), seguito, dopo 31 somministrazioni da una reazione anafilattica (titolo inibitore 0.8 BU). Nei successivi 6 anni, per ridurre il rischio di reazioni anafilattiche, il paziente è stato trattato on demand con rFVII (Novoseven) e complesso protrombinico attivato (FEIBA) per episodi di emartrosi al gomito destro. Per l'intensificarsi di questi episodi sempre associati a titolo inibitore negativo è stato eseguito un re challenge con rFIX, complicato alla terza somministrazione da una seconda reazione anafilattica (titolo inibitore 0.6 BU). Si è dunque ripresa la terapia on demand con rFVII e

APCC (complesso protrombinico attivato). Per la mancanza di reazioni collaterali all'APCC, contenente FIX, ad 8 anni di età, viene iniziato un protocollo di desensibilizzazione al FIX plasmatico con buona tolleranza e riduzione degli episodi di emartrosi. Due anni dopo la seconda reazione anafilattica, per comparsa di un importante ematoma muscolare a livello del polso è stata ripresa la somministrazione di pFIX (FIX plasmatico). Dopo 184 somministrazioni di pFIX, è comparsa una terza reazione anafilattica (titolo inibitore 3.5 BU). Il paziente ha ripreso il trattamento con rFVII on demand. Concludiamo che nell'Emofilia B con di inibitore, la reazione anafilattica al fattore IX resta una complicanza temibile, ripetibile, anche dopo intervalli di tempo lunghi dalla prima manifestazione, scatenabile sia dopo esposizione a FIX ricombinante o plasmatico e nonostante il successo iniziale del protocollo di desensibilizzazione.

P028

RAZIONALE, DISEGNO ED OBIETTIVI DELLO STUDIO GAU-PED PER LA DIAGNOSI PRECOCE DI MALATTIA DI GAUCHER

W. Morello¹, M. Filocamo², M. Di Rocco³, B. Rivalta⁴, A. Pession⁴

¹Dipartimento di Scienza Cliniche e di Comunità, Fondazione IRCCS CàGranda, Università degli Studi di Milano, Milano; ²UOSD Centro di Diagnostica Genetica e Biochimica delle Malattie Metaboliche, Istituto G. Gaslini, Genova; ³Unità Malattie Rare, Dipartimento di Pediatria, IRCCS G. Gaslini, Genova; ⁴Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Bologna, Bologna, Italy

La Malattia di Gaucher (GD) è una malattia da accumulo lisosomiale, autosomica recessiva, secondaria alla carenza di glucocerebrosidasi. La GD tipo 1 rappresenta il 95% dei casi. La sintomatologia è eterogenea: epato-splenomegalia, patologia scheletrica (dolore, infarti ossei, osteonecrosi) e citopenia (trombocitopenia, anemia). La terapia enzimatica sostitutiva consente un notevole miglioramento di sintomi e qualità di vita. Variabilità fenotipica e aspecificità dei segni determinano ritardi diagnostici, responsabili di gravi complicanze. Poiché splenomegalia e piastrinopenia sono tra i segni più frequenti, è stato ideato lo studio GAU-PED con l'intento di individuare tutti i pazienti con GD tra quelli indirizzati ai centri di oncoematologia pediatrica.

DISEGNO: Studio osservazionale, multicentrico. I pazienti, selezionati attraverso un adeguato algoritmo diagnostico (Figura 1 - Di Rocco *et al.* *Pediatr Blood Cancer* 2014), verranno screenati per GD dosando l'attività della glucocerebrosidasi su Dried Blood Spot. La diagnosi verrà confermata con analisi enzimatica su leucociti.

OBIETTIVO PRIMARIO: Prevalenza di GD tra i pazienti pediatrici con splenomegalia e/o trombocitopenia senza altra causa.

OBIETTIVI SECONDARI: Analisi variabili clinico-laboratoristico-strumentali utili alla diagnosi di GD

in questa popolazione. Per identificare la popolazione di riferimento è stata effettuata una indagine esplorativa in 29 centri AIEOP richiedendo numero di prime visite/anno, percentuale di pazienti riferiti per splenomegalia +/- trombocitopenia e percentuale di questi pazienti che rimane senza diagnosi. I centri effettuano in media 750 prime visite/anno, di cui il 7% per splenomegalia +/- trombocitopenia. Di questi, il 13% rimane senza diagnosi. Prevediamo pertanto di valutare circa 200 pazienti/anno.

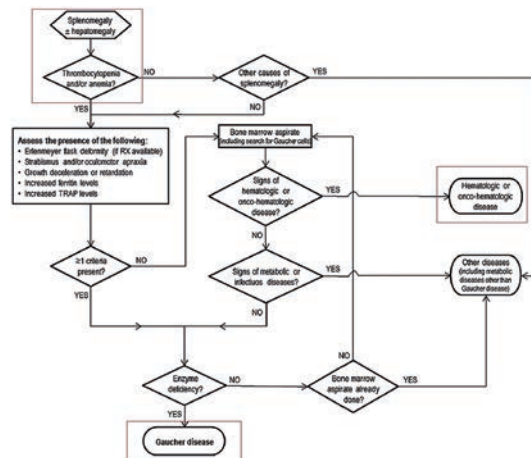


Figura 1. Algoritmo per la diagnosi di Malattia di Gaucher in età pediatrica.

P029

SINDROME DA IPEREMOLISI POST-TRASFUSIONALE IN UN BAMBINO AFFETTO DA TALASSEMIA MAJOR

V. Ragnoni¹, L. Facchini¹, L. Pomponia Brescia², F. Locatelli², C. Borgna Pignatti¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Pediatria, Università di Ferrara, Ferrara; ²Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

L'iperemolisi è una complicanza della terapia trasfusionale, riconosciuta nel 2009 dallo SHOT (UK Serious Hazard of Transfusion), descritta come un'emolisi più grave rispetto ad una reazione emolitica ritardata, poiché coinvolge sia le emazie trasfuse che le emazie del paziente, portando i valori di emoglobina a livelli inferiori a quelli pre-trasfusionali. In Letteratura sono descritti 29 casi pediatrici di iperemolisi. Presentiamo quindi il caso di un bambino di 2 anni affetto da talassemia major, che dopo la seconda emotrasfusione ha iniziato a sviluppare emolisi acuta con graduale riduzione dell'emoglobina, fino a valori di 5.5 g/dl (livelli pre-trasfusionali 7.7 g/dl), associata ad aumento della bilirubina totale (4.5 mg/dl), test di Coombs positivo (score 0.5), e assenza di anticorpi anti-immunoglobuline-G e anti-C3. è stato quindi trattato in acuto con metilprednisolone, infusione di immunoglobuline e, in assenza di risposta, con azatioprina, darbopoetina, ed idrossiurea. In considerazione della grave

anemia (4.8 g/dl), delle deformazioni ossee instauratesi, della persistenza dell'anemia emolitica, è stato deciso di eseguire terapia con rituximab e trapianto di cellule staminali ematopoietiche. In assenza di donatore compatibile HLA identico, è stato eseguito un trapianto aploidentico, usando la madre come donatrice, previa eliminazione *ex vivo* di cellule T (+) e cellule B CD19(+). Il paziente non ha sviluppato Graft-Versus-Host-Disease, non ha più presentato episodi di emolisi ed attualmente è guarito dalla talassemia major. Per compensare alla grave ipogammaglobulinemia, indotta dalla deplezione dei linfociti B, il bambino è stato trattato con immunoglobuline-G endovena, fino a correzione del difetto, avvenuta dopo un anno.

P030

UN CASO DI A.L.P.S. IN PAZIENTE PORTATORE DI MALATTIA DI GAUCHER

G. Iaria, B. Greve, A. Iero, F. Ronco

Divisione di Ematologia, AO Bianchi Melacrinò Morelli, Reggio Calabria, Italy

Descriviamo il caso di un paziente di anni 11 giunto alla nostra osservazione per leucopenia e piastrinopenia di lieve entità. Obiettivamente presentava splenomegalia (Ø di 14 cm). Inoltre si riscontrava negli esami di laboratorio iperferritinemia, ipocolesterolemia, ipotrigliceridemia, virus negativi, ANA- ENA, antifosfolipidi, C3- C4, Ves, PCR negativi. Per la persistenza di piastrinopenia e leucopenia, effettuava aspirato midollare e biopsia ossea che non evidenziavano cause primitive ematologiche. Nel sospetto di M. Gaucher si procedeva al dos. di -glucosidasi che risultava inferiore al range di normalità; lo studio genetico evidenziava una mutazione rara a carico del gene GBA e uno stato di portatore; l'analisi molecolare la presenza della mutazione p.T408M (c.1223C>T). Intraprendeva tp. enzimatica sostitutiva ma per il peggioramento dei dati di laboratorio e della clinica si decideva di non attendere la risposta alla tp ma di proseguire con le indagini. Uno studio più approfondito dell'autoimmunità evidenziava debole positività anticorpi antitiroidei, del Coombs diretto, degli anti glutamato decarbossilasi. La caratterizzazione immunologica deponeva per A.L.P.S; lo studio genetico confermava l'alterazione del gene FAS. Il paziente ha pertanto intrapreso terapia immunosoppressiva con Prednisone in associazione a Micofenolato come da linea guida con risposta completa. Si riscontrava infatti obiettivamente regressione della splenomegalia; negli esami di laboratorio normalizzazione del Coombs, degli anticorpi anti tiroidei e degli anti glutamato decarbossilasi. La caratterizzazione immunologica risultava nella norma.

P031

UNA "ERITROBLASTOPENIA STAGIONALE"

M. D'Angiò¹, L. Bettini¹, N. Masera¹, G. Giovannetti², A. Neri², I. Santilio², S. Coluzzi², P. Corti¹

¹Ematologia Pediatrica e CTMO, Clinica Pediatrica

Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB); ²Unità di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale Policlinico Umberto I, Roma, Italy

Descriviamo il caso di una bambina di 4 anni con eritroblastopenia trasfusione dipendente ad esordio peri-infettivo (infezione da *Mycoplasma Pneumoniae*) nel mese di dicembre (Hb 3.5g/dL, reticolociti $0.3 \times 10^4/uL$), restanti serie ematiche nella norma; all'aspirato midollare evidenza di un blocco maturativo a carico della serie eritroide. Ad aprile si assisteva alla comparsa di reticolociti ($11.01 \times 10^4/uL$) con normalizzazione dell'emoglobina ed il quadro veniva attribuito ad eritroblastopenia transitoria post-infettiva. Nei 3 anni successivi la clinica si ripeteva: ad ottobre comparsa di eritroblastopenia con trasfusione dipendenza e sovraccarico marziale secondario, tra aprile e giugno risoluzione spontanea del quadro con acquisizione di indipendenza trasfusionale ed ottimi livelli di emoglobina nei mesi estivi. L'aspirato midollare mostrava una serie eritroide scarsa (quasi esclusivamente proeritroblasti, eritroblasti basofili). Gli accertamenti volti ad identificare una ipoplasia midollare (Anemia di Blackfan-Diamond, Anemia di Fanconi, sindrome di Pearson) sono risultati negativi. Un trattamento steroideo (prednisone 2mg/Kg/die orale per 4 settimane) non ha mostrato alcuna efficacia. Data la stagionalità del quadro clinico, pur in assenza di segni di emolisi, sono stati eseguiti accertamenti immunoematologici con identificazione su midollo di anticorpi anti-eritroblasto e su sangue periferico di autoanticorpi eritrocitari di tipo freddo, di classe IgM attivi fino alla temperatura di 22°C, con titolo a 4°C di 1:64 e con specificità anti I (espressa nelle crioagglutinine da *Mycoplasma Pneumoniae*).

CONCLUSIONI: Alla luce della patogenesi immunomediata dell'ipoplasia eritroide, si valuterà, nelle prossime settimane (più probabilmente il prossimo autunno), trattamento con anticorpo monoclonale anti-CD20 o altro immunosoppressore.

P032

DUE CASI MOSCHOWITZ IN PAZIENTI CON PIASTRINOPENIA ISOLATA COME ESORDIO

G. Iaria, B. Greve, A. Iero, F. Ronco

Divisione di Ematologia, AO Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria, Italy

Descriviamo il caso di due pazienti di anni 9 e 16 rispettivamente di sesso maschile e femminile giunti alla nostra osservazione per piastrinopenia isolata (PLT 30000 mm^3). Gli altri dati emocromocitometrici, la funz. epato-renale, la coagulazione, risultavano nella norma; l'assetto virologico, gli autoanticorpi, gli indici di flogosi, il Coombs negativi. Obiettivamente presentavano sindrome emorragica di media entità e comunque sproporzionata al dato di piastrine ed entrambi presentavano cefalea, astenia, dolori associati a parestesie agli arti. Questo ci induceva ad effettua-

re aspirato midollare che evidenziava diseritropoiesi e disgranulopoiesi. Entrambi intraprendevano tp. con IgHD con risposta completa ma temporanea; anche in presenza di valori piastrinici nella norma persisteva la clinica descritta. Dopo circa 7 mesi dall'esordio della piastrinopenia presentavano accentuazione dei sintomi e negli esami di laboratorio iperbilirubinemia indiretta, incremento LDH, reticolocitosi, presenza di schistociti nello striscio di sangue periferico e aumento dei D-Dimeri nei parametri coagulativi. Effettuavano prelievo per dos. Adams ed intraprendevano tp. con PFC giornalmente. La tp. sostitutiva con PFC comportava un progressivo miglioramento dei parametri di laboratorio e della clinica. Nel contempo perveniva risposta dos. Adams 13 <3%. Si completava l'iter diagnostico con prelievo per anticorpi anti Adams e genetica.

P033

MALATTIA DI GAUCHER

N. Tovaglieri, F. Fedeli, L. Bandiera, C. De Giacomo

Reparto di Pediatria, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Ca' Granda, Milano, Italy

MG, 13 anni, valutata presso l'ambulatorio di ematologia pediatrica per splenomegalia. Nata a termine da TC per LUE materna, PN 3550 gr. Regolare acquisizione tappe di sviluppo neuromotorio e crescita statura ponderale. PFO diagnosticato alla nascita. DSA-ADHD, seguita presso NPI. A 8 anni ricovero per gastroenterite acuta, riscontro di leucopenia e piastrinopenia interpretati come parainfettivi ma confermati anche ai controlli in benessere (Dicembre 2015), quando la Curante obiettivava dubbia splenomegalia per cui inviava la paziente alla nostra attenzione (Febbraio 2016). All'esame obiettivo fegato all'arco, milza all'ombelicale trasversa, di consistenza dura. Non reticoli venosi superficiali evidenti. Non clubbing digitale All'eco addome epatomegalia splenomegalia (24 cm), asse portale nella norma. Al Rx arto inferiore non presente deformità di Erlenmeyer. Nella norma la visita oculistica. Agli esami ematochimici piastrinopenia moderata con leucociti ai limiti inferiori, ferritina superiore ai limiti di norma, funzionalità epatica e renale, elettroliti, glicemia, screening coagulazione, indici di emolisi, accertamenti immunitari, elettroforese emoglobina: negativi/nella norma; auto-anticorpi per le più comuni malattie autoimmuni negativi; lieve ipertireotropinemia (già nota). Escluse altre cause di piastrinopenia associata a splenomegalia, in accordo con quanto proposto dallo Studio "GAU-PED Analisi della prevalenza della malattia di Gaucher in pazienti pediatrici selezionati tramite un appropriato algoritmo diagnostico" (Prof Pession, OEP Bologna) è stato inviato presso Istituto Gaslini DBS per dosaggio β glucosidasi, con valore inferiore ai limiti di norma, confermato anche al prelievo di controllo. All'agoaspirato midollare presenza di elementi a morfologia compatibile con cellule di Gaucher. Biopsia ossea: significativa infiltrazione (circa 50%) da parte di cellule di Gaucher.

P034**UN CASO DI δ -TALASSEMIA IN UNA FAMIGLIA CALABRESE**

E. Carboni¹, M. Scavone¹, M. Ceravolo¹, G.A. Mazza¹, R. Mancuso², G. Madonna², L. Giancotti¹, R. Miniero¹

¹UO di Pediatria Universitaria, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro; ²SOC Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Laboratorio di Onco-Ematologia Pediatrica, AO Pugliese-Ciaccio, Catanzaro, Italy

Le talassemie sono un gruppo di emoglobinopatie ereditarie causate da difetti dei geni globinici con caratteristiche cliniche ed ematologiche eterogenee. Una forma clinicamente silente, di cui non si conoscono stime di prevalenza, è la δ -talassemia, da sospettare nei soggetti con quadro ematologico ed assetto marziale nella norma in presenza di ridotti livelli di HbA2. Riportiamo il caso di C.D. giunto alla nostra attenzione all'età di 20 mesi per sospetta malattia celiaca. Nel corso degli accertamenti diagnostici si riscontrava all'esame emocromocitometrico MCV ai limiti inferiori con assetto marziale nella norma. Si eseguiva analisi in HPLC delle emoglobine che evidenziava HbA2 ai limiti inferiori (2,1%). Il medesimo studio effettuato nei genitori mostrava un assetto emoglobinico normale nel padre e HbA2 ai limiti inferiori (2%) con HbF 0,2% nella madre. Il quadro nel probando e nella madre era compatibile con δ -talassemia. Si eseguiva l'analisi molecolare che confermava il sospetto diagnostico con riscontro della mutazione in eterozigosi δ^{+27} . Il difetto consiste nella sostituzione G→T (Ala→Ser) a livello del primo nucleotide del codone 27 del gene δ con produzione di HbA2 Yialousa, variante descritta in soggetti greci, ciprioti e sardi. Un'identica mutazione a livello dello stesso codone nel gene β -globinico comporta la produzione della variante emoglobinica Hb Knossos. La diagnosi di δ -talassemia, seppur irrilevante da un punto di vista clinico, è importante nello screening delle β -talassemie. L'associazione di difetti a carico dei geni δ - e β - globinici può infatti mascherare la presenza di una β -microcitemia, in quanto determina una riduzione dei livelli di HbA2.

P035**STUDIO SPERIMENTALE COMPARATIVO DELL'EFFETTO FARMACOLOGICO DI DIFFERENTI FORMULAZIONI DI ASPARAGINASI SUL SIERO E SUL LIQUIDO CEFALO-RACHIDIANO DI RATTO**

I. Fuso Nerini¹, A. Ballerini^{2,3}, F. Moro⁴, M. Ferrari¹, L. Porcu¹, L. Cervo⁴, A. Biondi⁵, A. Colombini⁵, V. Conter⁵, C. Rizzari⁵, M. Zucchetti¹

¹Department of Oncology, IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy; ²Department of Nanomedicine, Houston Methodist Research Institute, Houston, TX, USA; ³Department of Medical Biotechnologies and Translational Medicine, University of Milan, Milan, Italy; ⁴Department of Neurosciences, IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy; ⁵Department of Pediatrics, Ospedale San

Gerardo, University of Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza (MB), Italy

L'ASP viene utilizzata nella cura di leucemie e linfomi per la sua capacità di depletare l'asparagina (ASN) sierica tramite idrolisi e nel CSF, con meccanismo non ancora chiarito. In questo studio abbiamo confrontato l'attività ASP e la deplezione di ASN nel siero e nel CSF di ratti utilizzando differenti formulazioni del farmaco. Ratti adulti Wistar sono stati trattati con ASP da *E. coli*, nativa (E.COLI) e pegilata (PEG), o da Erwinia chrysanthemi (ERW) con dosi calcolate utilizzando le scale allometriche di conversione fornite dalla FDA. I livelli di attività enzimatica e di aminoacidi sono stati misurati nel siero e nel CSF ad 1h e 24h dal trattamento utilizzando il kit MAAT (Medac) e quello EZ: faast (Phenomenex) rispettivamente. Tutte le formulazioni hanno mostrato un'attività significativamente più elevata nel siero ad 1h che a 24h, depletando sempre completamente i livelli sierici di ASN. Attività molto basse di ASP sono state documentate nel CSF per tutti i dosaggi utilizzati; con livelli di attività media dell'ERW, a parità di dose, più alti ad 1h rispetto a quelli determinati dalla PEG (36.5 IU/L vs 7.6 IU/L, $p < 0.05$) ma non di quelli determinati dall'E.COLI (21.5 IU/L, NS). Ai dosaggi più elevati solamente i prodotti ERW ed E.COLI hanno depletato, l'ASN nel CSF ad 1 h dal trattamento. L'attività ASP misurata nel CSF è risultata molto ridotta e transitoria verosimilmente per la limitata diffusione enzimatica dal siero al CSF. Le formulazioni native, soprattutto ERW, hanno mostrato un migliore effetto farmacologico nel CSF a parità di dose.

P036**ANALISI DEI CASI DI PANCREATITE ACUTA OSSERVATI IN CORSO DI TRATTAMENTO CON ASPARAGINASI IN PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA ARRUOLATI NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2009**

E. Brivio¹, A. Colombini¹, L. Bettini¹, D. Silvestri¹, L. Vinti², M.C. Putti³, A. Testi⁴, R. Parasole⁵, F. Sigismondi⁶, N. Santoro⁷, L. Lonigro⁸, S. Ladogana⁹, T. Mina¹⁰, R. Mura¹¹, D. Onofrillo¹², D. Sperli¹³, A. Biondi¹, V. Conter¹, C. Rizzari¹

¹Ematologia Pediatrica e CTMO, Clinica Pediatrica Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB); ²Dipartimento Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ³UOC Clinica di Oncoematologia Pediatrica, AO Università Padova, Padova; ⁴Dipartimento Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università Sapienza, Roma; ⁵Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, AORN Santobonopausilipon, Napoli; ⁶Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Regina Margherita, Torino; ⁷Clinica Pediatrica di Oncoematologia, Policlinico di Bari, Bari; ⁸Centro di Ematologia Oncologica Pediatrica, Azienda Policlinico di Catania, Catania; ⁹Oncoematologia Pediatrica, Casa del Sollievo, San Giovanni Rotondo (FG); ¹⁰Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Policlinico

San Matteo, Pavia; ¹¹Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione, Ospedale Pediatrico Microcitemico “Antonio Cao”, AO Brotzu, Cagliari; ¹²Ematologia Clinica, Ospedale Civile Spirito Santo, Pescara; ¹³Ematologia Pediatrica, AO di Cosenza, Cosenza, Italy

INTRODUZIONE: La pancreatite acuta rappresenta una complicanza relativamente rara del trattamento chemioterapico (ed in particolare dell’ASP) della LLA dell’età pediatrica.

METODI: È stata eseguita un’analisi degli episodi di pancreatite clinicamente rilevante verificatisi in pazienti arruolati nel protocollo AIEOP-BFM-ALL 2009 al fine di valutarne le caratteristiche clinico-biologiche, il trattamento e l’evoluzione.

RISULTATI: Dal 9/2010 al 10/2014 trentanove (3.1%) dei 1260 pazienti reclutati hanno presentato un episodio di pancreatite. Dei 39 pazienti 20 erano maschi (50%), 18 di età ≥ 10 anni (46%), 6 con immunofenotipo T (15%), 12 appartenenti al gruppo alto rischio (30%), 21 in induzione (53%). Il valore medio di amilasi e lipasi riscontrato alla diagnosi è stato rispettivamente 706 U/l (194-2472 U/l) e 1818 U/l (193-5930 U/l). Alla diagnosi 35 pazienti (94%) presentavano dolore addominale, 14 (43%) dolore lombare, 11 (28%) febbre, 6 (15%) ipotensione; secondo i criteri di Atlanta 2012, 24 (61%) casi erano classificabili come gravi. In 35 pazienti (89%) è stata eseguita un’ecografia, in 14 (35%) una TAC: 34 (85%) presentavano segni di flogosi, 5 (12%) cisti o pseudocisti, 1 (2%) emorragia/necrosi. 3 pazienti sono stati riesposti a trattamento con ASP senza ricomparsa del quadro. Due casi hanno avuto evoluzione fatale.

DISCUSSIONE: Episodi di pancreatite si osservano più frequentemente nella popolazione di età ≥ 10 anni, nella fase di induzione e nei pazienti trattati nella fascia HR. In una minor parte si osserva la formazione di cisti. La maggioranza delle pancreatiti si presenta all’esordio con quadri piuttosto gravi ed è anche possibile un’evoluzione fatale.

P037

PROFILO GENOMICO DELLE LEUCEMIE ACUTE MIELOIDI A CARIOTIPO NORMALE DELL’ETÀ PEDIATRICA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO MASSIVO DEL TRASCRITTOMA

R. Masetti, I. Castelli, M. Togni, A. Astolfi, S.N. Bertuccio, V. Indio, M. Pigazzi, G. Basso, A. Pession, F. Locatelli

¹Ospedale Sant’Orsola Malpighi, Bologna; ²Università di Bologna, Bologna; ³Università di Padova, Padova; ⁴Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma, Italy

INTRODUZIONE: Le leucemie acute mieloidi a cariotipo normale (CN-LAM) rappresentano circa il 20% delle LAM pediatriche e sono prive di alterazioni genetiche note utili nel definire la prognosi e la terapia. La grande variabilità nella risposta al trattamento e di overall outcome indica la necessità di caratterizzare

meglio il profilo mutazionale di questi pazienti per una corretta stratificazione del rischio.

METODI: Sono stati analizzati i blasti di 23 pazienti pediatriche affetti da CN-LAM mediante whole transcriptome sequencing (RNA-seq). Le alterazioni genetiche di maggiore interesse sono state validate in una coorte di 237 pazienti.

RISULTATI: Sono stati identificati 21 putativi geni di fusione non detectabili con analisi convenzionali (Figura 1). Tra questi, il trascritto di fusione CBFA2T3-GLIS2 è uno dei più frequenti (8.4%) e identifica un sottogruppo di pazienti con peggior prognosi, valutata in termini di event-free-survival(EFS)(27.4%, standard-error[SE] 10.5 vs 59.6%, SE 3.6; $P < .01$). Il 40% di questi pazienti presenta anche la fusione DHH-RHEBL1, che suggerisce una prognosi ancor peggiore. Altri riarrangiamenti ricorrenti sono NUP98-KDM5A(1.2%) e NUP98-PHF23(2.6%). Sono stati evidenziati anche nuovi trascritti chimerici nelle LAM pediatriche, quali RUNX1-USP42, già descritto nell’adulto, PRDM16-SKI, MYB-GATA1, PDGFRB-TNIP1 e mutazioni somatiche in geni già noti come potenzialmente patogenetici nelle LAM, tra cui GATA2, MYB, CEBPA, CREBBP e KIT.

CONCLUSIONI: l’identificazione di diversi geni di fusione e mutazioni ricorrenti permette di caratterizzare biologicamente le CN-LAM. Questo costituisce la base per l’identificazione di nuovi markers prognostici e per la definizione della strategia terapeutica più appropriata.

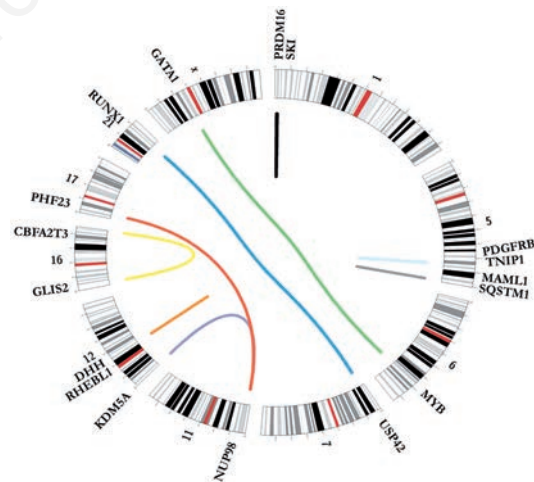


Figura 1.

P038

NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE PER I PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA CON RIARRANGIAMENTO t(6;11)MLL-AF6

M. Pigazzi¹, C. Tregnago¹, F. Zonta¹, E. Manara², V. Bisio¹, M. Zampini², F. Locatelli^{3,4}, G. Basso¹

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Laboratorio di Onco-Ematologia Pediatrica, Università

di Padova, Padova; ²Istituto di Ricerca Pediatrica, Città della Speranza, Padova; ³Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁴Università di Pavia, Pavia, Italy

Nella leucemia acuta mieloide (LAM) il riarrangiamento t(6;11)(q27;q23)MLL-AF6 contraddistingue un sottogruppo di pazienti con espressione genica specifica e una prognosi infausta (23,3% a 8 anni). Lo studio si prefigge di trovare nuove strategie terapeutiche per migliorare la sopravvivenza di questi pazienti. Abbiamo testato 1280 molecole farmacologicamente bioattive, presenti in librerie commerciali, nelle linee cellulari ML2 e SHI-1, entrambe t(6;11)MLL-AF6 riarrangiate, per identificare composti con azione selettiva sulla mutazione. I composti efficaci (proliferazione cellulare ridotta più del 50%) alla concentrazione 10 μ M, sono stati poi testati in altre linee leucemiche. Sono stati identificati 93 su 1280 composti avere effetto nelle ML-2 e SHI-1; 83/93 hanno mostrato attività antiproliferativa anche su linee cellulari non t(6;11) (THP-1, NOMO1, HL60), e sono stati quindi esclusi dallo studio. Tra i 10 farmaci selettivi per le cellule t(6;11) due antagonisti dei recettori dopaminergici, il Fluspirilene e la Tioridazina, sono risultati più attivi e meno tossici. Mediante citometria a flusso abbiamo scoperto la presenza dei recettori dopaminergici (DR1-5) su entrambe le linee leucemiche e sulle cellule di midollo provenienti da pazienti pediatrici con LAM-t(6;11). Il trattamento *in vitro* con Fluspirilene e Tioridazina si è dimostrato attivo nell'indurre apoptosi e ridurre la clonogenicità cellulare, confermando il ruolo dei recettori e l'azione dei farmaci in questo sottotipo di leucemia MLL-riarrangiata. Infine, lo studio ha identificato 10 nuovi composti attivi su cellule MLL-AF6 da confermare *in vivo* come possibili nuovi farmaci. Ulteriori studi sono in corso sul pathway mediato dai recettori dopaminergici che apriranno a nuovi scenari sulla leucemogenesi MLL-AF6 mediata.

P039

APPLICAZIONE DELLA DROPLET DIGITAL PCR PER LA QUANTIFICAZIONE DELLA MALATTIA RESIDUA MINIMA NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PEDIATRICA

M. Campeggio¹, L. Trentin¹, S. Camnasio¹, E. Giarin¹, S. Songia², G. Cazzaniga², G. Basso¹, F. Lovisa¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Salute Donna e Bambino, Università di Padova, Padova; ²Centro Ricerca M. Tettamanti, Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Monza (MB), Italy

INTRODUZIONE: La real-time PCR quantitativa (RQ-PCR) viene attualmente utilizzata per la quantificazione relativa della Malattia Residua Minima (MRM) nei pazienti pediatrici affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA). Il recente sviluppo della Droplet Digital PCR (ddPCR) per la quantificazione assoluta potrebbe consentire di caratterizzare meglio i pazienti attualmente definiti positivi non quantificabili (NQ).

PAZIENTI E METODI: La MRM è stata analizzata mediante ddPCR in 25 pazienti pediatrici LLA sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Di questi, 2/25 erano risultati positivi quantificabili in RQ-PCR, mentre 23/25 erano positivi NQ, 8/23 per la presenza di amplificazione aspecifica e 15/23 per non-riproducibilità tra i replicati. Gli esperimenti di ddPCR sugli aspirati midollari raccolti al time-point del pre-trapianto sono stati condotti utilizzando gli stessi primer paziente-specifici e le stesse sonde FAM utilizzate in RQ-PCR. Il gene di riferimento albumina è stato analizzato in parallelo nella stessa reazione, utilizzando una sonda con marcatura HEX.

RISULTATI: Le due metodiche sono risultate concordi per i 2 pazienti quantificabili in RQ-PCR, sia in termini di sensibilità che di riproducibilità. Dei 23 pazienti positivi NQ in RQ-PCR, solo 3 sono risultati positivi NQ anche in ddPCR, in due casi per amplificazione aspecifica e in un caso per non riproducibilità. Viceversa, 7/23 casi sono risultati negativi e 13/23 positivi quantificabili, con valori compresi tra 1.1x10⁻⁶ e 7x10⁻⁵ blasti/100.000 cellule.

CONCLUSIONI: I risultati ottenuti suggeriscono l'applicabilità del saggio ddPCR per la quantificazione della MRM nelle LLA pediatriche, con un particolare vantaggio per i casi positivi NQ in RQ-PCR.

P040

SEQUENZIAMENTO DI NUOVA GENERAZIONE PER IDENTIFICARE NUOVE FUSIONI GENICHE BERSAGLIO NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PEDIATRICA

G. Fazio¹, A. Grioni^{1,2}, S. Rigamonti¹, S. Songia¹, G. te Kronnie³, N. Darzentas², A. Biondi¹, G. Cazzaniga¹

¹Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza (MB), Italy; ²CEITEC - Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ³Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, Padova, Italy

Nonostante la sopravvivenza nella BCP-LAL superi l'85%, la ricaduta è la causa principale di mortalità in età pediatrica legata al cancro. Pertanto, è fondamentale identificare preventivamente i pazienti a rischio ricaduta e sviluppare terapie più mirate. Scopo dello studio è approntare un saggio di genetica molecolare avanzata per identificare in pazienti arruolati al protocollo LAL AIEOP geni di fusione prognostici e/o bersaglio di farmaci alternativi e specifici. È stata utilizzata la tecnologia del sequenziamento di nuova generazione (NGS) e confrontato tre pannelli di sequenziamento di RNA con numero predefinito di geni: SureSelect (Agilent), Ovation Fusion Panel Target Enrichment System (Nugen) e TruSight RNA Pan-Cancer (Illumina). Con piattaforma MiSeq (Illumina) abbiamo sequenziato 83 campioni BCP-LAL, analizzati usando l'applicazione bioinformatica TopHat Alignment. Sono stati analizzati

5 casi positivi con fusioni note (BCR/ABL1, ETV6/RUNX1, P2RY8/CRLF2, MLL/AF4), identificate con efficienza diversa nei tre protocolli. In una serie di casi di nuova diagnosi abbiamo rilevato sia casi con i comuni trascritti di fusione (BCR/ABL1, MLL/AF4, ETV6/RUNX1 e TCF3/PBX1) che casi positivi per le fusioni P2RY8/CRLF2 e MLL/AF9, nonché nuove fusioni di ABL, PAX5, TCF3, e JAK2. Ciò conferma il frequente coinvolgimento negli eventi di fusione dei geni fondamentali per lo sviluppo dei linfociti B. L'impiego del sequenziamento di geni candidati su RNA è la strategia più promettente da introdurre nell'attività diagnostica, essendo in grado di rilevare sia fusioni geniche prognostiche che nuove, per consentire una migliore stratificazione dei pazienti e identificare candidati per nuove strategie terapeutiche nel nuovo protocollo.

P041

COMPLESSITÀ GENOMICA E PATTERN DI EVOLUZIONE CLONALE NELLA RECIDIVA DI LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE DELL'ETÀ PEDIATRICA, RIVELATI MEDIANTE SEQUENZIAMENTO MASSIVO DELL'ESOMA

R. Masetti, I. Castelli, A. Astolfi, S.N. Bertuccio, V. Indio, T. Belotti, S. Serravalle, G. Tarantino, M. Pigazzi, G. Basso, A. Pession, F. Locatelli

¹Ospedale Sant'Orsola Malpighi, Bologna; ²Università di Bologna, Bologna; ³Università di Padova, Padova; ⁴Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma, Italy

INTRODUZIONE: Per le leucemie acute mieloidi (LAM) dell'età pediatrica, la recidiva, che coinvolge circa il 30% dei pazienti, costituisce la principale causa di fallimento terapeutico e di morte. Non sono noti a tutt'oggi, in ambito pediatrico, studi di evoluzione clonale mediante sequenziamento massivo del genoma.

METODI: I campioni di esordio, remissione e recidiva di 4 pazienti con LAM a citogenetica normale sono stati sottoposti a sequenziamento massivo dell'esoma mediante tecnologia Illumina seguito da sequenziamento mirato high coverage (7000X) delle mutazioni somatiche con possibile ruolo patogenetico nello sviluppo della recidiva.

RESULTATI: La mutazione biCEBPA è stabile durante il decorso di malattia (>80% nel clone di esordio e recidiva). Al contrario, le mutazioni di WT1 risultano estremamente instabili come dimostrato nelle percentuali indicate in Figura 1 b,c,d. Si configurano specifici pattern molecolari sottostanti alla recidiva (Figura 1), tra i quali l'aberrante attivazione dei segnali proliferativi cellulari (conferito dalle mutazioni di PTPN11 e FLT3-TKD) e l'aumentata resistenza all'apoptosi (iperattivazione di TYK2). Si osserva inoltre un'instabilità genomica conferita dall'inattivazione di SETD2, una metiltransferasi implicata nel mismatch repair, alla base di una maggior plasticità della malattia che contribuisce alla sua evoluzione. È stata inoltre identificata una nuova mutazione di ASXL3 presente

in un clone minoritario alla diagnosi (<1%) con espansione alla recidiva (60%).

CONCLUSIONI: La LAM pediatrica è caratterizzata da notevole complessità genomica ed evoluzione clonale. Nello sviluppo della recidiva contribuiscono diversi pathway molecolari che causano aumentata proliferazione, resistenza all'apoptosi e ipermutabilità somatica e si configurano come possibili bersagli di terapie mirate.

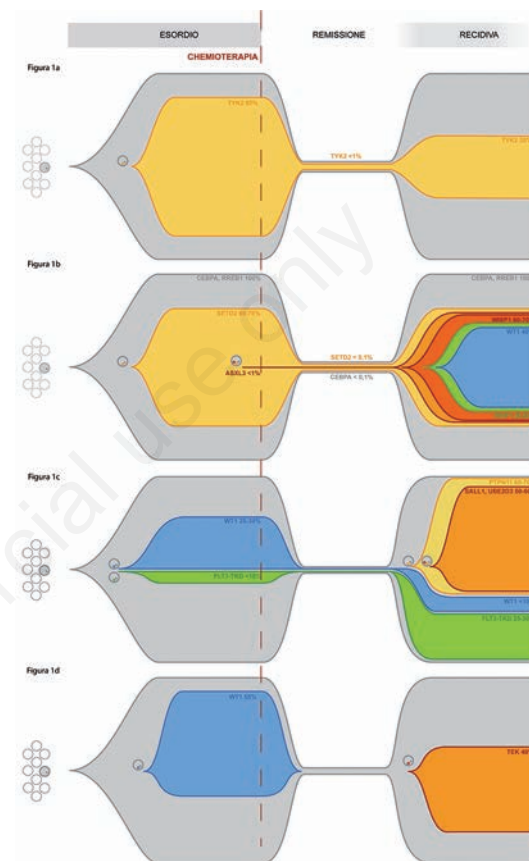


Figura 1. Rappresentazione grafica del modello di evoluzione clonale individuato nei 4 pazienti analizzati. Le percentuali riportate si riferiscono alla dimensione relativa di ciascun subclone, calcolata a partire dalla frequenza allelica aggiustata per le variazioni di copy number. Figura 1a: un subclone portatore della mutazione di TYK2 sopravvive alla chemioterapia e partecipa alla recidiva di malattia. Tramite targeted deep sequencing ad alta coverage è stato possibile rintracciare la persistenza di tale mutazione anche durante la remissione. Figura 1b: l'intera popolazione leucemica all'esordio ed alla recidiva di malattia è caratterizzata dalle mutazioni biCEBPA e RREB1. La perdita di funzione di SETD2 in una frazione considerevole dei blasti è associata all'acquisizione di un fenotipo ipermutante responsabile dell'acquisizione di ulteriori mutazioni somatiche (81 mutazioni somatiche individuate in questo paziente rispetto alle 6, 11 e 7 individuate rispettivamente negli altri pazienti) e della differenziazione in multipli subcloni. Questo aumenta la plasticità e l'adattabilità della leucemia, promuovendone la perpetuazione. Tramite targeted deep sequencing ad alta coverage è stato possibile rintracciare la persistenza delle mutazioni biCEBPA e SETD2 anche durante la remissione. Figura 1c: all'interno della popolazione blastica dell'esordio si differenziano multipli subcloni tramite l'acquisizione di mutazioni somatiche aggiuntive quali WT1 e FLT3-TKD. I cloni che sopravvivono alla chemioterapia contribuiscono all'insorgenza della recidiva. L'acquisizione tardiva di ulteriori mutazioni, quali PTPN11, SALL1 e UBE2D3, aumenta ulteriormente l'eterogeneità e la complessità genomica della malattia. Figura 1d: la mutazione WT1 è presente all'esordio di malattia ma viene completamente eradicata durante la chemioterapia e non si rintraccia alla recidiva.

Figura 1. Rappresentazione grafica del modello di evoluzione clonale individuato nei 4 pazienti analizzati.

P042

SPERIMENTAZIONE PRECLINICA DI INIBITORI DEL PATHWAY DI HEDGEHOG NELLE LEUCEMIE ACUTE MIELOIDI CON GENE DI FUSIONE CBFA2T3-GLIS2

S.N. Bertuccio, R. Masetti, I. Castelli, A. Astolfi, J. Bandini, M. Franzoni, S. Serravalle, F. Chiarini, M. Pigazzi, A.M. Martelli, G. Basso, F. Locatelli, A. Pession

¹Università di Bologna, Bologna; ²Ospedale Sant'Orsola Malpighi, Bologna; ³Università di Padova, Padova; ⁴Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma, Italy

INTRODUZIONE: La fusione genica CBFA2T3-GLIS2 incide nell'8.4% delle Leucemie Acute Mieloidi con citogenetica normale ed è associata a prognosi decisamente infausta (event-free-survival a 5 anni del 27.4%). Lo scopo dello studio è la sperimentazione pre-clinica di inibitori specifici (GANT61) di GLI in linee cellulari e cellule primarie con gene di fusione CBFA2T3-GLIS2.

METODI: Le linee cellulari e le colture primarie sono state trattate per 72h con dosi scalari di GANT61 e la sensibilità al farmaco è stata eseguita con saggio WST-1(Roche). Il ciclo cellulare, l'apoptosi, il profilo di espressione genica e l'analisi proteica sono state valutate dopo 24h-48h di trattamento con 20µM di GANT61.

RISULTATI: Le linee cellulari e le cellule primarie di LAM con fusione CBFA2T3-GLIS2 sono risultate sensibili al GANT61 con IC50 di circa 10µM-15µM significativamente più bassa rispetto alle altre LAM(p<0.05). Il trattamento con GANT61 ha determinato solo nelle cellule GLIS2 positive un blocco del ciclo cellulare in fase G0/G1 e un'induzione del 30% di cellule in apoptosi. L'analisi proteica ha rivelato nelle linee cellulari trattate una diminuzione dell'espressione sia della proteina chimica CBFA2T3-GLIS2 che di GLIS2wt. L'analisi di gene expression ha dimostrato il silenziamento di noti geni target del pathway di CBFA2T3-GLIS2 come BMP2 ma anche la down regolazione di importanti geni come DNMT1 e DNMT3B (p<0.05) (Figura 1).

CONCLUSIONI: Il trattamento con GANT61 determina specificatamente nelle LAM con fusione CBFA2T3-GLIS2 una maggiore inibizione della proliferazione cellulare e costituisce quindi una possibile strategia terapeutica per questo sottogruppo a prognosi infausta.

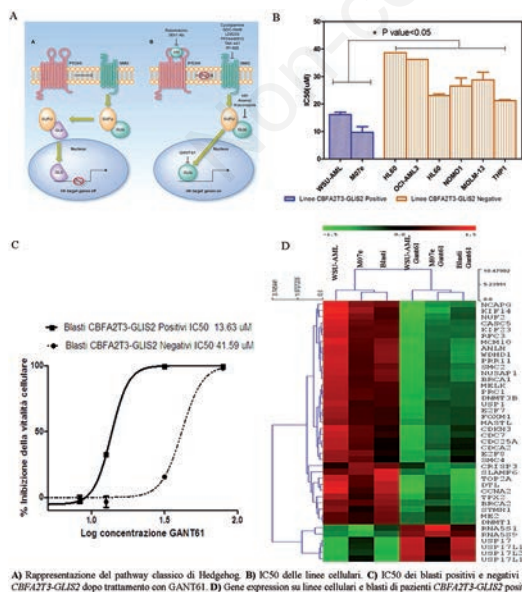


Figura 1. A) Rappresentazione del pathway classico di Hedgehog. B) IC50 delle linee cellulari. C) IC50 dei blasti positivi e negativi per CBFA2T3-GLIS2 dopo trattamento con GANT61. D) Gene expression su linee cellulari e blasti di pazienti CBFA2T3-GLIS2 positivi

P043

COMBINAZIONE DI EPZ-5676 E SORAFENIB COME NUOVA STRATEGIA TERAPEUTICA PER IL TRATTAMENTO DELLE LEUCEMIE ACUTE MIELOIDI PEDIATRICHE

A. Lonetti¹, R. Masetti², N. Bertuccio², S. Serravalle², A. Astolfi³, A. Bertaina⁴, F. Locatelli⁴, A.M. Martelli¹, A. Pession²

¹Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna; ²Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", UO Pediatria, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna, Bologna; ³Centro Interdipartimentale di Ricerche sul Cancro "Giorgio Prodi", Università di Bologna, Bologna; ⁴Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Le traslocazioni di MLL, presenti in oltre il 20% delle AML pediatriche, si associano a prognosi sfavorevole. Pertanto, continui sforzi sono necessari per identificare nuove terapie efficaci per questi pazienti. EPZ-5676 è un inibitore di DOT1L, metiltransferasi con attività leucemogena in presenza di riarrangiamenti di MLL (MLL-r). Sorafenib è un inibitore di tirosino-chinasi, tra cui FLT3, frequentemente utilizzato nel trattamento dei pazienti MLL-r. Scopo dello studio è la valutazione degli effetti citotossici e biologici della combinazione EPZ-5676 e Sorafenib. Sono state utilizzate linee cellulari con o senza MLL-r, e cellule primarie ottenute da pazienti AML pediatriche con MLL-r. Sono stati valutati gli effetti citotossici e biologici dei singoli farmaci e della loro combinazione mediante analisi citofluorimetriche, Western Blotting e RQ-PCR. EPZ-5676 inibisce DOT1L inducendo demetilazione del target H3K79 in tutte le cellule, ma la proliferazione cellulare è significativamente inibita solo nelle cellule MOLM13 e NOMO1 (MLL-r) e OCI-AML3 (non MLL-r). Ciò si associa ad induzione dell'apoptosi o effetti citostatici. EPZ-5676 riduce l'espressione dei geni HOXA9, MEIS1 e FLT3 in tutte le cellule; STAT5 e c-Myc nelle cellule MLL-r. Inoltre, EPZ-5676 modula parzialmente le vie di sopravvivenza PI3K/Akt e MAPK. La combinazione EPZ-5676 e Sorafenib risulta sinergica nelle linee cellulari (anche in assenza di MLL-r) e nelle cellule primarie, in cui induce un significativo incremento dell'apoptosi. In conclusione, gli effetti di EPZ-5676 non sembrano dipendere esclusivamente dalla presenza di MLL-r. Inoltre, EPZ-5676 è sinergico con Sorafenib, suggerendo un nuovo approccio terapeutico per il trattamento dei pazienti pediatriche affetti da AML.

P044

L'INTEGRAZIONE DEL TRASCRITTOMA, METILOMA E MIRNOMA IDENTIFICA L'ATTIVAZIONE ABERRANTE DI RHOB IN PAZIENTI CON t(8;21)(q22;q22)RUNX1-RUNX1T1 RECIDIVATI

M. Pigazzi¹, M. Zampini², C. Tregnago¹, P. Pierani³, N. Santoro⁴, M. Zecca⁵, C. Micalizzi⁶, M.C. Putti¹, G. Basso¹, F. Locatelli^{7,8}

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Padova; ²Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova; ³Ospedale Pediatrico Materno Infantile G. Salesi, Ancona; ⁴Clinica Pediatrica, Policlinico di Bari, Bari; ⁵Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁶Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Istituto “Giannina Gaslini,” Genova; ⁷Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁸Università di Pavia, Pavia, Italy

La t(8;21)(q22;q22)RUNX1-RUNX1T1 è una lesione somatica ricorrente (12%) nei pazienti pediatrici con Leucemia Acuta Mieloide (LAM) e, quando isolata, caratterizza pazienti a rischio standard. Questi pazienti hanno però mostrato un tasso di recidiva superiore all'atteso (30%) nel protocollo AIEOP-LAM 2002. Sono state applicate diverse tecnologie high-throughput col fine di individuare la presenza di nuove aberrazioni epigenetiche ricorrenti nei pazienti con t(8;21). Pazienti con t(8;21) alla diagnosi (n=39) sono stati analizzati per espressione genica (HTA 2.0), dei miRNA (Mirna4.0) e sequenziamento del metiloma (RBBS, n=10). I risultati hanno prodotto tre profili di espressione in grado di distinguere fin dalla diagnosi i pazienti recidivati da quelli in continua remissione (18 geni e 117 miRNA differenzialmente espressi; 337 regioni differenzialmente metilate, >25%). Grazie all'integrazione di questi dati, ad analisi di arricchimento per categorie di Gene Ontology e similarità per signature geniche (GSEA) abbiamo identificato un'attivazione aberrante di due vie di segnale comuni nei pazienti recidivati: assemblaggio del citoscheletro e adesione cellulare. Valutazioni *in vitro* del gene RHOB, risultato cruciale in più analisi, hanno confermato che la modulazione del suo pathway altera la migrazione cellulare e blocca l'attivazione dell'apoptosi attraverso l'aberrante fosforilazione di CFL1, conferendo alle cellule t(8;21) riarrangiate resistenza ai farmaci. Il trattamento con inibitori di RHOB (Fasudil e Zoledronic) è in corso per confermare questa ipotesi. Infine, lo studio mostra come l'integrazione di analisi high-throughput possano garantire una più corretta caratterizzazione delle LAM pediatriche svelando nuovi target terapeutici per migliorare il trattamento dei pazienti con un più alto rischio di ricaduta.

P045

CARATTERIZZAZIONE DELLE TRASLOCAZIONI DEL GENE NUP98 NEI PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE ARRUOLATI NEL PROTOCOLLO AIEOP LAM-2002/ 01

M. Pigazzi¹, V. Bisio¹, M. Zampini², E. Manara², C. Tregnago¹, V. Salsi³, A.M. Di Meglio¹, R. Masetti⁴, M. Togni⁴, D. Di Giacomo⁵, S. Minuzzo⁶, A. Leszl¹, V. Zappavigna³, R. Rondelli⁴, C. Mecucci⁵, A. Pession⁴, F. Locatelli^{7,8}, G. Basso¹

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Padova; ²Istituto di Ricerca Pediatrica Città

della Speranza, Padova; ³Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ⁴Dipartimento di Ematologia, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi Oncologia-Ematologia Pediatrica 'Lalla Seragnoli', Bologna; ⁵Ematologia e Unità TMO, Università di Perugia, Perugia; ⁶Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova; ⁷Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁸Università di Pavia, Pavia, Italy

Il gene NUP98 riarrangia con più di 29 geni partner nella leucemia acuta mieloide (LAM). Ad oggi non sono presenti studi esaustivi sulla frequenza dei suoi riarrangiamenti, e si attribuisce all'aberrante attivazione dei geni HOX il meccanismo oncogenico della fusione più frequente, t(5;11)NUP98-NSD1. Qui, abbiamo eseguito uno screening molecolare di 12 trascritti di fusione, identificando solo 6 partners (NSD1, PHF23, JARID1A, HOXD13, LEDGF e DDX10) in 22 pazienti arruolati nel protocollo AIEOP LAM 2001-02 (22/482=4.6%). Questi pazienti NUP98-traslocati (NUP98-t) sono caratterizzati da un sopravvivenza libera da eventi molto bassa (n=22, EFS a 8 anni=27%; n=460, EFS=56%, p<0.001). L'analisi di espressione genica (GEP) dei pazienti NUP98-t effettuata rispetto a un gruppo di LAM (CBF, MLL, DEK-CAN, FLT3-ITD, NEG) ha identificato un profilo di espressione caratteristico, con un arricchimento di geni inerenti l'instabilità genetica come processo maggiormente deregolato. La GEP intra-NUP98-t rivela che ciascun partner ha un profilo di espressione peculiare, e questo rispecchia un diverso outcome. I pazienti NUP98-NSD1 sono risultati avere una prognosi peggiore (EFS=16.6%, p<0.05), un'espressione dei geni HOXA-B relativamente bassa e un coinvolgimento del fattore di trascrizione CREB. Esperimenti di overespressione/silenziamento di CREB eseguiti su colture primarie hanno rivelato CREB essere il fattore di trascrizione di NUP98wt e delle chimere. L'instabilità genetica è risultata essere un meccanismo oncogenico attivo in cellule NUP98-t. Infine, l'utilizzo di farmaci inibenti l'attività di CREB sono attualmente in uso per ridurre l'espressione della chimera e comprendere se una strategia terapeutica mirata potrà essere esplorata per migliorare l'outcome dei pazienti NUP98-t.

P046

CARATTERIZZAZIONE BIOLOGICA E FUNZIONALE DELLE CELLULE MESENCHIMALI STROMALI ISOLATE DA MIDOLLO OSSEO DI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

L. Tomao¹, M. Algeri¹, N. Starc^{1,3}, S. Biagini¹, A. Pitisci¹, A. Conforti¹, M.E. Bernardo⁴, F. Locatelli^{1,2}

¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ²Università degli Studi, Pavia; ³Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma “Tor Vergata”, Roma; ⁴San Raffaele Telethon Istituto per la Terapia Genica (TIGET), Unità di Immunoematologia Pediatrica e

Trapianto di Midollo Osseo, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, Italy

INTRODUZIONE: Le cellule mesenchimali stromali (MSCs) giocano un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi del microambiente midollare e anomalie a carico di queste cellule potrebbero contribuire alla patogenesi della leucemia mieloide acuta (AML) in età pediatrica. In questo studio sono state caratterizzate le MSCs isolate da pazienti pediatrici affetti da AML (AML-MSCs) al momento della diagnosi, remissione e/o recidiva.

PAZIENTI E METODI: Le AML-MSC sono state isolate dal midollo osseo di 25 pazienti pediatrici e sono state analizzate per profilo immunofenotipico, capacità proliferativa, potenziale differenziativo capacità immunomodulanti e confrontate con MSCs isolate da 18 donatori sani (HD-MSCs).

RISULTATI: Morfologia, capacità proliferativa e profilo immunofenotipico sono risultate sovrapponibili alle HD-MSCs. Tuttavia, le AML-MSCs isolate da pazienti in remissione ha mostrato una maggior capacità di differenziare in senso osteogenico ($p=0.006$). Le proprietà immunomodulanti delle MSC (attivate con INF- e TNF-) sono state valutate misurando la proliferazione dei linfociti T indotta dalla PHA e quella dei linfociti B indotta dal CpG. Le AML-MSCs hanno ridotto la proliferazione dei linfociti T fino all' $88\pm 10\%$, mentre le HD-MSCs fino al $90\pm 3\%$. Per l'inibizione della proliferazione dei linfociti B, invece, è stata ottenuto un tasso di inibizione dell' $87\pm 10\%$ per le AML-MSCs e del $90\pm 8\%$ per le HD-MSCs.

CONCLUSIONI: Le AML-MSCs mantengono morfologia, capacità proliferativa, immunofenotipo, potenziale differenziativo e proprietà immunomodulanti tipiche delle HD-MSC. Curiosamente, il potenziale osteogenico delle MSCs risulta significativamente aumentato nei pazienti AML in remissione, verosimilmente quale effetto rebound legato all'eliminazione dei blasti e, con essi, della loro azione inibitoria nei confronti differenziazione osteogenica.

P047

INDICATORI METABOLICI E PARAMETRI CARDIOVASCOLARI NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE E METABOLICO IN PAZIENTI OFF-THERAPY PER LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

P. Giordano¹, P. Muggeo², C. Novielli², M.M. Ciccone³, M.F. Faienza¹, M. Delvecchio¹, F. Valente³, R. Koronica², N. Santoro²

¹Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università degli Studi, Bari; ²Oncologia ed Ematologia Oncologica Pediatrica, AOUC Policlinico, Bari; ³Dipartimento di Patologia Cardiovascolare, Department of Emergency and Organ Transplantation (DETO), Università degli Studi, Bari, Italy

La sindrome metabolica rappresenta una complicanza nei pazienti guariti da LLA. Predisporre alla

malattia cardiovascolare attraverso un danno infiammatorio dell'endotelio che precede le manifestazioni cliniche conclamate. Parametri ecografici cardiovascolari (FMD: flow mediated vasodilatation, APAO: anteroposterior diameter of infrarenal-abdominal diameter, C-IMT: carotid intima-media thickness) sono stati studiati nella malattia cardiovascolare subclinica in obesi. Abbiamo valutato l'efficacia di FMD, APAO, C-IMT, correlati con parametri auxologici e marcatori biochimici di danno endoteliale, nel predire il rischio metabolico-cardiovascolare in pazienti off-therapy per LLA infantile. Abbiamo arruolato in uno studio cross-sectional 51 pazienti (19 M) età media $9,7\pm 4,2$ anni (4-19), off-therapy per LLA da 28,2 mesi (4-102 m), confrontati con un gruppo di controllo omogeneo per età e sesso ai casi. Parametri auxologici (circonferenza addominale, BMI, PA), biochimici (glicemia, insulinemia, HOMA-index, assetto lipidico, PCR), biomarcatori emostatici (adiponectina, HMW-adiponectina, TAT, ET-1, fibrinogeno, D-dimeri, wWFAG) sono stati correlati con FMD, APAO, C-IMT. I pazienti rispetto ai controlli presentano ($p<0.05$) un assetto lipidico sfavorevole, alterazione di PCR, HMW-adiponectina, TAT, fibrinogeno, D-dimeri, wWFAG (marcatori di danno endoteliale) e più basso FMD, quale indicatore di malattia vascolare in fase subclinica, indipendentemente da protocollo di trattamento per LLA (standard, intermedio, alto), età, tempo intercorso dallo stop terapia. Parametri cardiovascolari, clinici e biochimici risultano correlati con circonferenza addominale ($p=0.001$). In regressione logistica la circonferenza addominale ed l'ET-1 sono risultati essere i più forti predittori di riduzione di FMD, espressione di danno vascolare in fase subclinica.

P049

INFEZIONI CLINICAMENTE RILEVANTI DURANTE LA TERAPIA DI INDUZIONE SONO ASSOCIATE CON UN AUMENTO DEL RISCHIO DI RECIDIVA. STUDIO DI 1999 PAZIENTI ARRUOLATI NEL PROTOCOLLO AIEOP-LLA-2000

D. Caselli¹, A. Colombini², D. Silvestri², L. Vinti³, R. Parasole⁴, M.C. Putti⁵, E. Barisone⁶, L. Lo Nigro⁷, N. Santoro⁸, O. Ziino⁹, N. Decembrino¹⁰, E. Castagnola¹¹, S. Cesaro¹², M. Aricò¹, V. Conter²

GdL AIEOP Infezioni e LLA di: ¹Ragusa; ²Monza; ³Roma; ⁴Napoli; ⁵Padova; ⁶Torino; ⁷Catania; ⁸Bari; ⁹Palermo; ¹⁰Pavia; ¹¹Genova; ¹²Verona, Italy

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: Le infezioni possono alterare la somministrazione della chemioterapia, in particolare durante l'induzione, modificando l'intensità terapeutica. Il nostro studio ha lo scopo di descrivere e valutare l'impatto delle infezioni sull'outcome.

PAZIENTI E METODI: Sono stati valutati 1999 bambini arruolati nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2000; tra gli eventi avversi gravi, il protocollo richiedeva la segnalazione degli episodi infettivi clinicamente rilevanti, con la specifica degli agenti infettivi, del sito di isolamento e dell'esito dell'evento infettivo. Questi dati sono stati analizzati in riferimento alla chemioterapia

pia somministrata, in particolare alla sua eventuale riduzione e alla durata delle principali fasi di trattamento iniziale ed all'esito della terapia (remissione completa, decesso o recidiva).

RISULTATI: Sono state riportate 251 infezioni in 225 pazienti, con una incidenza cumulativa a 2 anni di 11.2%. Di queste, le infezioni fungine invasive hanno interessato solo l'1.7% dei pazienti. La maggior parte degli episodi è stata osservata durante le fasi più intensive di chemioterapia: induzione IA (37.4%), IB (17.5%), reinduzione (19.5%). La durata media della fase IA è stata significativamente maggiore nei pazienti che hanno sviluppato infezioni (55 gg vs. 38 gg; $p < 0.001$). I 133 bambini che hanno sviluppato un'infezione in induzione hanno avuto una incidenza cumulativa di recidiva di 26.6% (SE 3.9), versus 16.8% (SE 0.9) nei rimanenti 1866 ($p = 0.008$).

CONCLUSIONI: I pazienti che sviluppano un episodio infettivo clinicamente rilevante durante la chemioterapia di induzione per LLA ricevono una terapia a intensità ridotta; a questo si associa un rischio aumentato di recidiva.

P050

USO DELLA RISONANZA MAGNETICA CEREBRALE CON ANALISI MORFOMETRICA AUTOMATIZZATA (VOXEL-BASED MORPHOMETRY) PER LO STUDIO DELLE ALTERAZIONI VOLUMETRICHE CEREBRALI DI SOGGETTI LUNGO SOPRAVVIVENTI DOPO LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DIAGNOSTICATA IN ETÀ PEDIATRICA

G. Aloj¹, G. Pastorino², F. Mazio³, N. Di Paolo³, M.P. Riccio⁴, A. D'Amico³, C. Bravaccio², R. Cuccurullo¹, R. Parasole¹, V. Poggi¹

¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; ²Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Mediche Trasazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli; ³Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli studi di Napoli "Federico II", Napoli; ⁴Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento della Salute Fisica e Mentale e di Medicina Preventiva, Seconda Università di Napoli, Napoli, Italy

La chemioterapia (CT) e la radioterapia craniale (RTC) utilizzate nella LLA sembrano causare alterazioni cognitive a lungo termine. La RM cerebrale strutturale con VBM può contribuire alla loro comprensione.

OBIETTIVO PRIMARIO: Definire mediante VBM le alterazioni neuroanatomiche dei LS-LLA trattati con RTC+CT o con sola CT. Obiettivo secondario: definire le alterazioni neurocognitive nei medesimi gruppi. Sono stati arruolati 13 LS-LLA sottoposti a RTC+CT e 13 sottoposti a sola CT, perfettamente appaiati. Sono stati esclusi trapiantati e ricaduti. Per la RM è stato utilizzato un apparecchio Siemens 3T. L'analisi VBM ha identificato i volumi di sostanza

grigia (GM), sostanza bianca (WM), liquor (CSF) e di singole regioni cerebrali. L'analisi neuropsicométrica è stata eseguita mediante la WAIS-R (età > 16 anni) e la WISC-4th (età 9-16 anni). Per valutare attenzione, concentrazione e funzioni esecutive sono stati utilizzati il d2-R ed il WCST. L'analisi statistica è stata eseguita mediante test t-Student. I volumi totali di GM, WM e CSF non hanno mostrato differenze significative, mentre nei RTC+CT è stato osservato un minore volume nelle aree cerebrali in Tabella 1. I soggetti RTC+CT > 16 anni hanno mostrato punteggi significativamente peggiori per l'intelligenza, l'attenzione, la memoria (WAIS-R), mentre nessuna differenza è stata riscontrata per WISC-IV, d2-R e WCST. In entrambi i gruppi la memoria di lavoro, la velocità di processing e le capacità di concentrazione e attenzione sono risultate inferiori alla norma per età. Le alterazioni neuroanatomiche osservate potrebbero essere correlate con i deficit neurocognitivi a distanza. Sono necessari studi su popolazioni più ampie per confermare tale osservazione.

Tabella 1. Specifiche aree cerebrali che hanno mostrato una riduzione di volume di sostanza grigia statisticamente significativa nel gruppo A rispetto al gruppo B con analisi VBM.

| Area Cerebrale | Emilato | x | y | z | p value |
|----------------------------------|---------|-----|-----|-----|---------|
| FRONTALE | | | | | |
| Giro Frontale Superiore | SX | -21 | -4 | 66 | <0,01 |
| Giro Frontale Superiore | DX | 20 | -16 | 72 | <0,01 |
| Giro Frontale Inferiore | DX | 47 | 41 | 0 | <0,01 |
| Frontale Postero-Mediale | SX | -7 | -20 | 52 | <0,01 |
| Frontale Postero-Mediale | DX | 15 | 10 | 64 | <0,01 |
| Giro Precentrale | DX | 19 | -17 | 73 | <0,01 |
| PARIETALE | | | | | |
| Lobulo Paracentrale | SX | -10 | -35 | 77 | <0,01 |
| Giro Postcentrale | SX | -16 | -35 | 71 | <0,01 |
| Lobulo Parietale Inferiore | SX | -40 | -54 | 40 | <0,01 |
| Lobulo Parietale Inferiore | DX | 46 | -40 | 46 | <0,01 |
| Precuneo | DX | 7 | -48 | 15 | <0,01 |
| TEMPORALE | | | | | |
| Giro Temporale Medio | SX | -57 | -32 | -7 | <0,01 |
| Polo Temporale Mediale | DX | 36 | 5 | -32 | <0,01 |
| Giro Paraippocampale | DX | 37 | -24 | -18 | <0,01 |
| SISTEMA LIMBICO | | | | | |
| Corteccia del Cingolo Mediale | SX | -13 | -20 | 46 | <0,01 |
| Corteccia del Cingolo Mediale | DX | 8 | -17 | 45 | <0,01 |
| Corteccia del Cingolo Posteriore | DX | 7 | -45 | 26 | <0,01 |
| OCCIPITALE | | | | | |
| Giro Occipitale Superiore | SX | -19 | -67 | 29 | <0,01 |
| CERVELLETTTO | | | | | |
| | DX | 46 | -69 | -20 | <0,01 |

P051

CARATTERIZZAZIONE GENOMICA DELL'ATTIVITÀ ONCOGENICA DELLA CHINASI ALK NEL LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE PEDIATRICO

E. Pomari¹, M. Pillon¹, G. Basso¹, R. Mura², N. Santoro³, A. Tondo⁴, F. Porta⁵, A. Sala⁶, L. Vinti⁷, P. Bertolini⁸, P. Farruggia⁹, F. Spreafico¹⁰, R. Pericoli¹¹, D. Onofrillo¹², S. Bresolin¹, C. Frasson¹³, G. Viola¹, E.S.G. d'Amore¹⁴, E. Carraro¹, P. Bonvini¹³, L. Mussolin^{1,13}

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, Padova; ²Ospedale Pediatrico Microcitemico, Cagliari; ³Divisione di Oncoematologia Pediatrica, Bari; ⁴AOU Meyer Children Hospital, Firenze; ⁵Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia; ⁶Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, AO San Gerardo, Monza (MB); ⁷Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁸Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Parma; ⁹ARNAS Ospedali Civico Di Cristina e Benfratelli, Palermo; ¹⁰Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ¹¹Oncoematologia Pediatrica, Rimini; ¹²Ospedale Pediatrico Spirito Santo, Pescara; ¹³Istituto di Ricerca Pediatrica Fondazione Città della Speranza, Padova; ¹⁴Dipartimento di Patologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italy

SCOPO: Il linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) è caratterizzato dalla traslocazione cromosomica t(2;5)(p23;q35) con conseguente formazione della proteina chimerica NPM-ALK. L'overall-survival dei pazienti recidivanti è circa del 40%. Lo studio si è proposto di valutare l'espressione genica in biopsie tumorali ALCL/ALK+, per meglio comprendere le caratteristiche genetiche e biologiche di questa neoplasia.

PAZIENTI E METODI: I profili di espressione genica sono stati generati usando piattaforma Affymetrix. I dati di espressione sono stati validati con Saggi TaqMan (Applied Biosystems). L'analisi di western-blotting ha valutato l'espressione proteica di ALK e pALK. Mediante MTT e analisi del ciclo cellulare è stato indagato l'effetto di inibitori specifici contro Aurora-chinasi in linee cellulari ALCL/ALK+.

RISULTATI: I profili di espressione generati da 23 biopsie tumorali di ALCL e 12 linfonodi reattivi, mostrano due distinti profili associati a differente espressione di NPM-ALK (bassa espressione, ALKlow; alta espressione ALKhigh) e diversa prognosi (7/8 pazienti recidivati presentano ALKhigh). Il gruppo ALKlow mostra diminuzione dell'espressione ed attività di NPM-ALK e up-regolazione dei geni IL-2,-15 e -21. Invece i pazienti ALKhigh mostrano minor espressione del recettore IL-2R e iper-espressione di geni coinvolti nella proliferazione e nel ciclo cellulare, come Aurora-chinasi A e B. In particolare, l'inibizione di queste chinasi causa blocco in fase G2-M e tetraploidia nelle cellule esperimenti NPM-ALK, in maniera tempo/dose dipendente.

CONCLUSIONI: I dati suggeriscono che il livello di espressione di NPM-ALK (ALKlow e ALKhigh)

condiziona fortemente i profili di espressione genica e la diversa prognosi dei pazienti con ALCL. Nuovi target terapeutici, come le Aurora-chinasi, possono essere identificati e studiati.

P052

IL LINFOMA DI HODGKIN IN ETÀ PEDIATRICA: RISULTATI A LUNGO TERMINE DEL PROTOCOLLO AIEOP-MH'89

M. Robazza¹, M. Mascarin¹, C. Elia¹, S. Barra², M. Bianchi³, S. Buffardi⁴, F. Bunkheila⁵, M. Caniglia⁶, T. Casini⁷, M. Cellini⁸, S. Cesaro⁹, C. Consarino¹⁰, S. D'Amico¹¹, R. De Santis¹², P. Farruggia¹³, G. Guerrini¹⁴, A. Garaventa¹⁵, P. Indolfi¹⁶, F. Locatelli¹⁷, M.L. Moleti¹⁸, M. Nardi¹⁹, A. Pession²⁰, P. Pierani²¹, F. Porta²², M. Provenzi²³, U. Riccardi²⁴, R. Rondelli²⁰, A. Sala²⁵, N. Santoro²⁶, A. Sau²⁷, G. Scarzello²⁸, A. Todesco²⁹, G.A. Zanazzo³⁰, M. Zecca³¹, R. Burnelli¹⁴

¹Centro Integrato di Emato-Oncologia e dell'Adolescenza IRCCS Centro di Riferimento Oncologico - Aviano e AO "S. Maria degli Angeli"-Pordenone; ²UO di Radioterapia, IST "S. Martino", Genova; ³SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita, Torino; ⁴Dipartimento di Oncoematologia AORN "Santobono-Pausilipon", Napoli; ⁵UO di Radioterapia, PO "San Salvatore"-Muraglia, Pesaro; ⁶SC Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione, Ospedale Pediatrico Microcitemico A. Cao e AO Brotzu, Cagliari; ⁷Dipartimento di Oncoematologia SODC Tumori Pediatrici e Trapianto di Cellule Staminali, AOU "Meyer", Firenze; ⁸Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, Azienda Policlinico, Modena; ⁹UOC Oncoematologia Pediatrica, Policlinico "G.B. Rossi", AUI, Verona; ¹⁰UOC Ematologia e Oncologia Pediatrica, AO "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro; ¹¹UOC Ematologia e Oncologia Pediatrica con TMO, AOU Policlinico "Vittorio Emanuele", Catania; ¹²UOC Oncologiaematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG); ¹³UOC Oncoematologia Pediatrica ARNAS Civico di Cristina e Benfratelli, Palermo; ¹⁴SSD Oncoematologia Pediatrica, AOU "S. Anna", Ferrara; ¹⁵Dipartimento Funzionale Emato-Oncologia Pediatrica, IRCCS Gaslini, Genova; ¹⁶Servizio di Oncologia Pediatrica, Seconda Università degli Studi di Napoli-AOU SUN, Napoli; ¹⁷Dipartimento Ematologia Oncologia e Medicina Trasmembrata, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ¹⁸UOC di Onco-Ematologia Pediatrica, Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Roma; ¹⁹UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Ospedale "S. Chiara", Pisa; ²⁰Oncologia ed Ematologia "Lalla Seragnoli" Clinica Pediatrica, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna; ²¹SOS Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedali Riuniti, Presidio "G. Salesi", Ancona;

²²Oncoematologia Pediatrica e TMO, Spedali Civili, Ospedale dei Bambini, Brescia; ²³USS Oncoematologia Pediatrica, Ospedale “Papa Giovanni XXIII”, Bergamo; ²⁴UO di Radioterapia, Ospedale “Le Molinette”, Torino; ²⁵Clinica Pediatrica Universitaria, Fondazione MBBM/AO “S. Gerardo”, Monza (MB); ²⁶Dipartimento di Pediatria, AOU Policlinico, Bari; ²⁷UO di Emato Oncologia Pediatrica, Pescara; ²⁸UO Radioterapia, AO Università di Padova, Padova; ²⁹Oncoematologia Pediatrica, AO Università di Padova, Padova; ³⁰SC Onco-Ematologia Pediatrica SS Trapianto di Midollo, Dipartimento Pediatrico IRCCS Materno Infantile “Burlo Garofolo”, Trieste; ³¹SC Oncoematologia pediatrica, Fondazione IRCCS, Policlinico “San Matteo”, Pavia, Italy

OBIETTIVO: L’obiettivo del protocollo AIEOP-MH’89 era migliorare l’ OS e l’ EFS dei pazienti trattati, utilizzando terapie meno tossiche rispetto al protocollo precedente AIEOP-MH’83.

PAZIENTI E METODI: 254 pazienti valutabili (età media 10 anni) sono stati arruolati (febbraio 1989-febbraio 1996) e suddivisi in tre gruppi di trattamento.

GRUPPO 1: Pazienti in stadio IA, IIA sopradiaframmatico senza mediastino importante (M/T <0.33) e stadio IA, IIA sottodiaframmatico. Il trattamento prevede tre cicli ABVD, seguiti da RT “involved field”.

GRUPPO 2: Pazienti in stadio IEA, IB, IEB, I-III con mediastino M/T \geq 0.33, IIEA, IISA, IIB, IIEB sopradiaframmatico, IIEA, IIB, IIEB sottodiaframmatico, IIIA, IIIEA. La terapia prevede un regime alternante MOPP/ABVD, due cicli sono eseguiti prima e quattro dopo il trattamento radiante.

GRUPPO 3: Pazienti in stadio IIIB e IVA e IVB. Il trattamento prevede due cicli OPPA e quattro COPP seguiti da RT “involved field”.

RISULTATI: La Tabella 1 riassume i risultati in termini di OS ed EFS. Sono stati valutati gli effetti collaterali dei trattamenti a lungo termine (tempo medio di follow up 16 anni): il 25.6% dei pazienti ha sviluppato patologie tiroidee e il 6.6% seconde neoplasie maligne.

CONCLUSIONI: Il protocollo AIEOP-MH’89 ha consentito un globale miglioramento dell’OS e dell’EFS rispetto al protocollo precedente. Nel Gruppo 1 i risultati sono equivalenti al protocollo precedente, pur riducendo la dose ed i volumi di radioterapia. Si sottolinea l’importanza di monitorare i pazienti perché numerose sono le possibili complicanze a lungo termine delle terapie.

Tabella 1.

| Time | 5 yrs % | 10 yrs % | 15 yrs % | 20 yrs % | |
|------|---------|----------|----------|----------|------------|
| OS | 97,2 | 96,0 | 95,5 | 94,8 | Risk Group |
| | 99,0 | 98,4 | 97,9 | 97,9 | GR1 |
| | 97,2 | 96,2 | 95,3 | 94,5 | GR2 |
| | 93,7 | 89,2 | 89,2 | 89,2 | GR3 |
| EFS | 89,0 | 85,5 | 83,0 | 80,8 | Risk Group |
| | 94,4 | 91,2 | 89,0 | 87,0 | GR1 |
| | 89,2 | 85,3 | 81,9 | 79,8 | GR2 |
| | 75 | 71,6 | 70,3 | 70,3 | GR3 |

P053

LINFOMA DI HODGKIN PEDIATRICO: RICERCA DI BIOMARCATORI PROTEICI DEL PLASMA PER L’IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI A RISCHIO DI RECIDIVA

L. Martina¹, O. Repetto¹, L. Mussolin², M. Pillon³, A. Sala⁴, M. Bianchi⁵, P. Bertolini⁶, S. Buffardi⁷, R. Burnelli⁸, R. Caruso⁹, M. Mascarin¹⁰, V. De Re¹

¹Core Facility Bioproteomica BIT, CRO, Aviano (PN); ²Istituto di Ricerca Pediatrica-Fondazione Città della Speranza, Padova; ³Clinica di Oncoematologia Pediatrica, AO Università di Padova, Padova; ⁴Unità di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Pediatrico della Fondazione MBBM, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB); ⁵Unità di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Regina Margherita, Torino; ⁶Unità di Oncoematologia Pediatrica, AOU di Parma, Parma; ⁷Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Ospedale Santobono-Pausillipon, Napoli; ⁸Unità di Oncoematologia, AOU di Ferrara S. Anna, Ferrara; ⁹Ospedale Bambino Gesù, Roma; ¹⁰SS di Radioterapia Pediatrica CRO, Aviano (PN), Italy

BACKGROUND: La prognosi del linfoma di Hodgkin (LH) pediatrico è generalmente buona. Tuttavia in una minoranza dei casi (<10-15%) persistono fenomeni di ricadute o di assenze di risposta alla terapia.

SCOPO: Lo scopo di questo studio è di confrontare i profili di espressione proteica di plasmi di soggetti con LH alla ricerca di marcatori proteici predittivi di risposta al trattamento.

MATERIALI E METODI: Tramite un approccio proteomico di tipo comparativo (2D-DIGE) si sono confrontati i plasmi, raccolti alla diagnosi, di 14 pazienti affetti da LH e di età compresa tra 10 e 18 anni, selezionati per la presenza (n=8; R) o assenza (n=6; NR) di una recidiva nell’arco di tempo medio di 3 anni dalla diagnosi. Gli spots trovati differenzialmente espressi sono stati prelevati, digeriti e identificati tramite spettrometria di massa (LTQ XL-Orbitrap EDT) e interrogazione in banche dati SwissProt e NCBIInr.

RISULTATI: Un totale di 11 spots sono risultati differenzialmente espressi (>log 1.5 volte) nel gruppo con R rispetto al gruppo NR. Le proteine corrispondenti a questi spots sono note per essere coinvolte nei processi di tumorigenesi. In particolare, in 6/11 spots erano presenti diverse catene di fibrinogeno: le catene e sono risultate aumentare mentre le catene diminuire nei plasmi R confrontati con i NR.

CONCLUSIONI: Studi futuri saranno rivolti ad approfondire il ruolo delle diverse catene di fibrinogeno, parametro clinico già utilizzato per inquadrare l’LH, focalizzando l’attenzione sulla catena la cui diminuzione è stata correlata alla carcinogenesi in altre patologie oncologiche.

P054

INFUSIONI DI METOTRESSATO AD ALTE DOSI DURANTE LA TERAPIA DI CONSOLIDAMENTO: STUDI FARMACOCINETICI NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM LLA 2006

M. Rabusin¹, R. Franca¹, D. Favretto¹, J.C. Panetta², N. Giurici¹, M. Londero³, M. Ostrouska⁴, K. Crews², W. Evans², G. Decorti⁴, G. Stocco⁴

¹IRCCS Ospedale Pediatrico Burlo Garofolo, UO Oncoematologia Pediatrica, Trieste, Italy; ²St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA; ³Ospedale di San Daniele, Azienda per i Servizi Sanitari 3, Udine, Italy; ⁴Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Trieste, Italia.

La personalizzazione della terapia con metotressato ad alte dosi, somministrato durante la fase di consolidamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) pediatrica, considerando in particolare la clearance del farmaco, è stata descritta come una strategia vantaggiosa. Questo studio ha valutato retrospettivamente, in pazienti pediatriche con LLA in trattamento presso l'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste nell'ambito del protocollo AIEOP-BFM 2006, l'associazione fra la farmacocinetica del metotressato durante la terapia di consolidamento e gli esiti clinici del trattamento, in particolare l'incidenza di tossicità gastrointestinale severa. A marzo 2016, sono stati arruolati nello studio 28 pazienti pediatriche (61,5% maschi; età mediana: 4,0 anni). La farmacocinetica del metotressato è stata valutata, come da protocollo clinico, utilizzando le concentrazioni di metotressato misurate a 24 e 42 ore dall'inizio dell'infusione del farmaco ad alte dosi (durata infusione 24 ore), con stima bayesiana dei parametri (software ADAPT V). Sono disponibili dati completi per 83 infusioni di metotressato (media 3 per paziente, dose 2 g/m² in 68 e 5 g/m² in 15 pazienti) con una clearance mediana di 118,7 ml/min/m² (range interquartile 100,5 - 146,4). Durante le 83 infusioni, ci sono stati 6 episodi di tossicità gastrointestinale severa (grado 3-4) in 5 pazienti. Fra i parametri farmacocinetici considerati, solo la clearance del metotressato era significativamente associata all'incidenza di tossicità (p-value regressione logistica ad effetto misto <0,001), in maniera concorde a quanto riportato precedentemente (Trevino *et al.*, J Clin Oncol 2009). Lo studio è tutt'ora in corso e sarà esteso ai pazienti del protocollo LLA2009, completando l'analisi farmacocinetica con studi farmacogenomici.

P055

USO DELLA CARBOSSIEPTIDASI IN BAMBINI AFFETTI DA PATOLOGIE ONCO-EMATOLOGICHE CON INTOSSICAZIONE DA METHOTREXATE AD ALTE DOSI

L. Cara^{1,5}, G.M. Ferrari¹, A. Colombini¹, D. Silvestri¹, I. Bini², V. Kiren³, F. Malchionda⁴, R. Mura⁵, D. Onofrillo⁶, P. Pierani⁷, E. Varotto⁸, L. Vinti⁹, V. Conter¹, C. Rizzari¹

¹Ematologia Pediatrica e CTMO, Clinica Pediatrica Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB); ²Oncoematologia Pediatrica Ospedale Regina Margherita, Torino; ³Oncoematologia Pediatrica IRCCS Ospedale Burlo-Garofalo, Trieste; ⁴Oncologia Ematologia Pediatrica Istituto "Lalla Seràgnoli" UO Pediatria, Policlinico Universitario S. Orsola-Malpighi, Bologna; ⁵Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione, Ospedale Pediatrico Microcitomico "Antonio Cao", AO Brotzu, Cagliari; ⁶Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Ematologia, Ospedale Santo Spirito, Pescara; ⁷Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Materno Infantile, AOU Ospedali Riuniti, Ancona; ⁸UOC Clinica Oncoematologia Pediatrica, AO Università Padova; ⁹Dipartimento Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

La CPDG2, enzima in grado di idrolizzare il MTX, viene impiegato per il trattamento della intossicazione acuta da HD-MTX. Abbiamo indagato la frequenza di tale potenzialmente fatale evento, le modalità di impiego della CPDG2 ed i risultati di tale strategia in pazienti affetti da malattie onco-ematologiche trattati presso i centri AIEOP. Dall'01/01/2010 al 31/12/2015 16 pazienti con LLA/NHL hanno ricevuto la CPDG2 (50 UI/kg) a causa di ridotta escrezione di MTX e di insufficienza renale acuta (IRA). La somministrazione del farmaco (in media 50 ore dopo l'inizio dell'infusione dell'HDMTX) non ha determinato effetti avversi. La concentrazione mediana di MTX era in quel momento di 23,58 mmol/L. Il picco mediano di creatininemia è stato di 2,5 mg/dL. La mediana del tempo di clearance del MTX è stata di 216 ore. Tutti i pazienti hanno mostrato tossicità correlata alla rallentata clearance dell'HDMTX, in particolare 14 tossicità renale, 3 epatica, 2 SNC, 4 cutanea o mucosa, 4 ematologica e 3 gastrointestinale. Un paziente è deceduto per sepsi insorta in fase di successiva grave neutropenia. Due pazienti hanno necessitato di dialisi. Dei pazienti analizzati 8 hanno ricevuto ulteriori dosi di MTX a dosi crescenti senza ulteriori problemi di clearance, 3 hanno ricevuto alte dosi di citosina arabinoside e 4 pazienti non hanno ricevuto ulteriori trattamenti ad alte dosi. Cinque pazienti sono stati sottoposti ad intensificazione della profilassi sull'SNC con MTX IT nella fase di mantenimento. La somministrazione di CPDG2 è un trattamento ben tollerato ed efficace nel trattamento della intossicazione acuta da HD-MTX.

P056

FAVOREVOLE APPLICAZIONE DI UN TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO PERSONALIZZATO NEL PRIMO CASO DESCRITTO IN LETTERATURA DI ASSOCIAZIONE TRA LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA E MUCOPOLISACCARIDOSI (SINDROME DI MORQUIO - MPS IV)

M. Saruggia¹, M. D'Angiò¹, V. Leoni¹, M. Schilirò¹, R. Parini², A. Biondi¹, C. Rizzari¹

¹UOS Ematologia Pediatrica; ²UOS Malattie Metaboliche, Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, Monza (MB), Italy

Viene qui riportato l'unico caso finora noto di una paziente affetta da MPS IV che, all'età di diciotto anni, ha presentato una LLA a precursori B caratterizzata da citogenetica e biologia molecolare negativa per traslocazioni prognosticamente significative e localizzazione SNC non determinabile. La paziente presentava modeste anomalie ematologiche (anemia, piastrinopenia e modesta leucocitosi) in un quadro generale caratterizzato da gravi alterazioni dello sviluppo staturale-ponderale, grave instabilità atlanto-occipitale e della colonna vertebrale, grave sindrome respiratoria restrittiva da dismorfismo toracico, cardiopatia da accumulo, trachea di calibro ridotto. Il trattamento chemioterapico è consistito di un'induzione con Prednisone, Vincristina (5 dosi settimanali), L-Asparaginasi da *E. Coli* (9 somministrazioni) e, previo monitoraggio cardiologico, Daunomicina Liposomiale (singola dose). Dopo l'ottenimento della remissione completa è stata somministrata Ciclofosfamida (500 mg/mq/dose), citarabina e 6-TG a dosi standard. In consolidamento è stata utilizzata 6-MP (60 mg/mq/die) e MTX (500 mg/mq/dose x 4 cicli). Per la profilassi della recidiva SNC: radioterapia craniale (12 Gy per l'impossibilità anatomica a effettuare rachicentesi medicate). La reinduzione ha incluso Desametasone (6 mg/mq/die), Vincristina e Daunomicina Liposomiale (dosi standard settimanali x 4 e 3 rispettivamente), L-asparaginasi da Erwinia (10000/UI x4 e 20000/UI x4), Ciclofosfamida (500 mg/mq/dose), 6-Thioguanina e Citarabina (dosi standard). Attualmente esegue un mantenimento con 6-Mercaptopurina e Methotrexate (dosi standard). Ha presentato due gravi episodi di distress respiratorio da infezioni bronco-pneumoniche (in reinduzione e inizio mantenimento), necessitanti cPAP e prolungata terapia antimicrobica sistemica ad ampio spettro. La paziente permane ad oltre 15 mesi dall'esordio in CR senza alcun aggravamento delle condizioni cliniche di base.

P057

REPORT SULLE MODALITÀ ORGANIZZATIVE E SUGLI EFFETTI DELLA SOMMINISTRAZIONE IN REGIME DI DAY-HOSPITAL DELLA CICLOFOSFAMIDE (1 GR/MQ) EFFETTUATA IN 11 CENTRI AIEOP NELL'AMBITO DEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2009

L. Bettini¹, A. Colombini¹, M. Spinelli¹, D. Silvestri¹, E. Cannata², T. Casini³, S. Cesaro⁴, G. Giagnuolo⁵, S. Mohamed⁶, F. Melchionda⁷, C. Mosa⁸, F. Pierri⁹, E. Varotto¹⁰, L. Vinti¹¹, V. Conter¹, C. Rizzari¹

¹Ematologia Pediatrica e CTMO, Clinica Pediatrica Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB); ²Centro di Ematologia Oncologica Pediatrica, Azienda Policlinico di Catania, Catania; ³Tumori Pediatrici e TMO, AO A. Meyer, Firenze; ⁴Oncoematologia Pediatrica, AOU

Integrata, Verona; ⁵Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica dell'AORN Santobono-Pausilipon; ⁶Dipartimento Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università Sapienza, Roma; ⁷Oncologia Ematologia Pediatrica Istituto "Lalla Seràgnoli" UO Pediatria, Policlinico Universitario S.Orsola-Malpighi, Bologna; ⁸Oncoematologia Pediatrica-ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli, Palermo; ⁹UO di Ematologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ¹⁰UOC Clinica di Oncoematologia Pediatrica, AO Università Padova; ¹¹Dipartimento Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Il protocollo AIEOP-BFM-ALL 2009 prevede la somministrazione della dose di ciclofosfamida 1 g/mq in regime di ricovero con associata un'iperidratazione di 24 ore (3000 ml/m²). Con il preciso scopo di poter evitare il regime di ricovero utilizzando invece quello di DH sono state autonomamente modificate da alcuni centri AIEOP le modalità dell'iperidratazione che è stata ridotta a 8-10 ore. I Centri AIEOP che applicano questa modalità di somministrazione sono stati invitati a rispondere ad una survey volta a valutare le modalità organizzative e gli effetti di tale approccio. In 11 centri AIEOP sono stati infusi 1494 cicli di ciclofosfamida ad 1 g/m² in regime di DH. 3 Centri su 11 hanno mantenuto la somministrazione del farmaco in degenza per specifiche fasce di età. Tutti i centri hanno previsto un controllo degli esami ematochimici prima dell'inizio dell'infusione. L'iperidratazione è stata di 8-10 ore con minime differenze nella distribuzione fra ore di idratazione pre e post-infusione del farmaco. 4 centri su 11 hanno eseguito monitoraggio del PS urinario. Sono stati riportati 1 caso di SIADH in un paziente in fase di induzione Ib ed un caso di cistite emorragica a 24 ore dall'infusione. La somministrazione di ciclofosfamida (1 gr/mq) in regime di DH non è risultata associata a episodi di tossicità o complicanze di rilievo. Questi risultati pongono ragionevoli basi per la modifica delle modalità di somministrazione attualmente presenti nel protocollo di cura.

P058

RUOLO DEI POLIMORFISMI NEI GENI DHFR ED MTHFR NELLA LLA PEDIATRICA: ANALISI DIADE MADRE/FIGLIO

D. Gemmati¹, P. Muggeo², F. Burini¹, M. Vigliano¹, C. Novielli², R.M. Daniele², N. Santoro²

¹Centro Emostasi e Trombosi, Sezione di Biochimica, Biologia Molecolare e Genetica Mediche, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgo Specialistiche, Università di Ferrara, Ferrara; ²Oncologia ed Ematologia Oncologica Pediatrica, AOU Policlinico, Bari, Italy

I folati circolanti ed intracellulari sono elementi cruciali nei processi di sintesi, metilazione e stabilità del DNA. Enzimi chiave nella ciclizzazione dei folati sono DHFR (DiHydroFolateReductase) e MTHFR (MethyleneTetraHydroFolateReductase). I polimorfismi genetici del pathway metabolico dei folati, alterandone lo stato intracellulare o la distribuzione, potrebbero

umentare il rischio di sviluppare diverse neoplasie. L'ambiente intrauterino potrebbe influire sul rischio e sull'età di insorgenza della neoplasie pediatriche. Sono stati arruolati 179 pazienti con LLA e di questi 114 madri. Sui due gruppi è stata analizzata la distribuzione degli aplotipi per DHFR e MTHFR. La distribuzione genotipica non è risultata statisticamente differente tra madri e rispettivi figli. Stratificando per età media alla diagnosi di LLA, i figli di madri portatrici dell'allele MTHFR-677T hanno mostrato un'età alla diagnosi più bassa rispetto ai figli di madri con genotipo MTHFR-CC677, indipendentemente dal genotipo del figlio (5,5 anni±3,4 vs 7,66 anni±5,41 p=0,0211). Al contrario, stratificando l'età media di onset per genotipo del figlio indipendentemente dal genotipo della madre, questa è risultata più precoce nei figli portatori del genotipo DHFRWW rispetto all'allele DHFR_D (5,08 anni±3,76 vs 6,94 anni±5,2 p=0,0291). Nel nostro studio, condotto su diadi madre/figlio, sia il genotipo della madre che del figlio sembrano influire sull'età di onset della malattia. Questi risultati aprono interessanti spazi di ricerca traslazionale di farmacogenetica nell'eziopatogenesi della leucemia pediatrica attribuendo un ruolo chiave al background genetico della madre, modulato dall'interazione con abitudini e stile di vita della stessa (Tabella 1).

Tabella 1. Distribuzione dei genotipi di DHFR e MTHFR tra madri e figli.

| | DHFR | | | | MTHFR C677T | | MTHFR A1298C | | |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|--------------|-----------|---------|
| | WW | WD | DD | CC | CT | TT | AA | AC | CC |
| Madri (%) | 43 (37.7) | 54 (47.3) | 17 (14.9) | 30 (26.3) | 60 (52.6) | 24 (21.1) | 60 (52.6) | 46 (40.3) | 8 (7.1) |
| Figli (%) | 48 (42.1) | 51 (44.7) | 15 (13.2) | 33 (28.9) | 52 (45.7) | 29 (25.4) | 51 (44.7) | 56 (49.1) | 7 (6.2) |

P059

VALUTAZIONE CLONI EPN IN LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA ALL'ESORDIO: PROGETTO DI RICERCA E DATI PRELIMINARI

F. Timeus¹, N. Crescenzo², L. Foglia², M.G. Stillitano², I. Bini¹, C. Dufour³, P. Farruggia⁴, O. Ziino⁴, U. Ramenghi², E. Barisone¹, F. Fagioli¹

¹Onco-Ematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Presidio Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza, Torino; ²Ematologia Pediatrica, Università di Torino; ³Ematologia Clinica, Ospedale Infantile Gaslini, Genova; ⁴Unità Operativa Onco-Ematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Palermo, Italy

INTRODUZIONE: Complicanza rilevante del trattamento dalla LLA sono gli episodi trombo-embolici, favoriti dall'utilizzo di cateteri venosi centrali e farmaci quali l'asparaginasi. L'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) presenta un rischio trombotico anche in caso di cloni <10%. Trombosi splancniche sono osservate in presenza di cloni EPN<1%. Cloni EPN di varia entità sono descritti nell'aplasia midollare acquisita e nelle mielodisplasie, mentre non sono disponibili in letteratura dati relativi alla LLA. Lo studio nasce dall'osservazione di

una paziente con LLA-T ad alto rischio e screening trombotico nella norma con episodi trombo-embolici ricorrenti, nonostante trattamento con eparina. La paziente presentava un piccolo clone EPN patologico durante consolidamento a blocchi (Figura 1), normalizzato dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche. Nel follow-up successivo non ulteriori episodi trombotici.

METODI: In pazienti trattati secondo protocollo AIEOP-BFM LLA 2009, oltre allo screening trombotico di routine, ricerca di un eventuale clone EPN alla diagnosi e al termine della fase IB mediante citofluorimetria su sangue periferico (CD45/ CD15/ CD24/ FLAER sui granulociti e FLAER sui blasti).

RISULTATI: Tre su 13 pazienti finora studiati presentavano sui granulociti un clone EPN patologico alla diagnosi, rispettivamente 0.15, 0.02, 0.30% (versus mediana 0.001%, media+ 3SD 0.006 % in 80 controlli normali) che regrediva alla fine della fase IB. Non sono stati evidenziati cloni EPN nei blasti circolanti. Non abbiamo osservato episodi trombo-embolici.

DISCUSSIONE: Una eventuale correlazione tra la presenza di piccoli cloni EPN in LLA e un aumentato rischio trombotico sarà possibile solo su una casistica ampia con adeguato follow-up.

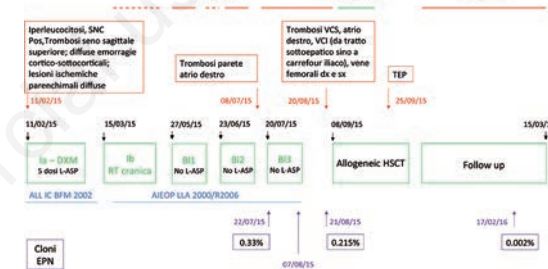


Figura 1. Caso di LLA-T HR: follow-up.

P060

FUNZIONE VENTRICOLARE DESTRA E CARDIOTOSSICITÀ DA ANTRACICLINE IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA IN STOP-TERAPIA

P. Muggeo¹, A. Zito², F. Valente³, M.M. Ciccone³, G. Arcamone¹, M. Grassi¹, R.M. Daniele¹, R. Koronica¹, N. Santoro¹

¹Oncologia ed Ematologia Oncologica Pediatrica AOUC Policlinico di Bari, Bari; ²Dipartimento di Cardiologia, Ospedale di Ostuni, Ostuni (BR); ³Dipartimento di Patologia Cardiovascolare, Department of Emergency and Organ Transplantation (DETO), Università degli Studi di Bari, Bari, Italy

È nota la cardiotoxicità a breve e lungo termine in pazienti con LLA, trattati con antraciclinici, da ridotta funzionalità del ventricolo sinistro. È altresì riportata cardiotoxicità subclinica con prevalenza 0-57,4%, come sequela in pz trattati con chemioterapia, più evidente per dosi di antracicline >300 mg/mq. Sporadiche sono le segnalazioni sulla funzione ventricolare destra

in pazienti off-therapy per LLA. Abbiamo valutato la funzionalità cardiaca con parametri ecocardiografici in pazienti pediatriche off-therapy per LLA, correlandola ai dosaggi cumulativi dei farmaci assunti, in particolare antraciclinici. Sono stati valutati (studio caso-controllo, prospettico) 54 pazienti off-therapy per LLA (protocolli AIEOP LAL 2000-LAL 2009), e 27 controlli omogenei ai casi. Sono stati valutati i parametri ecografici di funzionalità ventricolare sinistra e destra: FEsin, TEI index (Vsin e dx), E/A Vsin e dx, E/è (Vsin) e TAPSE. Il TEI index-Vdx presenta valori più elevati nei casi rispetto ai controlli ($p=0,048$). TAPSE è risultato significativamente più basso ($p=0,00$) nei casi. Considerando il trattamento chemioterapico effettuato, il TEI index destro risulta maggiormente compromesso nei pazienti ad alto rischio (antraciclinici >300 mg/mq) rispetto ai pazienti a rischio intermedio ($p=0,05$). La compromissione di TAPSE nei pazienti leucemici ha evidenziato (regressione logistica) stretta correlazione con ciascun protocollo di trattamento (rischio standard, intermedio, alto) ($p=0,00$). L'alterazione TEI index-Vdx e TAPSE, parametri di funzionalità ventricolare destra, riportata in questo studio, indica una precoce compromissione di funzionalità del cuore destro, precedentemente non riportata in letteratura. Tale dato suggerisce un attento follow-up cardiologico e supporta l'orientamento a ridurre il carico antraciclinico selettivamente adottato nel protocollo AIEOP-LLA-2009.

P061

VALUTAZIONE DELLA MASSA MEDIASTINICA ALLO STOP THERAPY IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LINFOMA DI HODGKIN

R. Koronica, P. Muggeo, F. De Leonardis, C. Novielli, G. Arcamone, M. Grassi, R.M. Daniele, T. Perillo, N. Santoro

Oncologia ed Ematologia Oncologica Pediatrica AOUC Policlinico di Bari, Bari, Italy

L'indagine PET/TC rappresenta il gold standard per la valutazione della risposta dopo terapia di prima linea in pazienti adulti affetti da LH. Tuttavia, in presenza di persistenza di massa residua, sebbene non captante alla PET, non esiste unanime consenso sul valore da attribuire a tale reperto. In pazienti adulti, una recente meta-analisi ha evidenziato percentuali di recidiva sovrapponibili in pazienti con e senza massa residua allo stop terapia di prima linea. I dati riportati in età pediatrica sono non conclusivi. Abbiamo valutato retrospettivamente 51 pazienti arruolati presso il nostro Centro nel protocollo AIEOP MH 2004. Di questi, 47 (M 28, età media 12 anni) hanno raggiunto lo stop therapy dopo trattamento secondo protocollo MH 2004. Dopo un follow-up medio di 31 mesi, 24/47 (51%) pazienti non presentavano allo stop residuo mediastinico: 2/24 (8%) hanno presentato una recidiva di malattia. In 23/47 (49%) pazienti è stata evidenziata una massa mediastinica residua $\geq 2,5$ cm. 21/23 pazienti hanno eseguito valutazione PET allo stop, risultata positiva in 5 casi (residuo medio 5 cm, range 3-7 cm). 1/5 pazienti (residuo 3 cm) ha pre-

sentato recidiva di malattia. I 16 pazienti con PET negativa presentavano un residuo medio di 5 cm (range 3-12 cm): 9 (56%) di questi presentavano un residuo ≥ 5 cm. In nessun caso si è verificata recidiva di malattia; due pazienti sono stati avviati a second look chirurgico. Nella nostra casistica, la presenza di un residuo mediastinico allo stop therapy non captante all'indagine PET non sembra essere associato ad un outcome peggiore.

P062

UTILIZZO DELL'ASPARAGINASI IN BAMBINI CON LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA RESISTENTE O RECIDIVATA

F. Dell'Acqua¹, T. Coliva¹, E. Brivio¹, B. Longhi¹, D. Douer², E. Caiola³, M. Marabese³, C. Rizzari¹

¹Unità di Emato-Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, Monza (MB), Italy; ²Leukemia Service, Dipartimento di Medicina, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Weill Cornell Medical College, New York, USA; ³Dipartimento di Oncologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano, Italy

L'uso dell'ASP nella LAM non è consolidato come nella LLA o nei linfomi. Ciononostante esistono report indicanti l'efficacia dell'ASP come trattamento di salvataggio nelle forme resistenti/recidivate di LAM (PedBlood&Cancer, 2013). Riportiamo i risultati favorevoli ottenuti in due casi di LMA-M5 resistente/recidivata trattati con ASP da sola o associata ad altri chemioterapici, senza complicanze significative. Pz 1 (femmina, 4 anni), resistente a ciclo di induzione con idarubicina/citarabina/etoposide (blasti 70% al giorno+21). In conseguenza di una grave complicanza infettiva che controindicava temporaneamente un secondo ciclo intensivo, veniva sottoposta a trattamento di salvataggio con sola PEG-ASP (1.000 UI/mq). Dopo una settimana si evidenziava una significativa riduzione dei blasti midollari (18%); visto il miglioramento clinico veniva successivamente iniziata terapia con fludarabina+citarabina (FLA)+PEG-ASP (1.000UI/mq 1 v/settimana x 3 dosi) con stabile ottenimento della RC (dose cumulativa di PEG-ASP 4.000UI/mq). Purtroppo la paziente presentava successivamente, ancora in RC, una grave sepsi con successivo exitus. Pz 2 (maschio, 13 anni), con recidiva resistente a ciclo FLA. In considerazione del rifiuto dei genitori ad ulteriori cicli di chemioterapia intensiva veniva sottoposto in regime ambulatoriale a consolidamento BFMAML98 (PDN+VCR+IDA+ 6TG+ARA-C) intensificato dall'uso di PEG-ASP (2.500UI/mq ev x 2 dosi, indi 1.000UI/mq ogni 2 settimane). Il paziente otteneva la RC già dopo due settimane, mantenendola per 7 mesi (dose totale di PEG-ASP 15.000UI/mq). I genitori rifiutavano l'esecuzione di trapianto, la malattia recidivava successivamente con progressione fino all'exitus. Nei pazienti con LAM recidivata/resistente non candidabili a chemioterapia intensiva l'uso dell'ASP da sola o in combinazione può rappresentare un'alternativa terapeutica potenzialmente efficace anche in regime ambulatoriale.

P063

PSEUDOIPERKALIEMLIA IN UN BAMBINO AFFETTO DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA AD IMMUNOFENOTIPO T CON IPERLEUCOCITOSI ALL'ESORDIO

E. Brivio¹, L. Bettini¹, F. Dell'Acqua¹, M. Casati², A. Sala¹, A. Colombini¹, A. Biondi¹, C. Rizzari¹

¹Ematologia Pediatrica e CTMO presso la Clinica Pediatrica dell'Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM; ²Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB), Italy

INTRODUZIONE: L'iperkaliemia può presentarsi all'esordio delle LLA con conseguenze anche mortali. La pseudoiperkaliemia è definita come un valore falsamente elevato dei livelli di potassio riscontrabile in caso di iperleucocitosi.

CASE REPORT: In un paziente con diagnosi di LLA-T, epatosplenomegalia, linfadenopatie, massa mediastinica e iperleucocitosi ($672 \times 10^9/L$) veniva intrapreso trattamento secondo il protocollo AIEOP-BFM ALL 2009 con prednisione a dose ridotta e rasburicase. A 8 ore dalla prima dose, il controllo su siero dopo centrifugazione del campione mostrava livelli di potassio molto elevati (7.1 mEq/L) in assenza di altri segni di sindrome da lisi tumorale né di emolisi del campione ed ECG normale. Preventivamente veniva interrotta la terapia steroidea ed iniziata infusione di sodio-bicarbonato e somministrazione orale di sodio-polistirene. Due ore dopo la potassiemia risultava ulteriormente incrementata (9.6 mEq/L). Nel sospetto di un valore falsamente elevato veniva analizzato un campione tramite macchina per emogasanalisi senza centrifugazione. La potassiemia risultava di 3.2 mEq/L. Ai controlli con entrambe le metodiche persisteva pseudoiperkaliemia fino a valori di leucociti $\geq 300 \times 10^9/L$.

DISCUSSIONE: Il riscontro di pseudoiperkaliemia è riportato in letteratura in pazienti con marcata iperleucocitosi e viene attribuito a stress meccanici (aspirazione vigorosa, trasporto del campione con posta pneumatica o uso di laccio emostatico), condizionanti lisi cellulare con rilascio di potassio nel siero. Per pazienti con iperleucocitosi e iperpotassiemia subito dopo l'inizio del trattamento in assenza di segni ulteriori di sindrome da lisi tumorale dovrebbe essere sospettata una pseudoiperkaliemia. Il dosaggio dell'elettrolita andrebbe eseguito evitando traumatismi sul campione e su sangue intero.

P064

ABSIDIASI INVASIVA DEL MASSICCIO FACCIALE IN UN ADOLESCENTE AFFETTO DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA TRATTATO CON SUCCESSO CON AMFOTERICINA B LIPOSOMIALE E POSACONAZOLO

A. Cattoni, F. Dell'Acqua, A. Sala, L. Bettini, A. Quagliarella, C. Rizzari

Unità di Emato-Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca; Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, Monza (MB), Italy

Le infezioni fungine invasive rappresentano una grave complicanza del paziente immunodepresso con possibile evoluzione infausta. Si descrive il caso di G.F. maschio, 16 anni, affetto da LLA in fase di reinduzione (eseguiti 10 giorni di desametasone ed una dose di vincristina ed adriamicina). Il paziente presentava una lesione mucosale al palato con evidenza alla TC del massiccio di rarefazione ossea dell'emiarcata mascellare destra. Nel sospetto di infezione fungina invasiva veniva sospeso lo steroide ed intrapresa terapia con Amfo-B-Liposomiale 5 mg/Kg/die e Caspofungina 50 mg/die. Il giorno successivo veniva eseguito intervento maxillofaciale demolitivo con resezione dell'emiarcata superiore destra e confezionamento di una protesi provvisoria. Sul pezzo biotico veniva isolata *Absidia corymbifera*. Dopo 4 settimane, per comparsa di cefalea e vomiti ricorrenti, veniva eseguita una rachicentesi che mostrava una discreta pleiocitosi con alterazione della barriera emato-encefalica e una RMN di encefalo e massiccio, che mostrava una grave progressione della lesione con soluzione di continuo del seno sfenoidale e tessuto patologico che si estendeva fino al dente dell'epistrotrofeo e lambiva le arterie basilare e vertebrali. Vista la progressione dell'infezione, la terapia veniva modificata incrementando la dose dell'Amfo-B-Liposomiale a 10 mg/Kg/die e associando posaconazolo orale 400 mg x 3 volte/die. Il controllo della RMN eseguito dopo 4 settimane mostrava la netta riduzione del tessuto patologico, per cui l'Amfo-B-Liposomiale veniva sospesa e veniva proseguita terapia con il solo posaconazolo. Alla RMN dopo ulteriori 8 settimane si evidenziava completa regressione dell'infezione. Attualmente il paziente si mantiene in buone condizioni generali, in remissione completa di malattia in corso di terapia di mantenimento.

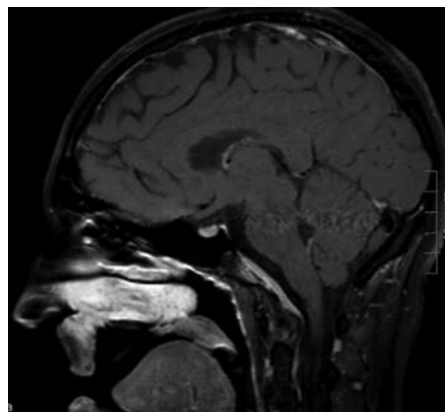


Figura 1.

P065

EFFETTI DELLA FORMA RICOMBINANTE DI rMnSOD SULLE LEUCEMIE A CELLULE B

A. Iannotta, M. Ramaglia, V. D'Angelo, P. Indolfi, M. Di Martino, E. Pota, S. Perrotta, F. Rossi, A. Pica, F. Casale

Seconda Università degli Studi, Napoli, Italy

I protocolli chemioterapici attualmente usati nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta dell'età pediatrica (LLA) hanno incrementato il tasso di remissione completa dei pazienti. Ciononostante esiste ancora un gruppo di pazienti che può sviluppare farmaco resistenza o effetti collaterali ai farmaci che possono interferire con l'efficacia del trattamento e con l'out come. Una isoforma della manganese superossido dismutasi (MnSOD) è stata recentemente isolata e sequenziata per la prima volta da cellule di liposarcoma umano ed è stata ottenuta una forma ricombinante (rMnSOD). Lo scopo del nostro studio è stato testare l'azione di questa molecola nell'inibire o nell'interferire la crescita sia della linea leucemica a cellule B (SUP-B15) che di cellule linfoblastiche di pazienti pediatriche con B-LLA. SUP-B15 e le cellule linfoblastiche dei pazienti sono state coltivate in RPMI arricchito con PEN-STREP e BSA a 37°C e trattate per 5h con 0.5µM di rMnSOD in base al suo IC50. In seguito al trattamento è stata analizzata l'apoptosi e il ciclo cellulare. Dai dati preliminari nelle SUP-B15 è stato osservato a 5 h che rMnSOD induce apoptosi precoce con una riduzione di circa il 50% della vitalità che si riduce dal 61.9% del controllo al 31.40% del trattato. ottenuti Dal trattamento sui linfoblasti di quattro pazienti si nota come in tutti i profili apoptotici c'è un incremento dell'apoptosi tardiva dopo trattamento con rMnSOD. In particolare, la percentuale maggiore di incremento, pari al 52%, è stata osservata nell'unico paziente poor responder al cortisone dei quattro.

P066

DESCRIZIONE DI UN RARO CASO DI MUCORMICOSI INVASIVA A LOCALIZZAZIONE INTESTINALE E AD EVOLUZIONE FAVOREVOLE OSSERVATO IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

T. Coliva, M. Spinelli, F. Dell'Acqua, S. Radaelli, M. Saruggia, A. Quagliarella, C. Rizzari

Unità di Ematologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Università di Milano-Bicocca, ASST, Monza (MB), Italy

I rari casi di MMI nei pazienti immunocompromessi sono spesso associati ad un elevato tasso di morbilità e mortalità. L'interessamento gastrointestinale rappresenta una delle localizzazioni meno frequenti e più insidiose giacché caratterizzata da sintomi spesso aspecifici ed esami strumentali non conclusivi. Descriviamo un caso di grave MMI intestinale in una bambina di 4 anni con LMA che al giorno+ 15 dall'inizio del secondo ciclo ICE (AIEOP LMA 2002/01) in grave neutropenia (PMN<100/mmc) presentava improvvisamente febbre elevata e addominalgia sfumata. Iniziata immediata antibiotico-terapia ad ampio spettro si osservava un rapido peggioramento clinico e si eseguiva una TAC addome con mdc che evidenziava un quadro di appendicite acuta. Si procedeva ad immediata appendicectomia laparatomica con resezione ileo-cecale (tiflite gangrenosa con peritonite generalizzata). L'esame anatomico-patologico successivamente dimostrava una massiva

infiltrazione della parete intestinale da parte di mucor. La paziente iniziava quindi G-CSF e Amphotericina B liposomiale (AMPHO-B-LIPO) 5 mg/kg/die ev. Il trattamento antibiotico veniva sospeso alla ripresa della crasi ematica dopo 8 giorni dall'intervento, mentre l'AMPHO-B-LIPO veniva poi proseguita a giorni alterni allo stesso dosaggio per 6 mesi durante i quali veniva dapprima ripresa chemioterapia a basse dosi con 6-thioguanina orale e blocchetti di citarabina sc (un mese) indi AVE, HAM e trapianto autologo senza ulteriori complicanze. Il nostro caso suggerisce che una diagnosi tempestiva seguita da una terapia aggressiva combinata, in questo caso chirurgica e farmacologica, può consentire una favorevole evoluzione anche in gravi casi di MMI a localizzazione intestinale e di proseguire con successo l'itinerario chemioterapico e trapiantologico.

P067

METAEMOGLOBINEMIA ED EMOLISI INDOTTA DA RASBURICASE IN UN RAGAZZO DI 13 ANNI CON ESORDIO DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA T, ALTO RISCHIO DI SINDROME DA LISI TUMORALE E DEFICIT DI G6PDH

A. Quagliarella¹, A. Colombini¹, G. Prunotto¹, I. Bogalho¹, G. Ferrari¹, A. Rovelli¹, A. Colaemma², A. Biondi¹, C. Rizzari¹

¹Ematologia Pediatrica e CTMO, Clinica Pediatrica dell'Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM; ²Centro Trasfusionale, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB), Italy

Adolescente indiano, giunto per febbre, epatosplenomegalia e linfadenopatia. Agli esami ematici: iperleucocitosi (123.600/mmc) con l'84% di linfoblasti, anemia microcitica (Hb 9,5g/dl, MCV 59 fl), trombocitopenia (PLT 44.000/mmc), iperuricemia (10,5 mg/dl), ipocalcemia (calcio totale 8,0 g/dl, Ca²⁺ 1.06 mmol/l), iperbilirubinemia (bilirubina 4,3 mg/dl), coagulopatia (PT 38%) e LDH elevate (5875 U/L). Agli esami strumentali rilievo di epatosplenomegalia e assenza di massa mediastinica. Veniva diagnosticata LLA T e, visto il rischio di SLT, iniziava idratazione endovenosa e rasburicase. Non era nota storia familiare di emopatie o episodi emolitici. Poche ore dopo, si manifestava riduzione della SpO₂, rialzo termico (39,5°C), sonnolenza, polipnea e oliguria. Agli esami: peggioramento dell'anemia (deflessione di 1,2 g/dl), incremento dell'LDH (6418 U/L), iperpotassiemia (5,2 mEq/l); all'emogasanalisi, aumento della PaO₂ e metaemoglobinemia (20%). Veniva pertanto somministrato blu di metilene e trasfuse emazie, con decremento della metaemoglobina al 9.5%. Veniva anche effettuata un'eritro-exchange (volume rimosso: 1150 ml, volume infuso: 940 ml) seguita dalla trasfusione di plasma e piastrine. Le condizioni cliniche e i livelli di metaemoglobina miglioravano. Il dosaggio della G6PDH effettuato successivamente mostrava l'assenza dell'enzima; inoltre veniva riscontrato incremento dell'HbA₂ (4,4%) e della resistenza osmotica eritrocitaria (eterozigosi per β-thallemia). Nei pazienti a rischio di sviluppare una SLT la somministrazione di rasburicase è fortemente raccoman-

data. Tra le controindicazioni è annoverato il deficit di G6PDH. È pertanto raccomandato lo screening. Il trattamento degli effetti da stress ossidativo secondari alla somministrazione di rasburicase sono rappresentate da trasfusioni, acido ascorbico ed eritroexchange mentre bisogna evitare il blu di metilene poichè aumenta lo stress ossidativo.

P068

IDENTIFICAZIONE DI NUOVI MECCANISMI MOLECOLARI E MARCATORI DIAGNOSTICI NEL LINFOMA LINFOBLASTICO PEDIATRICO MEDIANTE WHOLE ESOME SEQUENCING

F. Lovisa¹, C. Zanon², E. Carraro¹, E. Lazzari³, A. Smith³, S. Buffardi⁴, F. Porta⁵, P. Farruggia⁶, R. De Santis⁷, G. Basso¹, A. Pillon¹, E.S.G. D'Amore³, L. Mussolin¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, AO Università di Padova, Padova; ²Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma, Padova; ³Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale San Bortolo, Vicenza; ⁴Ospedale Santobono-Pausilipon, Napoli; ⁵Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia; ⁶ARNAS Ospedali Civico Di Cristina e Benfratelli, Palermo; ⁷IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

INTRODUZIONE: Il linfoma linfoblastico pediatrico (pFL) rappresenta <5% del linfomi non-Hodgkin del bambino. La maggior parte dei pFL non presenta la traslocazione t(14;18), caratteristica della forma adulta. Il pFL manca pertanto di un marcatore molecolare di supporto nella fase di diagnostica ematopatologica. Inoltre, alterazioni genetiche diverse dalla t(14;18), tuttora ignote, potrebbero essere importanti per l'insorgenza del pFL.

MATERIALI E METODI: Sono stati analizzati 11 casi di pFL (9M e 2F), età media 13 (range 5-17). Tutti i casi sono stati caratterizzati morfologicamente e per l'espressione di CD20, CD19, Bcl6 e Bcl2, presentavano malattia localizzata e assenza della traslocazione t(14;18). Esperimenti di Whole Esome Sequencing (WES) sono stati condotti a partire dal DNA tumorale e come controparte normale DNA da sangue periferico o midollare. L'esperimento di WES è stato condotto su piattaforma Illumina HiSeq 3000.

RISULTATI: Per i campioni tumorali e normali sono stati ottenuti un numero di sequenze medio pari a 204.100.322 e 69.858.617, rispettivamente. Le sequenze fastq sono state mappate contro il genoma umano hg19 mediante bowtie2. Samptool mpile up è stato utilizzato per contare gli alleli su ciascuna posizione del genoma. La chiamata delle varianti è stata effettuata con VarScan, comparano le coppie normale/tumorale per ciascun campione.

CONCLUSIONI: Allo stato attuale disponiamo di una lista di varianti a singolo nucleotide e piccole indel, che dovranno essere validate mediante metodi standard (PCR qualitativa e sequenziamento di Sanger). I risultati ottenuti potranno contribuire all'identificazione di nuovi marcatori diagnostici e possibili meccanismi molecolari alla base dello sviluppo del pFL.

P069

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA ED EMOFILIA B: POSSIBILI COMPLICANZE E MODULAZIONE DEL TRATTAMENTO

E. Parisi¹, V. Pavone¹, F. Gagliano², G. Corsello¹, P. D'Angelo³, O. Ziino³

¹Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute Materno Infantile G. D'Alessandro, Università degli Studi di Palermo, Palermo; ²Ematologia Non Oncologica, Centro di Riferimento Regionale "Emostasi e Trombosi in Età Pediatrica", ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo; ³UO di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

INTRODUZIONE: La leucemia linfoblastica acuta (LLA) rappresenta la patologia tumorale più frequente in pediatria. L'emofilia B è una coagulopatia ereditaria da deficit del fattore IX. L'associazione tra LLA ed emofilia è rara e pone problematiche gestionali.

CASO CLINICO: Adolescente maschio con emofilia B, arruolato nel protocollo AIEOP BFM ALL 2009 per T-ALL. All'esordio massa mediastinica e WBC 45640, SNC1. PGR al g+8, al g+ 15 blasti 0.14%. In RC al +33, MRD negativa a TP1 e TP2. In profilassi con rFIX ogni 72 ore, quotidianamente prima delle procedure invasive. Abbiamo utilizzato Asparaginasi Erwinase, in luogo della Peghilata, alla dose di 20.000 UI/mq, in considerazione della cinetica che rende più controllabili gli effetti sulla coagulazione. Un episodio febbrile in neutropenia alla fine della fase Ia. Dopo la 2° rachicentesi della fase Ib ipomotilità e parestesie agli arti inferiori da ematoma intradurale extramidollare tra L2-L3, documentata alla RM. Trattato con terapia di supporto e somministrazione intensiva di FIX. Progressiva regressione della sintomatologia e dell'ematoma alla RM.

DISCUSSIONE: L'emofilia complica la gestione di patologie che necessitano di manovre invasive. Dopo l'episodio emorragico e relativa paraparesi post-rachicentesi, in accordo con il coordinatore del protocollo si è deciso sostituire le rachicentesi medicate con la radioterapia cranio-spinale. In letteratura sono pochi i casi documentati di LLA ed emofilia, e di questi ancora meno quelli con emofilia B. La diatesi emorragica e il rischio trombotico, espongono il paziente a maggiore rischio.

CONCLUSIONI: Non esistono linee guida di trattamento per questi pazienti, così la strategia terapeutica deve essere multidisciplinare e ragionata sul paziente.

P070

RUOLO DELLA PCR E PROCALCITONINA NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI CON NEUTROPENIA FEBBRILE

M. Lebiu, L. Cara, A. Nonnis, C. Atzeni, G.M. Fiori, R. Mura

SC Oncoematologia Pediatrica-Ospedale Pediatrico A. Cao, AOB, Cagliari, Italy

INTRODUZIONE: Le infezioni batteriche rappre-

sentano una comune complicità nei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico. In letteratura l'uso dei biomarkers è descritto come utile per la più precoce stratificazione dei pazienti. Obiettivo dello studio era valutare il ruolo di Procalcitonina (PCT) e Proteina C reattiva (PCR) nella diagnosi precoce di infezione batterica in corso di neutropenia febbrile (NF) post-chemioterapia.

PAZIENTI E METODI: Abbiamo esaminato retrospettivamente i pazienti ricoverati da gennaio a dicembre 2015 presso il nostro Centro per NF per i quali era stato eseguito, oltre al work up infettivologico, dosaggio dei biomarkers PCT (VIDAS B.R.A.M VN <0.5 ng/ml) e PCR (BeckmanCoulter CRP Latex reagent-analyzer VN <0.1 mg/dl) al momento dell'ingresso in Riparto e nei giorni successivi.

RISULTATI: Sono stati esaminati 37 episodi in 20 pazienti. Per 13 è stata definita una infezione microbiologicamente documentata (gruppo A), per 2 una infezione clinicamente documentata (gruppo B), per 22 una FUO (gruppo C). Nel gruppo A tutti presentavano PCR elevata e 10/13 anche PCT (nei 7 con infezione da Gram negativi con valore superiore a 2ng/ml), nel gruppo B PCR elevata con PCT normale, nel gruppo C 21/22 mostravano aumento della PCR e solo 8/22 della PCT. L'analisi statistica evidenzia la maggiore sensibilità e specificità della PCT come indice di infezione batterica e permette di definire un best cut off per entrambi i biomarkers (PCT 0.5 ng/ml, PCR 13.5 mg/dl).

CONCLUSIONI: Nella nostra popolazione con NF l'incidenza d'infezioni batteriche è del 29%, l'uso dei biomarkers, e soprattutto della PCT è utile a discriminare questi episodi e monitorare la risposta alla terapia antibiotica.

P071

FATTORI BIOLOGICI ED OMEOSTASI IMMUNOLOGICA ALL'ESORDIO DI LINFOMA DI HODGKIN E PROBABILITÀ DI RISPOSTA PRECOCE PET/TC

T. Perillo¹, P. Muggeo¹, M. Grassi¹, C. Novielli¹, F. De Leonardis¹, R.M. Daniele¹, V. Muggeo², N. Santoro¹

¹Oncologia ed Ematologia Oncologica Pediatrica AOUC Policlinico, Bari; ²Dipartimento di Scienze Economiche e Statistiche, Università di Palermo, Palermo, Italy

Il peculiare pattern biologico del LH e la ridotta percentuale di fallimenti terapeutici ha stimolato la ricerca di parametri biologici prognostici volti ad identificare pazienti a rischio di andamento meno favorevole di malattia rispetto a pazienti con malattia estremamente chemioresponsiva che si possano giovare di trattamenti meno intensivi. La risposta precoce alla chemioterapia valutata come negativizzazione della PET eseguita dopo i primi due cicli di chemioterapia è ampiamente dimostrato essere un forte fattore predittivo di EFS in pazienti con LH. Abbiamo valutato la eventuale correlazione tra fattori biologici ed omeostasi immunologica

all'esordio di malattia e la probabilità di negativizzazione precoce o tardiva della PET. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati relativi a 27 pazienti pediatrici affetti da LH arruolati presso il nostro Centro nel protocollo AIEOP LH 2004. Per ciascun paziente sono stati rilevati conta periferica di monociti, linfociti, eosinofili, rapporto linfociti/monociti, neutrofililinfociti, piastrine, VES, ferritina, NK, CD19, rapporto CD3/CD19, CD4/CD19, correlati alla valutazione PET/TC ad interim e nei successivi time-point di rivalutazione di malattia. La conta di eosinofili ed il valore assoluto di CD19 sono risultati essere direttamente correlati alla probabilità di negativizzare precocemente la PET, mentre la conta piastrinica inversamente correlata ($p < 0,05$). In regressione logistica si conferma l'influenza del valore assoluto di CD19 ($>300/mm^3$) ($p=0,085$) e della conta piastrinica ($\leq 420 \times 10^3$) ($p=0,0003$). I nostri dati rafforzano l'ipotesi che la trombocitosi sia un marker di malattia meno responsiva alla chemioterapia, e che una riduzione del valore assoluto dei linfociti B sembrerebbe essere legata ad una minore chemiosensibilità.

P072

STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA E FUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA DOPO CHEMIOTERAPIA PER LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA INFANTILE

P. Muggeo¹, M.F. Faienza², M. Delvecchio², P. Giordano², C. Novielli¹, R.M. Daniele¹, T. Perillo¹, R. Koronica¹, N. Santoro¹

¹Oncologia ed Ematologia Oncologica Pediatrica AOUC Policlinico, Bari; ²Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva e di Oncologia, Università degli Studi di Bari, Bari, Italy

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD da semplice steatosi a steatoepatite non alcolica fino a cirrosi) rappresenta la causa più frequente di malattia cronica del fegato con un elevato tasso di morbilità, la cui prevalenza nei bambini varia dal 10% nei sani, fino al 50% in obesi. La relazione fra epatosteatosi ed alterazioni cardiovascolari è stata studiata in pazienti adulti e sporadicamente in età pediatrica. Abbiamo valutato la prevalenza di NAFLD rilevata ecograficamente e la presenza di "grasso viscerale" addominale in 53 pazienti (19 M, età media 10 anni) trattati con chemioterapia per LLA (off-therapy da almeno 3 mesi) presso il nostro Centro, confrontata con un gruppo di controllo omogeneo ai casi. NAFLD è stata correlata con indici di funzionalità cardiaca. Il 39.6% (21/53) dei pazienti ha presentato segni ecografici di NAFLD (lieve 32%, moderata 5.7%, grave 1.9%) vs l'11.1% (5/44, NAFLD lieve) dei controlli ($p=0,002$). NAFLD non è risultata associata a sesso, stadio puberale, trattamento chemioterapico (rischio standard, intermedio, alto) o RT craniale. I pazienti con NAFLD hanno mostrato una FE cardiaca sinistra (FESin) inferiore rispetto ai pz senza NAFLD ($p=0,011$). La severità di NAFLD è risultata essere indipendentemente associata alla riduzione di FESin all'analisi di regressione

logistica. La presenza di adipe preperitoneale è risultata altrettanto associata con FESin (adjusted $r^2 = 0.286$; $p < 0.001$). Pazienti trattati con chemioterapia per LLA infantile hanno una aumentata prevalenza di NAFLD, che sembra essere associata alla disfunzione ventricolare sinistra, pertanto espressione e markers preclinico di rischio cardiovascolare.

P073

RIDUZIONE DI ALBUMINA SIERICA ED EVENTI TROMBOEMBOLICI VENOSI IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA. STUDIO PILOTA

T. Perillo¹, M. Grassi¹, P. Muggeo¹, F. De Leonardis¹, G. Arcamone¹, V. Muggeo², P. Giordano³, A.M. Mazzone⁴, N. Santoro¹

¹Oncologia ed Ematologia Oncologica Pediatrica AOUC Policlinico di Bari, Bari; ²Dipartimento di Scienze Economiche e Statistiche, Università di Palermo, Palermo; ³Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva e Oncologia Università degli Studi di Bari, Bari; ⁴Laboratorio di Ematologia, Ospedale S. Paolo, Bari, Italy

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una nota complicanza della sindrome nefrosica in cui il grado di ipoalbuminemia influenza il rischio. L'ipoalbuminemia è fattore di rischio per outcome sfavorevole in pazienti critici. Livelli bassi di albumina sono stati recentemente correlati ad insorgenza di TEV in pazienti adulti affetti da neoplasia dopo lo stop-therapy. La correlazione patogenetica tra ipoalbuminemia ed eventi tromboembolici è dibattuta: l'albumina potrebbe avere un effetto protettivo contro il danno endoteliale, la riduzione di albuminemia potrebbe rappresentare una compromissione dell'omeostasi intravascolare ed endoteliale. Abbiamo valutato (studio caso-controllo) i livelli sierici di albumina in pazienti pediatrici in chemioterapia per LLA in concomitanza con l'insorgenza di TEV, confrontandoli con pazienti in CT per LLA senza tale complicanza. Sono stati valutati retrospettivamente 12 casi di TEV arruolati nel protocollo AIEOP-LLA 2000/R 2006, confrontati con 31 controlli, omogenei ai casi per età, sesso, immunofenotipo, protocollo, fase e giorno di chemioterapia. Sono stati rilevati i livelli sierici di albumina all'esordio di malattia (preCT, t0) ed al momento dell'insorgenza di TEV (t1), confrontati con i livelli rilevati agli stessi time-point nei controlli. I pazienti affetti da TEV hanno mostrato una riduzione media dei livelli di albuminemia più marcata rispetto ai pazienti che non hanno presentato evento tromboembolico: media t0-t1 1.1 IC(95%)=(0.55, 1.65) vs 0.31 IC(95%)=(0.08, 0.55); $p < 0.0050$. La riduzione di livelli di albuminemia da noi riscontrata potrebbe essere espressione di uno squilibrio nella omeostasi vascolare ed endoteliale, probabilmente concorrente nel determinismo delle complicanze tromboemboliche. Per confermare la nostra osservazione sono sicuramente necessari studi più ampi.

P074

MICRORNA CANDIDATI NELLA REGOLAZIONE DELL'ESPRESSIONE DI ALK NEL NEUROBLASTOMA

M. De Mariano¹, S. Stigliani², S. Moretti³, C. Bernardi⁴, M. Croce¹, F. Parodi¹, A. Pagano^{5,6}, G.P. Tonini⁷, S. Ferrini¹, L. Longo¹

¹UOC Bioterapie, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova, Italy; ²UOS Fisiopatologia della Riproduzione Umana, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova, Italy; ³CNRS UMR7243, Université Paris-Dauphine, Paris, France; ⁴Centro di Eccellenza per la Ricerca Biomedica, Università di Genova, Genova, Italy; ⁵IRCCS AOU San Martino-IST, Genova, Italy; ⁶Università di Genova, Genova, Italy; ⁷Istituto di Ricerca Pediatrico, Fondazione Città della Speranza, Padova, Italy

Il gene ALK è recentemente emerso come target terapeutico nel neuroblastoma (NB), in quanto mutato o amplificato. Inoltre, un'elevata espressione di ALK è associata a casi di NB metastatico e con una peggiore prognosi. Al fine di individuare miRNA coinvolti nella regolazione dell'espressione di ALK nel NB abbiamo analizzato il loro profilo di espressione in linee cellulari e in campioni da pazienti, per identificare quelli differenzialmente espressi tra due gruppi di campioni con alta (ALK+) o bassa (ALK-) espressione del gene ALK. Il livello di mRNA di ALK è stato valutato in 16 linee cellulari e 22 campioni di NB mediante qPCR e il profilo di espressione dei miRNA analizzato mediante microarray (Agilent) contenenti 866 sonde per miRNA umani. L'analisi di espressione differenziale tra i due gruppi (ALK+ e ALK-) è stata effettuata mediante il software Feature Extraction e R. La nostra analisi ha evidenziato un'espressione significativamente più alta di 30 e 23 miRNA (p -value $< 0,05$), rispettivamente, nelle linee cellulari e nei campioni di NB appartenenti al gruppo ALK-, i quali potrebbero avere ALK tra i propri geni target. Tre di questi miRNA sono risultati significativi in entrambe le casistiche. Da questa lista di miRNA, miR-424-5p e miR29a-3p risultano essere particolarmente interessanti in quanto una loro associazione con ALK è stata riportata anche nei linfomi anaplastici a grandi cellule. Studi funzionali per confermare il ruolo di questi miRNA candidati sono in corso al fine di proporli come nuovi target terapeutici nei casi di NB con un'elevata espressione di ALK.

P075

BIOTECH-NUOVI BIOMARCATORI PER LA DIAGNOSI PRECOCE DELLA TOSSICITÀ EPATICA DA CHEMIOTERICI NEL TUMORE DI WILMS

G. Sattin, S. Cesaro, M.T. Sartori, G. Saggiatoro, R. Alaggio, L. Santoro, A. Paratella, A. Piccin, L. Meneghello, G. Bisogno

Università di Padova, Padova, Italy

BACKGROUND: La malattia veno-occlusiva epatica (VOD) è una seria complicanza della chemioterapia

pia. I criteri diagnostici, utilizzati nei bambini trapiantati di midollo, non sembrano adeguati nel caso di VOD in pazienti trattati per tumore solido, in particolare per tumore di Wilms (TW). In questo studio abbiamo valutato prospetticamente sensibilità e specificità del biomarcatore PAI-1 nella diagnosi di VOD.

METODI: L'andamento del PAI-1 è stato valutato in 39 pazienti in terapia per TW. È stato, inoltre, valutato un gruppo di controllo di bambini con epatotossicità non-VOD.

RISULTATI: 6 episodi di VOD si sono manifestati in 5 pazienti con epatomegalia, ascite, aumento di peso e una piatrinopenia marcata e precoce. In tutti gli episodi di VOD, i valori di PAI-1 sono aumentati in maniera significativa (mediana 149,85 ng/mL; range 43-224,4) e precoce rispetto alla comparsa di segni clinici. Un maggior aumento di PAI-1 appare correlato con una VOD più severa (casi più severi: 138,2/161,5/224,4/182,4 ng/mL). La sensibilità è risultata del 100%, la specificità dell'82%. Non vi sono stati casi di multi-organ failure o decesso. In 4/6 pazienti con epatotossicità non-VOD, i livelli di PAI-1 sono aumentati (mediana 58,1 ng/mL, range 7,9-80,1), ma con valori inferiori rispetto a quelli di pazienti con VOD.

CONCLUSIONI: Vi è la necessità di ridefinire i criteri diagnostici di VOD nei tumori solidi: i nostri dati indicano l'inclusione della piatrinopenia e dei valori di PAI-1. Valori elevati di PAI-1 possono aiutare nel definire i pazienti che necessitano una terapia endotelio-protettiva (es. Defibrotide).

P076

ACCESSO AI PROTOCOLLI CLINICI PER GLI ADOLESCENTI CON SARCOMA DELLE PARTI MOLLI: STUDIO EUROPEAN PEDIATRIC SOFT TISSUE SARCOMA STUDY GROUP

A. Ferrari, A. Trama, A. De Paoli, I. Zanetti, S. Chiaravalli, M. Casanova, G.L. De Salvo, L. Botta, G. Gatta, G. Bisogno

¹Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano; ²Epidemiologia Clinica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano; ³Unità bBiostatistica Clinica, IRCCS Istituto Oncologico Veneto, Padova; ⁴Onco-Ematologia Pediatrica, Università di Padova, Padova, Italy

INTRODUZIONE: Diversi studi hanno dimostrato che a parità di malattia i pazienti adolescenti hanno prognosi peggiore rispetto ai bambini. Tra le possibili cause, una è verosimilmente la minore probabilità di essere arruolati nei trial clinici. Questo studio confronta il numero di pazienti con sarcoma delle parti molli (SPM) arruolati nei protocolli EpSSG con il numero di pazienti attesi sulla base dell'incidenza.

METODI: Il rapporto osservati/attesi (O/A) è stato calcolato per i pazienti adolescenti (15-19 anni) e bambini (0-14), per le 5 principali nazioni partecipanti ai protocolli EpSSG (Italia, Francia, UK, Spagna e Olanda), nel periodo 10.2008-10.2015 (quando tutti i protocolli EpSSG erano aperti nelle nazioni in questio-

ne). Il numero di attesi è stato calcolato sulla base dell'incidenza ricavata da diversi registri di popolazione europei (in Italia, 27 registri generali e 2 pediatrici).

RISULTATI: Per le 5 nazioni considerate nel suo insieme, il rapporto O/A è stato il seguente: pazienti 0-14 anni - rhabdomyosarcoma (RMS) 0.77, sarcoma sinoviale (SS) 0.66, altri SPM 0.47; pazienti 15-19 anni - RMS 0.64, SS 0.31, altri SPM 0.16. Per l'Italia, il rapporto O/A è stato 0.96 per RMS, 1.22 per SS e 0.68 per altri SPM per i pazienti 0-14 anni, e 0.84, 1.11 e 0.35 per i pazienti 15-19.

CONCLUSIONI: La percentuale di pazienti adolescenti arruolati in EpSSG resta molto lontana da quella dei bambini. Il rapporto O/A in Italia è superiore a quello osservato nelle altre nazioni europee (con risultati soddisfacenti anche per i pazienti 15-19 anni), a dimostrazione dell'efficacia della rete nazionale AIEOP.

P077

IDENTIFICAZIONE DI ALCUNE ALTERAZIONI GENETICHE CARATTERISTICHE DEI SARCOMI A CELLULE CHIARE DEL FEGATO NEI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI INDIFFERENZIATI DELL'ETÀ PEDIATRICA

K. Ludwig¹, G. Basso², G. Bisogno², C.R. Antonescu³, R. Alaggio¹, A. Zin⁴

per il Gruppo di Lavoro Sarcomi dei Tessuti Molli; ¹Dipartimento di Anatomia Patologica, AO Università di Padova, Padova, Italy; ²Clinica di Oncoematologia Pediatrica, AO Università di Padova, Padova, Italy; ³Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York, NY, USA; ⁴Istituto di Ricerca Pediatrica, Città della Speranza, Padova, Italy

INTRODUZIONE: I sarcomi indifferenziati dei tessuti molli (SI) rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie pediatriche privi di anomalie genetiche note. Recentemente hanno dimostrato la presenza di anomalie genetiche nella massa pelvica di un bambino di 4 mesi affetto da SI simili a quelle riscontrate nei sarcomi a cellule chiare del fegato (CCSK). Lo scopo dello studio è ricercare la presenza di queste alterazioni genetiche nei SI e nei tumori mesenchimali primitivi mixoidi pediatrici (PMMTI).

METODI: Abbiamo utilizzato l'RNASequencing per identificare aberrazioni sul tumore di 5 SI e 2 PMMTI. La ricerca della traslocazione YWHAE-NUTM2B è stata effettuata mediante FISH (fluorescence-*in situ*-hybridization) e la duplicazione in tandem (DIT) dell'esone 16 di BCOR mediante PCR (polymerase-chain-reaction) su altri 17 SI e 5 PMMTI. Sono stati valutati anche 4 CCSK, 14 SI di adolescenti/adulti e altri 20 tumori con caratteristiche isto-morfologiche simili.

RISULTATI: Abbiamo identificato la presenza del trascritto di fusione YWHAE-NUTM2B in 2 dei 22 SI valutati; gli altri casi sono risultati negativi. In un numero consistente di tumori è stata riscontrata la DIT dell'esone 16 del gene BCOR: 9 di 22 SI e 6 di 7 PMMTI pediatrici, mentre nel gruppo di controllo solo 3 dei 4 CCSK sono risultati positivi.

CONCLUSIONI: Nei SI e in alcuni casi di PMMTI sono state identificate 2 alterazioni genetiche ricorrenti, la traslocazione YWHA-E-NUTM2B e la DIT dell'esone 16 del gene BCOR. Queste alterazioni, presenti anche nei CCSK, assieme a età di insorgenza e caratteristiche istologiche suggeriscono la possibilità che i SI pediatrici rappresentino la loro controparte nei tessuti molli.

P079

MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO PEDIATRICO INTRAOPERATORIO NELLA CHIRURGIA DELLA FOSSA CRANICA POSTERIORE

F. Randi, A. Carai, G. Amante, A. De Benedictis, R. Messina, A. Savioli, A. Mastronuzzi, C.E. Marras
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio (IOM) è diventato un promettente strumento in neurochirurgia. Attualmente non è stato ancora consolidato il reale contributo di questa tecnica nel guidare l'entità della resezione e nel prevenire i danni neurologici post-operatori. Descriviamo la nostra esperienza in 33 procedure chirurgiche consecutive della fossa posteriore (30 pazienti, 19 M, 11 F) in 24 mesi. Le configurazioni standard di monitoraggio includevano i potenziali evocati motori trans-cranici (tcMEP), i potenziali evocati somatosensoriali (SEP), l'elettromiografia continua (EMG) ed i potenziali evocati del tronco encefalico (BAEP). Le informazioni rilevanti sono state registrate e correlate a caratteristiche del tumore, modifiche intraoperatorie della strategia chirurgica, danni neurologici post-operatori. Attivazioni spontanee all'EMG sono state riscontrate nel 100% delle lesioni del tronco, nell'80% di quelle infiltranti il pavimento del IV ventricolo e in meno del 50% di quelle emisferiche cerebellari. L'infiltrazione del tronco encefalico si è rivelata predittiva per attivazioni transitorie all'EMG (94% nelle lesioni infiltranti vs 37% nelle non-infiltranti). L'attivazione transitoria all'EMG era altamente predittiva di danni neurologici precoci post-operatori (35% a 3 mesi). Modificazioni dei MEP sono state documentate in presenza di infiltrazione del tronco e hanno portato a modifiche della strategia chirurgica. Il 75% dei pazienti con riduzione dei potenziali hanno mostrato danni motori precoci dopo la chirurgia. Le modificazioni dei SEP sono state rare (12%) ma correlate a deficit sensitivi/motori precoci post-operatori (75%). Nel nostro studio non è stata osservata alcuna variazione significativa dei BAEP. Nessuno dei due pazienti con sindrome della fossa posteriore ha evidenziato un pattern specifico all'IOM.

P080

EFFICACIA DEL BEVACIZUMAB NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA EPATOCELLULARE NON RESECABILE O METASTATICO

M.D. De Pasquale¹, J. De Ville De Goyet², L. Monti³, C. Grimaldi², A. Castellano¹

¹Dipartimento di Oncoematologia; ²Dipartimento di

Chirurgia; ³Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

INTRODUZIONE: Il carcinoma epatocellulare (HCC) è un tumore estremamente raro in età pediatrica e scarsamente chemiosensibile. Per tumori metastatici o localmente avanzati la chemioterapia convenzionale sembra offrire beneficio limitato ed il tasso di sopravvivenza non supera il 30%. Presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù dal 2009 utilizziamo il Bevacizumab, anticorpo monoclonale anti-VEGF, associato alla chemioterapia per trattare bambini affetti da HCC non resecabile o metastatico.

RISULTATI: 5 pazienti maschi, di età mediana alla diagnosi di 98 mesi (range 38-118), affetti da HCC non resecabile (4) o metastatico (1) sono stati trattati. Dei 4 pazienti non metastatici, 3 presentavano malattia epatica multifocale. Tutti i pazienti hanno ricevuto chemioterapia preoperatoria con PLADO (Cisplatino-Adriamicina) ogni tre settimane associato a Bevacizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane. Al termine della chemioterapia neoadiuvante tutti hanno presentato una risposta parziale e un paziente ha presentato la scomparsa delle metastasi polmonari. Tre pazienti sono stati sottoposti a trapianto di fegato e 2 ad epatectomia. Nella fase post-chirurgica 3 pazienti hanno ricevuto chemioterapia di mantenimento con ciclofosfamide per os e Bevacizumab per 6 mesi. Due pazienti hanno ricevuto 2 cicli di PLADO associato a Bevacizumab. A 54 mesi dalla diagnosi 4 pazienti sono vivi in remissione completa fuori terapia, 1 paziente è deceduto per malattia.

CONCLUSIONI: L'associazione chemioterapia e Bevacizumab si è dimostrata efficace e ben tollerata, l'unico effetto collaterale evidenziato è stata l'ipertensione arteriosa che in un paziente ha richiesto la sospensione della terapia adiuvante.

P081

LE CELLULE TUMORALI DERIVANTI DA PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE ESPRIMONO ALTI LIVELLI DI PRAME (ANTIGENE PREFERIBILMENTE ESPRESSO IN MELANOMA)

M. Guercio, D. Orlando, I. Caruana, I. Boffa, T. Belardinelli, V.A. Polito, M. Sinibaldi, B. Conti, F. Del Bufalo, V. Caposotto, R. De Vito, R. Boldrini, G.M. Milano, A. Castellano, A. Mastronuzzi, C. Quintarelli, F. Locatelli, B. De Angelis

Dipartimento Onco-Ematologia Pediatrica e Medicina Trasfusionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

L'antigene tumorale testicolare PRAME è una proteina citoplasmatica over-espressa in tessuti tumorali di diversa origine ma assente nei tessuti sani eccetto per il testicolo. Lo scopo della nostra ricerca è valutare se PRAME sia un molecola bersaglio ideale per approcci innovativi di immunoterapia. Abbiamo valutato l'espressione in Real Time-PCR su RNA messaggero e mediante immunocistochemica su tessuti paraffinati del-

l'antigene tumorale PRAME in pannelli di cDNA umano di tessuti normali, nei tumori di testa e collo, in 22 differenti tumori e in campioni biologici di pazienti pediatrici oncologici, seguiti presso il nostro Dipartimento. L'espressione è stata riportata come numero di copie di PRAME normalizzate per il gene housekeeping actinaB. La valutazione molecolare di PRAME sui 47 tessuti sani ha evidenziato un'espressione positiva di PRAME (>100) su tessuto di testicolo, surrene, ovaio e utero. Nei tessuti tumorali abbiamo evidenziato una elevata e significativa espressione di copie di PRAME nei carcinomi di testa e collo (6200±12000) rispetto alle iperplasie benigne (12±14) e ai tessuti sani corrispondenti (23±50), p=0.03. L'elevata espressione di PRAME correla significativamente con la gravità della neoplasia nel carcinoma del rene (5590±6500), seno (1300±3900), polmone (13000±23000), testicolo (48000±82000), linfoma (3500±10000). Nei pazienti pediatrici abbiamo confermato l'elevata prevalenza di PRAME su tessuti di neuroblastoma (28085±48000), glioblastoma (18000±37000), glioma (6000±15000), medulloblastoma (65900±121000), rhabdomyosarcoma (107000±181000), e sarcoma (76±40). Questi dati molecolari, confermati mediante immunocistochemica, hanno una rilevanza notevole, in quanto abbiamo attivato una strategia immunoterapeutica innovativa volta ad eliminare cellule tumorali PRAME+, mediante cellule T geneticamente modificate con recettore T specifico per PRAME.

P082

LA MOLECOLA DI COSTIMOLAZIONE CD28/4.1BB MIGLIORA LA SOPRAVVIVENZA E L'ATTIVITÀ ANTITUMORALE DELLE CELLULE T GENETICAMENTE MODIFICATE CON UN RECETTORE CHIMERICO ANTIGENICO GD2-SPECIFICO (CARGD2-T) PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON NEUROBLASTOMA

B. De Angelis¹, I. Caruana¹, D. Orlando¹, I. Boffa¹, M. Guercio¹, M. Sinibaldi¹, V. Polito¹, T. Belardinelli¹, V. Caposotto¹, B. Conti¹, F. Del Bufalo¹, M.K Brenner², F. Locatelli¹, C. Quintarelli¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Rome, Italy; ²Center of Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine, Houston, USA

Le terapie con cellule CAR-T mostrano un'attività *in vivo* promettente con risposte cliniche parziali in pazienti con NB. Nonostante i dati clinici incoraggianti la persistenza e l'attività anti-tumorale dei CAR-T devono essere migliorate. Le cellule T sono state trasdotte con CAR-GD2 di terza generazione, incorporando alla regione variabile della catena singola dell'anticorpo 14g2a, i domini costimolatori CD28/OX40 o CD28/4.1BB, uniti al CD3. La sicurezza del prodotto cellulare, è stata incrementata inserendo il gene suicida inducibile della Caspasi 9 (iC9). La percentuale di trasduzione è stata valutata al FACS, mentre l'effett

to anti-tumorale è stato determinato tramite saggi quali rilascio di ⁵¹Cr e co-culture. L'attivazione della iC9 è stata valutata mediante il saggio di apoptosi dopo esposizione al farmaco AP1903. L'espansione, la persistenza e l'attività antitumorale delle cellule CAR-T.GD2 sono state valutate *in vivo* su modelli murini NSG, inoculati intraperitonealmente con cellule umane derivate da paziente con NB. I CAR-T.GD2 mostrano un'elevata e simile efficienza di trasduzione con una comparabile un'attività citotossica *in vitro* verso linee di NB-GD2+. Tuttavia le CAR-T con 4-1BB presentano una riduzione significativa dell'espressione di PD1, LAG3 e TIM3 rispetto alle CAR-T con OX40 (p<0.001). Nel modello animale le CAR-T con 4.1BB persistono più a lungo e controllano significativamente meglio la crescita del tumore fino a 90 giorni aumentando la sopravvivenza dei topi trattati con il 4.1BB (68%) rispetto a quelli trattati con l'OX40 (10%), p≤0.05. Questi dati sperimentali mostrano che la molecola di costimolazione 4.1BB rispetto all'OX40 migliora la persistenza, "l'exhaustion" e l'attività antitumorale delle CAR-T.

P083

IMMUNOTERAPIA CELLULARE ADOTTIVA BASATA SU TCR SPECIFICO PER L'ANTIGENE TUMORALE PREFERIBILMENTE ESPRESSO NEL MELANOMA (PRAME) PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTI DA MEDULLOBLASTOMA

D. Orlando¹, B. De Angelis¹, I. Caruana¹, I. Boffa¹, M. Guercio¹, A. Mastronuzzi¹, A. Carai², E. Ferretti³, E. Miele³, A. Po³, A. Moseley⁴, R.S. Hagedoorn⁵, R. de Boer⁵, J.H.F. Falkenburg⁵, M.H.M. Heemskerk⁵, F. Locatelli¹, C. Quintarelli¹

¹Department of Pediatric Hematology and Oncology - IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy;

²Department of Neuroscience and Neurorehabilitation, Neurosurgery Unit, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy; ³Department of Experimental Medicine, Sapienza University, Rome, Italy; ⁴Bellicum Pharmaceuticals, Inc, Houston, Texas, USA; ⁵Department of Hematology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

INTRODUZIONE: Le cellule T geneticamente modificate per l'espressione di un TCR antigene specifico rappresentano un innovativo approccio immunoterapico HLA-ristretto. I Cancer Testis Antigens (CTAs) sono proteine citoplasmatiche over-esprese in tessuti tumorali di diversa origine e assenti o poco espresse nei tessuti sani. Il CTA PRAME mostra un'elevata espressione nei tessuti tumorali di MBL (84%). La Leiden University ha isolato, da un paziente HLA-A2.01 affetto da Leucemia Mieloide Acuta, un nuovo TCR specifico per PRAME.

MATERIALI E METODI: È stata generata una popolazione policlonale di cellule T trasdotte con il 1° TCR PRAME-specifico e con un gene suicida inducibile per la Caspasi 9 (iC9), per aumentare la sicurezza del prodotto cellulare. L'attività antitumorale è stata deter-

minata mediante saggi del ^{51}Cr e co-cultura su cellule di MBL. L'attivazione della iC9 è stata valutata mediante il saggio di apoptosi dopo esposizione al farmaco AP1903.

RISULTATI: Le cellule T sono state trasdotte con alta efficienza ($47,3\% \pm 11\%$). Il saggio di citotossicità con ^{51}Cr ha mostrato una significativa attività di lisi ($51\% \pm 18\%$) delle cellule TCR PRAME-specifico contro la linea cellulare di MBL DAOY-HLA-A2-PRAME+ in un rapporto 40:1 (Effettore/Target) verso il $15\% \pm 7\%$ delle cellule T di controllo ($p < 0.001$). Nei saggi di co-cultura a 7 giorni le cellule DAOY vengono completamente eliminate dalle cellule T trasdotte anche in un rapporto 5:1(E/T). L'aggiunta alla coltura di AP1903 elimina più del $93\% \pm 5\%$ delle cellule trasdotte. Le cellule T trasdotte mostrano in conclusione sopravvivenza e significativa attività antitumorale *in vitro* e l'incorporazione del gene iC9 aumenta la sicurezza dell'approccio terapeutico.

P084

CHEMIOTERAPIA INTRAARTERIOSA E INTRAVITREALE ALTERNATE PER RETINOBLASTOMA INTRAOCULARE AVANZATO: RISULTATI PRELIMINARI SENZA CHEMIOTERAPIA SISTEMICA

D. Hadjistilianou, S. DeFrancesco, M. Borri

Oncologia Oculare, UO di Oftalmologia, AOU Senese, Siena, Italy

Scopo di questo lavoro è quello di dimostrare l'efficacia della chemioterapia intravitreale preceduta dalla chemioterapia intraarteriosa nel trattamento del retinoblastoma di stadio avanzato. Vengono riportati dati clinici e strumentali di 6 pazienti affetti da retinoblastoma unilaterale stadio Vb di Reese/ D di ABC. Dopo l'esame clinico ed oftalmoscopico tutti i pazienti sono stati sottoposti a RM per escludere disseminazioni locali ed al sistema nervoso centrale. La chemioterapia intraarteriosa è stata effettuata per trattare le masse retiniche mentre la terapia intravitreale per curare il seeding. Tutti i pazienti hanno ricevuto 2 cicli (6 infusioni) di intraarteriosa e da 6 a 10 iniezioni di melphalan intravitreale a distanza di 7-10 giorni l'uno dall'altro. Non sono state riportate complicanze permanenti della procedura. Le complicanze transitorie riportate sono: opacità posteriore della lente, papillite ischemica acuta, trombosi parziale della vena centrale retinica, ipotonia (caso 1), parziale emorragia vitreale (caso 4); nessuna complicanza invece nei casi 2,3,5 e 6. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RM ogni 2 mesi durante il trattamento e ogni 3 mesi per un anno dopo l'ultima iniezione. In tutti i casi il controllo della malattia è stato del 100% a 12 mesi di follow-up. Nel follow-up che va da 12 a 33 mesi non sono state osservate nè riprese di malattia intraoculare nè recidive orbitarie nè metastasi. Gli autori discutono le indicazioni della chemio intrarteriosa e intravitreale e sottolineano le possibilità che offrono nel controllare la malattia retinica e vitreale

P086

STUDIO EUROPEO SULL'ESISTENZA E L'ATTIVITÀ DI GRUPPI COOPERATIVI DEDICATI A BAMBINI E ADOLESCENTI AFFETTI DA TUMORI RARI. UN'INIZIATIVA EXPERT/EXPO-R-NET

G. Bisogno¹, S. Sorbara¹, D.T. Schneider², A. Ferrari³, G. Petrarulo⁴, O. Kozhaeva⁴, D. Orbach⁵, I. Reguerre⁶, I. Brecht⁷, J. Godzinski⁸, E. Bien⁹, T. Stachowicz-Stencel⁹, G. Cecchetto¹⁰, R. Ladenstein¹¹

¹Università di Padova, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Padova, Italy; ²Ospedale di Dortmund, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Dortmund, Germania; ³Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy; ⁴SIOP Europe, Belgio; ⁵Istituto Curie, Unità Pediatrica Oncologica, Parigi, Francia; ⁶Ospedale Saint Denis, Servizio di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, La Reunion, Francia; ⁷Ospedale Pediatrico, Erlangen, Germania; ⁸Dipartimento di Chirurgia Pediatrica, Ospedale Marciniak, Breslavia, Polonia; ⁹Ospedale Universitario, Dipartimento di Pediatria, Danzica, Polonia; ¹⁰Università di Padova, Dipartimento di Chirurgia Pediatrica, Padova, Italy; ¹¹Istituto Pediatrico di Ricerca sul Cancro, St. Anna, Vienna, Austria

I tumori rari (TR) in età pediatrica sono una malattia orfana per la scarsità di conoscenze cliniche e biologiche, di studi dedicati e di interesse economico. Per questo motivo sono stati inclusi in ExPO-r-Net, un progetto finanziato dall'UE, che mira a ridurre le disuguaglianze nella sopravvivenza dei bambini affetti da tumori pediatrici e nella capacità di assistenza sanitaria nei diversi Stati membri. Obiettivo di questo studio è quello di valutare l'attività esistente nell'ambito dei TR nei vari stati europei.

METODI: I presidenti di ogni società di oncologia pediatrica europea e, ove esistente, il coordinatore del gruppo cooperativo nazionale sui TR sono stati invitati a rispondere a un sondaggio online.

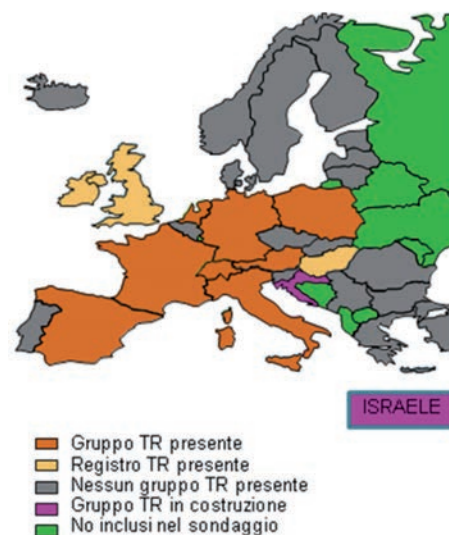


Figura 1.

RISULTATI: Hanno partecipato 36 paesi. Esiste un gruppo cooperativo nazionale sui TR solo in 7 paesi europei mentre in altri 3 è attivo un registro. Nel 2015, grazie a ExPO-r-Net si sono costituiti gruppi in altri 2 paesi. Solo il 30% dei paesi europei ha quindi dei gruppi dedicati TR. Questo si traduce in una “copertura” di circa il 60% della popolazione europea. L’assenza di attività è stata giustificata dalla bassa priorità clinica e scientifica e/o dalla mancanza di personale qualificato (Figura 1).

CONCLUSIONI: In molti paesi europei la gestione dei TR non è allo stesso livello di altri tumori pediatrici più frequenti. La creazione di una rete internazionale fra esperti in TR, sarebbe importante per: stabilire standard di cura, offrire consulenze e facilitare l’accesso a centri specializzati.

P087

MUTAZIONI DI AKT1 E BRAF NELLA FIBROMATOSI AGGRESSIVA IN ETÀ PEDIATRICA

C. Meazza¹, A. Belfiore², A. Busico², G. Settanni², N. Paielli², L. Cesana², A. Ferrari¹, S. Chiaravalli¹, M. Massimino¹, A. Gronchi³, C. Colombo³, S. Pilotti², F. Perrone²

¹SC Pediatria; ²Laboratorio di Patologia Molecolare Sperimentale; ³Chirurgia Melanomi-Sarcomi, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

INTRODUZIONE: La fibromatosi aggressiva (FA), è una patologia rara caratterizzata da elevata aggressività locale ed incapacità a dare metastasi. La patogenesi non è ben chiara, ma è nota un’associazione tra poliposi famigliare del colon e sindrome di Gardner (gene APC) e FA; inoltre circa il 60% dei pazienti con FA sporadica presenta mutazioni somatiche a carico del gene CTNNB1.

METODI: Abbiamo valutato i geni CTNNB1, APC, AKT1, BRAF TP53 e RET su 28 e 33 campioni di FA pediatriche ed adulti, rispettivamente, mediante sequenziamento Sanger e next-generation utilizzando un pannello di 50 geni (Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2), e cercato di indagare il possibile significato prognostico di tali mutazioni.

RISULTATI: Mutazioni a carico di CTNNB1 sono state rinvenute sia nei campioni di FA pediatriche (64%) che adulte, mentre mutazioni a carico di AKT1 (31%), BRAF (19%) e TP53 (9%) sono state evidenziate solo sui campioni pediatrici. Il polimorfismo di Q472H VEGFR è stato invece identificato nel 56% dei campioni pediatrici e nel 40% di quelli adulti. Le mutazioni di CTNNB1, AKT1 e il polimorfismo Q472H non hanno significato prognostico.

CONCLUSIONI: I nostri risultati indicano che lo spettro mutazionale delle FA pediatriche è più complesso, poiché sono state rinvenute mutazioni non solo a carico di CTNNB1, ma anche AKT1 e BRAF. Questi risultati potrebbero avere implicazioni cliniche e terapeutiche. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi condotti possibilmente su casistiche più numerose.

P088

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA ADDOME/PELVI NELLA STADIAZIONE DEL LINFOMA DI HODGKIN IN ETÀ PEDIATRICA: È SEMPRE NECESSARIA?

P. Farruggia¹, G. Puccio², A. Sala³, A. Todesco⁴, P. Terenziani⁵, R.M. Mura⁶, S. D’Amico⁷, T. Casini⁸, C. Mosa¹, A. Trizzino¹, F. Di Marco¹, M. Pillon⁴, M.P. Boaro⁴, G. Bottigliero⁹, R. Burnelli¹⁰, C. Consarino¹¹, F. Fedeli¹², M. Mascarini¹³, K. Perruccio¹⁴, E. Schiavello⁵, U. Ficola¹⁵, A. Garaventa¹⁶, M. Rossello¹⁷

¹Pediatric Hematology and Oncology Unit, Oncology Department, ARNAS Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo; ²Department of Sciences for Health Promotion and Mother and Child Care, Palermo; ³Clinica Pediatrica, Università Milano - Bicocca, AO San Gerardo, Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma (MBBM), Monza (MB); ⁴Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Padova, ⁵Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ⁶Pediatric Hematology-Oncology, Ospedale Pediatrico Microcitemico, Cagliari; ⁷Oncologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Catania; ⁸Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze; ⁹Servizio di Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria II Ateneo di Napoli, Napoli; ¹⁰Oncoematologia Pediatrica, AOU, Ospedale Sant’Anna, Ferrara; ¹¹Catanzaro Hospital, Pediatric Hemato-Oncology Unit, Dipartimento di Onco-Ematologia Catanzaro; ¹²Department of Pediatrics, Niguarda Cà Granda Hospital, Milano; ¹³SS Radioterapia Pediatrica e Area Giovani, IRCCS, Centro di Riferimento Oncologico Aviano (PN); ¹⁴Oncoematologia Pediatrica, AO Universitaria di Perugia, Perugia; ¹⁵Medicina Nucleare, Dipartimento Oncologico La Maddalena, Palermo; ¹⁶Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica Istituto G. Gaslini, Genova; ¹⁷Radiology Unit, Radiology Department, ARNAS Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

PRESUPPOSTI: La CT in pediatria si associa a un significativo aumento di neoplasie in età future.

OBIETTIVI: Verificare se la CT addome/pelvi può essere omessa alla stadiazione in un sottogruppo di pazienti affetti da LH.

METODI: Confronto fra 2 staging. Final Staging (FS): referto ECO addome locale (sempre eseguita prima di PET e CT)+referto PET locale+referto CT centralizzato (radiologo, ignaro dei referti locali ECO/PET/CT, revisore di immagini CT effettuate presso altro centro); Test staging (TS): referto ECO locale+referto PET locale. In Tabella 1 i criteri di valutazione di coinvolgimento d’organo in ECO/PET e di definizione del TS. Analisi di 123 pazienti (14 Centri AIEOP).

RISULTATI: In accordo ai criteri adottati, se TS dubbio almeno una tecnica fra PET ed Eco era positiva o dubbia. Considerando questi casi come positivi è effettuabile una analisi in termini di sensibilità, specifi-

cità, NPV e PPV, i cui risultati sono: i) Sensibilità: 1.00 (CI: 0.89 - 1.00); ii) Specificità: 0.95 (CI: 0.87 - 0.99); iii) PPV: 0.92 (CI: 0.81 - 0.98); iv) NPV: 1.00 (CI: 0.93 - 1.00). La CT centralizzata è risultata dannosa in 18/123 (segnalati FN o FP), inutile in 80/123 (TS non modificato), utile nei 25/123 pazienti con TS dubbio. Nessuna nuova lesione è scoperta in FS nei 71/123 pazienti con TS negativo o nei 12/123 con positività isolata della milza in eco (+/- PET).

CONCLUSIONI: La CT addome è omissibile nei pazienti con negatività addome in ECO/PET (57.7%) o con positività isolata della milza in eco (9.7%).

Tabella 1.

| VALUTAZIONE IN ECO E PET DEI LINFONODI | | |
|---|------------------------------|----------------------|
| ECO | PET | Valutazione ECO /PET |
| Negativi | Negativi | Negativi |
| Positivi | Positivi | Positivi |
| Positivi | Negativi | Dubbi |
| Negativi | Positivi | Dubbi |
| Doubtful | Positivi o Dubbi o Negativi | Dubbi |
| Positivi o Negativi | Dubbi | Dubbi |
| VALUTAZIONE IN ECO E PET DI MILZA E FEGATO | | |
| ECO | PET | Valutazione ECO /PET |
| Negativa | Negativa | Negativa |
| Negativa | Positiva or Dubbia | Dubbia |
| Dubbia o Positiva | Positiva o Dubbia o Negativa | Positiva |
| VALUTAZIONE COMPLESSIVA IN TS DELL'ADDOME | | |
| ECO /PET | | TS |
| Negative in linfonodi e milza/fegato | | Negativo |
| Positive in almeno un sito | | Positivo |
| Dubbie in almeno un sito (e nessun sito positivo) | | Dubbio |

P089

NEFROBLASTOMA E PAZIENTI SINDROMICI: RISULTATI DELL'ESPERIENZA ITALIANA DEL PROTOCOLLO AIEOP TW 2003

S. Catania¹, M. Terenziani¹, D. Biasoni², P. D'Angelo³, F. Melchionda⁴, M. Bianchi⁵, M. Provenzi⁶, M. Nantron⁷, F. Spreafico¹

¹UO Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano; ²SSD Chirurgia Oncologica Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano; ³UO Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Civico, Palermo; ⁴UO Oncoematologia Pediatrica, Ospedale S. Orsola Malpighi, Bologna; ⁵UO Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Regina Margherita, Torino; ⁶UO Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ⁷UO Oncoematologia Pediatrica Istituto Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE: Circa il 10% dei bambini con

Nefroblastoma è sindromico. Sono associate all'aumentato rischio di TW le malformazioni genito-urinarie, le Sindromi WT1-correlate (WAGR/aniridia, Denys-Drash/Frasier) e WT2-correlate (Beckwith-Wiedemann/Emiiperplasia-isolata). Questo studio ha l'obiettivo di valutare la casistica e l'outcome dei pazienti sindromici registrati in AIEOP-TW2003.

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI: Ottobre 2003-Dicembre 2015 sono stati registrati 30 pazienti sindromici (M:14,F:16) affetti da TW. Età mediana 26 mesi, 6/30 Stadio I, 12 Stadio II, 5 Stadio III, 6 Stadio V. 3/30 presentavano anaplasia diffusa. 10/30 sono stati sottoposti a chirurgia conservativa, 18/30 a nefrectomia radicale, 2 non operabili per rapida progressione.

RISULTATI: Con un Fup mediano di 72 mesi 5yr-RFS e 5-yr-OS erano 71.4% e 85.8% e considerando le Sindromi TW-correlate (23/30 con BWS/IHH, WAGR, S.Denys Drash e MGU) 5yr-RFS e 5yr-OS 77.3% e 95.2%. I pazienti con anaplasia diffusa hanno la prognosi più sfavorevole (RFS 66.7%, OS 66.7%), i bambini con malattia bilaterale hanno invece un elevato rischio di recidiva locale (ripresa in 4/6 pz di cui 3 solo locale e 1 ripresa combinata locale/polmonare) con buone possibilità di recupero con terapie di seconda linea (5yrs-RFS 33 %, 5yrs-OS 80 %) (Tabella 1).

Tabella 1. Risultati.

| | 5 yrs -RFS | 5 yrs-OS |
|--|------------|------------|
| Tutti i pazienti (30 pz) | 71,4% | 85,8% |
| Sindromi TW correlate (23 pz) (11 pz BWS/IHH, 5 pz WAGR, 6 pz MGU, 1 pz S. Denys Drash) | 77,3% | 95,2% |
| Età | | |
| <2 aa (14 pz) | 62,3% | 83,9% |
| >2 aa (16 pz) | 81,3% | 87,5% |
| | (p 0,3534) | (p 0,8260) |
| Istologia | | |
| Anaplasia diffusa | 66,7% | 66,7% |
| Istologia favorevole | 73,3% | 91% |
| | (p 0,7758) | (p 0,1883) |
| Sindromi | | |
| BWS/IHH | 70,7% | 100% |
| Malformazioni Genito-Urinarie (MGU) | 66,7% | 83,3% |
| WAGR/Aniridia | 100% | 100% |
| S. Denys Drash | 100% | 100% |
| Stadio | | |
| I | 100% | 100% |
| II | 83,9% | 92,3% |
| III | 75% | 75% |
| V | 33% | 80% |

CONCLUSIONI: I nostri risultati di RFS/OS sono soddisfacenti e comparabili ai dati della Letteratura. Minore si conferma l'età alla diagnosi e il numero di

pazienti con malattia avanzata. Elevato ma atteso è il numero di pazienti con malattia bilaterale e, per il rischio di tumore metacrono, il ricorso a chirurgia conservativa. L'anaplasia diffusa si conferma infine anche per i pazienti sindromici principale fattore prognostico sfavorevole.

P090

PROTOCOLLO LINES. ARRUOLAMENTO ITALIANO NEL BRACCIO LOW RISK

M. Conte, A.R. Gigliotti, R. Defferrari, A. Pezzolo, A.R. Sementa, M. Morini, M. Nantron, S. Sorrentino, E. Viscardi, L. Miglionico, P. Bertolini, A. Castellano, V. Cecinati, P. D'Angelo, F. De Leonardis, P. Pierani, E. Tirtei, S. Cesaro, M. Podda, A. Tondo, F. Bonetti, R. Mura, R. Pericoli, S. Mastrangelo, S. Ruotolo, M. Provenzi, G. Zanazzo, P. D'Angelo, A. Di Cataldo

Per il Gruppo Italiano Neuroblastoma AIEOP

INTRODUZIONE: Da maggio 2012 è attivo in Italia il protocollo LINES per il neuroblastoma (NB) a rischio basso ed intermedio. Lo studio è articolato in tre sezioni: LR (low risk) con 6 gruppi terapeutici, IR (intermediate risk) con 4 gruppi e lo studio NAM per masse soprarenali perinatali.

MATERIALI E METODI: Il braccio LR arruola casi con NB stadio L2 ed età <18 mesi alla diagnosi e casi stadio MS. L'assegnazione al gruppo terapeutico dipende dallo stadio, dalla presenza di sintomi LTS, e dal profilo genomico del tumore (NCA vs SCA). I casi con profilo non valutabile sono assegnati al gruppo storico.

RISULTATI: 22 i centri AIEOP che hanno reclutato pazienti. Al febbraio 2016, sono 76 i casi arruolati nel LR, di questi 48 assegnati ad uno dei 6 gruppi terapeutici e 28 al gruppo storico (21 per profilo non informativo, 7 per decorrenza dei termini). Sei sono al momento gli eventi registrati: 1 nel gruppo 1 osservazionale; 3 nel gruppo 4; 1 nel gruppo 5 e 1 nel gruppo 6. Tutti sono vivi in 2° RC dopo chirurgia e/o chemioterapia di salvataggio.

CONCLUSIONI: 1) L'andamento del reclutamento è adeguato. 2) Le principali criticità emergenti sono rappresentate dall'adeguatezza del materiale tumorale per lo studio genomico e dai tempi ristretti per l'arruolamento nello studio. 3) Nel gruppo 1 "braccio" osservazionale l'abolizione della chemioterapia non ha al momento comportato una maggior incidenza di progressioni/recidive.

P091

STUDIO OSSERVAZIONALE NEONATAL ADRENAL MASS DEL PROTOCOLLO LINES: ARRUOLAMENTO ITALIANO NEL PERIODO 2012-2016

M. Conte, A.M. Fagnani, C. Suffia, K. Mazzocco, A.R. Gigliotti, M. Provenzi, S. Mastrangelo, L. Miglionico, A. Castellano, M. Podda, S. Ruotolo, F. De Leonardis, M. Bianchi, P. D'Angelo, V. Cecinati, P. Pierani, E. Viscardi, S. Avanzini, A. Di Cataldo

Per il Gruppo Italiano Neuroblastoma AIEOP

INTRODUZIONE: Il riscontro di lesioni neo-perinatali (0-90 giorni di vita) sopra-renali è in aumento a causa di più frequenti programmi di screening messi in atto in Italia. A questa età in oltre il 90% dei casi la lesione è riferibile ad un neuroblastoma (NB) o emorragia surrenalica. In entrambe le situazioni la prognosi è ottima.

Obiettivi: Lo studio intende descrivere l'incidenza e l'andamento clinico di una massa soprarenale localizzata, asintomatica, di diametro inferiore ai 5 cm diagnosticata in bambini nei primi 90 giorni di vita.

MATERIALI E METODI: Il protocollo di sorveglianza prevede: 1) Ecografia e dosaggio degli acidi urinari ogni 3 settimane per 18 settimane poi alla 30a e 48a settimana 2) TC/RMN+scintigrafia MIBG tra la 9a e la 12a settimana 3) Chirurgia delle lesioni persistenti alla 48a settimana 4) Follow up minimo di tre anni. I casi con aumento degli acidi e/o della lesione >del 40% sono avviati immediatamente alla chirurgia.

RISULTATI: 62 sono i casi arruolati. 29 hanno completato l'osservazione, in 16 (55%) la lesione è regredita completamente, in 13 parzialmente. 5/13 sono stati operati con diagnosi di NB in 3, sequestro polmonare ed emangioendoteloma nei restanti due. 10 casi hanno avuto una progressione entro le 48 settimane. Tutti, sottoposti a chirurgia, sono risultati veri NB e sono attualmente vivi.

CONCLUSIONI: I dati confermano l'elevata possibilità di regressione di una massa soprarenale a questa età. I casi di NB progrediti hanno avuto favorevole andamento clinico. Un atteggiamento di wait and see è pertanto giustificato.

P092

VEMURAFENIB IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA GLIOMI BRAFV600E MUTATI

F. Del Bufalo, A. Cacchione, A. Carai, M. Antonelli, F. Giangaspero, E. Ferretti, G. Catanzaro, E. Miele, M. Badiali, F. Locatelli, A. Mastronuzzi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

La mutazione BRAFv600E è critica per la patogenesi del 10-20% dei gliomi pediatrici. Abbiamo utilizzato il Vemurafenib come singolo agente in 6 pazienti pediatrici affetti da gliomi BRAFv600E mutati (2 gangliogliomi, 1 xantastrocitoma pleomorfo -PXA- in un paziente con sindrome di Down, 1 ganglioneurocitoma, 2 gliomi di alto grado -HGG). L'età media alla diagnosi era di 54 mesi (range 1-108), F:M 1:5; 3 pazienti avevano ricevuto altre linee di terapia. Il Vemurafenib è stato ben tollerato: rash cutaneo è stato documentato in 2/6 pazienti in uno dei quali di grado 3 (CTC v4.0) alla dose di 960 mg/die. Abbiamo documentato: risposta parziale (RP) in un paziente con ganglioglioma, in uno con HGG e completa in un paziente con ganglioglioma multifocale cerebellare nei primi 6 mesi di trattamento. La rivalutazione precoce (3 mesi) del paziente con PXA ha mostrato una RP. In tutti i pazienti responsivi è stato osservato un miglioramento neurologico dopo le prime due settimane di trattamento. Nel paziente con ganglio-

neurocitoma e nel secondo paziente con HGG è stata invece documentata una progressione durante il trattamento. L'overall response è stata del 66%. In un caso si è documentata progressione di malattia a 3 mesi dalla sospensione del farmaco, reversibile alla ripresa del trattamento. Vemurafenib rappresenta una valida alternativa terapeutica nelle neoplasie BRAFv600E mutate. Il profilo di tossicità è risultato accettabile, anche in un paziente con sindrome di Down. Il suo utilizzo in combinazione con altri farmaci potrebbe prevenire il fenomeno della ricrescita tumorale alla sospensione.

P093

TERAPIA FARMACOLOGICA CON RAPAMICINA NELLE MALFORMAZIONI VASCOLARI COMPLESSE RISULTATI PRELIMINARI IN 8 CASI TRATTATI ALL'ISTITUTO G. GASLINI DI GENOVA

S. Sorrentino¹, N. Vercellino², M. Conte¹, C. Manzitti¹, A. Garaventa¹

¹Oncologia; ²Chirurgia Vascolare, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Riportiamo la nostra esperienza di 8 casi di malformazioni vascolari complesse refrattarie a terapia convenzionale, trattati dal 2014 con terapia anti-angiogenetica con rapamicina (Sunitinib). La rapamicina è stata somministrata alla dose di 0,1mg/Kg con target di livello ematico 5-15ng/ml. Generalized lymphatic anomaly con interessamento rachideo (2 casi). Miglioramento del quadro clinico-radiologico e sospensione della terapia dopo 8 mesi. Sindrome di Gorham-Stout ad esordio neonatale con frattura spontanea del femore e masse malformative multiple (1 caso). Scomparsa quasi completa delle lesioni endocraniche alla RM dopo 6 mesi di terapia, tuttora in corso. Malattia linfatica microcistica cervico-facciale con interessamento delle vie aeree superiori (2 casi). In un caso abbiamo documentato buona risposta dopo 6 mesi di trattamento (ancora in corso), nel secondo avvio del trattamento recente. Emangioendoteloma Kaposiforme della regione laterocervicale con compressione delle vie aeree e fenomeno di Kasabach-Merritt (1 caso); terapia avviata recentemente ma buona risposta clinica. Il decorso clinico e le indagini strumentali hanno documentato al momento un effetto positivo della terapia in tutti i casi, senza effetti collaterali importanti. L'effetto anti-angiogenetico del farmaco e la durata della terapia in età pediatrica rimane controverso. La condivisione multidisciplinare ha un ruolo fondamentale.

P094

RETINOBLASTOMA: CASISTICA E RISULTATI DELLE LINEE GUIDA DI CURA PRESSO IL CENTRO DI RIFERIMENTO DI SIENA

G. Coriolani¹, F. Carra¹, D. Galimberti², D.F. Guglielmucci², M. Caini², S. Grosso^{1,2}, T. Hadjistilianou³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento

di Medicina Molecolare e dello Sviluppo; ²UOC Pediatria, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo; ³UOC Oftalmologia, Centro di Riferimento Retinoblastoma, AOU Senese, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena, Italy

INTRODUZIONE: Il retinoblastoma (rb) è la neoplasia maligna intraoculare più frequente in età infantile (32 nuovi casi annui in Italia). Tra le opzioni terapeutiche disponibili la chemioterapia (cht) intra-arteriosa (IA) consente l'infusione attraverso l'arteria oftalmica di un'associazione di chemioterapici, con risultati consolidati in termini di remissione di malattia, salvataggio del bulbo e riduzione degli effetti tossici sistemici.

SCOPO DELLO STUDIO: Valutare i risultati delle linee guida di cura in vigore presso il nostro centro in termini di remissioni persistenti (minimo 6 mesi) ed enucleazioni.

MATERIALI E METODI: Da Settembre 2013 a Settembre 2015, 44 bambini (57 occhi) sono stati arruolati a terapia, 31 casi unilaterali (70.45%) e 13 bilaterali (29.54%). 35 occhi (61.40%) sono stati trattati con cht EV, 30 alla diagnosi (52.6%) e 5 per salvataggio (8.7%) (dopo cht IA e/o enucleazione per fattori di rischio istologici); 31 occhi (54.38%) sono stati trattati con cht IA, 22 alla diagnosi (38.5%) (4 I-II stadio Reese maculare, 18 III-V stadio Reese) e 9 (15.7%) dopo cht EV per ripresa di malattia.

RISULTATI: 41 occhi (71.92%) in remissione persistente; 15 occhi (26.31%) enucleati, 7 (12.28%) alla diagnosi e 8 (14.03%) dopo terapia per resistenza ai trattamenti ricevuti. Un paziente perso al follow-up.

CONCLUSIONI: I risultati ottenuti sono in accordo con i dati della letteratura (10% enucleazioni dopo fallimento della terapia conservativa, Abramson *et al.*). Il tasso di enucleazioni alla diagnosi, ancora oggi elevato, potrebbe essere migliorato da una diagnosi più precoce e dalla centralizzazione dei casi.

P095

IL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE/ENDOVANILLOIDE NELL'OSTEOSARCOMA

F. Punzo, D. Di Pinto, C. Tortora, E. Pota, I. Manzo, P. Indolfi, F. Casale, F. Rossi

Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli, Italy

L'osteosarcoma (OS) è il più frequente tumore osseo dell'età pediatrica. È caratterizzato da un decorso clinico aggressivo e da una patogenesi ancora sconosciuta. Abbiamo studiato il coinvolgimento del sistema endocannabinoide/endovanilloide (EC/EV) nell'OS per le sue note proprietà anti-tumorali e il suo emergente ruolo nel metabolismo osseo. Abbiamo trattato 7 diverse linee cellulari di OS (Saos-2, MG-63, 143B, HOS, MNNG/HOS, KHOS/NP e Hs888Lu) con farmaci agonisti ed antagonisti del sistema EC/EV (JWH-133 [100 nM, 1 µM e 5 µM], AM630 [10 µM, 50 µM e 100 µM], RTX [2.5 µM, 5 µM, 7 µM], I-RTX [2.5 µM]) da soli o in combinazione e valutato con approccio multidisciplinare (Real Time e "MUSE cel-

lanalyser”Annexin V Assay Kit e Count&Viability Assay Kit), gli effetti di questi composti sulla proliferazione e sopravvivenza cellulare. Il t-Test è stato utilizzato per determinare la significatività statistica. I P value ottenuti sono da considerarsi statisticamente significativi ($p < 0.05$). La stimolazione del TRPV1 con RTX [2.5 μM] e del CB2 con JWH-133 [100 nM] induce apoptosi in tutte le linee cellulari, insieme ad una over-espressione dell'oncosoppressore p53 nelle linee cellulari MG63 e HOS e ad una marcata diminuzione del fattore di sopravvivenza cellulare ERK2 nelle linee MNNG/HOS, 143B, Hs888Lu e KHOS/NP, mentre il blocco del recettore CB2 con AM630 [10 μM] induce apoptosi in solo 5 delle linee utilizzate (Figura 1). Questi risultati fanno ipotizzare un possibile ed auspicabile utilizzo dei farmaci attivi sul sistema EC/EV nel trattamento delle diverse forme di OS.

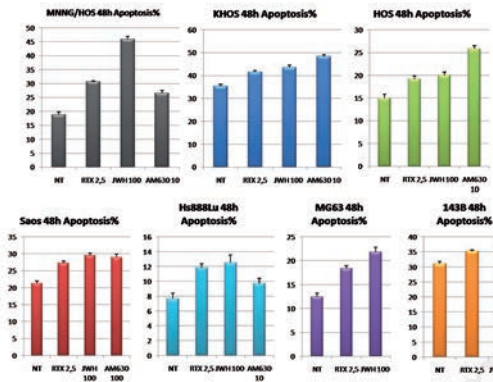


Figura 1.

P096

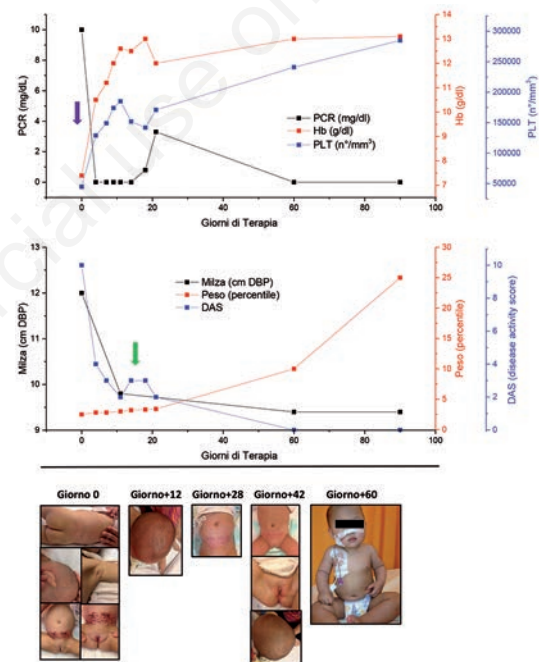
EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON VEMURAFENIB NELLA ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS AD ALTO RISCHIO: UN CASO PEDIATRICO

F. Afrifa¹, M.L. Coniglio^{1,2}, S. Cardellicchio¹, E. Chiocci¹, A. Buccoliero³, C. Favre¹, E. Sieni¹

¹Oncoematologia Pediatrica; ²Genetica Medica; ³Anatomia Patologica, AOU Meyer, Firenze, Italy

La ICL è una malattia rara, con manifestazioni cliniche e decorso eterogenei. Le forme multisistemiche con interessamento di sistema ematopoietico, milza e fegato presentano elevato rischio di morbilità e mortalità. Mutazioni somatiche attivanti della via di ERK hanno un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia. Recentemente, inibitori di BRAF sono stati utilizzati con successo nel trattamento della ICL in pazienti adulti e in un singolo caso pediatrico. Riportiamo il caso di una bambina con esordio neonatale di ICL multi-sistemica (cute, osso, milza, fegato, sistema ematopoietico), V600E-BRAF mutata. Dopo fallimento della terapia con vinblastina/prednisone, effettuati 3 cicli di 2cda/ara-c con solo transitorio controllo di malattia. In presenza di condizioni generali

mediocri, malnutrizione, lesioni cutanee diffuse, bicitopenia e organomegalia marcate (Disease Activity Score, DAS:10) è stata intrapresa terapia off-label con inibitore di BRAF - vemurafenib (33.8 mg/kg/die, orale). Rapido miglioramento delle condizioni generali con riduzione del fabbisogno trasfusionale e delle lesioni cutanee al giorno +4 (DAS:4), solo modesta splenomegalia al giorno +9 (DAS:2). La terapia è stata sospesa al giorno +90 con remissione completa di malattia. A 2 mesi di follow-up non ha presentato riattivazioni. Riportate tossicità cutanea di grado 1-2 autolimitantesi (giorno +14) e sepsi CVC-correlata (giorno +65), con temporanea sospensione del farmaco (Figura 1). Nella nostra paziente, il trattamento con vemurafenib si è dimostrato efficace senza eventi avversi maggiori. Studi clinici di fase 1-2 appaiono mandatori per valutare l'impiego di terapie mirate con inibitori di tirosin-chinasi nei pazienti affetti da ICL con evidenza di mutazioni della via di ERK.



DBP: diametro bipolare; PLT: piastrine; DAS: disease activity score; rash cutaneo; trasfusione di emazie concentrate

Figura 1.

P097

TUMORE NEUROBLASTICO PERIFERICO E INVASIONE DEL CANALE SPINALE. UNO STUDIO/REGISTRO INTERNAZIONALE PROSPETTICO COORDINATO DAL GRUPPO NEUROBLASTOMA DELL'AIEOP

S. Vetrella, C. Gandolfo, A. Castellano, A. Di Cataldo, E. Tirtei, R. Haupt, B. De Bernardi, G. Erminio, S. Sorrentino

¹AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; ²IRCCS Istituto

Giannina Gaslini, Genova; ³IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma; ⁴Azienda Policlinico-OVE Università di Catania, Catania; ⁵AOU Città della Salute e della Scienza, PO Infantile Regina Margherita OIRM S. Anna, Torino, Italy

Il 6-7% dei bambini affetti da tumore neuroblastico periferico (PNT) presenta sintomi di compressione epidurale spinale alla diagnosi. Un pari numero di pazienti presenta evidenza radiologica di invasione del canale spinale, in assenza di sintomi. Nel loro insieme, questi pazienti hanno un'ottima probabilità di sopravvivenza, ma tendono a sviluppare sequele motorie, funzionali ed ortopediche. L'approccio terapeutico ottimale non è ancora stato identificato e la letteratura relativa fornisce informazioni incomplete e discordanti. Un Gruppo di Lavoro SIOPE (denominato NB-SCI) ha ideato e posto in atto un registro prospettico con l'obiettivo di raccogliere dati relativi alle caratteristiche cliniche, diagnostiche, terapeutiche e di follow-up dei pazienti affetti da PNT e invasione del canale spinale, sia sintomatica che asintomatica. I sintomi e la loro intensità sono stati descritti usando le scale internazionali CTCAE, ASIA e FLACC. Si stima di arruolare nel registro un minimo di 150 pazienti in un periodo di tre anni. L'arruolamento di pazienti è iniziato nel luglio 2014. Ad oggi un totale di 24 pazienti eleggibili allo studio sono stati arruolati da 6 dei gruppi nazionali partecipanti (Francia, Italia, Israele, Irlanda, Olanda, Polonia). Di questi, sono stati raccolti dati relativi alla presentazione clinica, biologia, caratteristiche radiologiche, trattamento e la relativa risposta, decorso clinico e follow-up. Dei 24 pazienti arruolati, di 19 abbiamo al momento attuale informazioni. 10 sono in età inferiore all'anno. La sede più frequente del tumore primitivo è quella toracica (10/19). 11 pazienti sono sintomatici e 8 asintomatici. La malattia è localizzata in 12 pazienti e metastatica in 7 (6 stadio 4 ed 1 stadio 4s).

P098

EMANGIOENDOTELIOMA MULTIFOCALE INFANTILE CON ASPETTI KAPOSIIFORMI

A. Varalda¹, E. Cester¹, R. Bagna¹, E. Basso², P. Coppo³, P. Saracco⁴, E. Bertino¹, F. Fagioli²

¹SC Neonatologia; ²Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti; ³Dermatologia Pediatrica; ⁴SS Ematologia Pediatrica, Dipartimento Scienze Pediatriche, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy

Nata per parto spontaneo a termine da gravidanza fisiologica, ecografie prenatali normali. Alla nascita riscontro di multiple lesioni nodulari ciano-ematose su volto, arti, tronco. Gli esami ematochimici e microbiologici sono risultati nella norma, compresi i markers tumorali (AFP, bHCG, NSE). Le indagini radiologiche hanno evidenziato localizzazioni a livello cutaneo e muscolare (distretti addominale, toracico, arti superiori ed inferiori), a livello intestinale, splenico, renale, pericardico, pleurico; non evidenziate lesioni encefaliche. La biopsia di una lesione sottocutanea addominale ha posto diagnosi di emangioendoteloma infantile con aspetti kaposiformi.

Pertanto è stata intrapresa terapia con propranololo orale (inizialmente 0,5mg/kg/die incrementato fino a 2mg/kg/die) in associazione a metilprednisolone (2mg/kg/die) e timololo topico. Successivamente è stata scalata la terapia steroidea ed introdotta terapia con vincristina settimanale (0,05 mg/kg/dose). Inizialmente si è verificato un peggioramento clinico con aumento volumetrico di alcuni elementi ed insorgenza di nuove lesioni a carico del parenchima cerebrale. È stata proseguita terapia in atto e dal quarto mese di terapia si è assistito ad un graduale miglioramento clinico e radiologico, tale per cui dopo 6 mesi la terapia con vincristina è stata ridotta con somministrazione del farmaco ogni 3 settimane per ulteriori 4 mesi (29 dosi totali) ed è stata proseguita terapia con β -bloccante. Attualmente la paziente ha compiuto 4 anni, presenta lesioni cutanee ridotte in numero e volume, completa remissione delle lesioni encefaliche ed addominali, con persistenza di una piccola lesione splenica e prosegue terapia orale con propranololo e follow-up multidisciplinare senza presentare ripresa di malattia e/o tossicità correlata al farmaco.

P099

CARATTERISTICHE DEI TUMORI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE IN ETÀ PEDIATRICA

L. Cannavò, G. Zirilli, M. Wasniewska, M.A. Violi, F. Vermiglio, P. Maisano, F. De Luca

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche, Microbiologiche e Biomediche, AOU "G. Martino" Messina, Italy

OBIETTIVI: Analizzare le caratteristiche cliniche, biochimiche, ecografiche ed istologiche del carcinoma tiroideo differenziato, la stadiazione tumorale ed i risultati terapeutici, in età pediatrica rispetto a un gruppo di giovani adulti.

METODI: Studio retrospettivo di 63 pazienti con carcinoma differenziato della tiroide diagnosticato negli ultimi 15 anni e trattati con tiroidectomia totale e terapia radiometabolica. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: gruppo A composto da 18 pazienti (5 maschi) di età compresa tra 8 e 18 anni (media 15,4 \pm 2,8 anni), e gruppo B costituito da 45 adulti (12 maschi) di età tra 19 e 30 anni (media 25,9 \pm 2,7 anni). Periodo di follow-up di 6.7 \pm 3.3 anni nel gruppo A e di 5.2 \pm 3.2 anni nel gruppo B (p=0,08).

RISULTATI: 1. Il tumore tiroideo è risultato più aggressivo nei pazienti del gruppo A, come dimostrato da una maggiore estensione tumorale (p<0.01), dalla presenza di metastasi a distanza alla diagnosi (p<0.03) e da istotipi meno differenziati (p=0,038); 2. La frequenza di linfadenopatia laterocervicale, clinica e/o ecografica, è risultata più elevata nei pazienti del gruppo A (p<0.05); 3. In età pediatrica, il carcinoma tiroideo era associato più frequentemente a tiroidite di Hashimoto (p=0,05) ed a disfunzione tiroidea (p=0,02); 4. In entrambi i gruppi la remissione completa a distanza di 6 anni è stata del 96% e la sopravvivenza del 100%.

CONCLUSIONI: In età pediatrica il carcinoma tiroideo si caratterizza per istotipi più aggressivi, linfoa-

denopatia satellite, più frequente associazione con Tiroidite di Hashimoto e con modificazioni della funzione tiroidea.

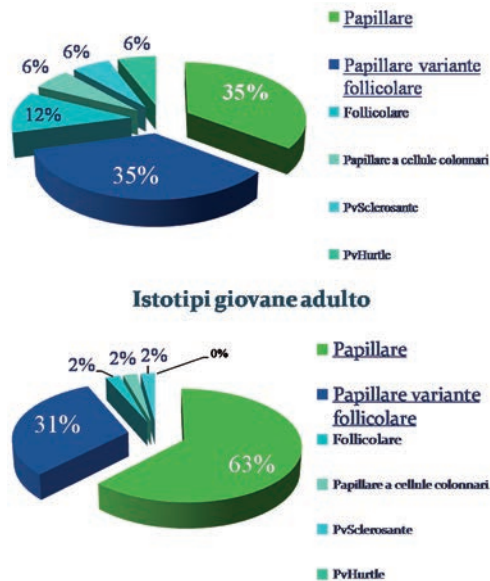


Figura 1. Istotipi pazienti pediatrici.

P100

BIOPSIA STEREOTASSICA ROBOT-ASSISTITA NEI GLIOMI DIFFUSI INTRINSECI DEL PONTE

A. Carai, A. De Benedictis, R. Messina, F. Randi, A. Savioli, A. Mastronuzzi, C.E. Marras

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

I recenti progressi nella caratterizzazione molecolare dei gliomi diffusi intrinseci del ponte (DIPG) hanno favorito la reintroduzione della biopsia stereotassica al fine di ottenere campioni tissutali. In centri con esperienza, è stata documentata un'accettabile morbilità associata all'esecuzione di biopsie. L'approccio transcerebellare transpeduncolare è stato proposto come la via più sicura e semplice per eseguire biopsie del ponte, con un profilo di rischio favorevole (5-10% di deficit neurologici). Tuttavia, la via transfrontale precoronarica costituisce una valida alternativa. Dal Gennaio 2015 al Gennaio 2016 sono state praticate 6 biopsie utilizzando il braccio robotico Rosa attraverso un approccio transfrontale. Il target è stato selezionato in base ai dati di diffusione e del potenziamento dopo contrasto, individuate alla RMN. Sono stati ottenuti da quattro a sei campioni per paziente, istologicamente significativi e caratterizzati da mutazione H3K27. Il tessuto congelato a fresco è stato analizzato per guidare una terapia target. Due pazienti hanno manifestato un transitorio peggioramento della diplopia, recuperato entro un mese. Non si è documentato nessun sanguinamento alla TC precoce post-operatoria; il target è sempre stato raggiunto. L'approccio trans-frontale ha il vantaggio teorico di essere parallelo ai fasci di sostanza bianca del ponte a

costo di una traiettoria più lunga. Ulteriori vantaggi sono la posizione supina durante la procedura e la possibilità di usare sistemi robotici con precisione submillimetrica ed alta stabilità dell'ago biotipico. La biopsia stereotassica dei DIPG ha mostrato in mani esperte un'accettabile sicurezza ma andrebbe riservata per la caratterizzazione molecolare al fine di guidare una terapia target.

P101

CARATTERISTICHE RMN NEI PAZIENTI SHORT-TERM SURVIVORS AFFETTI DA GLIOMA DIFFUSO INTRINSECO DEL PONTE

G.S. Colafati, A. Carai, C. Carducci, A. Cacchione, A. Marrazzo, V.A. Dell'Anna, E. Miele, F. Locatelli, A. Mastronuzzi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Dal 2003 al 2016, presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, sono stati trattati 29 pazienti (intervallo di età 2-14 anni, 15 maschi: 14 femmine) affetti da glioma diffuso intrinseco del ponte (DIPG). La diagnosi di DIPG si basa sugli aspetti radiologici e clinici tipici; in particolare, alla RMN si rileva una lesione ipointensa nelle sequenze T1 e iperintensa in quelle T2, localizzata e interessante più del 50% del ponte, in assenza di presa di contrasto o con potenziamento irregolare dopo infusione di gadolinio. Nella nostra casistica, 3 pazienti su 29 mostravano alla diagnosi potenziamento periferico e omogeneo della porzione laterale della lesione. In uno di questi l'infiltrazione tumorale si estendeva anteriormente al cavo di Meckel all'esordio e si osservava disseminazione leptomeningea a 2 mesi dalla diagnosi; nei restanti due casi non veniva osservata disseminazione leptomeningea né all'esordio né al follow-up. In tutti i 3 pazienti si documentava alla RMN un interessamento diretto dei nervi cranici (2/3 nc trigeminale, 1/3 nc vestibolococleare). Solo 2 tra i restanti 26 pazienti hanno presentato disseminazione leptomeningea rispettivamente a 11 e 17 mesi di follow-up. In un ulteriore caso si osservava l'interessamento del V nc con presa di contrasto ad anello a livello della sede classica del nucleo trigeminale. I pazienti con sopravvivenza libera da progressione minore di 6 mesi evidenziavano potenziamento periferico ed infiltrazione diretta dei nervi cranici (V e VIII nc). Tali pazienti hanno presentato una maggiore tendenza alla disseminazione, in un caso a soli due mesi di distanza dalla diagnosi.

P102

CORRELAZIONE TRA SOTTOGRUPPI MOLECOLARI DEL MEDULLOBLASTOMA ED INSORGENZA DI PSEUDOMENINGOCELE POST-OPERATORIO CON NECESSITÀ DI DERIVAZIONE LIQUORALE

G. Esposito, V.A. Dell'Anna, A. Marrazzo, A. Carai, R. Messina, F. Randi, A. De Benedictis, A. Cacchione, E. Miele, G.S. Colafati, A. Mastronuzzi, M.M. Fontanella, C.E. Marras

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

L'idrocefalo post-operatorio e lo pseudomeningocele sono frequenti complicanze dopo la chirurgia della fossa cranica posteriore che spesso condizionano la tempistica dei trattamenti adiuvanti. La divisione in sottogruppi molecolari del medulloblastoma (MB) ha mostrato importanza prognostica e terapeutica, tuttavia poche informazioni sono disponibili sulla possibilità di differenti outcome chirurgici in relazione a questi dati. Riportiamo una casistica di 35 casi di MB consecutivi diagnosticati presso l'Ospedale Bambino Gesù dal 2011 al 2016. I sottogruppi molecolari sono stati disponibili in 29 casi. Descriviamo complicanze legate alla dinamica liquorale analizzando la possibile associazione con i sottogruppi molecolari. Ventiquattro pazienti (83%) presentavano ventricolomegalia alla diagnosi e 17 (59%) idrocefalo sintomatico. Quindici pazienti sono stati trattati con terzoventricolocisternostomia endoscopica prima della rispettiva chirurgia. Dopo la chirurgia, 23 (79%) bambini presentavano una raccolta sottocutanea di liquor che solo in 7 (30%) casi ha richiesto un trattamento. Uno shunt ventricolo-peritoneale è stato necessario in 3 pazienti (il 10% della popolazione totale, il 13% dei bambini con raccolta sottocutanea). Ulteriori trattamenti hanno compreso: rachicentesi, puntura evacuativa della raccolta sottocutanea, revisione della ferita. La necessità di trattamento della raccolta liquorale è stata significativamente condizionata dal sottogruppo molecolare (4 pazienti appartenevano al gruppo 3, 2 pazienti al gruppo 4 e 1 paziente al SHH). I pazienti che hanno necessitato di uno shunt ventricolo-peritoneale appartenevano al gruppo 3 o 4. I nostri dati suggeriscono che l'idrocefalo post-operatorio potrebbe essere associato a specifici sottogruppi molecolari nei pazienti affetti da MB.

P103

UN CASO DI RABDOMIOMA ENDO-ORBITARIO RESPONSIVO A TRATTAMENTO CON RAPAMICINA

S. Sorrentino¹, C. Suffia¹, M. Nantron¹, A. Garaventa¹, M. Severino², P. Capris³

¹Oncologia; ²Neuroradiologia; ³Oculistica IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Maschio di 5 anni giungeva nel febbraio 2014 per esoftalmo dell'occhio destro, comparso da circa un mese. L'esame RM dell'orbita mostrava in sede intracranica retrobulbare la presenza di tessuto solido di 22x19x19mm, iso-intenso rispetto al muscolo, che dislocava il nervo ottico, senza infiltrarlo. La valutazione oculistica evidenziava a carico dell'occhio destro esoftalmo, proptosi, visus 3-4/10, edema della papilla, lieve limitazione dell'elevazione e dell'abduzione. Veniva eseguita una biopsia tramite orbitotomia anteriore, il successivo esame istologico poneva diagnosi di rhabdomyoma fetale endo-orbitario. Il rhabdomyoma fetale è un tumore molto raro, a comportamento benigno, in particolare localizzato a testa e collo, pochi i casi descritti con primitivo nell'orbita. È una neoplasia a lenta crescita e la chirurgia e la terapia di elezione. In considerazione dell'istotipo tumorale, della compro-

missione visiva e dell'elevato rischio di danno iatrogeno in caso di chirurgia, a seguito di documentata progressione locale della lesione, si avviava terapia con Rapamicina al dosaggio 0.1mg/kg/die con target di livello ematico 5-15ng/ml. La rapamicina, inibitore di mTor, è un farmaco immunosoppressore, recentemente utilizzato in alcune forme tumorali e patologie vascolo-linfatiche, con buoni RISULTATI: La sua efficacia è descritta anche in alcuni case report di rhabdomyomi. Durante il trattamento è stato effettuato uno stretto monitoraggio clinico e strumentale che ha dimostrato una graduale riduzione volumetrica della lesione. Eseguiti inoltre controlli oculistici con recupero del visus (attualmente 7/10) e migliorata motilità oculare (persiste solo lieve limitazione dell'abduzione). Dopo 16 mesi, la terapia risulta ben tollerata e senza effetti collaterali.

P104

OSTEOPATIA STRIATA CON SCLEROSI CRANIALE E TUMORE DI WILMS: CASUALITÀ O CONSEGUENZA DELLA STESSA MUTAZIONE WTX-CORRELATA?

F. Sperotto, F. Mercolini, E. Trevisson, E. Opocher, V. Beltrame, G. Bisogno

¹Oncoematologia Pediatrica; ²Genetica ed Epidemiologia Clinica; ³Radiologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Ospedale Universitario di Padova, Padova, Italy

INTRODUZIONE: L'osteopatia striata con sclerosi craniale (OSCS) è una malattia rara, X-linked, caratterizzata da displasia ossea sclerosante, che determina patognomiche striature delle metafisi delle ossa lunghe e iperostosi cranio-facciali. La malattia è causata dalla mutazione germ-line del gene WTX, importante oncosoppressore, che si ritrova mutato, somaticamente, anche nell'11-29% dei tumori di Wilms (TW). Tuttavia, finora, non è mai stato riportato nessun caso di TW in presenza di OCSC. Con questo report vogliamo presentare il primo caso di TW in OSCS, riportando in discussione il ruolo della mutazione germ-line di WTX nella predisposizione alla tumorigenesi.

CASO CLINICO: Descriviamo il caso di una bambina di 3 anni, con diagnosi pre-natale di idrocefalo e palatoschisi. Alla nascita presentava macrocefalia, palatoschisi e clinodattilia del 2° dito dei piedi. Durante la crescita comparivano ritardo mentale lieve e ipoacusia bilaterale. Il CGH-array risultava negativo. A 3 anni, per aumento del volume addominale, veniva riscontrata una massa retroperitoneale, radiologicamente compatibile con TW. La biopsia confermava tale sospetto diagnostico. La bimba veniva arruolata al protocollo SIOP2001-TW ed è attualmente in fase neoadiuvante. Sulla base delle caratteristiche cliniche, veniva inoltre sospettato un quadro di OCSC, confermato alla radiografia delle ossa lunghe, presentanti le patognomiche striature. Le analisi di WTX su sangue e sul tumore sono in corso.

CONCLUSIONI: Con questo caso riportiamo per la

prima volta l'associazione tra OCSC e TW, condizioni accumulate dalla mutazione di WT1. Questo riscontro suggerisce, contrariamente a quanto finora descritto, un possibile ruolo della mutazione germ-line di WT1 nell'aumentare il rischio relativo di tumorigenesi.

P105

RACCOMANDAZIONI AD INTERIM PER LA DIAGNOSI E CURA DEI BAMBINI AFFETTI DA GLIOMA A BASSO GRADO DI MALIGNITÀ

E. Viscardi¹, E. Opocher¹, G. Scarzello², M. Gardiman³, F. Giangaspero⁴

¹UOC Oncoematologia Pediatrica, AO, Università degli Studi di Padova, Padova; ²Istituto di Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto (IOV), Padova; ³UOS Neuropatologia, AO di Padova; ⁴Neuropatologia, UOC Anatomia Patologica e Citodiagnostica, Policlinico Umberto I, La Sapienza, Roma, Italy
Coordinatori nazionali studi SIOP-LGG per il GDL AIEOP tumori cerebrali

Le raccomandazioni ad interim per i LGG, basate sull'analisi preliminare dei dati SIOP-LGG 2004 e sulle recenti evidenze scientifiche forniscono indicazioni riguardo alla valutazione diagnostica (e molecolare), assessment clinico-radiologico iniziale, indicazioni al trattamento, indicazioni all'uso di farmaci target. L'obiettivo è rendere più possibile omogeneo l'approccio ai pazienti italiani ed assicurare uno standard di diagnosi e cura, in attesa dell'apertura del nuovo studio SIOP-e-LoGGiC. I concetti fondamentali sono: 1. Standardizzazione della valutazione iniziale neurologica (scala Vineland), visiva (logMAR), endocrinologica e neuroradiologica (protocollo RMN); 2. Valutazione iniziale fattibilità/sicurezza chirurgia completa o biopsia(esclusi LGG NF1+ sedi tipiche); 3. Diagnosi istologica centralizzata (Roma) con preferibile tessuto fresco (mandatorio per lo studio) per studi biologici/marcatori molecolari (BRAF); 4. Indicazioni al trattamento adiuvante in caso di: età <1aa, sintomi severi (visivi, neurologici), progressione clinica e/o radiologica; 5. Trattamento chemioterapico (indipendentemente dall'età) come standard 1° linea con vincristina-carboplatino per 18 mesi. Raccomandazioni per terapie di seconda linea, inclusa vinblastina (648), bevacizumab, everolimus ed eventuali farmaci target in base alla presenza di specifiche mutazioni/alterazioni bersaglio (BRAF/MEK/mTOR) ed indicazioni condivise (referenti); 6. raccomandazioni radioterapiche: RT proponibile in prima linea in relazione a sedi "favorevoli" (nervo ottico, cervelletto, regione corticale/superficiale). Relativa controindicazione nei pazienti NF (o altre sdr.genetiche) per rischio aumentato anomalie vascolari/seconde neoplasie; 7. valutazione ed outcome clinico-radiologico integrato con assessment neurologico, oculistico e neuroradiologico (basata sulle modifiche dimensioni 2D e non sulla presa di contrasto) a +0, +3, +6,+12, +18 mesi (stop trattamento standard) con valutazioni mirate precoci negli infants LGG (rischio elevato progressione precoce).

P106

CHEMIOTERAPIA ORALE PERSONALIZZATA, PRESENTE E PROSSIMO FUTURO. ESPERIENZA DELL'ISTITUTO G. GASLINI, GENOVA

L. Amoroso¹, A. Garaventa¹, C. Manzitti¹, M. Nantron¹, P. Barabino², L. Riceputi², I. Lorenzi²

¹UOC Oncologia; ²UOC Farmacia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE: Negli ultimi decenni l'approccio al trattamento dei tumori pediatrici è cambiato soprattutto in riferimento alla terapia personalizzata e metronomica. Attualmente solo il 5-10% dei chemioterapici è disponibile in formulazioni orali e sono tutte adattate per gli adulti.

MATERIALI E METODI: Abbiamo analizzato tutte le preparazioni galeniche monodose di chemioterapici allestite negli ultimi 5 anni, per adattare la dose del chemioterapico al paziente (per peso o superficie corporea) o nei pazienti incapaci nel deglutire capsule e/o compresse. Tale analisi è stata condotta in modo retrospettivo considerando da una parte il tipo di farmaco e dall'altra il numero di preparazioni.

RISULTATI: Dal 2011 al 2015 il numero di preparazioni galeniche di chemioterapici orali, a dosi personalizzate, ha avuto un incremento esponenziale: 82 nel 2011, 36 nel 2012, 257 nel 2013, 1240 nel 2014 e 2385 nel 2015. Negli ultimi 5 anni sono state allestite 4000 preparazioni galeniche. I farmaci che più frequentemente hanno necessitato di tali preparazioni sono state l'idrossi-carbamide (28%), l'imatinib (27%), vemurafenib (18%), temozolomide (7,5%), tioguanina (4,8%), ciclofosfamide (3,2%), procarbazine (2,8%), mercaptopurina (2,6%).

CONCLUSIONI: Le compresse e capsule disponibili hanno dosaggi che spesso sono troppo elevati per pazienti pediatrici e in altre occasioni difficili da assumere per pazienti che non sanno deglutirle. Da ciò nasce la necessità di creare linee guida per una gestione più semplice e adeguata di questi trattamenti, personalizzabile per ciascun paziente. Il nostro progetto prevede di creare delle formulazioni che garantiscano una dose adeguata e/o scopri stabili con dosi e gusti modulabili.

P107

GESTIONE NEUROCHIRURGICA DEI PAZIENTI CON GLIOMI TETTALI

A. Carai, A. Marrazzo, V.A. dell'Anna, A. De Benedictis, R. Messina, F. Randi, G.S. Colafati, A. Cacchione, A. Mastronuzzi, C.E. Marras

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

I gliomi del tetto mesencefalico sono rari e presentano generalmente un decorso clinico indolente. Descriviamo 12 pazienti consecutivi con tumori tettali diagnosticati alla RM presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù dal 2012 al 2016. Il follow up medio è stato di 43 mesi (range 4-75 mesi). I sintomi all'esordio sono stati macrocrania ed ipertensione fontanellare nei casi congeniti; cefalea, vomito, atassia, instabilità posturale, deficit neuropsicologici dopo consolidamento della fontanella. L'età media

alla diagnosi è stata di 8 anni con una prevalenza 3 volte superiore nel sesso femminile. L'idrocefalo era presente alla diagnosi nella maggior parte dei casi (10/12). In tre casi la diagnosi di glioma tectale è stata formulata ad anni di distanza (fino ad 8) rispetto al trattamento di un idrocefalo congenito. Dal 2008 l'idrocefalo è stato trattato con terzoventricolocisternostomia endoscopica in tutti i pazienti. Segnaliamo una complicanza maggiore in una bambina che ha presentato un quadro di ipertensione intracranica acuta 20 mesi dopo la diagnosi, presumibilmente per un'inaspettata chiusura della ventricolostomia. Da allora, contestualmente alla terzoventricolocisternostomia endoscopica, proponiamo il routinario posizionamento di un Rickham come dispositivo di accesso ventricolare di emergenza in tutti i bambini con idrocefalo secondario a glioma tectale. In tre casi è stata documentata una progressione RM della lesione tectale o disturbi della visione che hanno richiesto una biopsia stereotassica per ottenere una diagnosi istologica ed iniziare i trattamenti oncologici. La resezione chirurgica non è stata mai indicata, non avendo osservato nella nostra casistica lesioni con voluminose componenti esofitiche.

P108

SCREENING PER IL CARCINOMA DELLA MAMMELLA IN LUNGO-SOPRAVVIVENTI DOPO LINFOMA DI HODGKIN: IMPORTANZA DELLA AB-RM

G. Bottigliero¹, S. Cappabianca², D. Di Pinto¹, E. Pota¹, M. Di Martino¹, C. Ficociello¹, C. Barone¹, G. Gualdiero¹, P. Fiano¹, E. Boccieri¹, P. Indolfi¹, F. Casale¹

¹Servizio Oncologia Pediatrica, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica; ²Dipartimento ad Attività Integrata di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Seconda Università di Napoli, Napoli, Italy

INTRODUZIONE: È noto che donne trattate con radioterapia sul polmone per una neoplasia contratta durante l'età pediatrica o adolescenziale hanno un incrementato rischio di sviluppare un carcinoma della mammella. Tale rischio aumenta tra i 5 e i 9 anni dalla radioterapia. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'importanza e l'utilità di un protocollo AB-RM delle mammelle nello screening di prevenzione, in pazienti asintomatiche.

PAZIENTI E METODI: Sono state arruolate nello studio le femmine con Linfoma di Hodgkin sottoposte a chemioterapia e/o radioterapia sovra diaframmatica (dose media 20 Gy), almeno 5 anni prima dello studio, presso il Servizio di Oncologia Pediatrica della SUN-Napoli. Lo studio ha previsto l'utilizzo di RM abbreviata (AB-RM) delle mammelle. L'esame AB-RM, eseguito con apparecchio Siemens 1,5 Tesla, ha consentito una esaustiva valutazione in 9 minuti rispetto ai 35 minuti della RM tradizionale.

DATI PRELIMINARI: I dati presentati, relativi a 7 pazienti con Linfoma di Hodgkin, età media, allo studio, 33 anni (12 anni alla diagnosi). Quattro pazienti

stadio IIA, 2 IIIB ed una IVB. Le sequenze acquisite hanno dimostrato assenza di immagini di sospetto in 6 pazienti su 7. In un caso si è evidenziato un focus a sede retroareolare profonda, che ha reso necessario uno stretto follow-up ecografico.

CONCLUSIONI: I dati preliminari del nostro studio confermano l'utilità e l'efficacia della AB-RM nello screening del Ca della mammella con una sensibilità e specificità sovrapponibili alla RM tradizionale, attualmente in uso.

P109

IL RUOLO DELL'IL-6 COME MARKER DI SEPSI NEL PAZIENTE NEUTROPENICO

F. Zallocco, P. Coccia, C. Cionna, S. Gobbi, V. Petroni, P. Pierani

Struttura Semplice Dipartimentale di Oncoematologia Pediatrica, AOU Ospedali Riuniti, Ancona, Italy

La diagnosi precoce di sepsi nei pazienti neutropenici risulta essere molto complessa perchè spesso essa non si rende manifesta nelle prime 24 ore di febbre e non ci sono segni di laboratorio precoci specifici di infezione. In oncologia pediatrica i pazienti con neutropenia febbrile sono solitamente ospedalizzati e trattati empiricamente con uno o più antibiotici ad ampio spettro. L'individuazione del paziente ad alto rischio diviene di fondamentale importanza in termini di riduzione della morbilità. D'altra parte l'uso indiscriminato di antibiotici in reparti di oncologia pediatrica espone i pazienti ad alto rischio allo sviluppo di maggiori resistenze. L'interleuchina 6 (IL-6) è una citochina multifunzionale che ha un ruolo fondamentale nei meccanismi di difesa dell'ospite. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare il ruolo dell'IL-6 nell'individuare il gruppo di pazienti ad alto rischio infettivo. Sono stati arruolati 22 pazienti oncoematologici di età inferiore ai 18 anni e raccolti campioni ematici durante 54 episodi di neutropenia febbrile. Per ciascun paziente sono stati ottenuti dosaggi di PCR, procalcitonina, IL-6, emocolture da vena periferica e CVC ed urinocolture. Il nostro studio ha mostrato che i livelli di IL-6 all'inizio dell'episodio febbrile è statisticamente più alto nei pazienti settici rispetto a quelli con febbre di origine sconosciuta ($p < 0.05$). L'IL-6 si è rilevata essere un marker di sepsi più precoce e specifico rispetto alla PCR con un alto valore predittivo negativo con, pertanto, una capacità di discriminazione diagnostica del paziente neutropenico settico ed uno strumento utile per un migliore approccio terapeutico.

P110

CASO DI ADENOCARCINOMA SURRENALICO IN PAZIENTE AFFETTA DA SINDROME DI LI-FRAUMENI

C. Cionna, F. De Angelis, S. Bacelli, I. D'Alba, S. Gobbi, V. Petroni, P. Pierani, G. Cecchetto

Struttura Semplice Dipartimentale di Oncoematologia

Pediatrica, AOU Ospedali Riuniti, Ancona; ²Chirurgia Pediatrica, AO Università di Padova, Italy

Bambina di 7 anni giunta alla nostra osservazione per riscontro ecocardiografico incidentale di trombo fluttuante di 4mm x 3cm nel ventricolo destro, in continuità con la VCI. All'obiettività la paziente presentava rullio tricuspidalico e soffio sistolico di 2/6. Agli esami di laboratorio: LDH 507 UI/l, NSE 86 U/l. La TC addome mostrava processo espansivo polilobato di 5x4,5x8 cm, verosimilmente a partenza surrenalica destra, con grossolane calcificazioni nella porzione superiore. Lo stesso inglobava e stenottizzava l'arteria renale destra, la mesenterica superiore, le vene renali bilateralmente e la VCI, dislocandola anteriormente ed infiltrandola, con difetto di riempimento parzialmente occludente ed esteso sino all'atrio destro (Figura 1). In urgenza è stata asportata la neof ormazione intracardiacca. L'esame istologico era compatibile con diagnosi di carcinoma surrenalico. Il dosaggio delle catecolamine urinarie e degli ormoni surrenalici risultato nella norma ha permesso di classificare il tumore tra i non-secerenti. Con l'angio-TC è stata confermata l'origine surrenalica e l'inoperabilità della massa. Esclusa la presenza di metastasi ossee mediante scintigrafia. È stata eseguita indagine genetica per Sindrome di Li-Fraumeni, risultata positiva (variante c.738G>T). La paziente ha effettuato chemioterapia neoadiuvante con Mitotane (associata terapia sostitutiva con idrocortisone) e cinque cicli di EDP (etoposide, doxorubicina e cisplatino) secondo protocollo TREP. Alla rivalutazione strumentale mediante TC evidenza di significativa riduzione della neof ormazione (3x1,5x4 cm), che ha reso possibile candidare la paziente all'intervento chirurgico, pur permanendo l'interessamento vascolare. La paziente è stata quindi sottoposta ad exeresi della massa neoplastica estesa dalla superficie profonda del fegato ai peduncoli vascolari renali e dei residui trombotici intracavali.

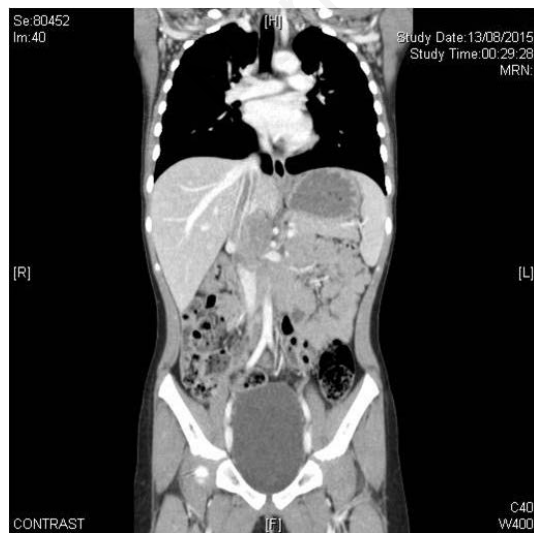


Figura 1.

P111

EPATOBLASTOMA IN UN ADOLESCENTE: DESCRIZIONE DI UN CASO RARO E COMPLICATO

M.O. Aricò, R. Balter, A. Zaccaron, M. De Bortoli, E. Bonetti, M. Chinello, A. Pegoraro, U. Cillo, S. Cesaro

Università degli Studi di Verona, Verona, Italy

L'epatoblastoma (HB) rappresenta l'1% dei tumori pediatrici. L'età media di esordio è 18-24 mesi, spesso associato a livelli aumentati di α -fetoproteina (AFP). Descriviamo un caso di epatoblastoma multifocale epiteliale tipo fetale in un adolescente di 15 anni, HBV positivo (probabile trasmissione verticale) esordito nel luglio 2011 (AFP 153.957 kU/L), non metastatico all'esordio. Il paziente è stato trattato con chemioterapia secondo SIOPEL 3 High Risk con 4 CADO e 4 cicli Cisplatino, senza nessuna risposta. Pertanto, nel febbraio 2012 è stato sottoposto a trapianto di fegato da donatore cadavere. Terapia immunosoppressiva post-trapianto con tacrolimus/everolimus. Il decorso post-trapianto è stato caratterizzato da recidive ricorrenti: nodulo polmonare isolato a+6 mesi, trattato con resezione atipica lobo polmonare superiore destro; nodulo polmonare lobo inferiore dx a+12 mesi, trattato con ablazione ultrasonografica percutanea TC guidata prima, poi a+14 mesi con resezione chirurgica atipica; metastasi isolata nel fegato trapiantato a+22 mesi, trattata con radiochirurgia stereotassica; metastasi pararettale e sopravescicale a+4 anni, asportata chirurgicamente. Attualmente il paziente è in remissione completa a distanza di 5 anni dalla diagnosi con AFP di 12.3 μ g/L all'ultima determinazione. **CONCLUSIONI:** l'epatoblastoma epiteliale tipo fetale in età pediatrica è molto raro ed ha una prognosi negativa. La storia di questo caso mostra che questo tumore ha una propensione alla disseminazione ematogena (polmone, fegato, sierosa peritoneale) anche se diagnosticato come localizzato inizialmente. L'infezione da HBV è riportata associata all'epatoblastoma solo in un caso in letteratura e il suo ruolo patogenetico non è certo.

P112

DA ASTROCITOMA PILOMIXOIDE A XANTOASTROCITOMA PLEOMORFO: REPORT DI UN CASO

C. De Pieri, C. Pilotto, E. Passone, R. Tosolini, A. Nocerino, P. Cogo

Divisione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Cliniche e Sperimentali, Università di Udine, Italy

A. esordisce a 6 mesi con vomito a getto e stato di male epilettico. Riscontro all'imaging di lesione espansiva diencefalica, che viene resecata parzialmente. Diagnosi istologica di astrocitoma pilomixoide. Viene trattata secondo protocollo SIOPEL- LGG 2004 con cisplatino e vincristina (eseguiti 5 cicli con iniziale buona tolleranza). Il decorso clinico si complica con un empiema

subdurale, drenato chirurgicamente, positivo per *E. Coli* sensibile al Meropenem. Per il concomitante riscontro di molteplici positività del galattommano viene avviata terapia con Voriconazolo per un totale di 3 mesi. La terapia veniva ripresa con la sola vincristina per ridurre l'immunodepressione per 3 mesi ma poi sospesa per progressione di malattia. Veniva quindi avviato trattamento con vinblastina settimanale. La terapia era gravata da tossicità caratterizzata da frequenti infezioni e stipsi fino all'ileo paralitico. Dopo un periodo di stabilità di malattia della durata di circa 1 anno comparivano al neuroimaging segni di progressione. Si decideva di intervenire nuovamente ottenendo una resezione completa della lesione. La diagnosi istologica veniva modificata in xantastrocitoma pleomorfo. Entrambe le istologie sono state centralizzate per revisione tramite progetto Pensiero. In letteratura sono descritti casi aneddotici di cambiamento dell'istologia in pazienti con astrocitoma pilomixoide che hanno successivamente sviluppato una astrocitoma pilocitico. È stata quindi ipotizzata in questi casi la possibilità di "maturazione" della lesione. A nostra conoscenza questo è il primo caso di astrocitoma pilomixoide la cui istologia si modifica in xantastrocitoma pilocitico.

P113

PREDITTIVITÀ PER VENO-OCCLUSIVE DISEASE DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE IN PAZIENTI PEDIATRICI: IL RUOLO DELL'ELASTOMETRIA TRANSIENTE

K. Kleinschmidt¹, F. Ravaoli², A. Prete¹, A. Colecchia³, G. Marasco², R. Masetti¹, D. Festi², A. Pession¹

¹Oncologia Ematologia e Trapianto di CSE, UO Pediatria; ²SSD Gastroenterologia: Diagnosi e Trattamento delle Malattie delle Vie Biliari, Dipartimento dell'Apparato Digerente; ³Gastroenterologia Bazzoli; Dipartimento dell'Apparato Digerente, AOU Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna, Italy

La VOD rappresenta una complicanza grave dopo TCSE e contribuisce ad incrementare la mortalità post-trapianto. La disponibilità di parametri diagnostici predittivi specifici è essenziale per identificare, ed eventualmente trattare precocemente, pazienti ad alto rischio. La TE è una metodica ecografica consolidata che misura l'elasticità epatica (Liver stiffness; LS), e che rileva il grado di fibrosi, ipertensione portale, stato di necro-infiammazione e colestasi epatica. Uno studio preliminare su una popolazione adulta indica la TE come metodo diagnostico utile nel predire il grado di epatotossicità post-TCSE. Presso il nostro Centro è stato avviato uno studio prospettico, monocentrico interventistico per verificare la predittività della TE nel definire il grado di epatotossicità post-TCSE in pazienti pediatrici. Dal 11/2014 al 03/2016 sono stati arruolati 19 pazienti (13 M, 6 F); 13 hanno completato lo studio (T0 (pre-condizionamento), T1 (g +7-10), T2 (g +17-20), T3 (g +27-30)) e sono stati inclusi nell'analisi statistica (Tabella 1). 6/13 pazienti (46,2%) hanno sviluppato un'epatossicità severa, con 3 casi di VOD secondo i criteri di Seattle modificati (23%). Nei pazienti che hanno sviluppato una VOD, la TE ha

mostrato valori altamente patologici di LS a T3 (14.6 kPa, 10.3 kPa e 49.6 kPa) 2-5 giorni prima della diagnosi clinica-laboratoristica. L'analisi statistica ha rilevato che la probabilità di svil.appare una VOD è significativamente maggiore (50% vs 0%; p=0,048) quando il valore di LS è >7,5 kPa a T3. La TE sembra quindi offrire un vantaggio di predittività di VOD, che deve essere consolidato su una coorte più ampia di pazienti.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

| | Frequenza | (%) |
|-------------------------------------|-----------|--------|
| Età | | |
| < 6.7 anni | 4 | (30.8) |
| ≥ 6.7 anni | 9 | (69.2) |
| Sesso | | |
| M | 10 | (77.0) |
| F | 3 | (23.0) |
| Diagnosi | | |
| LAL | 4 | (30.8) |
| LAM | 4 | (30.8) |
| Sarcoma di Ewing | 1 | (7.7) |
| Anemia aplastica severa | 2 | (15.4) |
| β-thalassemia | 2 | (15.4) |
| Tipo di TSCE | | |
| Allogeneico | 12 | (92.3) |
| MUD | 3 | (25.0) |
| PMUD | 4 | (33.3) |
| MFD | 4 | (33.3) |
| PMFD | 1 | (8.4) |
| Autologo | 1 | (7.7) |
| Regime di condizionamento | | |
| BU-MEL | 1 | (7.7) |
| BU-MEL-CPM-ATG | 1 | (7.7) |
| BU-THIO-CPM±ATG | 3 | (23.0) |
| BU-THIO-FLUDA-ATG | 1 | (7.7) |
| TREO-FLUDA-MEL-ATG | 1 | (7.7) |
| TREO-FLUDA-THIO±ATG | 4 | (30.8) |
| TREO-FLUDA-THIO-CPM _{post} | 1 | (7.7) |
| FLUDA-CPM-ATG | 1 | (7.7) |
| Epatotossicità severa | | |
| Sì | 6 | (46.2) |
| Diagnosi di VOD | 3 | (23.0) |
| No | 7 | (53.8) |

M, maschi; F, femmine; BU, busulfano; MEL, melfalan; CPM, ciclofosfamide; CPM_{post}, CPM post-TCSE; ATG, anti thymocyte globulin; THIO, thiotepa; TREO, treosulfano; FLUDA, fludarabina.

P114

TRAPIANTO AUTOLOGO E ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE NEL PRIMO ANNO DI VITA

P. Quarello¹, M. Zecca², F. Porta³, E. Lanino⁴, A. Balduzzi⁵, M. Ripaldi⁶, C. Messina⁷, M. Rabusin⁸, A. Prete⁹, F. Locatelli¹⁰, F. Fagioli¹

¹SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; ²Oncoematologia Pediatrica, IRCCS, Policlinico S.

Matteo, Pavia; ³Unità di Oncoematologia e Trapianto di Midollo Pediatrico, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia; ⁴Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS G. Gaslini, Genova; ⁵Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale San Gerardo, Monza (MB); ⁶Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pausilipon, Napoli; ⁷Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Padova; ⁸UO Emato-Oncologia Pediatrica, Università degli Studi di Trieste, Ospedale Infantile Burlo Garofolo, Trieste; ⁹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna; ¹⁰Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS, Ospedale Bambin Gesù, Roma, Italy

I pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) entro l'anno di vita rappresentano un gruppo peculiare in termini prognostici e di tossicità. Abbiamo pertanto effettuato una analisi retrospettiva dei 320 TCSE eseguiti tra il 2000 e il 2013 in Centri AIEOP. Nel 81.5% dei casi si tratta di TCSE allogenici, eseguiti nel 76% per patologie non oncologiche e nel 24% per patologie oncologiche. Nel 74% dei casi è stato utilizzato un donatore HLA identico (48% non familiare e 26% familiare) mentre nel 26% un donatore familiare HLA parzialmente compatibile. La sopravvivenza libera da malattia (DFS) complessiva per patologie non oncologiche è del 73% con una mortalità correlata al trapianto (TRM) del 25%. La DFS per le patologie oncologiche è del 70% per leucemie mieloidi acute (LAM), 58% per leucemie mielomonocitiche giovanili (JMML) e 34% per leucemie linfoblastiche acute (LAL). L'incidenza cumulativa di ricaduta (IR) e la TRM sono del 30%, 25%, 22% e 36%, 17%, 7% per LAL, JMML e LAM. Lo stato di malattia al trapianto modifica significativamente la DFS. Il TCSE autologo è stato utilizzato nel 18.5%, quasi esclusivamente in tumori cerebrali e neuroblastomi. La DFS complessiva è del 63%, la IR e la TRM sono del 20% e 17%. Il TCSE rappresenta una strategia curativa per numerose patologie che insorgono prima dell'anno vita. È opportuno tenere in considerazione l'elevata TRM e, trattandosi di soggetti in fase di sviluppo estremamente precoce, occorre attuare una specifica strategia di follow up per lo sviluppo di tossicità tardive.

P116

I LIVELLI PLASMATICI DELLA PENTRAXINA 3 ALL'INSORGENZA DELLA GRAFT VERSUS HOST DISEASE SONO IN GRADO DI PREDIRE LA SEVERITÀ DELLA MALATTIA E LA RISPOSTA ALLA TERAPIA IN PAZIENTI PEDIATRICI EMATO-ONCOLOGICI

E. Dander¹, P. De Lorenzo², B. Bottazzi³, P. Quarello⁴, P. Vinci¹, A. Balduzzi⁵, F. Masciocchi⁵, S. Bonanomi⁵, C. Cappuzzello¹, G. Prunotto⁵, F. Pavan⁵, F. Pasqualini³, M. Sironi³, I. Cuccovillo³, R. Leone³, G. Salvatori⁶, M. Parma⁷, E. Terruzzi⁷, F. Pagni⁸, F. Locatelli^{9,10}, A. Mantovani³, F. Fagioli⁴, A. Biondi¹, C. Garlanda³, M.G. Valsecchi², A. Rovelli⁵, G. D'Amico¹

¹"M. Tettamanti" Research Center, Pediatric

Department, University of Milano-Bicocca, Monza (MB); ²Center of Biostatistics for Clinical Epidemiology, School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Monza (MB); ³IRCCS Humanitas Clinical and Research Center, Milan; ⁴Pediatric Onco-Haematology, City of Science and Health of Turin, Regina Margherita Children's Hospital, Torino; ⁵Clinica Pediatrica, Ospedale S. Gerardo, Fondazione MBBM, University of Milano-Bicocca, Monza (MB); ⁶Sigma-tau S.p.A., Dept. R&D, Biotechnology; ⁷Haematology Division and BMT Unit, San Gerardo Hospital, Monza (MB); ⁸Department of Surgery and Interdisciplinary Medicine, University Milan Bicocca, Section of Pathology, San Gerardo Hospital, Monza (MB); ⁹Department of Pediatric Hematology-Oncology, IRCCS Bambino Gesù Hospital, Roma; ¹⁰Department of Pediatric Science, University of Pavia, Pavia, Italy

La GvHD è una delle maggiori cause di mortalità a seguito del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche. Solo una quota di pazienti con GvHD risponde al trattamento di prima linea con corticosteroidi. Purtroppo la disponibilità di biomarcatori validati per predire la severità della patologia e la risposta al trattamento è attualmente limitata. Scopo del lavoro è stato quello di determinare se PTX3, una proteina di fase acuta prodotta a livello periferico in risposta all'infiammazione, possa rappresentare un nuovo biomarcatore di GvHD. Utilizzando un modello murino di GvHD acuta, abbiamo dimostrato un aumento dei livelli plasmatici di PTX3 in seguito ad irradiazione e all'insorgenza della patologia. In accordo con questi dati, abbiamo osservato un incremento di PTX3 nel plasma di 115 pazienti pediatrici con patologie emato-oncologiche il giorno del trapianto, in seguito al condizionamento. Inoltre PTX3 plasmatica è risultata raddoppiata all'insorgenza dei sintomi tipici della GvHD. Un aumento della proteina è stato anche evidenziato in biopsie cutanee ed intestinali di pazienti con GvHD attiva. Di rilievo, i livelli plasmatici di PTX3 all'insorgenza della GvHD sono risultati significativamente più elevati nei pazienti con un decorso severo della patologia o che non hanno risposto alla terapia dopo 4 settimane. Iniezioni ripetute di rhPTX3 nel modello murino di GvHD non hanno modificato il decorso della patologia nell'animale. Complessivamente, i nostri risultati suggeriscono il potenziale utilizzo di PTX3 come biomarcatore di severità e di risposta alla terapia al fine di stratificare in maniera tempestiva i pazienti con GvHD ed eligerli a protocolli terapeutici personalizzati.

P119

INFEZIONE DA HHV6 POST TRAPIANTO NEI PAZIENTI PEDIATRICI

L. Rubert, P. Comoli, S. Basso, A. Pellerano, S. Boghen, C. Gagliardone, F. Compagno, G. Palazzi, G. Giorgiani, F. Bonetti, M. Zecca

IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy

INTRODUZIONE: La riattivazione dell' Herpes Virus 6 (HHV6) si riscontra in circa il 50% dei pazienti nel primo mese post trapianto ed è stata correlata a: ritardo dell'attecchimento, aumento dell'incidenza di GVHD acuta e ridotta sopravvivenza. Il nostro studio ha lo scopo di: valutare l'incidenza, i fattori di rischio, l'impatto e l'immunità specifica dell'HHV6 nei pazienti trapiantati consecutivamente da gennaio 2010 a settembre 2014 nel nostro Centro. **MATERIALI E METODI:** Sono stati considerati i riceventi di qualsiasi donatore (MUD, MRD e aploidentico) e fonte di cellule staminali (periferiche, midollari o cordone). La PCR per HHV6 è stata eseguita settimanalmente fino al +30 e ogni 2 settimane fino a +100. L'analisi dell'immunità è stata eseguita tra +20 e +30. **RISULTATI:** HHV6 è stato riscontrato in 80 casi (47%) su 172. La riattivazione è stata precoce (mediana 19 giorni). Tra i fattori di rischio analizzati (tipo di donatore, fonte e condizionamento), la TBI ($p < 0,02$) e il donatore aploidentico ($p < 0,02$) sono risultati significativi all'analisi multivariata. La conta dei CD3, CD4 e CD8 è risultata inferiore nei pazienti con riattivazione da HHV6, così come l'immunità specifica ($p < 0,0001$). I pazienti con HHV6 hanno presentato un attecchimento ritardato di piastrine ($p = 0,038$), ma non aumento di GVHD o riduzione della sopravvivenza.

DISCUSSIONE: I nostri dati confermano quelli di letteratura. Il monitoraggio è da effettuare precocemente, soprattutto in presenza di fattori di rischio per la riattivazione. Potrebbe esserci l'indicazione ad un trattamento preemptive e lo spazio per la terapia cellulare adottiva specifica

P120

INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS IN ALLOGENEIC BONE MARROW RECIPIENTS WITH β -THALASSAEMIA MAJOR OR SICKLE CELL DISEASE: INCIDENCE AND RISK FACTORS

K. Paciaroni¹, G. De Angelis¹, C. Alfieri¹, M. Ribersani¹, C. Gallucci¹, M. Marziali¹, A. Isgrò¹, P. Sodani¹, J. Gaziev¹, L. Sarmati², L. Dori², G. Lucarelli¹

¹International Centre for Transplantation in Thalassaemia and Sickle Cell Anaemia, Mediterranean Institute of Haematology, Policlinic of "Tor Vergata" University, Rome; ²Clinical Infectious Disease, Tor Vergata University, Rome, Italy

BACKGROUND: Invasive Pulmonary Aspergillosis (IPA) is a devastating opportunistic infection and remains a significant cause of morbidity and mortality in allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) recipients. IPA has been well characterized in adults and in the setting of oncological transplant. No data are available regarding IPA in patients with β -globin gene disorders undergoing bone marrow transplant (BMT).

OBJECTIVE: To evaluate the incidence and the outcome of IPA among BMT recipients with β -Thalassaemia Major or Sickle cell Anaemia (SCA).

METHODS: We evaluated the occurrence, the clinical setting and the clinical outcome of IPA in pediatric patients affected by Thalassaemia major or SCA transplanted at our institution.

RESULTS: A total of 292 consecutive patients (median age 11,6, range 1,9-28 years) with β -globin gene disorders who underwent BMT (232 HLA-identical, related donor; 54 haplotype-identical donor and 4 matched, unrelated donor) were studied. Overall, the incidence of proven or probable IPA was 2.73% (8 out of 292 cases). The median time to onset IPA infection after transplantation was 68 days (range, 13-183 days). In particular, 5 cases (50%) of IPA were diagnosed in the late phase after transplant (day >60) and 3 (50%) were diagnosed during the post-BMT neutropenic period before engraftment. All grade of Graft-versus-host-disease (GVHD) was present in 4 (50.0%) of 8 patients with IPA, compared with 97 (37,7%) of 284 patients without fungal infection ($P = n.s.$). Among 8 cases with IPA an alternative donor (matched unrelated or haplotype-identical) was used in 5 patients (62.5%) compared with 55 cases (19.3%) of 284 recipients without IPA ($P = 0.003$). The infection remained confined in the lung in 7 (87.5%) of 8 IPA cases, in 2 cases surgical intervention was adopted in addition to the adequate systemic anti-fungal medical therapy; only in 1 case the infection was multifocal with CSN involvement. The overall mortality rate for IPA was 0.7% (2 of 292 patients) whereas the IPA attributable mortality rate observed in our population was 25% (2 of 8 cases).

CONCLUSIONS: Our data show that in a population affected by β -globin gene disorders who underwent allogeneic BMT, the IPA rarely develop (2,7%) and the overall mortality (0.7%) and the IPA attributable mortality rate (25%) is markedly lower than the one observed in the setting of haematological malignancies. In our cohort, a significant risk factor for IPA was the alternative donor.

P121

IL TRAPIANTO ALLOGENICO NEI PAZIENTI CON SINDROME DI SHWACHMAN-DIAMOND: RISULTATI DELL'ANALISI DEL REGISTRO EUROPEO

S. Cesaro¹, G. Tridello¹, M. Cipolli², C. Knol-Bout³, A. Pegoraro¹, M. Chinello¹, C. Dufour⁴

¹Oncoematologia Pediatrica, AOUI, Verona, Italy;

²Centro Fibrosi Cistica e Centro Regionale per la Malattia di Shwachman-Diamond, AOUI, Verona, Italy;

³EBMT Data Office, Dipartimento di Statistica Medica e Bioinformatica, Università di Leiden, Olanda;

⁴Ematologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE: Il trapianto allogeneico di cellule staminali emopoietiche (TA-CSE) rappresenta il trattamento elettivo per i pazienti affetti da sindrome di Shwachman-Diamond (SSD) che sviluppano insufficienza midollare grave o hanno un'evoluzione clonale a mielodisplasia/leucemia mieloide acuta. L'obiettivo di

questo studio retrospettivo è stato di valutare il risultato del TA-CSE nei pazienti riportati nel registro europeo Promise dell'EBMT.

PAZIENTI: Tutti i pazienti SSD sottoposti a TA-CSE dal 1988 al 2015. L'obiettivo primario dell'analisi: sopravvivenza totale (OS) a 1 e a 5 anni dal TA-TCSE.

RISULTATI: Sono risultati eleggibili 53 pazienti con SSD, 25 maschi, 28 femmine, con un'età mediana al TA-CSE di 5,2 a. (range 0,8-42,9). Il periodo mediano di osservazione è stato di 5,2 a (CI 95% 1,9-10,2). La fonte di CSE è stata midollo, cellule staminali periferiche e sangue di cordone rispettivamente nel 70%, 19% e 11% dei pazienti. Il regime di condizionamento ha incluso il busulfano nel 40% dei pazienti, la fludarabina nel 34% dei pazienti mentre l'irradiazione corporea totale è stata usata nell'8% dei pazienti. La malattia acuta del trapianto contro l'ospite di grado II-IV è stata riportata nel 23% dei pazienti mentre la forma cronica estesa è stata osservata nel 6% dei pazienti. La probabilità di OS a 1 anno e a 5 anni è stata del 79,9% e del 77,3%. Tredici pazienti (25%) sono deceduti di cui 8 per tossicità.

CONCLUSIONI: Il TA-CSE rappresenta un trattamento efficace per i pazienti SSD con complicanze evolutive ematologiche gravi. La TRM è compatibile con l'ampio periodo di studio considerato.

P122

LUCI E OMBRE DEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE NEI DIFETTI DI DOCK8: DESCRIZIONE DI 4 CASI

T. Lorenzini¹, M. Maffei¹, G. Ingrassiotta¹, E. Soncini¹, S. Guarisco¹, R.F. Schumacher¹, C. D'Ippolito¹, C. Gorio¹, L.D. Notarangelo¹, R. Badolato², F. Bolda³, A. Lanfranchi³, F. Porta¹

¹Unità di Oncoematologia e Trapianto di Midollo Pediatrico, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia; ²Clinica Pediatrica ASST, Spedali Civili, Brescia, Università degli Studi di Brescia, Brescia; ³Laboratorio di Cellule Staminali, Unità di Chimica Clinica, Spedali Civili, Brescia, Italy

Riportiamo quattro casi di pazienti con difetto di DOCK8 sottoposti ad un'età media di 11 anni e 3 mesi a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, proposto dal 2010 come opzione terapeutica per la sindrome da Iper IgE autosomica recessiva (HIES). Le manifestazioni cliniche pre-trapianto erano eczema, infezioni respiratorie e allergie alimentari (100%), candidiasi muco-cutanea, ascessi cutanei, bronchiectasie, infezioni virali ed altre infezioni gravi (50%), anomalie scheletriche, vascolari e tumori (25%). Il regime di condizionamento è stato mieloablativo in tre casi e ad intensità ridotta in un caso. Per tre pazienti è stato trovato un donatore HLA-compatibile non familiare, mentre per il quarto un aploidentico familiare. In tre pazienti è stato ottenuto un engraftment completo e stabile di neutrofili e piastrine. Un paziente, con un'infezione attiva al momento del trapianto, è deceduto a causa di una polmonite, in seguito ad un mancato raggiungimento del-

l'attecchimento. Ad un follow up di 12 mesi le complicanze sono state: GVHD acuta di grado II, leucoencefalopatia multifocale progressiva, carcinoma papillare tiroideo, papilledema e polmonite con sepsi. Si è ottenuta una regressione delle manifestazioni cliniche della HIES, eccetto per una persistente sensibilizzazione agli allergeni alimentari. Si sono osservati una riduzione delle IgE sieriche (da una media di 4640 IU/mL a 360 IU/mL) e degli eosinofili (da 1810/ L a 290/ L) e un aumento della conta linfocitaria (da 1075/ L a 1290/ L). Il trapianto di midollo osseo nei pazienti con difetto di DOCK8 determina una ricostituzione immunologica e una regressione delle manifestazioni cliniche, ma non è esente da complicanze.

P123

IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE DA DONATORE FAMILIARE PARZIALMENTE COMPATIBILE NELLE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE E DISORDINI CONGENITI: L'ESPERIENZA DEL CENTRO PEDIATRICO DI BRESCIA

A. Lanfranchi¹, F. Bolda¹, M. Comini¹, A. Beghin¹, S. Guarisco², E. Soncini², F. Porta²

¹UO Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Sezione Specializzata di Ematologia e Coagulazione, Laboratorio Cellule Staminali, ASST Spedali Civili, Brescia; ²UO Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST, Spedali Civili, Brescia, Italy

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) da donatore familiare parzialmente compatibile rappresenta una valida opzione per il trattamento delle immunodeficienze primitive. Dal 1991, 76 pazienti affetti da SCID (53 pazienti) e da ID e Disordini Congeniti (23 pazienti) sono stati sottoposti a TCSE T depleto presso il nostro Centro; della casistica fanno parte anche 7 trapianti in utero. Nel 61% dei casi sono state infuse CSE da midollo, nel 23% CSE da mobilitazione aferetica e nei restanti casi (16%) è stata effettuata una co-infusione di CSE midollari e aferetiche. Le manipolazioni sono state: 34 trattamenti con anticorpo monoclonale Campath-1M, 1 deplezione con vincristina e metilprednisolone, 102 selezioni positive CD34+, 5 deplezioni CD3+ / CD19+, 1 deplezione CD3+ TCR α/β / CD19+. Il numero medio di cellule CD34+ infuse è stato 17×10^6 /Kg del ricevente, il numero medio di cellule CD3+ infuse è stato $0,71 \times 10^5$ /Kg. Per i 17 pazienti che hanno ricevuto co-infusione il numero medio di cellule CD34+ infuse è stato di $20,2 \times 10^6$ /Kg, il numero di cellule CD3+ $0,857 \times 10^5$ /Kg. La sopravvivenza a 5 anni dal trapianto è stata del 47% per le SCID e 62% per ID e Disordini Congeniti, a 20 anni la sopravvivenza rimane costante per le SCID, mentre varia per ID e Disordini Congeniti diventando del 46%. Analizzando i 17 pazienti che hanno ricevuto co-infusione, la sopravvivenza a 5 anni è stata del 58% per le SCID e del 100% per gli altri ID e Disordini Congeniti e rimane identica a 18 anni dal trapianto.

P124

TRAPIANTO APOLOIDENTICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE IN ADOLESCENTE AFFETTA DA LINFOMA MEDIASTINICO GRAY-ZONE REFRATTARIO: UN CASO CLINICO

A. Tolva, L. Rubert, T. Mina, P. Guerini, E. Clerici, M. Caironi, E. Accornero, I. Guido, S. Basso, P. Comoli, M. Zecca

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

INTRODUZIONE: Il Mediastinal Gray Zone Lymphoma (MGZL) è un'entità nosologica rara, caratterizzata da aspetti citologici/immunofenotipici di confine tra linfoma di Hodgkin classico e linfoma B diffuso a grandi cellule (sec WHO 2008), il cui trattamento rappresenta ad oggi una sfida.

CASO CLINICO: Paziente 14-enne affetta da MGZL, stadio IV. Il trattamento chemioterapico è stato avviato secondo protocollo AIEOP LNH97 (prefase citoreducente/blocco AA), per poi essere proseguito con 3 cicli DA-EPOCH-Rituximab, 2 cicli R-ICE e 4 cicli di Brentuximab, ottenendo parziale risposta ad ogni trattamento, sempre seguita da progressione di malattia. Pertanto, considerando la refrattarietà al trattamento e la progressiva compromissione delle condizioni cliniche, si è deciso di avviarla al trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (TCSE) non manipolato da donatore familiare HLA-parzialmente compatibile, con malattia clinicamente evidente. Il regime di condizionamento ha incluso thiotepa, fludarabina, busulfano. Il carico cellulare infuso è stato CD34+/kg 3,94 x 10⁶. La profilassi della GvHD è stata condotta mediante ciclofosfamide (giornata +3 e +5), micofenolato e ciclosporina-A. Si è assistito ad attecchimento granulocitario in giornata +16 e piastrinico in giornata+34. Sono state eseguite 7 DLL, a dosi progressivamente maggiori. Il decorso post-trapianto è stato gravato da aspergillosi polmonare, risoltasi con terapia antifungina. A 18 mesi dal TCSE, la paziente è in pieno benessere, in completa remissione.

CONCLUSIONI: Il trapianto aploidentico ha rappresentato una valida strategia terapeutica per un linfoma raro, di difficile trattamento, quale il MGZL, non responsivo alla prima linea di trattamento, la cui prognosi rimaneva compromessa.

P125

TUBERCOLOSI DISSEMINATA DA BACILLO DI CALMETTE-GUERIN IN UN LATTANTE AFFETTO DA IMMUNODEFICIENZA SEVERA COMBINATA

P. Guerini, A. Tolva, E. Clerici, L. Rubert, E. Bergami, M. Caironi, A. Pellerano, G. Quartuccio, N. Decembrino, P. Comoli, M. Zecca

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

INTRODUZIONE: La vaccinazione con bacillo vivo attenuato di Calmette-Guerin (BCG) è somministrata alla nascita nei Paesi dove la tubercolosi è ende-

mica, ed è sicura nei soggetti immunocompetenti. La tubercolosi disseminata da BCG è una complicanza potenzialmente letale in bambini con immunodeficienza combinata grave.

CASO CLINICO: Un lattante ucraino, sottoposto a vaccinazione con BCG nei primi giorni di vita, sviluppa quadro di dermatite, diarrea cronica e infezioni respiratorie ricorrenti. A 3 mesi è posta diagnosi di immunodeficienza combinata T-B-NK negativa, con indicazione al trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). A 11 mesi si concluda una infezione tubercolare disseminata, confermata tramite biopsia cutanea, caratterizzata da lesione polmonare escavata, linfoadenomegalia mesenterica e numerose lesioni cutanee, trattata con antibiotico-terapia specifica. A 15 mesi, all'arrivo in Italia, il bambino risulta gravemente cachettico, con noduli sottocutanei diffusi e numerose lesioni polmonari e linfonodali. Dopo aver adeguato la terapia al BCG, il piccolo viene sottoposto a TCSE aploidentico. Nei primi 9 mesi del decorso post-trapianto, sono osservate periodiche riacutizzazioni con peggioramento del quadro clinico, aggravato da comparsa di lesioni ossee, associate a parallele variazioni della risposta immune specifica. La prosecuzione della antibiotico-terapia, unitamente alla ricostituzione immunologica, ha consentito di ottenere completa risoluzione dell'infezione a 18 mesi dal TCSE.

CONCLUSIONI: Il controllo dell'infezione tubercolare dipende da un delicato equilibrio tra corretta combinazione farmacologica e risposta immunitaria. Questo equilibrio, malgrado la difficoltà nella modulazione della terapia antitubercolare e lo stato di immunodeficit post-trapianto, può essere ottenuto anche in seguito a TCSE aploidentico.

P126

RUOLO DELLA MICALFUNGINA NELLA PROFILASSI ANTI-FUNGINA IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI ALLOGENICHE

K. Perruccio, F. Arcioni, I. Capolsini, A. Carotti, C. Cerri, G.M.I. Gurdo, E. Mastrodicasa, O. Minelli, A. Velardi, M. Caniglia

SC di Oncoematologia Pediatrica e Programma Trapianti, AOU Santa Maria della Misericordia, Perugia, Italy

INTRODUZIONE: Dopo trapianto allogenico, l'aspergillosi invasiva (AI) rimane una delle complicanze infettive maggiormente letali. I principali fattori di rischio sono: trapianto da donatore compatibile non familiare (MUD), trapianto da unità cordonale, malattia da trapianto contro l'ospite (GvHD) di grado >II, GvHD cronica(1,2). In questo studio abbiamo valutato l'efficacia di Micalfungina nella profilassi sia primaria che secondaria dell'AI(3).

PAZIENTI E METODI: Da Gennaio 2012 a Marzo 2016, abbiamo effettuato 27 trapianti allogenici (5 da familiare HLA-identico, 6 da MUD, 1 da unità cordonale, 6 aplo T-depleti ed 1 aplo T-repleto), prevalentemente per leucemia acuta. Età mediana: 17 anni (range: 6 mesi-

23 anni); follow-up mediano: 20 mesi (range: 3-46 mesi). Come profilassi antifungina primaria, 18 pazienti hanno ricevuto Anfotericina liposomiale, 8 pazienti Micafungina ed 1 paziente Flucozazolo. Come profilassi secondaria, 5 pazienti hanno ricevuto Micafungina, 9 pazienti Posaconazolo e 5 pazienti Voriconazolo.

RISULTATI: Abbiamo osservato 3 casi di AI documentata/probabile, un caso nel gruppo in profilassi con Micafungina (12.5%) e due casi nel gruppo in profilassi con Anfotericina liposomiale (11%). A confronto con un gruppo di 28 trapianti allogenici effettuati dal 2007 al 2011, l'incidenza di AI non è stata significativamente maggiore (11% vs 7%) e la mortalità è stata praticamente la stessa (4% vs 3.5%).

CONCLUSIONI: In conclusione, la profilassi antifungina con Micafungina nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali allogeniche è risultata efficace, non tossica e sicuramente più economica, come illustrato in Tabella 1.

Tabella 1. Costi della profilassi antifungina nei pazienti trapiantati.

| Farmaco | Profilassi primaria* | Terapia | Costo profilassi | Costo terapia |
|--------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Anfotericina liposomiale | 1 mg/Kg/die | 3 mg/Kg/die | 6.524,4€ | 19.573,2€ |
| Micafungina | 50 mg/die | 100 mg/die | 3.655,2€ | 7.310,4€ |
| | Profilassi secondaria** | Costo per un mese di terapia | Costo per 6 mesi di terapia | Costo di 1 confezione |
| Posaconazolo | 200 mg×3/die | 2.400€ | 14.400€ | 586,63€ 105 ml |
| Voriconazolo | 200 mg×2/die | 3.900€ | 23.400€ | 1.933,94€ 28 cp |
| Micafungina | 50 mg×3/sett | 2.200€ | 13.200€ | 182,76€ 50 mg |
| Micafungina | 50 mg×2/sett | 1.500€ | 9.000€ | 182,76€ 50 mg |

*Durata mediana della profilassi primaria: 20 giorni (range: 15-30); **durata mediana della profilassi secondaria: 6 mesi (range: 4-12).

BIBLIOGRAFIA

- Girmentia C, Raiola AM, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; epub:S1083-8791(14)00153-0.
- Girmentia C, Barosi G, Piciocchi A, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: recise recommendations from a consensus process by Gruppo italiano Trapianto Midollo Osseo. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; epub:S1083-8791(14)00133-5.
- Enoch DA, Idris SF, Aliyu SH, et al. Micafungin for the treatment of invasive aspergillosis. *J Infect.* 2014;68(6):507-26.

P127

USO DELLA SPLENECTOMIA NEL TRATTAMENTO DELLA PIASTRINOPENIA ALLO-IMMUNE IN PAZIENTI TRAPIANTATI

M. Mauro¹, F. Camoglio², P. Piccoli³, M. De Bortoli⁴, R. Balter⁴, A. Pegoraro¹, S. Cesaro⁴

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università

degli Studi, Verona; ²Chirurgia Pediatrica, AOU Integrata, Verona; ³Dipartimento di Medicina Trafusionale, AOU Integrata, Verona; ⁴Oncematologia Pediatrica, AOU Integrata, Verona, Italy

Lo sviluppo di piastrinopenia autoimmune determina la comparsa di refrattarietà alle trasfusioni piastriniche e, nel caso di paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche, si associa a rigetto, ritardo di attecchimento e maggiore mortalità. Il trattamento della piastrinopenia autoimmune refrattaria si basa sulla somministrazione di steroide, immunoglobuline, rituximab e plasmaferesi.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei tre pazienti.

| | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 |
|---|---|---|---|
| Sesso | Femminile | Maschile | Maschile |
| Paese d'origine | Georgia | Georgia | Ucraina |
| Patologia | Mielodisplasia | Mielodisplasia | JMML |
| Età | 3 | 8 | 6 |
| Timing splenectomia | Pre-trapianto | Pre-trapianto | Post-trapianto |
| Terapia pre splenectomia | Immunoglobuline ev 2×0,8 g/Kg Desametasone 4 cicli (4×0 mg/die) Rituximab 4×75 mg/m ² | Immunoglobuline ev 3×0,8 g/Kg Desametasone 4 cicli (4×40 mg/die) Rituximab 4×375 mg/m ² | Plasmaferesi ×1 Rituximab 1×375 mg/m ² Metilprednisolone ev 4 settimane (500 mg/m ² /settimana) |
| Tipo di donatore | Aploidentico madre | Aploidentico madre | Donatore compatibile (10/10) |
| Regime di condizionamento | BU 3×3.2 mg/kg/die TT 1×5 mg/Kg/die Flu 3×50 mg/m ² /die | TBI 2 Gy BU 3×3.2 mg/kg/die TT 2×5 mg/Kg/die Flu 3×50 mg/m ² /die | RT 2 Gy (on spleen) BU 4×3.8 mg/kg/die ATG 3×3.75 mg/Kg/die Cy 2×60 mg/Kg/die Mel 1×140 mg/m ² /die |
| Profilassi GVHD | Tacrolimus/ciclosporina Cy 2×50 mg/Kg/die (giorno +3 e +4) MMF | Tacrolimus/ciclosporina Cy 2×50 mg/Kg/die (giorno +3 e +4) MMF | Ciclosporina ev 3 mg kg/day MTX 15 mg/m ² giorno +1 MTX 10 mg/m ² giorno +3, +6, +11 |
| Numero di cellule CD34+infuse | 4.68×10 ⁶ /Kg | 5.32×10 ⁶ /Kg | 4.16×10 ⁶ /Kg |
| Engraftment neutrofili (> 0.5×10 ⁹ /l) | +16 giorni | +14 giorni | +22 giorni |
| Engraftment piastrine (> 50×10 ⁹ /l) | +42 giorni | +27 giorni | +105 giorni dopo la splenectomia |
| Emocromo all'ultimo controllo | Hb 12.9 g/dl PLT 319×10 ⁹ /l WBC 11.8×10 ⁹ /l (PMN 3.1×10 ⁹ /l) | Hb 14.7 g/dl PLT 500×10 ⁹ /l WBC 13.2×10 ⁹ /l (PMN 4.3×10 ⁹ /l) | Hb 14.2 g/dl PLT 428×10 ⁹ /l WBC 10.6×10 ⁹ /l (PMN 4×10 ⁹ /l) |

JMML, Juvenile Myelomonocytic Leukemia; TBI, Total Body Irradiation; RT, Radiation Therapy; BU, Busulfan; TT, Thiotepa; Mel, Melphalan; Flu, Fludarabine; ATG, Anti-Thymocyte Globulin; Cy, Cyclophosphamide; MTX, Methotexat; MMF, Mycophenolate Mofetil.

Descriviamo tre casi di refrattarietà piastrinica dovuta ad anticorpi anti-HLA, secondari alla trasfusione di emocomponenti non leucodepleti, che hanno beneficiato della splenectomia come approccio terapeutico prima o subito dopo un trapianto di cellule staminali emopoietiche. La casistica comprende due maschi ed una femmina, età media 6 anni affetti da mielodisplasia (caso 1 e 2) e leucemia mielomonocitica giovanile (caso 3), inizialmente trattati con trasfusioni non leucodeplete nel Paese d'origine. All'arrivo presso il nostro Centro sono stati evidenziati anticorpi anticorpi antiplastrine e/o anti-HLA tipo I e sono state tentati diversi approcci terapeutici (IgG, desametasone/rituximab) senza alcun risultato. La splenectomia, previa vaccinazione per batteri capsulati, eseguita in due casi prima del trapianto e in un caso dopo lo stesso è risultata efficace e scevra da effetti collaterali. Sottolineiamo come nel terzo caso l'attecchimento piastrinico post-trapianto non era avvenuto, nonostante l'inserimento nel regime di condizionamento di plasmateresi, desametasone, rituximab e radioterapia splenica. Solo la splenectomia eseguita tre mesi dopo il trapianto è risultata efficace (Tabella 1). In conclusione, la splenectomia, in caso di fallimento della terapia immunosoppressiva medica, è una valida opzione terapeutica per prevenire il rigetto, favorire l'attecchimento piastrinico e ridurre il numero di trasfusioni migliorando la qualità di vita del paziente.

P129

IL NETWORK DI STAT1: CONTROLLO MOLECOLARE DELLA SUSCETTIBILITÀ A SINGOLI AGENTI MICROBICI E LE INDICAZIONI AL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

G. Ingrassiotta¹, M. Maffei¹, T. Lorenzini¹, E. Soncini¹, S. Guarisco¹, R.F. Schumacher¹, C. D'Ippolito¹, V. Bennato¹, E. Bertoni¹, R. Badolato², A. Lanfranchi³, F. Porta¹

¹Unità di Oncoematologia e Trapianto di Midollo Pediatrico, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia; ²Clinica Pediatrica ASST, Spedali Civili, Brescia, Università degli Studi di Brescia; ³Laboratorio di Cellule Staminali, Unità di Chimica Clinica, Spedali Civili, Brescia, Italy

INTRODUZIONE: STAT1 (signal transducer and activator of transcription1) è una proteina coinvolta nella trasduzione del segnale di IFN- e IFN- che attivano l'espressione di geni coinvolti nella difesa antibatterica e antivirale, rispettivamente.

RISULTATI: Durante un'infezione virale, IFN- α / β determinano la formazione del complesso STAT1-STAT2-p48 chiamato ISGF-3, in quella micobatterica IFN- γ induce l'espressione del dimero GAF. Entrambi i complessi attivano a loro volta i geni implicati nell'attività microbica e antivirale. Nella mutazione in STAT1 gain of function, ereditata in modalità autosomica dominante, l'aumentata fosforilazione di STAT1 causa lo shift della risposta immune verso la produzione di citochine TH 17 inibenti. Il ridotto numero di TH17

predispone allo sviluppo di candidiasi mucocutanea cronica. Pazienti con mutazioni missenso in STAT 1 sono a rischio di sviluppare solo infezioni micobatteriche con risparmio di quelle virali perché non viene impedita la formazione di ISGF-3. Al contrario, nei pazienti con mutazioni in STAT 1 loss of function, ereditate in modalità autosomica recessiva, la mancata attività di GAF e ISGF-3 predispone a gravi infezioni micobatteriche e virali e l'unica opzione terapeutica finora nota è il TMO. Riportiamo il riscontro di una nuova mutazione in omozigosi di STAT1 (G720C) in un paziente esordito con micobatteriosi atipica disseminata (kansasii), polmonite da CMV, infezione da EBV complicata da HSV, sepsi e meningite da enterovirus. L'analisi molecolare rivelava ridotta fosforilazione in STAT1 e un difetto della risposta funzionale a IFN- γ . IL paziente veniva sottoposto a TMO con conseguente sviluppo di GVHD cutanea e intestinale ma successiva completa ricostituzione immunologica.

CONCLUSIONI: L'identificazione delle basi molecolari di STAT1 consente di individuare precocemente i diversi pattern di suscettibilità ai patogeni e la scelta della migliore strategia terapeutica.

P130

CARATTERIZZAZIONE E STUDIO DELLE INTERAZIONI TRA CELLULE MESENCHIMALI STROMALI ISOLATE DA PAZIENTI CON IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE E CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

N. Starc^{1,3}, D. Ingo², M. Algeri¹, L. Tomao¹, A. Conforti¹, A. Pitisci¹, S. Biagini¹, M. Migliavacca², I. Brigida², A. Aiuti², G. Palumbo¹, P. Rossi³, F. Locatelli^{1,4} M.E. Bernardo²

¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ²San Raffaele Telethon Istituto per la Terapia Genica (TIGET), Unità di Immunoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; ³Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata", Roma; ⁴Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italy

OBIETTIVI: Le cellule mesenchimali stromali (MSCs) possiedono peculiari proprietà immunoregatorie nei confronti dell'immunità innata e adattiva, attraverso molteplici meccanismi non ancora completamente elucidati. Obiettivo di questo lavoro è stato analizzare le proprietà biologiche e funzionali di MSCs isolate da pazienti affetti da diverse immunodeficienze primarie (PID).

PAZIENTI E METODI: Le MSCs sono state isolate dal midollo osseo di 21 pazienti (PID-MSCs) affetti da PID (9 Wiskott-Aldrich Syndrome, WAS; 7 Chronic Granulomatous Disease, CGD; 5 Adenosine Deaminase-Severe Combined Immunodeficiency, ADA-SCID) e da 15 donatori sani (HD-MSCs). Le MSCs sono state analizzate per morfologia, capacità proliferativa, differenziamento, immunofenotipo e capacità immunomodulanti in co-cultura con cellule

mononucleate allogeniche del sangue periferico stimolate con mitogeni. Abbiamo, inoltre, valutato la capacità delle MSCs di inibire il differenziamento e la maturazione dei monociti in cellule dendritiche. Nei pazienti WAS e CGD è stata inoltre valutata l'espressione delle proteine WASp e gp91phox, rispettivamente.

RISULTATI: Le PID-MSCs mostrano una ridotta capacità clonogenica e proliferativa rispetto alle HD-MSCs, mantenendo inalterati morfologia e immunofenotipo. Le PID-MSCs riducono la proliferazione mitogeno-indotta dei linfociti T e B e inibiscono differenziamento e maturazione dei monociti in cellule dendritiche in maniera paragonabile alle HD-MSCs. La capacità differenziativa è mantenuta nelle PID-MSCs seppur in maniera ridotta rispetto alle HD-MSCs. WAS-MSCs e CGD-MSCs non esprimono WASp e gp91phox, rispettivamente.

CONCLUSIONI: Le PID-MSCs mantengono molte caratteristiche biologiche e funzionali delle HD-MSCs, difettando in altre. In considerazione di tali riscontri, saranno condotti ulteriori studi per verificare se queste differenze abbiano un ruolo nella fisiopatologia delle PID.

P131

PIASTRINOPENIA NELLA SINDROME DA DELEZIONE 22: CASISTICA MONOCENTRICA

C. Dallavilla¹, M. Maffei¹, W. Accini¹, G. Boselli¹, V. Pintabona², E. Conversano¹, S. Calzavara Pinton¹, L.D. Notarangelo³, F. Porta³, A. Soresina¹, A. Plebani¹

¹Clinica Pediatrica ASST, Spedali Civili, Brescia Università degli Studi di Brescia, Brescia; ²Scuola di Specializzazione di Pediatria, Università degli Studi di Messina, Messina; ³UO Oncoematologia Pediatrica ASST, Spedali Civili, Brescia, Italy

La Sindrome da Delezione 22 (SDe122) è caratterizzata da anomalie cardiache, ritardo del linguaggio, insufficienza velofaringea, immunodeficienza, deformità scheletriche, anomalie renali, vascolari e disturbi del comportamento. Descritte sono le manifestazioni autoimmuni, pochi dati sono disponibili riguardo l'incidenza delle manifestazioni ematologiche. Dei 55 pazienti seguiti presso il nostro centro, il 43,6% ha presentato piastrinopenia: di questi 3 (3,4%) piastrinopenia severa (<100000/mm³) e 21 (38,4%) moderata (<150000/mm³). Nei 3 casi di piastrinopenia severa i fenotipi sono molto diversi. S.C., nato il 12/09/2013, affetto da SDe122 con cardiopatia, stenosi glottica, portatore di tracheocannula, PEG e con difetto dell'immunità cellulo-mediata. Ha presentato all'età di 4 mesi piastrinopenia severa (PLT 62.000/uL), con volume piastrinico normale, con successiva risoluzione spontanea. Il puntato midollare era nella norma. D.G.A., nato il 06/10/2014, SDe122 con cardiopatia severa e difetto dell'immunità cellulo-mediata, ha presentato dalla nascita piastrinopenia severa (50.000/uL), con volume piastrinico aumentato. Gli accertamenti eseguiti hanno evidenziato una mutazione missenso nel gene GPIb associata a macrotrombocitopenie come descritto in let-

teratura, riscontrata in seguito anche nella madre. S.T., nato il 01/03/1970, ha presentato piastrinopenia severa, in un quadro di splenomegalia. Nei 21 pazienti con piastrinopenia moderata (età mediana 10 anni con range 3-40), il quadro non è associato a manifestazioni autoimmuni. Alla luce dei nostri dati sembra emergere quindi una significativa incidenza di piastrinopenia nella SDe122, sebbene i meccanismi patogenetici rimangano tuttora poco chiari. Sono quindi necessari studi mirati su tale problematica così da meglio definire un adeguato follow up assistenziale per i pazienti con SDe122.

P132

CORPO E MENTE IN MOVIMENTO, OBIETTIVO CURA: IL PROGETTO SPORT

L. Calafiore¹, T. Pistono², A. Minellono³, A. Barbara¹, F. Rossi⁴, F. Lorenzin⁵, A. Brach del Prever¹

¹ASL TO4, Struttura Complessa Pediatria Ivrea, Centro Spoke della Rete Oncologica Pediatrica Piemonte e Valle d'Aosta, Ivrea (TO); ²Volontaria U.G.I. (Unità Genitori Italiani), Sezione Ivrea; ³Rete di Psiconcologia Pediatrica Piemonte; ⁴SS Riabilitazione Neuropsichiatrica, SCDU Neuropsichiatria Infantile, Città della Salute e della Scienza di Torino, OIRM-S. Anna, Torino; ⁵ASL TO4, Servizio Dietetica e Nutrizione Clinica, Italy

INTRODUZIONE: La patologia oncologica purtroppo allontana i pazienti dallo sport per ovvi motivi; allo stop terapia poi, per la protratta sedentarietà, spesso si riscontra sovrappeso, sindrome metabolica o importante ipotrofia muscolare.

OBIETTIVO: Il progetto, nato a luglio 2015 presso la Pediatria di Ivrea, promuove lo sport nei pazienti oncologici facilitandone il reinserimento sociale soprattutto nei casi a bassa resilienza.

MATERIALI E METODI: Il pediatra segnala il paziente e lo sport a cui è interessato al volontario UGI (Unione Genitori Italiani - sezione Ivrea), che contatta le associazioni sportive con richiesta di adesione al progetto; quando opportuno, si effettua una valutazione dietologica. È previsto un incontro con la psicologa per valutare l'impatto positivo dell'attività motoria.

RISULTATI: Attualmente sono stati coinvolti otto pazienti e sette associazioni (nuoto, ritmica, pattinaggio, basket, giucomotricità, tennis, pallavolo). Un paziente, non potendo praticare lo sport desiderato, è diventato aiuto-istruttore per la disciplina di suo interesse. Per coinvolgere anche una paziente con limitazioni motorie (necessità di ventilazione notturna), la si è portata ad assistere ad una partita di basket - il suo sport preferito - in gruppo; con lo stesso scopo, sono in programma prossime partecipazioni ad eventi sportivi.

CONCLUSIONI: Il progetto costituisce un ottimo esempio di presa in carico olistica del paziente e di lavoro in rete tra professionalità differenti (pediatra, volontario, psicologo, dietologo); è prevista inoltre una collaborazione sempre maggiore con il centro Hub e l'estendersi del progetto ai centri Spoke di Ciriè e Savigliano.

P133

IL REPARTO DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA E LE INCOGNITE DEI SOCIAL NETWORK: LIMITI E PROSPETTIVE DELLE NUOVE STRATEGIE COMUNICATIVE

F. Gigli, P. Di Carlo, C. Cartoni, A.M. Testi

¹Azienda Policlinico Umberto I, Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Sezione Ematologia, Roma; ²ISMA - Istituti di Santa Maria in Aquiro, Roma, Italy

La questione delle linee guida per la comunicazione delle notizie ai pazienti pediatrici è un tema centrale nel settore psiconcologico. Attualmente questo tema si intreccia con quello dell'accesso alle informazioni, e alle disinformazioni, reperibili nel web ed in particolare nel mondo relazionale dei social network. Abbiamo potuto rilevare che genitori e pazienti utilizzano il social network come luogo di comunicazione e terreno corale di condivisione, un'area intermedia tra il dentro e il fuori in cui il pericolo del contatto fisico può essere sconfitto dalla ricchezza di una virtualità immediata e "quasi reale": un'esperienza di sollievo e di riduzione del vissuto di solitudine e di stordimento per essere stati proiettati così velocemente in un mondo alieno. Tuttavia emerge con crescente nitidezza un importante punto di criticità, legato alla circolazione di notizie che possono avere un potenziale destrutturante in un contesto emotivo connotato da tanta fragilità. Ad esempio, i toccanti messaggi di saluto inviati da familiari e conoscenti a bimbi e ragazzi che sono morti dopo lunghi periodi di malattia, si rivelano spesso delle vere "bombe", pronte ad esplodere nel momento in cui saranno lette da altri giovani pazienti durante il percorso di cura. Attraverso frammenti clinici, il nostro lavoro si sofferma ad analizzare questo punto di criticità e possibili nuove strategie di intervento per le equipe che operano nei reparti, ma soprattutto ad esplorare la necessità di rileggere consolidate posizioni teoriche e temi importanti, come quello della privatezza delle informazioni, alla luce di nuove ed ineludibili modalità di comunicazione.

P134

VITA, SOGNI E CHEMIOTERAPIA: UN PROGETTO DI SUPPORTO PSICOLOGICO AD ADOLESCENTI CON PATOLOGIA ONCOEMATOLOGICA ATTRAVERSO LA COSTRUZIONE DI UN FILM DOCUMENTARIO

E. Accornero, L. Carpino, L. Rubert, T. Mina, E. Bergami, A. Tolva, P. Guerini, M. Zecca

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

Nel gennaio 2015 è stato avviato un progetto di sostegno a favore di pazienti adolescenti affetti da neoplasie ematologiche. Accanto al sostegno psicologico individuale, è stato istituito un setting di gruppo a frequenza settimanale. Questa proposta è scaturita dall'os-

servazione, da parte dell'équipe, di come la tendenza dei ragazzi all'aggregazione spontanea, con il confronto sull'esperienza di malattia, contribuisce spesso ad amplificare, più che a contenere, le angosce dei singoli. L'obiettivo pensato per il gruppo, comprendente tanto il vissuto legato alla patologia, quanto il suo superamento nella prospettiva del proprio futuro, è stato la creazione di un film documentario sulla malattia come evento di vita. L'adesione è stata molto alta (13 pazienti sui 15 contattati). Il raccordo tra percorsi psicologici individuali e riflessione operata dal gruppo è stato effettuato dalla psicologa della struttura, che ha condotto gli incontri, insieme ad un insegnante e ad una volontaria formata, che ha gestito gli aspetti pratici e organizzativi del lavoro. Trama e regia del film sono state affidate ai pazienti, che ne sono anche gli attori protagonisti. Dopo i primi 6 mesi di discussione su temi ed obiettivi, il gruppo ha presentato il progetto agli studenti del SAE Institute di Milano, che svolgono la parte tecnica delle riprese e del montaggio. Si ritiene che il punto di forza del progetto sia il sostegno al narcisismo sano del paziente adolescente, alle sue parti vitali e progettuali, in una cornice narrativa che trasforma l'evento-malattia in esperienza, consentendone, a più riprese, la rielaborazione e la ri-significazione.

P135

LO PSICOLOGO A DOMICILIO IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

M. Minetto, A. Bagolin, T. Frizzi, S. Fabris, F. Fantin, R. Dall'Amico, L. De Zen

Assistenza Domiciliare e Cure Palliative Pediatriche, UO Pediatria, AAS5 Friuli Occidentale, Pordenone, Italy

PREMESSA: In un percorso di cura di un bambino con una diagnosi oncologica è importante che il mondo sanitario realizzi una rete in grado di garantire un'assistenza qualificata al domicilio per permettergli di stare nel proprio ambiente di vita.

SCOPO: Valutare se lo psicologo a domicilio sia una risorsa per il sistema famiglia e l'équipe sanitaria.

METODI: In Provincia di Pordenone è attiva un'équipe di assistenza domiciliare pediatrica specialistica (pediatri, infermiere, psicologo, dietista) che lavora in stretta integrazione con i servizi territoriali. Al momento della presa in carico del bambino e della famiglia, lo psicologo dell'équipe propone a domicilio il primo colloquio al sistema famiglia, con l'obiettivo di raccogliere informazioni sulla storia, sull'organizzazione, sulle dinamiche relazionali e l'eventuale presenza di problematiche che potrebbero interferire con il percorso di cura. Tutte le informazioni raccolte sono condivise con il personale sanitario che compone la rete. In seguito è prevista una visita psicologica domiciliare mensile anche dopo l'eventuale decesso del bambino.

RISULTATI: Da ottobre 2015 a marzo 2016 sono state prese in carico con accompagnamento psicologico a domicilio 7 famiglie. Dai risultati emerge che: i) la famiglia si sente maggiormente accompagnata; ii) l'e-

quipe sanitaria si sente più sicura perché regolarmente informata sulle dinamiche del nucleo familiare, potendo così interagire con i membri della famiglia in modo attento e sensibile.

CONCLUSIONI: Creare uno spazio psicologico a domicilio permette ai genitori di poter esprimere e vivere il proprio dolore in maniera libera in un ambiente protetto, in cui confrontarsi e sostenersi a vicenda.

P136

STRATEGIE TERAPEUTICHE FARMACOLOGICHE PER LA GESTIONE DI DISTURBI PSICHICI ACUTI NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE CON TUMORE: I CASI CLINICI PASSATI E PRESENTI CI INSEGNANO A MIGLIORARE LA PRATICA CLINICA FUTURA

A. Pancaldi, M. Cellini, G.C. Canu, I. Mariotti, G. Palazzi, C. Migliozi, S. Di Giuseppe, D. Scarpone, V. Vignola, M. Bertolotti, E. Barisone, J.M.C. Blom

¹Oncoematologia Pediatrica, AOU di Modena, Policlinico, Dipartimento Educazione e Scienze Umane, Università di Modena e Reggio Emilia; ²Psico-Oncologia, PO Pediatrico G. Salesi, Ancona; ³Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Bologna; ⁴Oncoematologia Pediatrica Policlinico di Parma; ⁵Psico-Oncologia, Città della Salute e delle Scienze di Torino; ⁶Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Regina Margherita, Torino, Italy

INTRODUZIONE: Il disturbo psichico acuto in onco-ematologica pediatrica rappresenta talvolta un'emergenza clinica per la quale è necessario l'intervento psicofarmacologico. La maggior parte dei farmaci viene però prescritta "off label", con scarsi dati disponibili riguardanti l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica nell'età evolutiva.

OBIETTIVI DELLO STUDIO: 1. Inquadrare le varie modalità di gestione del problema clinico attualmente usate in onco-ematologia pediatrica; 2. Definire le fasce di rischio psicopatologico utili per programmare un intervento precoce a favore dei bambini maggiormente a rischio; 3. Analizzare i profili dei farmaci psicotropi attualmente più utilizzati e i loro effetti collaterali più frequenti per individuare strategie di intervento condivise.

MATERIALI E DISEGNO DI STUDIO: Studio osservazionale retrospettivo, mediante il disegno SCED, effettuando l'analisi descrittiva di 16 casi trattati presso 5 centri AIEOP, con almeno un episodio psichico acuto (età da 1-18 anni). Tra le variabili analizzate: tipo di patologia, età all'esordio, sesso, protocolli terapeutici somministrati (Figura 1).

RISULTATI E CONCLUSIONI: L'analisi dei 16 casi dimostra una maggior prevalenza di disturbi psichici in: 1. Alcune fasi di malattia, come la re-induzione del protocollo per LLA, e 2. Determinate fasce d'età all'esordio (la prescolare e la adolescenziale). Questo sottolinea la vitale importanza di una valutazione, all'inizio del percorso terapeutico, del rischio psicopatologico del singolo paziente e di una valutazione rapida

delle manifestazioni psichiche, seguita da un intervento basato sull'urgenza del quadro clinico e sui sintomi, o "Target-Symptom Cluster Approach". Tuttavia la scelta del farmaco più appropriato rappresenta un vero "catch-22": ciò evidenzia la necessità di incrementare le conoscenze sull'uso appropriato di psicofarmaci così limitando gli effetti plastici sul SNC di uno stress duraturo e ripetitivo come può essere una malattia oncologica in età evolutiva.

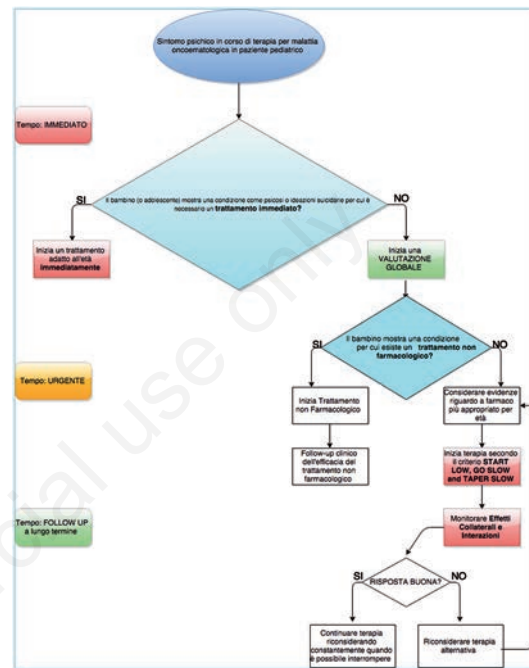


Figura 1.

P137

AMBULATORIO DOPO: APPROCCIO INTEGRATO ED ELABORAZIONE DEL TRAUMA

B. Palmentieri, R. Cuccurullo, G. Aloj, L. Ricciardi, E. Tarantino, A. Pinto

¹Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; ²Servizio di Psico-Oncologia (borsa di studio ALL Napoli), Napoli, Italy

INTRODUZIONE: Pazienti e famiglie, superata la fase di attacco alla neoplasia scandita da ricoveri, affrontano quella di off-therapy che riavvicina al sociale, forzatamente abbandonato. L'ambulatorio DOPO effettua follow-up di frequenza variabile a circa 300 pazienti lungo-sopravvissuti all'anno. La domanda d'aiuto psicologica, implicita, rimanda al trauma originato dall'impatto con la malattia (Kubler-Ross1984), elaborabile attraverso un percorso lungo che per avviarsi va sollecitato dall'equipe curante.

METODI: Nell'ambulatorio DOPO lo psicologo nell'equipe multidisciplinare (ematologo/pediatra) consente un approccio integrato alle problematiche del paziente. In 6 mesi sono stati seguiti 150 pazienti onco-

ematologici off-therapy di età compresa dai 3 ai 21 anni. Evidenziata la domanda di aiuto, si effettuano approfondimenti della problematica emersa mediante valutazione psicologica (colloquio clinico, intervista semi-strutturata, osservazione comportamentale, reattivi psicodiagnostici) a cui fa seguito un referto clinico di orientamento, condiviso in equipe.

RISULTATI: La domanda proviene dai genitori per i figli e riguarda difficoltà di inserimento nel sociale che si esprimono nell'attacco e nel rifiuto del proprio corpo e nell'inibizione relazionale con i pari. È stato possibile evidenziare che il disagio, se ascoltato, rimanda ad un uso disfunzionale delle risorse del paziente che può essere aiutato ad armonizzarle favorendo la sua capacità di adattamento al cambiamento (Kobasa 1985) innescato dal trauma/malattia. I genitori si riconoscono implicati nella domanda; alleggerendo le angosce, diviene possibile passare dalla preoccupazione per la malattia alla ripresa della normalità.

CONCLUSIONI: Accogliere la domanda consente al paziente off-therapy e alla famiglia una riformulazione dell'esperienza vissuta per favorire il benessere psicologico e identificare effetti tardivi della malattia prevenendo eventuali psicopatologie.

P138

IL GRUPPO COME LUOGO DI INTEGRAZIONE TRA LA CURA DELLA MALATTIA E DELLA PERSONA

A. Pinto, V. Vastola, F. Camera, R. Capasso

AORN Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Servizio di Psiconcologia, Napoli, Italy

INTRODUZIONE: Gli adolescenti colpiti da malattia oncologica, durante il trattamento sperimentano una compromessa qualità della vita (QoL) causata dall'ospedalizzazione (Vance *et al.*, 2001). Partendo dall'ultimo lavoro messo a punto nel 2014 con pazienti affetti da LH in regime di DH, l'intervento attuale è stato rivolto ad un gruppo di adolescenti "critici" e di difficile gestione da parte dei genitori, durante il periodo di degenza ospedaliera.

OBIETTIVI: L'obiettivo si pone su due livelli: i) creazione di un gruppo per adolescenti finalizzato a contenere vissuti ed emozioni che consentano di ristabilire relazioni tra pari; ii) valutazione della riduzione del carico assistenziale del caregiver.

METODI: Il gruppo è costituito da N=27 pazienti ospedalizzati (13-18 anni) affetti da LLA, LnH, LM. L'attività si è svolta, per circa due ore, due volte a settimana in una stanza del reparto seguendo un approccio esperienziale. A termine dei primi sei mesi, è stato somministrato ai caregivers un questionario di rilevazione del carico assistenziale (Caregiver Burden Inventory, Novak e Guest, 1989).

RISULTATI: Durante il periodo trascorso è stato possibile evidenziare: i) costante presenza di adolescenti al lavoro di gruppo; ii) riduzione dell'isolamento sociale; iii) miglioramento della compliance; iv) recupero delle risorse creative con estensione dell'impegno

durante il periodo di dimissione; v) rilevazione di variazioni del carico emotivo nei caregivers.

CONCLUSIONI: Dall'esperienza condotta, emerge la necessità di affrontare con gli adolescenti un lavoro che partendo dal gruppo porti a realizzare approfondimenti clinici individuali con la presenza di operatori competenti in dinamiche di gruppo e linguaggi multimediali.

P139

STRATEGIE NELLA VALUTAZIONE DEL DOLORE NELLE FASI DI TERAPIA DI UNA LEUCEMIA ACUTA

A. Failo¹, F. Nichelli², P. Venuti¹, M. Jankovic²

¹Dipartimento di Psicologia e Scienze Cognitive, Università degli Studi di Trento, ²Clinica Pediatrica, Centro di Emato-Oncologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Fondazione MBBM, Università degli Studi di Milano-Bicocca, ASST, Monza (MB), Italy

RAZIONALE E SCOPO: I bambini con leucemia devono affrontare un iter terapeutico complesso e non sempre lineare. I protocolli AIEOP definiscono procedure e standard per la terapia medica. Nell'approccio psicosociale un punto fondamentale rimane la valutazione di come viene affrontato il dolore durante le fasi di terapia per poter fornire un supporto mirato. Il nostro scopo è stato quello di indagare queste modalità di gestione del dolore in un gruppo di pazienti pediatrici attraverso un protocollo collaudato in altri studi.

MATERIALI E METODI: 21 pazienti pediatrici [range età 7-14 anni (M=10.7; DS=2.3) - 10 maschi e 11 femmine] hanno partecipato a questo studio osservazionale compilando un questionario (autosomministrazione o intervista) e tre test proiettivi.

RISULTATI: Il livello di strategie di "coping" è influenzato da quanto tempo è passato dalla diagnosi di malattia e anche in base al sesso: abbiamo trovato una predittività significativa per i maschi ($p=.034$). Chi è in terapia utilizza meno strategie rispetto a chi è fuori terapia ($p=.019$). Chi è in terapia attiva (induzione, consolidamento o reinduzione) percepisce un supporto del nucleo familiare maggiore di chi è in terapia di mantenimento (mantenimento, tmo, stop) ($p=.031$).

CONCLUSIONI: Crediamo che questo protocollo psicosociale sulle modalità di gestione del dolore possa rappresentare un ottimo strumento di indagine, snello e complessivo nell'ottica del modello biopsicosociale. Dobbiamo essere consapevoli delle "finestre sensibili" nelle varie fasi di terapia per garantire una miglior presa in carico del paziente e della sua famiglia. È altresì importante investire maggiormente sul supporto educativo ai genitori.

P140

TRAPIANTO E STRESS GENITORIALE: IL "PROTOCOLLO PSICOTRAPIANTI" COME STRUMENTO CLINICO E DI RICERCA

G. Zucchetti, T. Geuna, E. Chiusano, S. Bellini, F. Bona, C. Peirola, E. Rocca, M. Bertolotti

Servizio Psiconcologia, SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Presidio OIRM, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy

Durante il lungo iter trapiantologico i genitori si trovano ad affrontare un'esperienza di profonda incertezza ed intenso stress. Il trapianto è spesso investito di sentimenti e pensieri ambivalenti, contraddittori e addirittura onnipotenti, a volte con aspettative quasi irrealistiche di guarigione totale, come di una seconda "nascita". Frequentemente tali fantasie sono poco aderenti alla realtà e procurano alti livelli di stress e tensione. Ne conseguono relazioni complesse con l'equipe curante e la compliance in alcuni casi è messa a rischio. Il protocollo "Psicotrapianti" si propone di monitorare lo stress genitoriale (PSI; Guarino *et al.*, 2008), nella forma adattativa o patologica, nelle fasi più delicate dell'iter trapiantologico: al momento dell'inserimento in lista (T0), a 6 mesi dal trapianto (T1) e a 10 mesi dal trapianto (T2). Finora il protocollo è stato somministrato a T0 e a T1 a 23 genitori (Nfemmine=22; Metà=35). Dai risultati preliminari l'indice di Stress Genitoriale risulta essere, a sorpresa, piuttosto basso sia a T0 (Mstress =62; <50° percentile) sia a T1 (Mstress =60; <50° percentile) Tuttavia è da sottolineare un valore tendenzialmente significativo rispetto alla scala delle risposte difensive in entrambi i momenti (T0-Mdefense=11; T1-Mdefense=12): ciò indica una propensione del genitore a dare un'immagine di sé più favorevole e a disconoscere sentimenti ed emozioni sentiti probabilmente come troppo dolorosi e/o pericolosi. La conoscenza dei processi difensivi sottostanti può aiutare lo psicologo ad accompagnare il genitore ad esprimere sentimenti spesso neppure consapevoli, e a modulare eventuali aspettative irrealistiche.

P141

GESTIONE DELLA TERMINALITÀ NELL'ERA MULTICULTURALE

V. Ballarini, V. Cecinati, P. Sciarra

Dipartimento Ematologia, Medicina Trasfusionale e Biotecnologie, UO Oncoematologia Pediatrica, AUSL, Pescara, Italy

La rapida trasformazione della società sempre più multiculturale richiede con urgenza che l'equipe multidisciplinare si attrezzi ad accogliere famiglie con culture tradizioni e religioni profondamente differenti e scarsamente conosciute. In particolare nel contesto della terminalità è compito dell'equipe essere in grado di comprendere ed accogliere i differenti bisogni delle famiglie straniere poiché anche questo fa parte del "prendersi cura". Farah è una ragazza di 15 anni marocchina affetta da glioblastoma del tronco in fase terminale. Il papà di Farah è marocchino di religione musulmana, mentre sua madre, italiana, è cattolica. È il papà ha decidere per qualunque scelta relativa alla gestione della malattia di Farah e la madre accetta passivamente le sue decisioni nel rispetto

della sua cultura. Durante l'ultimo ricovero le difficoltà di gestione tra l'equipe sanitaria ed il padre di Farah si accentuano sensibilmente; egli non acconsentiva infatti a lasciare che il medico rispondesse in maniera chiara alle domande di Farah che desiderava spiegazioni sulla sua sintomatologia, non acconsentiva a che le venisse impiantato un catetere venoso centrale per la somministrazione delle terapie, né acconsentiva alla sedazione terminale. Questo creava un clima di tensione nell'equipe sanitaria che si è protratta per diverse settimane. Negli ultimi giorni di Farah i genitori hanno chiesto la possibilità di poter contattare la comunità musulmana locale per poter svolgere il loro rito (preghiere, lavaggio, sepoltura, presenza di un imam e di una donna anziana della comunità). L'attivazione dell'equipe per l'organizzazione del rito ha consentito la partecipazione degli operatori al lutto familiare.

P142

LA GIOCOTERAPIA DI GRUPPO PER I PAZIENTI ONCOLOGICI E PER I LORO FRATELLI

I. Murani, V. Furonì, D. Scarponi, A. Prete, A. Pession
Unità Operativa Pediatria, AOU Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

La malattia oncologica infantile apporta profondi cambiamenti nel nucleo familiare. I fratelli e le sorelle quanto meno sono coinvolti nelle diverse fasi di malattia, tanto più sperimentano vissuti di isolamento e disperazione. Per tale motivo è resa possibile la partecipazione dei fratelli al Gruppo di Gioco terapia, in Day Hospital. Esso, della durata di 1 ora, ha luogo dal lunedì al venerdì, in una stanza dedicata. Da settembre 2015 sono state valutate tutte le sedute, attraverso griglie di osservazione predisposte per l'età pediatrica, per la registrazione di: stile partecipativo, ansia e umore. Il gruppo sperimentale è composto da 14 pazienti in diverse fasi di terapia (età media 6,6 anni) e dai relativi 15 fratelli (età media 10 anni), di cui 1 solo donatore. I risultati alla prima valutazione indicano, nel gruppo dei fratelli: uno stile partecipativo autonomo rispetto alla figura genitoriale, un comportamento inibito (griglia ansia), nel 53,3% dei casi e un atteggiamento di ritiro (griglia umore), nell'86,6% dei casi (Figura 1).

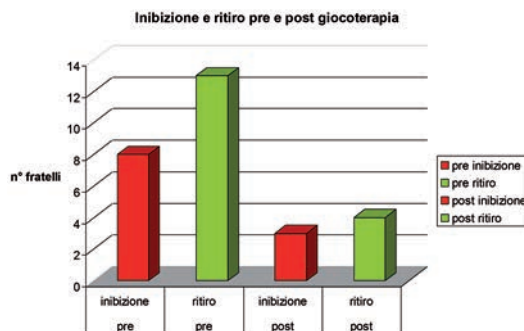


Figura 1.

Le tre variabili non mostrano differenze legate al genere. Le griglie di osservazione rivelano che i comportamenti critici osservati nei fratelli (ritiro e inibizione) tendono a normalizzarsi nelle sedute successive mostrando un comportamento inibito solo nel 20% dei casi e atteggiamenti di ritiro nel 26,66% dei casi: i soggetti manifestano una partecipazione più attiva al gioco, maggiore padronanza dell'ambiente e un forte desiderio di condividere l'esperienza di malattia col paziente. Tali cambiamenti, confermati dalle griglie, corrispondono a una migliore qualità della relazione della fratria, così come riferito dai genitori.

P143

LA MUSICOTERAPIA IN ONCOLOGIA PEDIATRICA. ESPERIENZE DI SONGWRITING CON ADOLESCENTI NEI REPARTI DI ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA DEL POLICLINICO DI BARI

F. Giordano¹, C. Rutigliano¹, G. Natile¹, B. Zanchi^{2,3}, F. De Leonardis⁴, P. Muggeo⁴, D. Daniele⁴, C. Novielli⁴, G. Arcamone⁴, T. Perillo⁴, R. Koronica⁴, N. Santoro⁴

¹APLETI Onlus, Bari, Italy; ²University of the West of England, Bristol, UK; ³MusicSpace Italy, Bologna, Italy; ⁴AO Policlinico di Bari, Reparto di Oncoematologia Pediatrica, Bari, Italy

Il lavoro presenterà un progetto di musicoterapia, rivolto al sostegno psicologico di adolescenti dei reparti di Onco Ematologia Pediatrica del Policlinico di Bari. Verrà illustrato come l'approccio terapeutico attraverso la tecnica musicoterapica di creazione di canzoni (songwriting) possa essere utile per il sostegno di adolescenti affetti da cancro durante la diagnosi, il trattamento e la cura palliativa. Il processo ed il prodotto della composizione di una canzone si realizza mediante la creazione, l'esecuzione e/o la registrazione di una canzone a cui il paziente dà forma all'interno dell'incontro terapeutico. I vissuti del paziente possono assumere una forma narrativa dove testo e musica si integrano e facilitano l'espressione di ciò che spesso non si è in grado (inconsapevolmente o non) di esprimere solo con le parole. Il progetto di musicoterapia presso il Centro di Oncoematologia Pediatrica del Policlinico di Bari, da ottobre 2010 ad agosto 2015 ha visto coinvolti 391 pazienti; dal 2014 è partito il progetto songwriting rivolto agli adolescenti, di 23 adolescenti che hanno realizzato un'attività di musicoterapia nel periodo maggio 2014 dicembre 2015, 20 hanno creato delle canzoni durante il percorso di cura. Le composizioni esprimono bisogni, pensieri e sentimenti personali. La canzone si è rivelata una testimonianza del loro percorso terapeutico, ha avuto un impatto positivo sugli adolescenti, quale strumento efficace per dare forma a emozioni e vissuti che spesso più faticosamente riescono ad essere espressi con le parole. Nel presente lavoro verranno presentate alcune esperienze svolte con testi e musiche composte dai ragazzi.

P144

LA MUSICOTERAPIA IN ONCOLOGIA PEDIATRICA. IL PROGETTO TAMINO: ESPERIENZE NEL REPARTO DI ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA DEL POLICLINICO S. ORSOLA DI BOLOGNA

B. Zanchi, T. Trevor Briscoe, A. Abbado, D. Scarponi, A. Pession

¹University of the West of England, Bristol, UK; ²MusicSpace Italy, Bologna, Italy; ³Associazione Mozart 14, Bologna, Italy; ⁴Unità Operativa di Pediatria, AOU, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

Il lavoro si riferisce al progetto di musicoterapia per pazienti e familiari afferenti all'Oncologia Pediatrica del Policlinico S. Orsola, sostenuto da Mozart14, associazione attiva nella promozione della musicoterapia in ambito sociale e sanitario. Il progetto TAMINO si avvale della collaborazione professionale di MusicSpace Italy, organizzazione di riferimento dei musicoterapeuti professionisti attivi nel progetto. L'intervento musicoterapico si affianca ai percorsi di psicoterapia interni alla clinica, coi quali condivide l'approccio teorico di riferimento. L'intervento di musicoterapia si articola su diversi piani: percettivo, motorio, emotivo, mentale e sociale ed è centrato sul processo interpersonale. Esso mira a: ridurre l'ansia e la paura percepite, migliorare la gestione del dolore, favorire il rilassamento, con conseguenze positive sulle relazioni e sul coping del paziente. Il progetto TAMINO, attivato nel 2009, dal 2014 è una proposta stabile per i pazienti di reparto, con sedute settimanali svolte da due musicoterapeuti. Nel 2015 sono state registrate 155 presenze alle sedute di musicoterapia, sia individuali che di gruppo. Verranno presentate le osservazioni cliniche relative alle sedute integrate dalla valutazione effettuata attraverso un adattamento delle sottoscale della m-YPAS, per ogni singolo paziente, in fase di sperimentazione da parte dei musicoterapeuti. La valutazione psicometrica riguarda la misurazione dell'andamento dei livelli di ansia pre e post seduta. Ad essa si affianca la lettura del questionario di gradimento che l'equipe ospedaliera di psicoterapeuti ha proposto ai familiari, al termine delle sedute. Infine un sintetico panorama di studi offrirà la contestualizzazione teorica e scientifica di tale intervento.

P145

SUCCESSO DI UN TRAINING METACOGNITIVO IN PIATTAFORMA MOODLE A FAVORE DEI RAGAZZI CON MALATTIA ONCOLOGICA

G. Berizzi, G.A. Zanazzo

¹Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università degli Studi di Trieste, Trieste; ²Emato Oncologia Pediatrica, IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste, Italy

La metacognizione è una componente chiave nel processo di apprendimento. Abilità metacognitive e uno

stile di attribuzione di tipo interno sono importanti per i ragazzi malati di cancro e hanno ripercussioni sul loro percorso scolastico. Questa ricerca vuol valutare se un training attributivo-metacognitivo che utilizza le tecnologie dell'informazione e della comunicazione (TIC) può migliorare lo stile attributivo degli studenti con malattia oncologica. Lo studio ha preso in esame 31 soggetti in cura presso tre centri AIEOP del nord-est d'Italia. Attraverso un questionario validato è stato misurato lo stile di attribuzione prima e dopo un programma metacognitivo, svolto on-line, della durata di 6 mesi (da novembre 2013 a maggio 2014). I risultati del test iniziale sono stati confrontati con quelli d'una popolazione di riferimento; i risultati del test dopo il percorso di training attributivo-metacognitivo sono stati confrontati con quelli di partenza. Dalla valutazione iniziale si è evidenziato che i ragazzi con problematiche oncologiche presentano mediamente una riduzione dell'attribuzione rispetto alla popolazione di controllo, anche se entro i limiti di normalità. Dal confronto dei risultati prima e dopo il training si è evidenziato un impatto positivo sulla formazione di competenze metacognitive e sullo stile di attribuzione. È emersa una differenza significativa tra l'attribuzione pre e post training, con incremento dell'attribuzione interna (pre 19,69 vs post 26,55) e una consistente diminuzione dell'attribuzione esterna (pre 11,04 vs post 6,29). L'efficacia della metodologia utilizzata suggerisce di proporre il training attributivo-metacognitivo attraverso l'uso delle TIC a tutti i ragazzi con malattia oncologica (Figura 1).

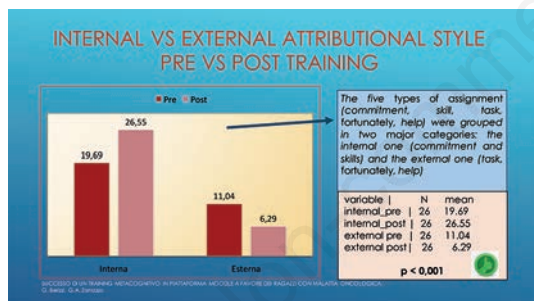


Figura 1.

P146

ARTETERAPIA E TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO: UN PERCORSO ATTRAVERSO LE IMMAGINI

E. Tarantino, G. Nacar, A. Pinto, F. Camera

AORN Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Servizio di Psiconcologia, Napoli, Italy

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: L'esperienza del trapianto legata alla tematica della sopravvivenza, prevede un protocollo di cura in cui, silenzio, isolamento e solitudine, annichiliscono le risorse del paziente. L'obiettivo è stato proporre l'arte-terapia come intervento di sostegno a mediazione non-verbale, per favorire l'elaborazione dei vissuti emotivi così da stimolare

una partecipazione attiva al processo di cura (Caboara Luzzatto P., 2009)

METODOLOGIA: L'intervento psicologico nella fase-trapianto è stato rivolto a 30 pazienti (5-18 anni) e caregiver. Dopo una fase di conoscenza, è stato offerto uno spazio di espressione, in linea con i principi dell'arte-terapia, attraverso tecniche: collage, pittura, mosaico.

RISULTATI: Il percorso è stato strutturato con l'intento di aiutare i pazienti a raccontare la propria storia partendo dal "qui ed ora" ricollegando passato, presente e futuro in una sequenza spazio-tempo non più frammentata ma integrata dalla forza della memoria.

FASI E TEMATICHE EMERSE: 1. Fase di condizionamento, con ricorso al chiaro-scuro diffuso e/o dettagliato, a forme irregolari e frammentate, in cui anche le libere associazioni hanno confermato le paure e le angosce di perdita; 2. Fase di aplasia, con ricorso frequente a immagini simboliche come draghi, leoni, super-eroi, squali sembra porre in evidenza rabbia, tensione, senso di ingiustizia, ma anche forza e volontà di accedere alle proprie risorse interiori per fronteggiare l'evento traumatico; 3. Fase di ristabilimento, con ricorso a immagini ricche di colori e dettagli che sembrano rilanciare voglia di ripresa e ritorno al futuro.

CONCLUSIONI: I risultati sono stati divulgati attraverso una mostra e pubblicati all'interno di un libretto.

P147

LE DINAMICHE PSICOLOGICHE CORRELATE AD ANEMIE EREDITARIE CRONICAMENTE TRASFUSE

A. Centanni¹, N. Ippolito¹, T. Oliveto¹, G. Amendola², R. Di Concilio²

¹Servizio di Psicologia Ospedaliera; ¹UOC Pediatria, TIN, Ospedale Nocera-Pagani, Salerno, Italy

Le evidenze scientifiche, riportate in letteratura, sottolineano l'importanza dei risvolti psicologici nel trattamento delle malattie croniche. Ciò è particolarmente vero per i pazienti affetti da anemie ereditarie cronicamente trasfusi. Il modo in cui il paziente e la famiglia accettano e affrontano la malattia determina il grado di aderenza al trattamento, la sopravvivenza del paziente stesso e la qualità di vita; inoltre, i genitori si sentono spesso responsabili o colpevoli della malattia del figlio e questo comporta una ulteriore difficoltà nella costruzione di un'adeguata "compliance" alle terapie e ai controlli. Intendiamo, pertanto, osservare otto famiglie con figli minori o giovani adulti, affetti da Talassemia major (n. 7), deficit di piruvato-chinasi (n.1) e anemia di Blackfan-Diamond (n. 1), afferenti al D.H. Oncematologico pediatrico del PO "Umberto I" di Nocera Inferiore (SA). Il lavoro si svilupperà nel corso dell'anno 2016, prevedendo un'indagine longitudinale attraverso l'utilizzo dell'osservazione, del colloquio clinico e di un'intervista costruita *ad hoc* per i pazienti e le loro famiglie, allo scopo di studiare le conseguenze del senso di colpa al momento della diagnosi, le strategie di fronteggiamento dello stesso, le motivazioni che spingono la coppia a generare un probabile "fratello

donatore”, mettendo quindi in luce le dinamiche psicologiche correlate a tali malattie, attualmente scarsamente prese in considerazione. L’obiettivo è quello di potenziare l’alleanza al trattamento del paziente, accompagnare i genitori nel difficile processo di adattamento e mettere a punto strumenti clinici utili a migliorare il benessere psicologico di ciascun componente della famiglia.

P148

PSICOLOGI A DOMICILIO IN FRIULI VENEZIA GIULIA

R. Vecchi, S. Paoletti

AGMEN FVG, Trieste, Italy

L’AGMEN FVG, in collaborazione con l’Associazione Luca di Udine, ha dato l’avvio, da gennaio 2016, ad un servizio domiciliare di supporto emotivo, educativo e di intervento psicologico definito S.O.S. DOMICILIO, per le famiglie in terapia e stop terapia. Ciò a seguito di un modello di cura che permette ai bimbi/adolescenti e alle famiglie di passare sempre più tempo a casa piuttosto che in Ospedale. Questa nuova attività si avvale della collaborazione di un gruppo di giovani professionisti, costantemente interfacciati con il coordinatore regionale del servizio, opportunamente formati attraverso un Corso di Alta Formazione di Psicologia in Oncologia Pediatrica, organizzato dalle due Associazioni nell’anno 2015. Il servizio, garantisce un supporto urgente che viene attivato contattando il coordinatore regionale che seleziona i professionisti in base alle necessità espresse e/o rilevate. Questi poi sono direttamente contattabili in ogni altro orario e reperibili H. 24 - 365/365 gg/anno per garantire una disponibilità immediata all’ascolto e una successiva presa in carico secondo i bisogni specifici. I 6 professionisti si fanno carico di un’utenza spalmata in quattro aree territoriali distinte: Provincia di Trieste; Provincia di Gorizia, Isontino e Bassa Friulana; Provincia di Udine e Alto Friuli; Provincia di Pordenone e Friuli Occidentale. I professionisti di S.O.S. DOMICILIO hanno l’impegno di interfacciarsi con il coordinatore regionale e con lo psicologo di struttura (laddove è presente) al fine di ottimizzare l’intervento nel rispetto dell’etica professionale e della privacy. Tutti i professionisti di S.O.S. DOMICILIO beneficiano della supervisione del coordinatore.

P149

LA VITA DOPO LE CURE: QUALITÀ DI VITA E RUOLO DEI FATTORI DI PERSONALITÀ IN UN GRUPPO DI PAZIENTI CURATI PER OSTEOSARCOMA IN ADOLESCENZA

L. Veneroni, C. Meazza, P. Daolio, R. Luksch,
C.A. Clerici, S. Bastoni, F. Giardina, M. Massimino*¹SC Pediatria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ²COO, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; ³Sezione di Psicologia, Dipartimento di**Scienze e Tecnologie Biomediche, Facoltà di Medicina, Università degli Studi di Milano, Milano, Italy*

L’adolescenza è un periodo critico per lo sviluppo della personalità, cioè del modo di relazionarsi con se stessi - piacersi - e con gli altri - sentire di piacere ai coetanei e costruire la propria autonomia e indipendenza. Ammalarsi di tumore può interferire con questi processi e avere effetti negativi sullo sviluppo delle funzioni psicologiche e della personalità. In particolare l’osteosarcoma, che colpisce prevalentemente pazienti di questa fascia di età e può comportare sequele fisiche debilitanti, può mettere a rischio la costruzione dell’immagine di sé. La ricerca si propone di valutare la qualità della vita e la personalità: i) in un campione di pazienti curati presso la SC Pediatria della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori e l’Istituto Gaetano Pini di Milano guariti da osteosarcoma dell’infanzia o dell’adolescenza, che abbiano un’età ≥ 18 anni e che abbiano concluso la terapia da almeno cinque anni; ii) attraverso questionari autosomministrati: Toronto Extremity Salvage Score, Short Form 36, Quality of Life for Cancer Survivors, Big Five Questionnaire, Symptoms Checklist. Ad oggi sono stati riconsegnati 19 questionari. I punteggi della qualità di vita risultano nei limiti della norma, ma 5 pazienti hanno abbandonato la scuola e non hanno mai lavorato, 4 pazienti sono seguiti in psicoterapia e una ragazza, dopo un tentato suicidio, è stata ricoverata in una comunità psichiatrica. Il riconoscimento precoce di situazioni di disagio psicologico che necessitano di un invio ad intervento specialistico potrebbero promuovere l’adattamento a lungo termine e lo sviluppo normale della personalità.

P150

LE EMOZIONI DEI BAMBINI E DEGLI ADOLESCENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI

T. Geuna, G. Zucchetti, E. Chiusano, S. Bellini,
F. Bona, C. Peirola, E. Rocca, M. Bertolotti*¹SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Presidio OIRM, Torino; ²AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy*

I bambini e gli adolescenti che affrontano il trapianto di cellule staminali, nella maggior parte dei casi, soffrono emotivamente a causa dello stress che la malattia comporta, la psicopatologia rappresenta, infatti, un’eccezione e non la regola. Essi esperiscono un’opprimente sensazione di perdita d’integrità durante tutto il percorso trapiantologico perché devono affrontare un pesante attacco sia al corpo (per le importanti modificazioni fisiche) sia alla mente (apatia e angoscia). Nell’ambito del protocollo “Psicotrapianti” abbiamo potuto verificare l’evoluzione di ansia e depressione nel paziente adolescente (HADS; Bjelland *et al.*, 2002) e il cambiamento della percezione di sé nel bambino in una condizione ambientale difficile (Disegno del “bambino sotto la pioggia”; Crocetti, 2008). Saranno presentati i dati relativi a 8 adolescenti a cui è stato somministrato

l'HADS e a 10 bambini di età compresa tra i 4 e i 12 anni a cui è stato proposto il test carta matita, prima del trapianto (T0) e a sei mesi dal trapianto (T1). Gli adolescenti, riportano in entrambi i momenti elevati valori di ansia (Mt0=20; Mt1=21) e depressione (Mt0=15; Mt1=17), superiori al cut-off delle sottoscale. I disegni invece mostrano come a T0 i bambini provano un senso di oppressione da parte dell'ambiente con poche capacità di reazione (graficamente rappresentata da pioggia abbondante e assenza di ombrello per proteggersi) mentre a T1 le rappresentazioni diventano in generale più positive (spesso compare l'ombrello, il sole dietro la pioggia e la presenza di altre persone). Questi risultati confermano come soprattutto in adolescenza l'esperienza assuma maggiori aspetti di criticità.

P151

PROCEDURE ONCO-EMATOLOGICHE IN SEDO-ANALGESIA: RISCHIO BIO-PSICO-SOCIALE E INTENSITÀ DI TRATTAMENTO

F. Borrometi¹, A. Pinto², R. Capasso¹, F. Camera², L. Celentano¹, J. Blom³

¹Servizio di Terapia del Dolore e Cure Palliative; ²Servizio di Psiconcologia, AORN Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Napoli; ³UO di Oncoematologia Pediatrica e Dipartimento di Educazione e Scienze Umane, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Italy

INTRODUZIONE: La presente ricerca-intervento propone l'applicazione del modello di rischio bio-psico-sociale (Kazak *et al.*, 2006) integrato con i livelli di intensità di trattamento (Kazak *et al.*, 2012) in una prospettiva multidimensionale che definisce la condizione di malattia come interazione fra fattori organico-biologici, psicologici e socio/familiari dell'individuo.

OBIETTIVI: Valutare il grado di rischio bio-psico-sociale associato a specifici livelli di intensità di trattamento e allo stato di agitazione/ansia del paziente pediatrico/genitore durante il percorso delle procedure onco-ematologiche (aspirato midollare, puntura lombare, biopsia ossea).

MATERIALI E METODI: L'indagine condotta su N= 96 pazienti suddiviso per età, patologia, fase di terapia, prevede 3 fasi: 1) Osservazione comportamentale paziente/genitore nei tre tempi relativi alla procedura (pre, durante, post-procedura); 2) Valutazione attraverso indicatori comportamentali/contestuali *ad hoc* (agitazione pre-post procedurale paziente, ansia genitore, setting procedurale); 3) Somministrazione di strumenti diagnostici che misurano: rischio bio-psico-sociale (PAT-2.0, Kazak *et al.*, 2006) e intensità di trattamento (ITR-2.0, Kazak *et al.*, 2012). Data Analyses: Pearson correlations, Regressioni logistiche (SPSS-20).

RISULTATI: Dai dati emergono interazioni statisticamente significative fra specifici livelli di intensità di trattamento e grado di rischio bio-psico-sociale nel predire agitazione pre-post procedurale; l'influenza di determinati aspetti comportamentali/contestuali (ansia genitore, attesa, tipo procedura) e significative associa-

zioni fra alti livelli di intensità di trattamento, rischio bio-psico-sociale medio/alto e strategie farmacologiche (premedicazione) finalizzate alla gestione dell'agitazione (Tabella 1).

CONCLUSIONI: Le evidenze emerse hanno permesso di definire un assessment psicologico differenziato che favorisca l'elaborazione del vissuto e la gestione dell'agitazione tenendo conto dei livelli di intensità di trattamento e del grado di rischio bio-psico-sociale.

Tabella 1. Multi-variable associations of Indicatori comportamentali/contestuali, rischio bio-psico-sociale, intensità di trattamento with Agitazione pre-post procedurale del paziente.

| Independent variables | Agitazione pre-procedurale | | Agitazione post-procedurale | |
|---|----------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|
| | OR | CI | OR | CI |
| <i>Indicatori comportamentali/contestuali</i> | | | | |
| Età (0-5) | 5.683 | 2.843-11.252** | 4.679 | 2.362-9.002* |
| Assenza genitore in sala | 3.313 | 1.573-6.552* | 3.567 | 1.632-6.771* |
| Prima procedura | 3.012 | 1.502-6.008* | 2.907 | 1.432-5.918* |
| Attesa >2 ore | 5.711 | 2.855-11.498** | 3.901 | 1.802-7.995* |
| Tipo procedura (puntura lombare) | 1.560 | .720-3.051 | 4.512 | 2.328-9.072* |
| Ansia genitore | 5.356 | 2.670-10.651** | 3.781 | 1.755-7.498* |
| <i>Rischio bio-psico-sociale (PAT score)</i> | | | | |
| Medium | 5.805 | 2.931-11.642** | 4.802 | 2.443-9.653* |
| High | 6.011 | 3.189-12.075** | 6.153 | 3.291-12.152** |
| <i>Intensity of treatment (ITR)</i> | | | | |
| Level 1 | 2.456 | 1.231-4.822* | 2.955 | 1.573-5.952* |
| Level 2 | 3.891 | 1.986-7.666* | 3.516 | 1.723-7.002* |
| Level 3 | 4.246 | 2.158-8.428* | 4.383 | 2.197-8.668* |
| Level 4 | 5.789 | 2.915-11.568** | 5.204 | 2.623-10.412** |
| <i>Premedicazione</i> | | | | |
| | .221 | .121-.461** | .471 | .244-.856* |

* $p < .05$; ** $p < .001$.

P152

RESILIENZA E OFF-THERAPY: RISORSE NECESSARIE PER L'ELABORAZIONE DEL VISSUTO DI MALATTIA

A. Pinto, G. Di Palma, R. Donciglio, A. Grieco, R. Capasso, B. Palmentieri, L. Ricciardi, M. Palumbo
AORN Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Servizio di Psico-Oncologia, Napoli, Italy

INTRODUZIONE: La resilienza intesa come l'abilità nel riorganizzare la propria esistenza attingendo alle proprie risorse con una disposizione al cambiamento (Prince-Embury, 2006) risulta un costrutto fondamentale in particolare nel paziente oncologico ospedalizzato.

OBIETTIVI: L'indagine mira ad individuare le caratteristiche individuali/contestuali associate ad atteggiamenti resilienti e l'influenza del grado di rischio bio-psico-sociale su specifiche capacità di resilienza, favorendo la riorganizzazione e l'elaborazione del vissuto di malattia.

METODI: Il campione è composto da 155 soggetti (60 pazienti off-therapy di età compresa tra 7-25 anni e 95 genitori). La batteria somministrata ai pazienti comprende item selezionati dalle sottoscale REL e REA del RSCA (Resilience Scale for Children and Adolescent, Prince-Embury, 2006) e una scala sulla qualità della vita. Per i genitori sono stati utilizzati il PAT (Psychosocial Assessment Tool, Kazak, 2006) per la misurazione del rischio bio-psico-sociale, REL e REA Data Analyses: Pearson correlations (SPSS-20).

RISULTATI: Dai dati emerge che i genitori/pazienti la cui condizione rientrava nel basso rischio bio-psico-sociale ricorrono ad un atteggiamento resiliente teso ad un'adeguata capacità Relazionale (REL). Al contrario i genitori/pazienti con rischio bio-psico-sociale medio-alto mostrano comportamenti di Reattività (REA) spesso non efficaci per l'elaborazione della condizione di malattia. Inoltre un'elevata scolarità, un'adeguata conoscenza della malattia e una rete di relazioni di sostegno favoriscono capacità di resilienza che contribuiscono ad una migliore qualità della vita.

CONCLUSIONI: Lo studio evidenzia il ruolo fondamentale della resilienza e pertanto propone tale costrutto all'interno dell'assessment psicologico sin dalla fase diagnostica per definire le risorse necessarie all'elaborazione del vissuto di malattia.

P153

RAGAZZI, IMMAGINIAMO DI...

S. Paoletti, R. Vecchi

AGMEN FVG, Trieste, Italy

A preseguito dell'attività rivolta ai giovani adolescenti in terapia e stop terapia creata dall'Associazione AGMEN FVG nell'anno 2014 e visti gli esiti positivi espressi dai partecipanti, si è approfondito il modello ludico esperienziale con l'utilizzo di una tecnica di psicoterapia immaginativa. Attualmente l'attività si svolge mensilmente in tre città del Friuli Venezia Giulia: Trieste, Pordenone, Udine. Tali incontri si svolgono simultaneamente con i gruppi AMA così da facilitare e ottimizzare i tempi della famiglia. Le visualizzazioni guidate portano ad una maggiore introspezione e focalizzazione dei propri vissuti emotivi e cognitivi. Il singolo incontro è strutturato attraverso questa modalità: accoglienza e condivisione di tematiche comuni; verbalizzazione di problematiche/disagi/emozioni percepite nell'ultimo mese; contenimento e gestione emotiva; rilassamento e fantasia guidata sulla base di quanto emerso; feed back di chiusura. L'Elaborazione Immaginativa può intendersi come punto di incontro dei desideri, delle potenzialità, dell'angosce e delle difese, appartenenti all'esperienza del singolo e alla sua identità. L'immaginazione non è solo la rappresentazione delle conoscenze emozionali personali ma trova una sua funzione quale espressione dell'inconscio, dove possono verificarsi dei mutamenti e dove le qualità positive/negative dell'esperienza realizzano importanti e ricercati elementi caratterizzanti il rinforzo dell'Io. A conclusione, nel feed back di chiusura, gli adolescenti

producono una decodificazione e chiarificazione dell'immaginato, amplificando la conoscenza di Sé attraverso un dialogo riflessivo con il conduttore-terapeuta che restituisce elementi che favoriscono il mutamento del vissuto psico-emozionale attraverso una dialettica in divenire dall'inconscio al conscio.

P154

LA STANZA DELL'ALTRO. FRATELLI IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: PERCORSI DI VITA, PERCORSI PSICOTERAPEUTICI

M. Blazina

ULSS 9 Treviso, Day Hospital Ematologico Pediatrico, Ospedale "Cà Foncello", Treviso, Italy

Il contributo descrive i processi relazionali nella famiglia conseguenti all'insorgenza, al decorso e all'esito delle malattie neoplastiche in età pediatrica. La patologia oncologica nel bambino presenta un'incidenza 100 volte inferiore all'adulto, con probabilità di guarigione più elevate, ottenute con trattamenti intensivi, svolti presso centri qualificati con protocolli comuni. Da anni la cura comprende un'attenzione istituzionalizzata alle necessità evolutive del bambino e alla qualità di vita della famiglia, in particolare ai genitori e fratelli, garantita da un team multidisciplinare. Il rapporto tra fratelli è una componente centrale nella vita dell'individuo, che mostra la straordinaria unicità di questo legame, in quanto concilia in sé caratteristiche diametralmente opposte: rivalità e complicità, odio e amore profondo, complementarità e reciprocità, affondando le sue radici nella condivisione di uno stesso patrimonio genetico, familiare e culturale. Anche in presenza di un fratello ammalato tale relazione è di grande importanza e influenza lo sviluppo di entrambi. Scopo di questo lavoro è stato quello di approfondire il tema della relazione fraterna, quando in famiglia c'è una diagnosi di tumore del figlio, e le sofferenze legate all'intero nucleo familiare, con un'approfondimento sui vissuti dei fratelli, attraverso l'esperienza di un gruppo omogeneo di sostegno psicologico, a tempo limitato, per fratelli di bambini con patologia neoplastica. Fratria che si trova a gestire non solo il trattamento della malattia, ma a condividere le paure, le angosce, e nei casi di esito infausto, i sentimenti di colpa, l'affrontare il lutto e la sua elaborazione.

P155

GESTIONE DELL'ANSIA E DELLA CLAUSTRFOBIA IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: UN'ESPERIENZA DURANTE UN PROTOCOLLO DI RADIOTERAPIA

C. Taormina, R. Lutri, S. Battiato, P. Guadagna, P. D'Angelo

UO Oncematologia Pediatrica, Palermo, Italy

L'Oncologia Pediatrica possiede oggi una notevole esperienza rispetto alla presa in carico di tutto l'universo emotivo, specifico del piccolo che si ammala e della sua

famiglia. Il carico emotivo di ogni esperienza di malattia cambia al variare di precise condizioni, che vanno dall'andamento della patologia (buona risposta al trattamento, infezioni, problemi vari), alle risorse che ogni famiglia porta con sé (Funzionamento di fondo, Strategie di coping). Si vuole presentare l'esperienza condotta con un ragazzo di 13 anni affetto da Leucemia Linfoblastica Acuta e con la sua famiglia. La gestione di varie difficoltà terapeutiche, dovute ad una recidiva dopo il primo protocollo di terapia farmacologica, insieme alla difficoltà da parte dei genitori a gestire le emozioni e orientare il figlio garantendogli protezione, ha portato alla manifestazione di importanti episodi di panico e claustrofobia; i sintomi si sono manifestati principalmente durante le sedute di radioterapia cranio-spinale previste dal protocollo di cura, durante le quali il ragazzo doveva rimanere immobile per tutta la durata del trattamento. Peculiare a tal proposito è stato l'intervento programmato dal servizio di psicologia del reparto. L'attenzione è stata rivolta al paziente attraverso un intervento di psicoterapia specifico per la gestione dei sintomi utilizzando tecniche specifiche della Psicologia Funzionale Corporea; con i genitori sono stati svolti colloqui di supporto a specifiche competenze genitoriali. L'intervento ha giocato un ruolo importante per l'inizio e la buona prosecuzione del trattamento radioterapico, senza alcun ausilio di psicofarmaci; effetti positivi sono stati ottenuti anche sulla compliance e sulla qualità di vita del paziente.

P156

VALUTAZIONE PSICOLOGICA DI FRATELLI/SORELLE IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

V. Lo Re, D. Scarponi, A. Prete, A. Pession

Unità Operativa Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

Le patologie oncologiche in età pediatrica rientrano tra gli eventi stressanti che sconvolgono la vita dell'intera famiglia. Sebbene la letteratura scientifica abbia trattato approfonditamente l'adattamento psicologico del paziente e dei suoi genitori, i fratelli hanno ricevuto una limitata attenzione da parte della ricerca per diversi motivi, tra cui il problema del reclutamento. Essi giungono all'attenzione del clinico/ricercatore quasi esclusivamente nel caso di donazione di midollo o di problematiche psicologiche rilevate dalla famiglia. Tuttavia bisogna considerare che anche per i fratelli la malattia del paziente costituisce un evento potenzialmente traumatico. Obiettivo del presente lavoro è valutare lo stato di salute psicologica dei fratelli dei pazienti oncologici afferenti alla nostra Unità Operativa, in 5 mesi. A tal fine, in via preliminare, sono stati reclutati 4 sorelle e 6 fratelli (età media 11 anni), ai quali, a seconda dell'età, sono stati proposti i seguenti test: SPM/CPM (test intellettuale), CDI/BDI-II (valutazione di sintomi depressivi), Questionario Scala d'Ansia per l'Età Evolutiva di Busnelli/STAI (valutazione di sintomi ansiosi). Dall'analisi dei dati raccolti emerge che l'80% del campione evidenzia problematiche di tipo ansioso o depres-

sivo (Figura 1). In particolare si può osservare una correlazione negativa tra l'età e i punteggi ai test (moderata per il CDI, $r=-0.64$ e forte per il Busnelli, $r=-0.78$) e una correlazione positiva moderata tra i punteggi ai test che valutano i sintomi ansiosi e quelli per i sintomi depressivi ($p=0.41$). In conclusione, il nostro studio conferma una significativa sofferenza psicologica anche nei fratelli dei pazienti oncologici.

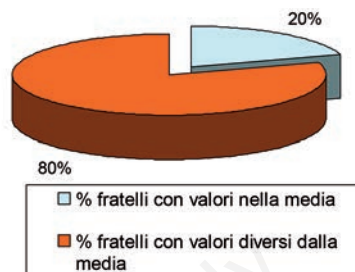


Figura 1. Percentuale di fratelli con sofferenza psicologica.

P157

LA VALUTAZIONE DELLE STRATEGIE DI COPING AL DOLORE FISICO NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI MALATI DI TUMORE

C. Castellarin

Università degli Studi di Padova, Padova, Italy

In questo studio si vuole valutare se esistano differenze nello stile di coping nei bambini e negli adolescenti malati di tumore e se tali differenze implicano una rappresentazione cognitiva diversa del dolore fisico. Dai risultati emerge l'importanza attribuita alle strategie di Supporto Sociale e di Problem Solving. Considerando la prospettiva del genitore l'aver subito un intervento chirurgico risulta essere associato ad un maggiore utilizzo delle strategie di Problem Solving. Dal resoconto del bambino emerge come la presenza di padri con occupazioni professionali di livello medio-alto comporti un maggiore utilizzo delle strategie di Problem Solving. In condizioni di malessere fisico i pensieri di buona parte dei bambini intervistati si concentrano sullo stimolo dolorifico e sulla ricerca delle possibili cause che ne sono all'origine. Questo dato viene confermato da quanto riportato dai genitori. Metà dei bambini reagisce al dolore fisico spostando l'attenzione verso stimoli distraenti come svolgere attività di lettura o di disegno. La restante metà si dedica al riposo. Una minima parte dei genitori riporta che i propri figli reagiscano lamentandosi o piangendo. Più della metà dei bambini richiede rimedi di natura fisica. La restante percentuale ricerca la vicinanza di persone conosciute. Una piccola percentuale di bambini trova conforto nella preghiera. I genitori riferiscono che le richieste più frequenti riguardino il supporto emotivo. La stragrande maggioranza dei bambini ricoverati riferisce che il desiderio più grande sia quello di guarire. Una minima percentuale attribuisce maggiore importanza alla messa in atto di strategie di consolazione. Ciò viene confermato dai resoconti dei genitori.

P160

STUDIO MULTICENTRICO PROSPETTICO OSSERVAZIONALE SUI SINTOMI MUSCOLOSCHIELETRICI ALL'ESORDIO IN ONCOLOGIA PEDIATRICA E I FATTORI PREDITTIVI NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON L'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE. ANALISI PRELIMINARE

A. Civino¹, G. Alighieri¹, S. Davi², A. Pession³, A. Ravelli², N. Santoro⁴, T. Belotti³, S. Martino⁵, S. Cesaro⁶, G. Filocamo⁷, S. Marino⁸, A. Magnolato⁹, A. Colombini¹⁰, F. Ricci¹¹, C. Suffia¹², R. Gallizzi¹³, E. Palmisani¹², F. Verzegnassi¹⁴, A.N. Olivieri¹⁵, E. Tirte¹⁶, V. Gerloni¹⁷, C. Gorio¹⁸, B. Lattanzi¹⁹, C. Pizzati²⁰, F. Soscia²¹, L. Vinti²², A. De Fanti²³, M. Ficara²⁴, S. Magni Manzoni²⁵, M.P. Boaro²⁶, E. Prete¹, L. Quartulli¹, F. La Torre²⁷, D. Onofrillo²⁸, D. Rigante²⁹, I. Capolsini³⁰, C. Maggio³¹, S. Ladogana³², M. Marsali³³, R. Burnelli³⁴, E. Coassin³⁵, M.A. Pelagatti³⁶, A. Arlotta³⁷, L. Lepore⁹, V. Conter¹⁰, A. Biondi¹⁰, F. Fagioli¹⁶, R. Rondelli³

Centri AIEOP di: ¹Tricase (LE); ³Bologna; ⁴Bari; ⁶Verona; ⁸Catania; ¹⁰Monza; ¹²Genova; ¹⁴Trieste; ¹⁶Torino; ¹⁸Brescia; ²⁰Treviso; ²²Roma-BG; ²⁴Modena; ²⁶Padova; ²⁸Pescara; ³⁰Perugia; ³²San Giovanni Rotondo (FG); ³⁴Ferrara; ³⁵Aviano (PN); ³⁷Parma
Centri di Reumatologia Pediatrica di: ¹Tricase (LE); ²Genova; ⁵Torino; ⁷Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore, Milano; ⁹Trieste; ¹¹Brescia; ¹³Messina; ¹⁵Napoli; ¹⁷Istituto Ortopedico G. Pini, Milano; ¹⁹Ancona; ²¹Orvieto (TN); ²³Reggio Emilia; ²⁵Roma-BG; ²⁷Brindisi; ²⁹Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³¹Palermo; ³³Chieti; ³⁶Monza

OBIETTIVI: Lo studio si propone di valutare prevalenza e caratteristiche dei sintomi muscoloscheletrici all'esordio nei nuovi casi di tumore diagnosticati nei Centri AIEOP e di eseguire un confronto con i nuovi casi di AIG diagnosticati nello stesso periodo nei Centri del Gruppo di Reumatologia della SIP per individuare fattori predittivi di neoplasia.

METODI: Studio multicentrico, osservazionale, prospettico. Raccolta dati web based attraverso CFR elettronica.

RISULTATI: Dal 1.5.15 al 15.3.16 sono stati arruolati 420 pazienti con età inferiore a 16 anni. Per 147 è stata posta diagnosi di AIG. Per 272 è stata formulata una diagnosi oncologica, dopo una media di 45 giorni dall'esordio dei sintomi. I pazienti oncologici hanno un'età media alla diagnosi di 7 anni e 2 mesi, il 39,3 % è di sesso maschile, il 50,4 % è rappresentato da leucemie (129 LAL, 8 LAM) e il 49,6% da tumori solidi. Dei pazienti oncologici 81 (29,8%) hanno presentato sintomi muscoloscheletrici: il 34,3% delle leucemie e il 25,1% dei tumori solidi. La presenza di artrite è stata riscontrata in 29 pazienti con tumore (10,7%) con un rapporto maschi/femmine di 1,65. Il numero medio di articolazioni coinvolte è stato di 1,66 (range 1-6), quelle maggiormente interessate sono state anca, ginocchio e caviglia. Il coinvolgimento articolare (artrite e/o artralgia) è stato riscontrato in 60 pazienti con tumore (22%) (Tabella 1). È stato eseguito un

confronto tra i parametri clinici di questi pazienti e i casi di AIG. La presenza di artralgia, dolore osseo agli arti inferiori, dolore al rachide, dolore sproporzionato rispetto all'obiettività e rifiuto alla deambulazione hanno presentato un'associazione significativa con la malattia oncologica, mentre la presenza di artrite, la combinazione di artrite e artralgia, la rigidità mattutina, la zoppia e la presenza di soli sintomi muscoloscheletrici hanno presentato un'associazione significativa con l'AIG.

CONCLUSIONI: L'analisi preliminare dei dati evidenzia sintomi muscoloscheletrici all'esordio in circa il 30% dei tumori, con frequente interessamento articolare. Le caratteristiche di tali sintomi dimostrano associazioni significative utili nella diagnosi differenziali con l'AIG.

Tabella 1. Confronto parametri clinici dei pazienti con tumore e interessamento articolare vs pazienti con AIG.

| | Tumori con interessamento articolare | | AIG | | p |
|---|--------------------------------------|------|-----|------|-------|
| | n° | % | n° | % | |
| Numero pazienti | 60 | | 147 | | |
| Solo artrite | 23 | 38,3 | 107 | 72,8 | 0.000 |
| Solo artralgia | 31 | 51,7 | 2 | 1,4 | 0.000 |
| Artrite+artralgia | 6 | 10,0 | 38 | 25,8 | 0.014 |
| Dolore osseo | 24 | 40,0 | 4 | 2,7 | 0.000 |
| Dolore osso arti inferiori | 23 | 38,3 | 3 | 2,0 | 0.000 |
| Dolore osso arti superiori | 4 | 6,7 | 2 | 1,4 | 0.060 |
| Dolore che causa risveglio notturno | 7 | 11,7 | 6 | 4,1 | 0.057 |
| Dolore rachide | 15 | 25,0 | 12 | 8,2 | 0.002 |
| Dolore sproporzionato rispetto ad obiettività | 8 | 13,3 | 2 | 1,4 | 0.001 |
| Rigidità | 1 | 1,7 | 80 | 54,4 | 0.000 |
| Zoppia | 25 | 41,7 | 89 | 60,5 | 0.014 |
| Rifiuto deambulazione | 20 | 33,3 | 26 | 17,7 | 0.017 |
| Solo sintomi muscoloscheletrici | 16 | 26,7 | 116 | 78,9 | 0.000 |

P161

AlbaOne: UN'APP COME FILO DIRETTO TRA MEDICO E GIOVANE PAZIENTE CON TUMORE. GESTIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI E DELLE URGENZE IN ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI IN TRATTAMENTO CHEMIO-RADIOTERAPICO

E. Coassin¹, D. Giordani^{1,2}, E. Aprilis³, C. Turchet³, M.A. Zancan³, A. Pusiol², I. Truccolo⁴, M. Mascarin¹

¹Area Giovani e Radioterapia Pediatrica, Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico CRO, Aviano (PN); ²Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Udine, Udine; ³Istituto Tecnico del Settore Tecnologico J.F. Kennedy, Pordenone; ⁴Biblioteca Scientifica, Centro di Riferimento Oncologico CRO, Aviano (PN), Italy

Ogni anno si registrano in Italia circa 2000 nuovi casi di tumore tra i 14 e i 24 anni. Dal 2007 l'Area Giovani del CRO di Aviano si dedica al trattamento di adolescenti e giovani adulti con un'assistenza sanitaria e relazionale specifica seguendo circa 30 nuovi pazienti all'anno. Mettere al centro del processo di cura questi ragazzi significa garantire una maggiore adesione ai trattamenti e una migliore qualità di vita, assicurando: massima domiciliazione e permanenza nel contesto familiare e affettivo/amicale; prosecuzione di studio, lavoro, attività ricreative; mantenimento di autonomia anche decisionale; partecipazione attiva al processo assistenziale. In questo senso le nuove forme di comunicazione, particolarmente diffuse tra i giovani, rappresentano un'interessante opportunità. Su queste basi è stata creata un'app per smartphone, AlbaOne, che permetta di monitorare al domicilio la situazione clinica di questi pazienti e gestire in sicurezza eventuali effetti collaterali e urgenze. Attraverso una revisione della Letteratura sono stati individuati i più frequenti sintomi correlati alla tossicità da chemio/radioterapia. Sono stati definiti i parametri da monitorare al domicilio per la gestione di potenziali effetti collaterali e urgenze. Dopo aver studiato le app analoghe esistenti, lo sviluppo delle componenti software di AlbaOne è stato realizzato tra settembre e marzo 2016 dagli studenti di una scuola superiore (Figura 1). A maggio 2016 verrà avviato presso l'Area Giovani uno studio osservazionale prospettico per la validazione di AlbaOne come strumento di comunicazione e per lo sviluppo di un sistema di "alert" che l'app invierà a medico e paziente quando i sintomi comunicati risultino critici.



Figura 1. A) Parametri da monitorare e relativa classificazione di gravità (terminologia inserita nell'app). B) Esempio di schermata di AlbaOne per iOS.

P162

LINFADENOPATIA CON INFILTRAZIONE DI PLASMACELELLE IgG4+ E POSSIBILE ASSOCIAZIONE CON NEOPLASIE O MALATTIE IMMUNOMEDIATE

M.P. Boaro¹, A. Marzollo¹, M. Pillon¹, E. Carraro¹, L. Mussolin¹, A. Contin¹, E. Varotto¹, M. Gabelli¹, L. Antonazzo¹, A. Petrone², M.C. Putti¹, E.S.G. D'Amore³, G. Basso¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di

Salute della Donna e del Bambino, AO, Università di Padova; ²UO Pediatria, Ospedale di Rovereto, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Provincia Autonoma di Trento, Rovereto (TN); ³Dipartimento di Patologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italy

INTRODUZIONE: La malattia IgG4-correlata (IgG4-RD) è una patologia fibroinfiammatoria che può coinvolgere ogni organo o apparato. Questa condizione, estremamente rara in età pediatrica, è caratterizzata da lesioni espansive con infiltrazione di plasmacellule IgG4+. Una linfadenopatia con infiltrazione di plasmacellule IgG4+ (IgG4-related lymphadenopathy) si associa spesso a IgG4-RD ma può anche essere isolata.

CASI CLINICI: Descriviamo due pazienti con linfadenomegalia persistente e quadro istologico di linfadenopatia IgG4-correlata. Il primo paziente, maschio, 11 aa, presentava linfadenopatia laterocervicale in progressivo aumento. La prima biopsia evidenziava una linfadenopatia IgG4-correlata con progressiva trasformazione dei centri germinativi; una seconda biopsia, eseguita 2 mesi dopo per aumento delle dimensioni linfonodali, documentava invece linfoma di Hodgkin con prevalenza linfocitaria nodulare. Il paziente veniva trattato secondo protocollo EuroNet-PHL-LP1 con remissione completa (ora 18 mesi fuori terapia). Il secondo paziente, maschio, 17 aa, con storia personale di asma e atopia, e storia familiare di linfoma e patologie autoimmuni, lamentava una linfadenopatia cronica esordita all'età di 10 anni dopo infezione da EBV e progressivamente peggiorata. La biopsia linfonodale evidenziava linfadenopatia IgG4-correlata con iperplasia follicolare. Un elevato numero di linfociti CD3+CD4-CD8-TCR+ permetteva di inquadrare il paziente come probabile sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS), la cui diagnostica è attualmente in corso.

CONCLUSIONI: Abbiamo descritto per la prima volta due casi pediatrici di linfadenopatia IgG4-correlata. I pazienti non presentavano caratteristiche di IgG4-RD quanto piuttosto linfoma o ALPS. Sugeriamo pertanto un approfondimento in tal senso ed un attento follow-up nei pazienti con linfadenopatia IgG4-correlata.

P163

IL CONSUMO DI MORFINA ENDOVENA IN EMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA: ESPERIENZA DEI CENTRI AIEOP NELL'ANNO 2014

E. Bergami¹, M. La Spina², V. Petroni³, F. Cocca⁴

¹Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ²Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, AOU Policlinico OVE, Catania, ³Struttura Semplice Dipartimentale di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedali Riuniti, Ancona; ⁴DOEMT, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

RAZIONALE E OBIETTIVI: Il consumo pro-capite di morfina è indicatore di qualità della terapia del dolore: nel 2006 nella popolazione italiana è stato infe-

riore a 5mg, più basso della media europea (12,6mg) e mondiale (6mg). Ci proponiamo di rilevare dati pediatrici relativi a consumo di morfina, modalità di gestione del dolore e discrepanze tra Centri.

MATERIALI E METODI: Survey retrospettiva condotta mediante invio telematico ai 53 centri AIEOP di questionario a risposta multipla sull'impiego di morfina nel 2014.

RISULTATI: L'analisi è effettuata su 32/33 Centri partecipanti (416 posti letto). Tutti hanno utilizzato morfina ev: nel 59% la prescrizione seguiva la misurazione del dolore, nel 41% era successiva all'inefficacia di precedenti analgesici, il 3% somministrava morfina se dolore >3 (scale algometriche), il 34% >5, il 22% >7. Diverse le condizioni cliniche: mucosite (99%), infiltrazione neoplastica (99%), dolore osseo (85%), complicanze infettive/ulcere (63%), neuropatia (25%), sedazione terminale (23%). Nel 53% dei Centri sono state evidenziate limitazioni all'uso (Figura 1). Per 13.953 ricoveri, il consumo di morfina è stato di circa 269g (1,75 mg/die/posto letto) pari a 19,2 mg/paziente/anno.

CONCLUSIONI: Nei Centri AIEOP il consumo annuo pro-capite di morfina ev è quattro volte superiore a quello della popolazione italiana adulta. Il 60% dei Centri è conforme alle linee guida OMS, tuttavia si conferma la difficoltà a recepirne pienamente le indicazioni. Ne deriva la necessità di maggiore formazione per agire su resistenze culturali e migliorare l'appropriatezza prescrittiva. Notevole è la disomogeneità nell'uso di morfina e nella sua registrazione; l'analisi richiede informazioni attualmente non disponibili e che saranno raccolte in studi futuri.

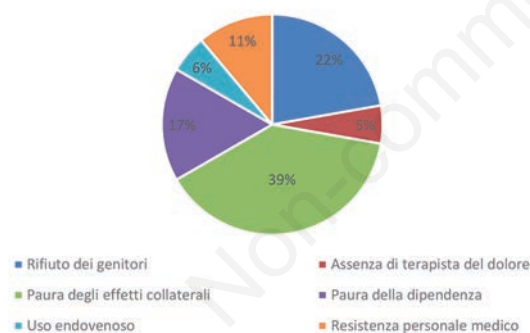


Figura 1. Limiti uso della morfina.

P164

INFEZIONI FUNGHE INVASIVE NEI PAZIENTI CON LLA ARRUOLATI SU PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2009: FATTORI DI RISCHIO, EZIOLOGIA ED OUTCOME. UN' ESPERIENZA MONOCENTRICA

N. Decembrino¹, A. Comelli¹, C. Cavanna², P. Marone², M. Marinoni³, G. Giorgiani¹, S. Recupero¹, F. Introzzi¹, A. Vitullo¹, I. Pili¹, P. Comoli¹, M. Zecca¹

¹Oncoematologia Pediatrica; ²Microbiologia e Virologia, IRCCS San Matteo, Pavia; ³Clinica Pediatrica, Ospedale Filippo Del Ponte, Varese, Italy

PREMESSE: Mancano strategie di profilassi antifungina definite per i pazienti con LLA.

OBIETTIVI: Valutare incidenza, fattori di rischio, etiologia ed outcome delle IFI in pazienti con LLA trattati secondo protocollo AIEOP-BFM ALL 2009.

PAZIENTI E METODI: analisi retrospettiva dei pazienti arruolati sul protocollo LLA 2009 presso il Centro Oncoematologico pediatrico di Pavia, dal 1/09/2011 al 31/12/2015. Le IFI sono state definite come possibile, probabile o proven secondo i criteri EORTC.

RISULTATI: Arruolati 64 pazienti: 35 maschi e 29 femmine, età media 10 anni. L'incidenza cumulativa di IFI è stata 14%, con 9 infezioni in 8/64 pazienti (4 stratificati HR, 3 MR, 1 SR). Delle 9 infezioni 4 sono possibile (2 polmoniti, 2 localizzazioni epatospleniche), 1 probabile (aspergillosi polmonare), 4 proven (1 infezione rino-oculo-cerebrale da *Mucor* spp., 1 sepsi da *C. tropicalis*, 1 candidosi epatica da *C. albicans* associata a polmonite da *A. flavus*). In 8/9 casi la IFI è insorta in fase di induzione (5 in fase IA, 3 in fase IB), in un caso (mucormicosi) alla fine della terza reinduzione. Solo tre pazienti erano in profilassi prima dell'evidenza dell'infezione, tutti con fluconazolo. Tutte le infezioni sono esitate in guarigione, nessun decesso per IFI.

CONCLUSIONI: Nella nostra casistica l'incidenza di IFI è risultata elevata, 7.8% considerando solo le IFI proven/probabile; con le 2 localizzazioni epatospleniche, entrambe senza criterio microbiologico ma responsive alla terapia antifungina, l'incidenza sale al 10.9%, di cui l'86% diagnosticate in induzione. Una valutazione su più ampia casistica è necessaria per definire la strategia di profilassi antifungina ottimale

P165

PROFILASSI DELLA POLMONITE DA PNEUMOCYSTIS JIROVECI (CARINII) IN BAMBINI IN CHEMIOTERAPIA: SURVEY 2015

D. Caselli¹, S. Vallero², A. Colombini³, P. Muggeo⁴, C. Meazza⁵, D. Zama⁶, R. De Santis⁷, A. Barone⁸, M. Cellini⁹, K. Perruccio¹⁰, R. Mura¹¹, M. La Spina¹², E. Castagnola¹³, S. Cesaro¹⁴, per il GdL Infezioni

¹Pediatria, Ragusa; ²Oncoematologia Pediatrica, Trapianto e Terapia Cellulare, Ospedale Regina Margherita, Torino; ³Oncoematologia Pediatrica, Monza (MB); ⁴Oncoematologia Pediatrica, Bari; ⁵Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ⁶Oncoematologia Pediatrica Lalla Seragnoli, Università di Bologna; ⁷Oncoematologia Pediatrica, S. Giovanni Rotondo (FG); ⁸Oncoematologia Pediatrica, Università di Parma; ⁹Oncoematologia Pediatrica, Università di Modena; ¹⁰Oncoematologia Pediatrica, Trapianto, Dipartimento di Medicina Interna e Sperimentale, Università di Perugia; ¹¹Oncoematologia Pediatrica, Cagliari; ¹²Oncoematologia Pediatrica, Catania; ¹³Istituto G. Gaslini, Genova; ¹⁴Oncoematologia Pediatrica AOU Integrata, Verona

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI: La profilassi

con trimethoprim/sulfamethoxazolo (TMP/SMX) per la prevenzione della polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (Pj) o PCP è una pratica standard, con somministrazione giornaliera o trisettimanale, nei pazienti pediatrici in chemioterapia. Esiste un razionale per la somministrazione sporadica poiché PJ si replica lentamente (7-10 giorni). Lo studio AIEOP ha dimostrato l'efficacia della profilassi somministrata un solo giorno alla settimana e sono state formalizzate (Verona 2014) le indicazioni AIEOP per la profilassi per PCP unificata: 1 sola somministrazione alla settimana in 2 dosi (10 mg/kg) fino ad 1 mese dopo lo stop terapia. Questo studio è la prima rivalutazione dell'applicazione delle indicazioni nei centri AIEOP nel corso del 2015.

METODI: Raccolta dati sulla modalità di profilassi e sulla incidenza di PCP nei casi seguiti dai centri nell'anno 2015 tramite survey monkey.

RISULTATI: 13 centri AIEOP hanno aderito allo studio. Sono stati analizzati i dati riguardanti 587 nuovi pazienti arruolati nel 2015. Di questi 138 hanno assunto il farmaco 2 volte alla settimana e 449 1 volta alla settimana. Complessivamente è stato riportato solo 1 caso di PCP in un paziente che aveva sospeso la profilassi per tossicità.

CONCLUSIONI: La somministrazione di TMP/SMX, 10 mg/kg in 2 dosi un solo giorno alla settimana è sufficiente a prevenire la PCP in bambini in chemioterapia antitumorale. Tuttavia tale scheda di profilassi non viene ancora adottata in tutti i centri AIEOP. Verrà programmata una rivalutazione annuale.

P166

STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO AIEOP SULLA SINDROME DA ENCEFALOPATIA POSTERIORE REVERSIBILE IN ETÀ PEDIATRICA: RISULTATI

D. Zama¹, F. Melchionda¹, M. Berger², M.G. Petris³, M.D. De Pasquale⁴, S. Cesaro⁵, M.E. Guerzoni⁶, E. Mastrodicasa⁷, F. Savina⁸, O. Ziino⁹, F. Ferraro¹⁰, V. Kiren¹¹, P. Muggeo¹², G. Zanazzo¹¹, Gruppo di Lavoro Terapia di Supporto

¹Oncologia Ematologia e Trapianto di CSE, UO Pediatria, AOU di Bologna, Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna; ²SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, PO Regina Margherita, Torino; ³Dipartimento di Pediatria Università di Padova Cattedra di Oncoematologia Pediatrica, Padova; ⁴Oncoematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ⁵UOC Oncoematologia Pediatrica, Policlinico "G.B. Rossi", Verona; ⁶UOC Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, Dipartimento Integrato Materno, Università di Modena-Reggio Emilia, Modena; ⁷SC di Oncoematologia Pediatrica con Trapianto di CSE, Ospedale "S.M. della Misericordia", AO Perugia, S. Andrea delle Fratte (PG); ⁸UO di Pediatria e Oncoematologia Pediatrica, AO di Parma Ospedali Riuniti, Parma; ⁹UO Oncoematologia Pediatrica ARNAS, Civico di Cristina e Benfratelli,

Palermo; ¹⁰Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-Infantile, Università di Palermo; ¹¹UO Emato-Oncologia Pediatrica, Università degli Studi di Trieste, Ospedale Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste; ¹²Oncoematologia Pediatrica, UO Pediatria, AOU Consorziale Policlinico, Bari, Italy

INTRODUZIONE: La PRES è uno dei più frequenti eventi avversi neurologici osservati nei bambini con patologia emato-oncologica. L'assenza di linee guida e la rarità dell'evento, fanno sì che la gestione diagnostico-terapeutica sia basata sull'esperienza del singolo centro e su casistiche limitate.

MATERIALI E METODI: Il GdL Terapia di Supporto dell'AIEOP, ha condotto uno studio retrospettivo per descrivere gli episodi di PRES, definiti dalla presenza di un quadro RM patognomonico, occorsi nei centri AIEOP dal 01/01/2005-31/12/2014.

RISULTATI: Sono stati raccolti 103 casi di PRES (Tabella 1), occorsi dopo trattamento chemioterapico (59%), TCSE allogenico (37%) o altra terapia (4%).

Tabella 1. Caratteristiche dei casi di PRES in età pediatrica occorse nei Centri AIEOP.

| | | |
|---|--|---|
| Caratteristiche Anagrafiche | M/F | 57/46 |
| Età Diagnosi | | 6,8 ± 4,4 anni |
| Età PRES | | 9,2 ± 3,9 anni |
| Diagnosi | Leucemie/Linfomi | 72 (70%) |
| Tumori Solidi | | 19 (9,7%) |
| Patologie Non Oncologiche | | 21 (20,3%) |
| Trattamento | Chemioterapia | 61 (59,2%) |
| TCSE allogenico | | 38 (36,9%) |
| Altro (2 immunoterapia per Anemia Aplastica Severa, 1 Tum. di Wilms bilaterale in trattamento dialitico, 1 Drepanocitosi) | | 4 (3,9%) |
| Fattori di Rischio | Ipertermione | 77 (74,7%) |
| Terapia steroidea | | 65 (63,1%) |
| Inibitori calcineurina | | 28 (27,2%) |
| Ipomagnesemia | | 26 (25,2%) |
| Nessuno dei 4 precedenti fattori di rischio | | 9 (8,7%) |
| Sintomi di Esordio | Crisi | 90 (87,3%) |
| Alterazione stato di coscienza | | 44 (42,7%) |
| Sintomi visivi | | 24 (23,3%) |
| Cefalea | | 14 (13,6%) |
| altro (psicosi, deficit n. cronici, vomito, ipostenia, vertigine) | | 9 (8,7%) |
| Esami Diagnostici | RM | Pos: 103 |
| TC | | Pos: 42, Neg: 29, Non eseguita: 32 |
| EEG | | Pos: 89, Neg: 5, Non eseguito: 9 |
| Rachicentesi | | Neg: 12, Non eseguito: 65, NN: 27 |
| Terapia di attacco | Benzodiazepine (midazolam, diazepam, clobazam, lorazepam) | 75 (72,8%) |
| Fenitoina | | 10 (9,7%) |
| Fenobarbitale | | 21 (20,3%) |
| Altro (levetiracetam, fenitoina, ketamina, tiopental, ac. valproico, desametasone) | | 8 (7,7%) |
| Durata mediana della terapia (range) | | 3 (1-53) giorni |
| Complicanze Acute | Stato epilettico refrattario | 16 (15,5%) |
| Insufficienza respiratoria | | 5 (4,8%) |
| Emorragia cerebrale | | 2 (1,9%) |
| Alterazione stato di coscienza (coma) | | 2 (1,9%) |
| Psicosi | | 1 (0,9%) |
| Erniazione cerebellare | | 1 (0,9%) |
| Trasferimento in Rianimazione Pediatrica | | 31 (30%) |
| Profilassi Secondaria | Levetiracetam, clobazam, diazepam, fenitoina, oxcarbazama, fenobarbitale, ac. valproico, dintoina, opiramato | 61 (60,2%) |
| Durata (mediana (range)) | | 6 (0-96) mesi |
| Complicanze tardive | Recidiva di PRES | 11 (10,6%) |
| Altro (ritardo psicomotorio, cecità, psicosi maniacale, episodio critico, segni di sofferenza cerebrale, deficit motorio) | | (4/11 in profilassi sec.) |
| Outcome | Timing di risoluzione radiologica | Mediana 21 giorni (Range: 2-209) |
| Vivo/Morto | | 69/31 (NN: 3) |
| NO TCSE | | 48/14 22% |
| TCSE | | 21/17 44% |
| Cause Decesso | | 13 patologie di base, 7 infezione, 3 MOF, 3 GvHD, 1 PTL, 1 NN, 3 complicanze PRES (erniazione cerebellare, emorragia SNC) |

I sintomi di esordio sono stati: crisi comiziali, alterazione stato di coscienza e cefalea. 27/103 (26%) pazienti hanno presentato una complicanza acuta quale stato di male epilettico e/o insufficienza respiratoria; 31/103 (30%) hanno richiesto assistenza rianimatoria e 3 sono deceduti per sopravvenute complicanze. 11/103 (10%) pazienti, di cui 4 in profilassi, hanno presentato un secondo episodio; 9/103 (9%) hanno presentato complicanze tardive e permanenti (ritardo, psicosi, epilessia, deficit motorio, sofferenza cerebrale). Lo studio

ha evidenziato un'ampia variabilità sia nella terapia in acuto, che nella scelta e nella durata dell'eventuale profilassi secondaria (Tabella 1).

CONCLUSIONI: Questo studio ha raccolto la più ampia casistica di PRES in pazienti pediatrici con patologia emato-oncologica, con prevalenza di pazienti non sottoposti a TCSE. È stata osservata un'alta incidenza di complicanze acute associate alla necessità di assistenza rianimatoria ed un numero rilevante di complicanze tardive. In considerazione dell'ampia variabilità nella gestione diagnostico-terapeutica, questo studio può rappresentare la base per una Linea Guida condivisa sul percorso diagnostico-assistenziale del paziente con PRES.

P167

STUDIO RETROSPETTIVO SULLA TOSSICITÀ DA PEG-ASPARAGINASI IN PAZIENTI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

L. Carloni, R. Balter, M. De Bortoli, A. Zaccaron, E. Bonetti, M. Chinello, V. Vitale, A. Pegoraro, S. Cesaro

Oncoematologia Pediatrica, AOU Integrata, Verona, Italy

La Peg-Asparaginasi è ottenuta dal legame di L-Asparaginasi a catene di monometossipolietilenglicole che la rende meno immunogenica e ne prolunga l'emivita. Si è dimostrata superiore nel trattamento di prima e seconda linea della LLA rispetto l'L-Asparaginasi nativa. Riportiamo i dati di tossicità e sicurezza in 23 pazienti, arruolati nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2009 dal 2011 al 2014, che hanno ricevuto 102 dosi di Peg-Asparaginasi. La tossicità è stata valutata mediante la determinazione di protrombina, fibrinogeno, anti-trombina, glicemia, trigliceridi, colesterolo, bilirubina, ALT, amilasi e lipasi eseguiti prima di ogni somministrazione di Peg-Asparaginasi o successivamente in caso di tossicità (comparsa di sintomo o alterazione dei parametri biochimici di controllo correlabili con Peg-Asparaginasi). La tossicità è stata classificata secondo score CTCAE e raggruppata in: reazione allergica/anafilassi, discoagulopatia, dislipidemia, epatopatia, iperglicemia/diabete, pancreatite. Gli eventi tossici di grado 2-3 (moderato) e 4 (grave) sono stati per discoagulopatia 58% e 34%, per dislipidemia 12% e 16%, per epatopatia 60% e 4%. Abbiamo registrato un solo episodio di diabete e una reazione allergica (Tabella 1).

Tabella 1. Sommario della tossicità secondo score CTCAE in 23 pazienti che hanno ricevuto 102 dosi di Peg-Asparaginasi nell'ambito del protocollo AIEOP-BFM ALL 2009.

| | Grado 1 lieve | Grado 2-3 moderato | Grado 4 severo |
|-----------------|---------------|--------------------|----------------|
| Discoagulopatia | 1 | 59 | 35 |
| Dislipidemia | 23 | 12 | 16 |
| Epatopatia | 33 | 61 | 4 |
| Diabete | - | - | 1 |
| Pancreatite | 0 | 0 | 0 |

Tre pazienti (13%) hanno sospeso la terapia con Peg-Asparaginasi per tossicità grave mentre altri 3 hanno avuto un ritardo della terapia compreso tra 6 e 31 giorni. Sei pazienti (26%) hanno richiesto il ricovero mentre 5 pazienti sono stati gestiti in D-H. Concludiamo che l'uso di Peg-Asparaginasi si associa ad una modifica della tipologia di eventi tossici moderato-gravi rispetto al passato e che necessita un attento monitoraggio del paziente.

P168

NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO PER LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE: PERCEZIONI ED ASPETTATIVE NEL PANORAMA DI RICERCA ITALIANO

C. Cagnazzo^{1,8}, F. Arizio^{2,8}, S. Pirondi^{3,8}, C. Taverniti^{4,8}, P. Frati^{5,8}, M. Monti^{6,8}, G. Gentili^{6,8}, S. Campora^{7,8}

¹Fondazione del Piemonte per l'Oncologia, IRCCS Candiotto (TO); ²AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO); ³Ospedale di Sassuolo; ⁴AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; ⁵Istituto Nazionale Tumori, Milano; ⁶Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST), Meldola (FC); ⁷Covance, Milano; ⁸Gruppo Italiano Data Manager (GIDM), Italy

RAZIONALE: Nel luglio 2012 la Commissione Europea ha formalizzato la proposta di un Regolamento Europeo per le Sperimentazioni Cliniche, in sostituzione alla Direttiva 2001/20/CE, con l'intento principale di garantire maggiore trasparenza e una burocrazia semplificata. L'applicazione, pianificata per giugno 2016, è stata recentemente posticipata a data da definirsi.

METODI: Nel 2015 il Gruppo Italiano Data Manager ha distribuito a professionisti della Ricerca Clinica un sondaggio composto da 19 domande, con l'intento di verificare la conoscenza del Regolamento e la consapevolezza delle sue ricadute pratiche.

RISULTATI: Hanno risposto al questionario 112 professionisti, per lo più Coordinatori di Ricerca Clinica (87,5%), venuti a conoscenza del Regolamento attraverso congressi (48,2%), internet (33%), lettura personale (33%), Reti (15,2%) o altre fonti (15,2%). Il 65,2% degli intervistati temeva che lo staff del proprio Centro non fosse pienamente consapevole dei cambiamenti che il Regolamento avrebbe apportato. Il 92% pensava, infatti, che i canali istituzionali non avessero fornito un'adeguata formazione a riguardo e che le Direzioni dei propri Enti non avessero pianificato le modifiche necessarie per adattarsi ad esso (88,4%). Gli aspetti più innovativi sono considerati: la centralizzazione delle procedure (74,2%); l'istituzione del Portale Unico Europeo (71%); le nuove tempistiche (44,1%). La maggior parte degli operatori (71,4%) ammette di non avere ancora un'opinione precisa sul Regolamento, nonostante siano sicuri che esso avrà un impatto diretto ed immediato sul proprio lavoro (85,7%).

CONCLUSIONI: Il Regolamento rappresenta una grande sfida e l'Italia dovrà adeguarsi in fretta alle nuove procedure per rendersi competitiva nel panorama della Ricerca Clinica internazionale.

P169

GESTIONE E COORDINAMENTO DEGLI STUDI CLINICI IN ONCOLOGIA: L'ESPERIENZA ITALIANA

C. Cagnazzo^{1,12}, M. Cinefra^{2,12}, S. Campora^{3,12}, P. Frati^{4,12}, R. Camisa^{5,12}, M. Contu^{6,12}, R. Sottile^{7,12}, G. Canzanella^{8,12}, L. McMahon^{9,12}, F. Arizio^{10,12}, O. Nanni^{11,12}

¹Fondazione del Piemonte per l'Oncologia, IRCCS, Candiolo (TO); ²PO "Antonio Perrino", Brindisi; ³Covance, Milano; ⁴Istituto Nazionale Tumori, Milano; ⁵AOU, Parma; ⁶ASL, Sassari; ⁷AOU, Udine; ⁸Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli; ⁹Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova; ¹⁰AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO); ¹¹Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST), Meldola (FC); ¹²WG AIOM Coordinatori di Ricerca, Italy

RAZIONALE: Nell'ultimo decennio la complessità degli Studi Clinici (SC) è andata progressivamente crescendo, tanto che la normativa di recente implementazione fa espressamente riferimento alla necessità di "figure di raccordo" che operino nei centri sperimentali.

METODI: Nel 2015 il Gruppo di Lavoro AIOM Coordinatori di Ricerca ha distribuito a 320 centri oncologici italiani un questionario composto da 19 domande, con l'intento di mappare la presenza di teams di ricerca dedicati alla gestione degli SC (Clinical Trials Units) sul territorio nazionale.

RISULTATI: Il 47.1% dei centri è coinvolto in un numero di SC che varia tra 10 e 50 mentre il 14.7% supera i 50 studi; in particolare, nel 63,7% dei casi il Promotore della sperimentazione è il centro stesso. Il 71,6% dei centri dichiara di avere personale dedicato agli SC: coordinatori di ricerca (almeno uno nel 94,4% dei casi), farmacisti (70,8%), infermieri di ricerca (67%), biologi (61,1%), statistici (56,9%) e tecnici di laboratorio (40,0%). Si rileva, in particolare, una associazione diretta tra il numero di SC condotti e il numero di coordinatori di ricerca presenti (p-value 0,0016). L'82,4% degli intervistati crede che la presenza dei coordinatori di ricerca sia essenziale per una corretta gestione degli studi e molti (83,3%) ritengono che la qualità del lavoro sia assolutamente migliorata dopo l'introduzione di tale figura professionale nel team di lavoro.

CONCLUSIONI: La Ricerca Clinica richiede standard qualitativi elevati e, considerata la crescente complessità degli SC sperimentali, i centri partecipanti non possono prescindere da un team multidisciplinare ad essa dedicato.

P170

VALIDAZIONE DELL'ONCOLOGICAL PEDIATRIC EARLY WARNING SCORE NEL PAZIENTE ONCOEMATOLOGICO CRITICO

V. Bertozzi, F. Afrifa, M. Veltroni, F. Melosi, C. Giugni, C. Greco, A. Tondo, C. Favre

¹Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, SOC Oncologia, Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche; ²Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, AOU Meyer, Firenze, Italy

OGGETTO: Il paziente oncoematologico pediatrico è a rischio di complicanze potenzialmente fatali. Negli ultimi anni è stato sviluppato e diffuso un sistema a punteggio basato su parametri clinici di rapido ottenimento, il Pediatric Early Warning Score (PEWS), al fine di riconoscere precocemente il paziente critico e di attivare tempestivamente il team d'emergenza. Lo studio si è proposto di adattare questo sistema al paziente pediatrico oncoematologico, denominandolo Oncological-PEWS (O-PEWS), e di valutare la sua capacità di rispecchiare il livello di compromissione clinica dei pazienti considerati.

DISEGNO DELLO STUDIO: L'O-PEWS è stato modificato così da includere parametri clinici che rispecchiassero lo stato neurocognitivo, cardiovascolare, respiratorio e urinario dei pazienti oncoematologici. È stato condotto uno studio pilota retrospettivo su 26 pazienti che hanno necessitato del ricovero in Terapia Intensiva Pediatrica (TIP), calcolando gli O-PEWS score all'ingresso e correlando tali punteggi con l'outcome.

RISULTATI: I pazienti che sono entrati in TIP con uno score più basso (O-PEWS medio=7/15) hanno conseguito un outcome migliore. La sopravvivenza è risultata inferiore (31% vs 69%) nei pazienti con punteggio d'ingresso più elevato (O-PEWS medio=9/15), correlando con fattori prognostici negativi come l'impiego della ventilazione meccanica e dell'ultrafiltrazione (Figura 1).

CONCLUSIONI: Questo studio pilota ha dimostrato che l'Oncological-PEWS è in grado di predire la gravità clinica dei pazienti oncoematologici pediatrici. Sarà necessario uno studio prospettico che validi più estesamente l'O-PEWS score e la sua capacità di riconoscere precocemente tutti i pazienti oncoematologici che necessitano di una valutazione d'urgenza e una presa in carico dal team valutazione.

| | 0 | 1 | 2 | 3 | Punteggio |
|---|--|---|---|---|--------------------|
| Livello di coscienza/comportamento | Appropriato per età | irritabile | sepporico ma risvegliabile | letargico/coma o sotto sedazione/morfina | |
| Frequenza cardiaca | Valori normali per età | Valori ai limiti superiori per età | Tachicardia con \geq del 20% rispetto alla frequenza basale per più di 30 minuti | Tachicardia con \geq del 30% | |
| Pressione arteriosa sistolica | Valori normali per età | Valori ai limiti inferiori per età | Ipotensione con \leq del 20% rispetto alla pressione basale o ipotensione con \geq del 20% | Ipotensione con \leq del 30% o ipotensione marcata con \geq del 50% | |
| Funzionalità respiratoria | SaO ₂ \geq 98-100% in AA* | SaO ₂ 94-95% in AA o necessità di occlusali nasali (2-4 cicli/min) o tachipnea con \geq del 30% rispetto alla FR* basale | SaO ₂ 92-95% con Vm* 30-40% o Tachipnea con \geq del 30% rispetto alla FR basale o Alitamento piume nasali accessori | SaO ₂ \leq 90% con Vm* 50% o necessità di NV* o Dispnea/Utilizzo muscoli accessori | |
| Diuresi | Presente e valida \geq 22 mL/kg/h | Contratta \geq 2 mL/kg/h | Necessità di diuretici | Nessuna risposta ai diuretici | |
| | | | | | Totale: /15 |

*Azioni 1 punto al totale se il paziente o l'infermiere assegnato risultano allarmati

* AA: Air ambiente; FR: frequenza respiratoria; Vm: maschera di Venturi; NV: ventilazione non invasiva

Figura 1.

P171

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ. ESPERIENZA DEL CENTRO DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI PISA

E. Dati, M. Menconi, S. Bernasconi, L. Coccoli, E. Alberti, L. Luti, E. De Marco, M. Nardi, G. Casazza, C. Favre

AOU Pisana, UO Oncematologia Pediatrica, Pisa, Italy

INTRODUZIONE: In ambito oncoematologico

pediatrico sta aumentando la consapevolezza del team di cura, del paziente e della sua famiglia nei confronti della prevenzione di possibili danni della futura fertilità.

SCOPO DELLO STUDIO: Fornire un'opportunità reale di preservazione della fertilità nelle adolescenti e giovani donne.

PAZIENTI E METODI: 4 pazienti (età 10-18 aa), affette da patologie oncologiche alla diagnosi (1 OS, 1 ES, 1 MDS, 1 LLA), 2/4 con cicli mestruali regolari prima della diagnosi e 2/4 con sviluppo puberale iniziato ma senza aver presentato il menarca.

RISULTATI: Dopo consulenza ginecologica e acquisizione del consenso informato, nelle 2 giovani adulte (17 e 18 aa) è stata effettuata stimolazione ormonale con gonadotropine e prelievo ovocitario per via vaginale, mentre per le due adolescenti (10 e 12 aa) è stato eseguito prelievo di tessuto ovarico per via laparoscopica. Non si sono riscontrati effetti collaterali. 2 pazienti hanno effettuato l'intervento ginecologico nel periodo di preparazione al TMO, 1 paziente in corso di stadiazione iniziale, senza che questo abbia causato un ritardo nell'inizio della chemioterapia. Soltanto in una paziente la procedura ha comportato un ritardo nell'inizio della chemioterapia, valutato in circa 20 gg.

CONCLUSIONI: La nostra esperienza ci ha dimostrato: un importante miglioramento nella comunicazione con paziente e famiglia sulla fertilità e nella collaborazione con il team ginecologico; una sufficiente tollerabilità dell'intervento ormonale e chirurgico; un ritardo accettabile nei tempi di cura oncologica. Si rende necessario un ampliamento dei casi per migliorarne la gestione e valutare i risultati.

P172

SVILUPPO DI UNA PIATTAFORMA DI TELEMEDICINA PER L'ASSISTENZA DOMICILIARE PEDIATRICA

L. De Zen, A. Bagolin, M. Minetto, T. Frizzi, S. Fabris, R. Dall'Amico, G. Simon, G. Scippa

Assistenza Domiciliare e Cure Palliative Pediatriche, UO Pediatria, AAS Friuli Occidentale, Pordenone, Italy

Negli ultimi tempi è fortemente raccomandata la presa in carico in rete del bambino affetto da patologia grave e della sua famiglia, integrando diverse competenze assistenziali (centro specialistico, pediatria ospedaliera, pediatra di libera scelta, équipes territoriali, terzo settore) privilegiando, quando possibile, il domicilio come luogo di cura. Questo approccio assistenziale richiede un profondo cambiamento organizzativo, verso modelli che consentano di erogare cure appropriate con qualità paragonabile al setting ospedaliero. La facilitazione di nuovi modelli di comunicazione tra operatori/famiglie e l'utilizzo delle moderne tecnologie per monitorare parametri vitali in remoto o registrare terapie rappresentano una possibile risposta.

OBIETTIVI: Sviluppare uno strumento telematico che consenta comunicazioni facili, veloci, protette, con scambio di documenti, immagini tra operatori e famiglie. Inoltre è prevista la possibilità di acquisire in remoto parametri vitali (frequenza cardiaca, respiratoria, saturazione O₂,...) e gestire/registrarne la terapia assunta a casa.

METODI: Grazie ad una raccolta fondi, è stato possibile acquisire le risorse per sviluppare la piattaforma telematica, software e hardware necessari. Sono state coinvolte tutte le realtà assistenziali con incontri di informazione e formazione.

RISULTATI: La prima parte del lavoro è stata dedicata all'analisi dei diversi setting assistenziali, alla definizione dei percorsi di cura personalizzati, all'identificazione delle esigenze dei vari attori coinvolti, famiglie comprese. È stato quindi identificato il gruppo pilota di pazienti con i quali sviluppare il progetto e testarne la validità.

CONCLUSIONI: Il lavoro, pur se nella fase di sviluppo, rappresenta una risposta concreta alle forti indicazioni di implementazione delle reti assistenziali rivolte ai bambini con patologia oncologica.

P173

RUOLO PROTETTIVO DELLA MIFAMURTIDE NEL DANNO OSSEO INDOTTO DA CHEMIOTERAPIA

G. Bellini¹, D. Di Pinto², I. Manzo¹, M. Di Martino², C. Tortora¹, B. Nobili², F. Casale², F. Rossi²

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale; ²Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli, Italy

L'incremento del riassorbimento osseo è una sequela emergente del trattamento chemioterapico dell'osteosarcoma. Diversi sono i farmaci ritenuti responsabili, primo fra tutti il Methotrexate. Recentemente un farmaco immunomodulatore che agisce attivando i macrofagi è stato autorizzato in Europa in pazienti con osteosarcoma non metastatico in associazione alla chemioterapia convenzionale, la mifamurtide. Scopo di questo lavoro è stato analizzare il ruolo della mifamurtide sulla componente macrofagica del tessuto osseo, gli osteoclasti, responsabili del riassorbimento. Abbiamo differenziato gli osteoclasti dal sangue periferico di soggetti sani e di pazienti con osteosarcoma alla diagnosi e dopo chemioterapia per valutare l'espressione dei marcatori pro-osteoporotici recettore vanilloide di tipo 1 (TRPV1), fosfochinasi-C-2 (PKC 2) e fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP), e di quello anti-osteoporotico recettore cannabinoide di tipo 2 (CB2). Negli osteoclasti derivati da soggetti sani i livelli dei marcatori pro-osteoporotici diminuiscono in maniera dose-dipendente dopo trattamento con mifamurtide, mentre quelli del CB2 aumentano. TRPV1, PKC 2 e TRAP sono maggiormente espressi negli osteoclasti da soggetti con osteosarcoma in chemioterapia rispetto a quelli da pazienti prelevati alla diagnosi, mentre CB2 è meno espresso. Gli osteoclasti da pazienti con osteosarcoma in chemioterapia in combinazione con mifamurtide, rispetto quelli da pazienti in chemioterapia senza mifamurtide, presentano una minore espressione dei marcatori pro-osteoporotici ed maggiore espressione del CB2. Infine, il trattamento con mifamurtide induce, in maniera dose-dipendente, una diminuzione sia del numero che dell'attività degli osteoclasti. Tali risultati suggeriscono un possibile utilizzo della mifamurtide per ridurre il riassorbimento osseo indotto da chemioterapia.



MEDICI - Dati per letti

D001

FENOTIPO EMATOLOGICO DEI PORTATORI DI EMOGLOBINA SAN JOSÈ ($\beta 7(A4)Glu > Gly$)

G. Amendola¹, R. Di Concilio¹, I. Tortora¹, P. Pecoraro¹, G. Pinto¹, M.R. Storino², S. Puzone², M. Giuliano², R. Sessa², P. Izzo², M. Grosso²

¹UOC Pediatria-TIN, Ospedale "Umberto I", Nocera Inferiore (SA); ²Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli e GEINGE-Biotecnologie Avanzate, Napoli, Italy

L' Hb San Josè ($\beta 7(A4)Glu > Gly$) è una rara variante emoglobinica; i dati ematologici riportati in letteratura per i portatori di questa variante sono nella norma. In una famiglia di origine campana abbiamo individuato 4 eterozigoti per la mutazione responsabile della sintesi di questa variante anomala. I soggetti non mostravano manifestazioni cliniche o segni di emolisi con un bilancio del ferro e valori di HbA2 e HbF nella norma. I livelli della variante erano intorno al 36-37%. I soggetti, di età adulta, mostravano microcitosi eritrocitaria costante (MCV 75,4-77 fL); l' analisi citometrica delle sottopopolazioni eritrocitarie mostrava valori aumentati di microciti normocromici (4-4,7%, V.N.<1%). Lo studio molecolare dei geni β ha confermato la presenza in eterozigosi della mutazione responsabile della sintesi di questa variante ed escluso la presenza di altri difetti

genici. L' analisi mediante MLPA del cluster dei geni α ha escluso la presenza di delezioni α -talassemiche. L' analisi di sequenza dei geni α ha permesso di identificare in 2 dei 4 portatori di Hb San Josè una nuova sostituzione nucleotidica nel primo introne del gene $\alpha 1$, che all' analisi bioinformatica è risultata essere in grado di attivare un sito criptico di splicing. Tuttavia, poiché tale alterazione è stata osservata solo in 2 dei 4 portatori di Hb San Josè e poiché il gene $\alpha 1$ è normalmente espresso a livelli molto più bassi rispetto al gene $\alpha 2$, in questa famiglia la microcitosi risulta essere strettamente associata alla presenza della variante Hb San Josè

D002

ANEMIA, SPLENOMEGALIA, LINFOADENOPATIA: PATOLOGIA LINFOPROLIFERATIVA? NO, GRAZIE. L'IMPORTANZA DELL'ANAMNESI E DELLA LETTURA DELL'EMOCROMO

M. Pandolfi¹, S. Tosi¹, F. Guerriero¹, V. Goj¹, P. Corti², N. Maserà², L. Bernardo¹

¹SC Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano; ²Ematologia Pediatrica, Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Monza (MB), Italy

Riportiamo il caso di un bambino 4 anni, nato a ter-

mine da parto eutocico, gravidanza patologica (diabete gestazionale), decorso neonatale complicato da ricovero per distress respiratorio su base infettiva (Hb 12,4 gr/dl). In seguito buona salute. Inviato al nostro PS per febbre da 20 giorni con riscontro di splenomegalia e da due giorni linfadenopatia laterocervicale e pallore cutaneo. E.O. cute pallida, adenite laterocervicale di 3x3 cm, splenomegalia 3 cm dall'arco (diametro all'ecografia 8,9 cm). Agli esami ematochimici: grave anemia microcitica con spiccata anisocitosi (Hb 6 gr/dl, MCV 51 fl, RDW 31,7%, reticolociti 2,3%, transferrina 147 mg/dl, ferritina 243 ng/ml, LDH 341 U/l, allo striscio ematico evidenza di microcitosi con anisopoichilocitosi ed emazie a bersaglio), restanti serie nei limiti (GB 12.000 mmc N55%, L36%, M 9%, PCR 60 mg/l). Eseguita un'accurata anamnesi familiare si evince che il padre è eterozigote per β -talassemia, la madre ha origini thailandesi (emoglobina nei limiti, MCV ai limiti inferiori). La clinica, alla luce della familiarità e del quadro ematologico, ha indirizzato verso la ricerca di emoglobine patologiche: l'HPLC ha evidenziato HbF 23% e HbA2 non determinabile per presenza di variante emoglobinica (sospetta HbE); l'elettroforesi dell'emoglobina eseguita sulla madre ha confermato una eterozigosi per Hb E. è stata pertanto posta diagnosi di talassemia intermedia β -E (in corso molecolare). La linfadenopatia è reattiva a flogosi delle vie aeree, risoltesi.

CONCLUSIONI: Il caso è istruttivo: permette di evidenziare come attenta anamnesi, una adeguata lettura dell'emocromo con morfologia delle emazie permetta un corretto orientamento diagnostico ematologico, risparmiando esami e accertamenti più lunghi e indaginosi.

D003

UN CASO PRESSANTE DI LEISHMANIOSI CON SEVERA TOSSICITÀ IATROGENA

L. Romaniello¹, R. De Santis², A. Maggio², R. Lapolla¹, E. Sacco¹, M. Maruzzi², L. Miglionico², A. Spirito², M. Foglia², A. Ciliberti², M. Pettoello-Mantovani¹, S. Ladogana²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi, Foggia; ²UOC Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

P.A., 7 anni 9 mesi, da 5 giorni astenia, febbre e addominalgie. Condotta in PS, si riscontra splenomegalia, trasferita in Chirurgia Pediatrica nel sospetto di rottura splenica. Esegue emocromo: GB 1570/mcl, Hb 6gr/dl, PLT 50.000/mcl; viene trasferita c/o la nostra Unità Operativa. La paziente presenta: febbre importante, astenia. L'emocromo conferma la pancitopenia, l'ETG addome la splenomegalia (dl 25 cm). Esegue aspirato midollare che evidenzia numerosi parassiti negli istiociti: leishmaniosi viscerale. Sierologia positiva: 1.2560 (IFI). Inizia trattamento con Ambisome (3mg/kg per 5 gg e dose di richiamo al gg +10) con miglioramento generale e riduzione della splenomegalia. Al gg+7 dalla terapia comparsa di stato di incoscienza, areflessia, sguardo lateralizzato, pupille nor-

moreagenti. All'EEG: "crisi subentranti con clonie oculari a dx>sinistra, talora suppression burst". Esegue RMN encefalo: "aree di alterato segnale che coinvolgono le regioni cerebrali parieto-occipitali e del ponte: quadro suggestivo di Posterior Reversible Syndrome (PRES)." Trasferita in Rianimazione ha iniziato IgHD e desametasone con miglioramento clinico e dell'imaging fino a risoluzione dei segni clinici e strumentali. La PRES è stata attribuita a tossicità farmacologica da Ambisome, un antimicotico a veicolo liposomico, comunemente usato nelle infezioni fungine, oltre che nella Leishmaniosi viscerale con efficace risposta e capacità di impedire recidive parassitarie. Pazienti trattati con Ambisome possono sviluppare disfunzioni renali, ipokaliemia, febbre. Occasionalmente i pazienti possono presentare una leucoencefalopatia, a volte progressiva e fatale. La neurotossicità è collegata al suo legame con la mielina e ad un aumento della permeabilità della membrana con dispersione delle componenti intracellulari. Sono stati suggeriti effetti dose correlati al farmaco e meccanismi di idiosincrasia.

D004

CITOPENIE PERIFERICHE IN ETÀ PEDIATRICA: TRA SINDROME DI EVANS E ALPS.

DESCRIZIONE BREVE DI CINQUE CASI CLINICI

E. Sacco¹, L. Miglionico², R. Lapolla¹, L. Romaniello¹, A. Maggio², M. Maruzzi², R. De Santis², A. Spirito², M. Foglia², A. Ciliberti², M. Pettoello-Mantovani¹, S. Ladogana²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi, Foggia; ²UOC Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

La Sindrome di Evans (ES) è un disordine ematologico caratterizzato dalla presenza contemporanea o in tempi successivi (sincrona o metacrona) di citopenia coinvolgente almeno due linee cellulari. Riportiamo una casistica di bambini con diagnosi ES seguiti presso l'UO di Oncoematologia Pediatrica di San Giovanni Rotondo. Abbiamo posto diagnosi di ES a 5 bambini, tre esorditi con piastrinopenia (iniziale diagnosi di PTI): uno con successivo episodio di neutropenia autoimmune, l'altro di anemia emolitica autoimmune, il terzo con neutropenia seguita da anemia emolitica autoimmune. Il quarto pz ha esordito con anemia emolitica autoimmune e piastrinopenia. Il quinto pz, celiaco, ha esordito con pancitopenia autoimmune. In due/cinque pazienti con segni clinici di ALPS i Linfociti T doppi negativi sono risultati aumentati permettendoci di confermare la diagnosi. Tutti i bambini hanno eseguito il trattamento di prima linea con corticosteroidi e/o Ig ev, con parziale beneficio. è stata intrapresa per quattro pazienti terapia con Micofenolato Mofetile con buona e stabile risposta in 3 pazienti. Recentemente è stata sottolineata l'associazione tra S. di Evans e ALPS (Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune) in età pediatrica. La citopenia è la più comune e spesso la prima manifestazione della patologia che si associa a linfadenomega-

lia, splenomegalia e ad un aumento di una specifica popolazione di Linfociti T (doppi negativi, TCR α / β +CD4-CD8-). In due/cinque pazienti lo studio dei Linfociti T (risultati oltre il valore soglia) ha posto diagnosi di ALPS. In presenza di Sindrome di Evans è necessario indagare i bambini per ALPS. Il trattamento con Micofenolato praticato conferma l'efficacia del farmaco in tale patologia.

D005

EFFICACIA E SICUREZZA DELL'APREPITANT NELLA PREVENZIONE DI NAUSEA E VOMITO INDOTTI DA CHEMIOTERAPIA IN PAZIENTI PEDIATRICI

G. Giagnuolo, S. Buffardi, L. Marchese, R. Parasole, F. Petruzzello, A. De Matteo, R. Cuccurullo, V. Poggi

Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Ospedale Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy

La nausea ed il vomito indotti da chemioterapia (NVIC) compromettono significativamente la qualità di vita dei pazienti oncologici. Nonostante l'utilizzo di regimi antiemetici basati sull'associazione di corticosteroidi e ondansetron, il 20-30% dei pazienti manifesta nausea e vomito incoercibile che nel 40% dei casi persistono anche dopo la sospensione della chemioterapia. Aprepitant, un antagonista del recettore della neurochinina-1, in associazione a corticosteroidi e ondansetron, previene la NVIC negli adulti, mentre i dati in pediatria sono limitati. In questo studio abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza di aprepitant in bambini >10 anni con linfoma di Hodgkin sottoposti a chemioterapia. I pazienti ricevevano come profilassi antiemetica aprepitant per os (125 mg al giorno 1 e 80 mg nei giorni 2-3) in associazione ad ondansetron e desametasone. L'efficacia era valutata attraverso un questionario compilato dal paziente, previo consenso informato. Abbiamo valutato 10 pazienti di età compresa tra 11 e 16 anni: 9 pazienti in prima linea di trattamento e uno in quarta linea. Il numero medio di cicli somministrati analizzato era 3,8 (range 1-6). Cinque pazienti non hanno presentato NVIC e altri 5 hanno riferito nausea di intensità da 2 a 6 (scala da 1 a 10) e due vomito (2-4 episodi) (grado I-II secondo criteri CTCAE, v 4.02). Tutti i pazienti hanno manifestato neutropenia di grado III-IV ed un lieve rialzo delle transaminasi, comunemente correlati alla chemioterapia. Il tasso di risposte complete del 50%, il buon profilo di tossicità ed il miglioramento della qualità di vita ci inducono a continuare l'aprepitant.

D006

UNO STRANO CASO DI ANEMIA IN CORSO DI TRATTAMENTO PER LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

S. Luponio¹, G. Aloj², E. Ruberto³, G. Maisto², F. Petruzzello², R. Parasole², N. Marra², R. Cuccurullo², G. Loffredo², G. Menna², V. Poggi²

¹Scuola di Specializzazione in Ematologia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli; ²Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; ³Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italy

Ragazzo di 14 anni che all'età di 12 riceveva diagnosi di LLA-B CALL+; citogenetica e biologia molecolare negative; assenza di infiltrazione testicolare e SNC. Anamnesi familiare positiva per rettocolite ulcerosa. Il paziente veniva trattato secondo AIEOP-BFM LLA2009, rischio intermedio. L'induzione veniva complicata da dolori addominali, diarrea e rettorragia ed elevato fabbisogno trasfusionale. Venivano documentate emorroidi e ragadi anali. La reinduzione e i primi mesi del mantenimento venivano nuovamente complicati da rettorragia, dolori addominali ed alvo irregolare. A 4 mesi dal termine del mantenimento, comparsa di anemia macrocitica (MCV 101) e piastrinopenia; l'aspirato midollare escludeva la recidiva. Successivamente l'anemia diventava trasfusione dipendente con incremento di LDH e ferritina, assenti segni di emolisi. Veniva esclusa la presenza di infezioni gastrointestinali e diverticolo di Meckel; colonscopia negativa per malattie infiammatorie croniche. Venivano ripetuti aspirato midollare e biopsia ossea che mostravano iperplasia eritroide con diseritropoiesi, colorazione di Perls negativa, megaloblastosi. La vitamina B12 e folati risultavano nettamente inferiori alla norma, ponendo diagnosi di anemia megaloblastica da carenza vitaminica. Veniva sospeso il mantenimento e iniziata terapia sostitutiva per via intramuscolare con rapida risoluzione dell'anemia. Il paziente rifiutava di effettuare EGDS e ricerca di autoanticorpi contro fattore intrinseco e gastrina.

CONCLUSIONI: L'anemia da carenza vitaminica in terapia può essere facilmente misdiagnosticata per la presenza di fattori coesistenti: malattia leucemica, chemioterapia, emorragie gastrointestinali, plessi emorroidali o ragadi. Fondamentale è l'esclusione della ripresa di malattia ma non bisogna trascurare cause che, sebbene prognosticamente favorevoli, possono avere importanti e invalidanti conseguenze come la sospensione del mantenimento.

D007

LESIONI NEURODEGENERATIVE NELLA ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS

A. Pascarella, A. De Matteo, E. Ruberto, F. Menna, G. Menna, C. De Fusco

Università degli Studi di Napoli Federico II, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

GA, venti mesi, presenta diarrea protidodisperdente, epatosplenomegalia e anemia. L'esame istologico dei segmenti biopsici duodenali D1-D2 e dell'ileo risulta diagnostico per Istiocitosi a cellule di Langerhans (LCH). La paziente non presenta interessamento osseo (né lesioni craniofacciali e/o alla base cranica) e polmo-

nare. La RMN encefalo evidenzia ridotto volume dell'adenipofisi, ispessimento del peduncolo ipofisario e assenza del segnale della neuroipofisi (Figura 1). Arruolata nel protocollo LCH-IV per le forme sistemiche a basso rischio, mostra miglioramento del quadro intestinale. A diciotto mesi dall'esordio, la RMN encefalo evidenzia iperintensità in T2 e FLAIR, bilaterale e simmetrica, dei nuclei dentati e della sostanza bianca cerebellare. Dopo otto mesi sviluppa diabete insipido in assenza di ulteriori segni neurologici. I potenziali somatosensoriali (SEPs) risultano nella norma. Esclusa l'ipotesi di malattia attiva, mediante ri-stadiazione, le lesioni sono interpretate come neurodegenerative. La sindrome neurodegenerativa è una complicanza severa dell'Istiocitosi a cellule di Langerhans (ND-LCH), caratterizzata da alterazioni simmetriche dell'intensità del segnale nella sostanza grigia cerebellare che si estendono alla sostanza bianca, ai nuclei della base e al tronco-encefalo. La patogenesi è verosimilmente infiammatoria. Lo spettro clinico è variabile da forme asintomatiche o paucisintomatiche a forme gravi. Allo stato attuale non esistono strategie di prevenzione per la ND-LCH né terapie chiaramente efficaci. Uno studio recente dimostra che: nei pazienti a più alto rischio di sviluppare la ND-LCH (con lesioni cranio facciali e/o diabete insipido) la RMN encefalo mirata e l'utilizzo di SEPs, associato a valutazione clinica neuropsichiatrica, sembra essere il metodo più vantaggioso nel monitoraggio della progressione del coinvolgimento neurologico.

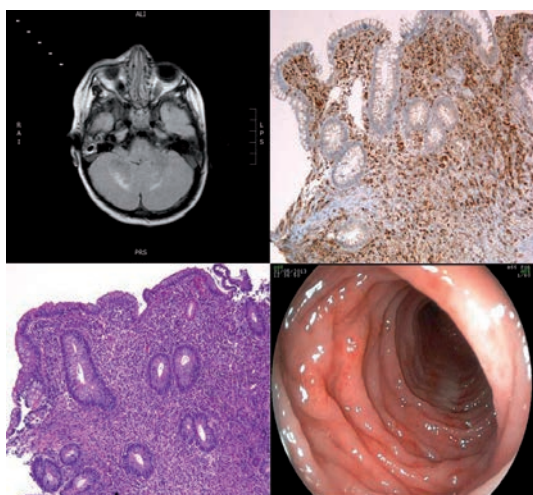


Figura 1.

D008

CROLLO VERTEBRALE: DIAGNOSI DIFFERENZIALE

A. Pascarella, A. De Matteo, F. Menna, G. Menna, C. De Fusco

Università degli Studi di Napoli Federico II, AORN Santobono Pausilipon, Napoli, Italy

RB, quattro anni, lamenta dolore in regione lombare. La radiografia del rachide non evidenzia lesioni ossee. A trenta giorni, per il persistere della sintomatologia,

esegue RMN rachide che mostra crollo del soma di D5 (vertebra plana) con evidenza di tessuto esogeno a manicotto che comprime e disloca il midollo spinale senza alterazione del segnale (Figura 1). Nel sospetto di spondilite tubercolare pratica intradermoreazione di Mantoux risultata negativa (positiva nella madre), radiografia torace negativa, esami microbiologici su aspirati gastrici e BAL e test IGRA negativi. Inizia terapia farmacologica antitubercolare. A venti giorni dall'inizio della terapia la RMN rachide mostra riassorbimento della quota tissutale. A sei mesi per ptosi palpebrale sinistra, pratica RMN cranio e rachide che mostra: nuovo cedimento somatico di D10, alterazione della piccola e della grande ala dello sfenoide sinistro con presenza di tessuto iso-iperintenso in T2w, erosioni del tetto dell'orbita e a livello del tavolo cranico. La biopsia dell'osso pterionale risulta diagnostica per Istiocitosi a cellule di Langerhans (LCH). Viene arruolata nel protocollo LCH-IV. Tra le cause patologiche di crollo vertebrale, in età pediatrica, riconosciamo: displasia fibrosa, cisti aneurismatica, osteomielite piogena e tubercolare, osteomielite multifocale ricorrente, osteogenesi imperfetta, neoplasie ossee primitive, lesioni metastatiche e LCH. La presenza di tessuto esogeno perivertebrale non sempre è dirimente per una diagnosi differenziale, pertanto, quando le altre cause sono poco probabili, risulta utile eseguire già all'esordio RMN encefalo per la ricerca di lesioni in siti specifici (cranio facciali, fossa cranica anteriore e/o media) più suggestive di LCH.

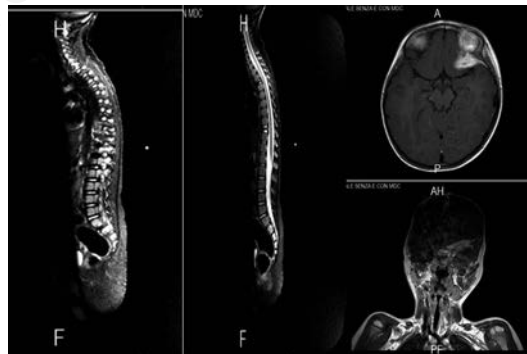


Figura 1.

D009

MALATTIA CRONICA ATTIVA DA VIRUS DI EPSTEIN-BARR ASSOCIATA A LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B EBV-CORRELATO, IN PAZIENTE CON SINDROME DI DOWN, TRATTATO CON SUCCESSO CON TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

M.P. Boaro¹, A. Petrone², M.C. Putti¹, E. Carraro¹, L. Mussolin³, F. Lovisa³, E.S.G. d'Amore⁴, L. Antonazzo¹, A. Contin¹, A. Marzollo¹, M. Tumino¹, E. Calore¹, C. Mainardi¹, G. Basso¹, C. Messina¹, M. Pillon¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento

della Salute della Donna e del Bambino, AOU di Padova, Padova; ²UO Pediatria, Ospedale di Rovereto, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Provincia Autonoma di Trento, Rovereto (TN); ³Istituto di Ricerca Pediatrico, Fondazione Città della Speranza, Padova; ⁴Dipartimento di Patologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italy

INTRODUZIONE: La malattia cronica attiva da EBV (CAEBV) è una grave patologia linfoproliferativa EBV-correlata, spesso associata ad immunodeficit, spesso complicata da linfoistocitosi emofagocitica (HLH) e da sviluppo di linfomi. Trattamento efficace è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) EBV-correlato è descritto in pazienti anziani.

CASO CLINICO: Ragazza di 14aa con sindrome di Down (SD), valutata per iperpiressia, linfadenomegalia laterocervicale, splenomegalia, pancitopenia. Riscontro di infezione da EBV (EBV-DNA 700.000 copie/ml su sangue periferico); assenza di blasti nel midollo. Dopo due mesi di remissione clinica spontanea, ricomparsa dei sintomi. Un secondo aspirato midollare evidenzia emofagocitosi; alla biopsia linfonodale espansione non clonale di cellule B e alcune cell.T clonali. Iniziato desametasone con transitorio miglioramento clinico. Eseguite alcune indagini specifiche: linfopenia e ridotta T-proliferazione con PHA; genetica di FHL, PRF1, del22q.11, negative; Ig e attività NK-LAK, normali. Non utilizzato inizialmente Rituximab per l'esiguo numero di linfociti B. Fallito il tentativo di sviluppare linee cellulari anti-EBV. Ad un anno dall'esordio, per progressivo aumento linfonodale, eseguita nuova biopsia, con diagnosi di DLBCL, stadio III. Iniziato protocollo AIEOP-LNH97. Aggiunto Rituximab (totale 4 dosi) dopo i primi tre cicli, per la persistenza di EBV-DNA. Dopo 6 blocchi CT eseguito allo-TCSE (condizionamento: treosulfano, fludarabina e ATG). Attualmente (+24 mesi da TCSE) la ragazza è libera da malattia, EBV-DNA negativa, in buone condizioni generali.

DISCUSSIONE: Abbiamo descritto il primo caso in letteratura di CAEBV in paziente pediatrica con SD, complicato da HLH e DLBCL-EBV-correlato, trattata con successo con allo-TCSE.

D010

UN RARO CASO DI RECIDIVA EXTRAMIDOLLARE MAMMARIA DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A CELLULE B MATURE

R. Koronica¹, E. Carraro², P. Muggeo¹, L. Mussolin³, F. Lovisa³, M. Pillon², F. De Leonardis¹, P. Monno⁴, N. Santoro¹

¹Oncologia ed Ematologia Oncologica Pediatrica, AOUC Policlinico di Bari, Bari; ²Clinica di Oncoematologia Pediatrica, AO Università di Padova, Padova; ³Istituto di Ricerca Pediatrica, Fondazione Città della Speranza, Padova; ⁴SARIS-AOUC Policlinico di Bari, Bari, Italy

La LLA-B pediatrica trattata nel protocollo AIEOP/LNH-97 mostra prognosi favorevole (OS 79%, EFS 75% a 5 anni). La recidiva è evento prognosticamente sfavorevole, che richiede trattamento aggressivo e trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) allogenico. La sede di ricaduta più frequente è quella midollare con coinvolgimento o meno delle localizzazioni iniziali. Descriviamo un raro caso di ricaduta extramidollare, mammaria, di LLA-B. Nel protocollo AIEOP LNH-97 sono stati arruolati 102 pazienti con LLA-B. 19/102 hanno presentato recidiva, 13 midollare e 6 extramidollare: 2 renali, 1 addominale, 1 addominale+toracica, 1 cerebrale, 1 tessuti molli, che riportiamo. GB, 16 anni, f, LLA-B, t(8;14) negativa, non localizzazioni extramidollari all'esordio, arruolata nel protocollo AIEOP/LNH-97 (R4). Ad 11 mesi dallo stop-therapy ha presentato notevole tumefazione della ghiandola mammaria sinistra. La TC total-body ha rilevato nel tessuto mammario sinistro tre formazioni solide (diametro 8x7 cm), con presenza di adenopatie addominali (max 3 cm). L'esame istologico da agobiopsia percutanea ecoguidata della lesione mammaria ha confermato ripresa di malattia. La valutazione midollare, negativa per infiltrazione blastica morfologica, è risultata positiva in malattia minima residua (riarrangiamento delle Ig). Pertanto dopo chemioterapia (Prefase+Rituximab+Blocco CC del protocollo AIEOP LNH-97+due cicli R-ICE) la paziente è stata avviata a TCSE aploidentico. Purtroppo la paziente ha presentato seconda recidiva di malattia e successivo exitus per progressione di malattia. In letteratura sono riportate sporadiche segnalazioni di recidive mammarie di malattia in giovani donne con LLA B-lineage. Questo rappresenta a nostro avviso il primo caso di ricaduta a sede mammaria di LLA-B matura.

D011

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE PER UNA GRAVE PANCREATITE ACUTA CON PSEUDOCISTI PANCREATICA IN CORSO DI TERAPIA PER LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA AD ALTO RISCHIO

M. Foglia¹, A. Spirito¹, M. Maruzzi¹, L. Miglionico¹, R. De Santis¹, A. Ciliberti¹, A. Maggio¹, R. Lapolla², L. Romaniello², E. Sacco², T. Parracino³, M. Gentile⁴, M. Pettoello-Mantovani², S. Ladogana¹

¹UOC Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG); ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia, Foggia; ³UO Diagnostica per Immagini, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG); ⁴UO Gastroenterologia, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG), Italy

D.S., ragazza di anni 12, affetta da LLA proB (citogenetica negativa). Registrata nel Protocollo LLA2009, ha regolarmente eseguito la terapia, ottenendo la remissione completa ma risultando ad alto rischio (MRM/CFM/giorno+15). Al giorno +2 del Blocco HR-2' comparsa di dolori addominali, nausea, vomito, gli esami laboratoristici

evidenziavano un quadro di pancreatite con incremento di amilasi e lipasi >20/volte/valori normali. Eseguì esami strumentali (Rx-ETG-TAC-Colangio-RMN) che confermano il quadro clinico evidenziando importante raccolta fluida peripancreatica/pluriloculata avvolgente la regione del corpo/coda con diametri 111x141 mm, con una parete spessa fino a 7,7 mm (pseudocisti pancreatica) e grave scompaginamento pancreatico, Wirsung non interrotto) (Figura 1). È stata eseguita terapia di supporto ed antibiotico-terapia. Dopo iniziale miglioramento e ripresa di un'alimentazione e di una terapia di mantenimento con 6MP/MTX si è avuta una recrudescenza dei sintomi con incremento della pseudocisti pancreatica che comprime le strutture viciniori (TAC). Valutata dal chirurgo e dall'endoscopista si è deciso di intervenire mediante ERCP, opzione meno invasiva, effettuando una cisto-gastrostomia perendoscopica con protesi plastica a doppio pigtail, con aspirazione di 800 cc di liquido nerastro (cultura+ per enterobacter cloacae). Lo stent gastro-cistico è stato rimosso dopo 20 giorni. Alla TAC di controllo residuava una raccolta pseudocistica di 1.5x1.3 cm con normalizzazione delle amilasi e lipasi. La paziente ha poi ripreso la chemioterapia prevista dal Protocollo, fino all'esecuzione di TMO, senza particolari problemi. Nel caso specifico la stretta collaborazione multidisciplinare ha permesso la scelta condivisa della procedura chirurgica/endoscopica, meno invasiva ma molto efficace, permettendoci anche una più rapida tempistica di ripresa del trattamento.

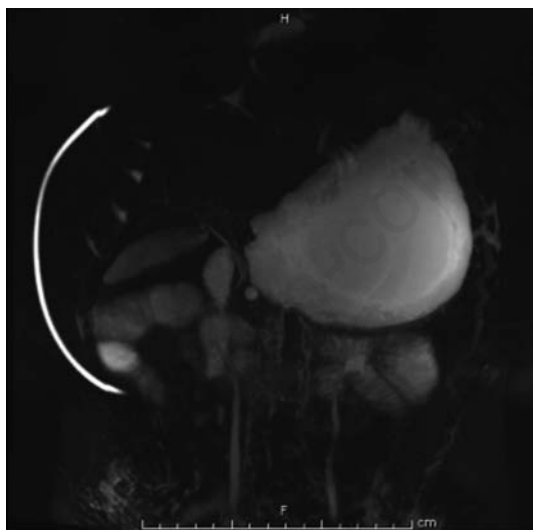


Figura 1.

D012

L'HODGKIN CHE NON TI ASPETTI

E. Chiocca, T. Casini, S. Cardellicchio, M. Veltroni, E. Sieni, F. Tucci

Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, SOC "Oncologia, Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche", AOU A. Meyer, Firenze, Italy

M. (16 anni) presenta da 2 mesi tosse persistente, astenia, febbre serotina e progressivo dimagrimento. Per comparsa di emottisi viene eseguita RX torace che evidenzia estesa opacità sx per cui viene eseguita TC che conferma "esteso addensamento (11 cm) del LSS e LIS con area di cavitazione (4 cm) comunicante con le strutture bronchiali, lesione nodulare con cavitazione centrale del segmento basale mediale del LID. Ispessimenti interstiziali apice del LSS e base del LIS con caratteristiche sospette per linfangite. Linfadenopatia mediastinica, sovraclaveare e laterocervicale bilaterale con aspetto patologico." Il ragazzo viene trasferito presso il nostro ospedale e nel sospetto di TBC polmonare (in anamnesi zia materna con pregressa TBC) viene ricoverato in isolamento. Gli accertamenti infettivologici eseguiti, in particolare Mantoux, quantiferon, esame batterioscopico, culturale e PCR su escreti, risultano negativi. Si esegue broncoscopia con broncolavaggio e biopsia linfonodale sovraclaveare. L'esame batterioscopico su BAL è negativo, mentre l'esame istologico eseguito sul linfonodo pone diagnosi di Linfoma di Hodgkin, variante sclerosi nodulare. A completamento diagnostico viene eseguita una BOM, negativa e la PET che conferma come sedi di malattia le focalità polmonari e linfonodali segnalate alla TC. Pertanto M. viene classificato come stadio IIB e avviato al trattamento secondo protocollo AIEOP-LH-2004. Sebbene negli ultimi anni si sia assistito ad un incremento dei casi di TBC nella popolazione, anche di fronte a quadri clinici/radiologici fortemente suggestivi è necessario tenere presente forme atipiche di LH con interessamento polmonare. In tali condizioni l'esame istologico rimane dirimente per la conferma diagnostica.

D013

UN LINFOMA DIFFICILE DA TRATTARE...

G. Coriolani¹, F. Carra¹, C. Cerrone¹, D. Galimberti², D.F. Guglielmucci², M. Caini², S. Grosso^{1,2}

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria; ²UOC Pediatria, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, AOU Senese, Policlinico 'Santa Maria alle Scotte', Siena, Italy

OBIETTIVO: Descrizione di un caso di "Linfoma a grandi cellule B diffuso primitivo del mediastino (PMBCL)" chemio-refrattario in un adolescente maschio di 15 anni. Case report: E. giunge alla nostra osservazione in seguito a riscontro ecografico di "presenza in sede perigiugulare di tessuto marcatamente disomogeneo, nettamente iperecogeno, che si affonda nel mediastino anteriore, di 22x65 mm". Dall'insieme degli accertamenti effettuati è stata posta diagnosi di "PMBCL, non potendo tuttavia escludere un gray zone lymphoma. Gli elementi linfoidi esprimono intensamente il CD20, PAX5, Bcl6, localmente il CD 30, CD 15, MUM 1, CD23, Bcl2, negativi CD 10, LMP, EBER, con modesti infiltrati linfoidi reattivi T (quota proliferante MIB1: 80-90%)". Gli accertamenti di stadiazione hanno escluso l'interessamento di altre sedi di malattia. Decorso e terapie somministrate: Erik è stato comples-

sivamente sottoposto per chemiorefrattarietà alle seguenti terapie: 6 cicli DA-EPOCH-R “Inter-B-NHL Ritux 2010”; 2 cicli R-ICE con raccolta di cellule staminali; 2 cicli R-DHAP; blocchi AA e BB prot. ad interim AIEOP LNH 97B; 2 cicli BLR (Bendamustina, Lenalidomide, Rituximab); 5 cicli GVD-B (Gemcitabina, Vinorelbina, Doxorubicina liposomiale pegilata g +1; Brentuximab g +8). Una seconda biopsia pur confermando la diagnosi di PMBCL (CD20+, PAX5+, Bob1+, Oct2+, BCL6+, CD30+, CD15-/-, CD10-, CD23+/-, MUM1+) documentava una maggiore espressione del CD30 che ha indirizzato l’ultima linea di terapia. All’ultima PET-TC riduzione dimensionale della massa mediastinica >50% e del corrispondente gradiente di fissazione (SUV max 11.0 ex 16.3). Erik ha recentemente intrapreso RT mediastinica.

CONCLUSIONI: Il caso descritto conferma l’indicazione all’uso del Brentuximab nei pazienti con Linfomi chemio-refrattari.

D014

LA TOSSICITÀ DA PEG-ASP: UNA COMPLICANZA INEVITABILE?

C. Gorio, C. D’Ippolito, E. Cavalleri, P. Tanghetti, C. Mingotti, E. Bertoni, V. Bennato, L.D. Notarangelo, R.F. Schumacher, F. Porta

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

La tossicità da ASP include reazioni allergiche, pancreatiti, trombosi, disfunzioni epatiche e encefalopatie. Nei protocolli attuali viene utilizzata la formulazione derivante da E.coli pegilata, per minore immunogenicità e maggiore emivita rispetto alla forma nativa. Riportiamo la nostra casistica della tossicità asparaginas-correlata da gennaio 2014 a marzo 2016. Sono state documentate reazioni avverse in 8 dei 25 nuovi casi trattati con LLA2009 (32%) e in 2 delle 5 recidive di LLA, entrambe trattate con IntReaLL2010 (66%). Le reazioni sono state classificate secondo CTCAE; abbiamo escluso casi di iperglicemia isolata (dubbia interferenza con steroide) e lieve ipertransaminasemia isolata. Di seguito riportiamo i nostri eventi: 4 casi (13,3%) di tossicità epatica di grado III-IV; 2 (6,6%) di tossicità epatica grado II e encefalopatia iperammoniemica grado III; 2 (6,6%) trombosi cerebrale; 1 (3,3%) pancreatite grado III; 1 (3,3%) reazione allergica grado II. I dati relativi alla tossicità pancreatica e alle reazioni allergiche sono in linea con la letteratura (2-18% per pancreatiti e 3-24% per reazioni allergiche). La tossicità epatica severa e le trombosi cerebrali sono più frequenti nella nostra casistica: 13,3% contro 8% della letteratura per tossicità epatica e 6,6% *versus* il 1-3,5% per trombosi cerebrale. Queste reazioni si sono presentate quasi sempre in fase di induzione, con conseguenti importanti problematiche cliniche. La PEG-ASP riduce gli accessi in Ospedale dei pazienti e si è inoltre dimostrata poco immunogena. La sua lunga emivita tuttavia la rende poco maneggevole, a fronte di complicazioni gravi quali trombosi cerebrali ed epatopatia.

D015

UN DIFFICILE INIZIO: SCOMPENSO METABOLICO ALL’ESORDIO DI LEUCEMIA

L. Antonazzo, A. Marzollo, E. Varotto, F. Furlan, G. Basso, A. Burlina, L. Salvati, M.C. Putti

Oncoematologia Pediatrica, Padova, Italy

La leucemia può portare scompenso di patologie preesistenti non diagnosticate. Un bambino di 10 anni con anamnesi familiare e personale silente. Compagno in circa due settimane cefalea, vomito, importante astenia, febbricola e scariche liquide. Appare astenico, ha epatosplenomegalia, linfadenopatia, subittero, iperleucocitosi (GB 306.000/mmc) marcata epatocitolisi (AST 3200 U/L, ALT 2900 U/L). Diagnosticata LLA T ed iniziata prefase steroidea. La rachicentesi evidenzia meningosi leucemica. Dopo 24 ore compaiono disorientamento, agitazione, disfunzione epatica, acidosi metabolica, iperbilirubinemia, diselettrolitemia, iperglicemia, discoagulopatia (INR 2,09), iperammoniemia (170 umol/l in quarta giornata). EEG attività elettrica marcatamente rallentata ma RMN cerebrale normale. Per encefalopatia epatica effettua decontaminazione intestinale e supporto. Il quadro peggiora con crisi di agitazione alternate a sopore: trasferito in TI Pediatrica. Valutazioni metaboliche: glutammina aumentata su plasma (968 umol/l) e liquor (1300 umol/l), citrullina plasmatica bassa (18 umol/l vn 16-50), orotato urinario aumentato (8,5 umol/ml v.n. 0,6-6,1). L’RMN 4 giorni: edema citotossico della corteccia precentrale. Posta diagnosi clinica difetto di Ornitinatranscarbammilasi (OTC), trattato con “scavenger” sodio benzoato, arginina, citrullina, ridotto apporto proteico. Finalmente presenta miglioramento clinico dello stato di coscienza e funzione epatica: trasferito presso il reparto dopo 4 giorni. la terapia inizialmente modulata sulla base della tossicità epatica e metabolica nella Induzione Ia, è stata somministrata poi secondo protocollo senza alcuna modulazione. Il deficit di OTC (ciclo dell’urea) è raro, X-linked, caratterizzato da insufficienza epatica e coma con esordio tardivo dopo stress o ipercatabolismo (steroidoterapia). La diagnosi di deficit di OCT non è stata supportata dalla genetica (Ciclo urea, CPS1, NAGS) ma quella clinica è ben suffragata dati metabolici e guarigione dopo trattamento specifico, ha consentito il proseguo della chemioterapia.

D016

LA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA PUÒ ESORDIRE CON UNA CRISI BLASTICA DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA ANCHE IN ETÀ PEDIATRICA

D. Russo¹, F. Ferraro², A. Ferraro³, A. Trizzino¹, S. Tropic¹, P. Farruggia¹, F. Gervasi³, B. Buldini⁴, O. Ziino¹

¹UOC di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo; ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Palermo; ³Laboratorio di Ematologia e Colture Cellulari, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo; ⁴Laboratorio

di *Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Italy*

INTRODUZIONE: La leucemia mieloide cronica (LMC) è una malattia mieloproliferativa da incontrollata produzione di progenitori mieloidi midollari, presenza della traslocazione reciproca t(9;22), (q34;q11) e trascritto BCR-ABL. L'esordio con una crisi blastica di LLA è molto rara in età pediatrica. Descriviamo un caso di LMC con riarrangiamento bcr/abl p210, e crisi blastica di LLA con riarrangiamento bcr/abl p190.

CASO CLINICO: Femmina, 14 anni, asiatica, febbre e astenia da 15 giorni; Hb 6.9 gr/dl, GB 162.860/mmc, (N 72.860/mmc), PLTS 41.000/mmc. All'ingresso non presenti linfadenomegalia ed epatosplenomegalia o altre alterazioni degne di nota e la ragazza appariva in buone condizioni generali. Citofluorimetria su sangue periferico: blasti 34% (IF BII ALL) CD45+, CD19+, CD34+, CD10+, TdT+, DR+, sCD22-, cCD22-. Valutazione morfologica BM: presenza di un 40% di blasti linfoidi a IF BII ALL e di un 50% di cellule con pathway maturativo mieloide. Analisi molecolare su BM: riarrangiamento per la t(9;22) con breakpoint M-Bcr p210. La ragazza ha iniziato terapia di induzione secondo protocollo AIEOP LLA 2009 con aggiunta, già dal giorno +4, di imatinib a 300 mg/mq. Al giorno +8 PGR; buona la risposta del clone linfoblastico al giorno +15 (< 1%) con una persistenza di trascritto chimerico BCR/ABL maior (p210) del 33%. Ottima risposta anche a fine la con quota trascritto dello 0.04%.

CONCLUSIONI: Da rilevare l'assoluta mancanza di segni clinici nonostante l'espressione ematologica molto vivace. La scelta del trattamento ci è sembrata la più opportuna in un caso tanto inusuale. La precoce introduzione dell'imatinib potrebbe aver giocato un ruolo nell'ottima risposta.

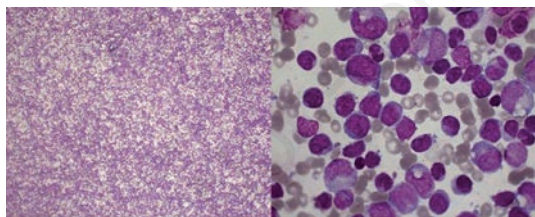


Figura 1. La valutazione morfologica dell'aspirato midollare ha consentito di rilevare un incremento della cellularità con iperplasia della serie mielomonocitaria ed un'infiltrazione da parte di linfoblasti atipici, con citoplasma basofilo, nucleoli ben evidenti, in misura del 40%.

D017

RECOMANDAZIONI PER LA VALUTAZIONE OTALMOLOGICA IN BAMBINI CON GLIOMA DELLE VIE OTTICHE NEL PROSSIMO STUDIO PROSPETTICO SIOP-LGG (LOGGIC)

E. Opocher¹, R. Parrozzani², E. Mídena², I. Cermackova³, E. Viscardi¹

¹UOC Oncoematologia Pediatrica, AO, Università degli Studi di Padova; ²Oncologia Oculare, AO, Università

degli Studi di Padova; ³Centro Consulenza e Sostegno allo Sviluppo del Bambino con Deficit Visivo R. Holmann, Padova, Italy

Ad oggi bambini affetti da glioma delle vie ottiche (GVO) sono stati spesso valutati con parametri oculistici eterogenei, senza criteri definiti o standard metodologici. Questo ha portato a dati incompleti e non accurati, di difficile interpretazione. L'obiettivo del nuovo protocollo SIOP-LGG (LoGGIC) per bambini affetti da GVO è definire parametri oftalmologici fondamentali, utili o non utili e definire progressione ed outcome visivo. Il risultato è il capitolo "ophtho-LoGGIC" del protocollo. Il parametro fondamentale (mandatorio) è l'acuità visiva monoculare (AV) con eventuale correzione, misurata con test adatti all'età, in condizioni ideali, convertita in unità logaritmiche (logMAR) di scale continue (da 0.0 a >1.6). Una modifica dell'AV è progressione quando ≥ 0.2 logMAR; è necessario confermare il peggioramento (ripetendo la valutazione) per escludere una scarsa collaborazione. Nei bambini di età <48 mesi dovrà essere considerata la fisiologica maturazione della vista: un quadro stabile nel tempo indica un peggioramento. La misurazione del campo visivo (CV), seppure un parametro potenzialmente utile, è poco standardizzabile, raramente possibile prima dei 4-5 anni di età e quindi limitata nell'uso. L'esame dell'OCT (optical coherence tomography) è più oggettivo rispetto all'AV e possibilmente predittivo di un deficit visivo ma dovrà essere validato prospetticamente. Altri parametri (sensibilità al contrasto, colore, fondo dell'occhio, riflessi pupillari e potenziali evocati visivi) sono parte di una valutazione oftalmologica comprensiva dei pazienti con GVO ma non sono rilevanti nell'ambito dello studio LoGGIC e non influenzano né definiscono la progressione/risposta di malattia. Questionari sulla qualità della vita (CVFQ) saranno utilizzati quali outcome secondari.

D018

PRIMA ESPERIENZA CLINICA ITALIANA DI RADIOTERAPIA CON PROTONI SUI TUMORI PEDIATRICI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

B. Rombi¹, S. Vennarini¹, L. Meneghello², C. Bonazza², D. Pedrotti³, L. Menegotti⁴, A. Di Palma², M. Amichetti¹

¹Centro di Protonterapia; ²Dipartimento di Pediatria; ³Dipartimento di Anestesia; ⁴Dipartimento di Radioterapia, Ospedale S. Chiara, Trento, Italy

Grazie alle favorevoli peculiarità fisiche dei protoni, la protonterapia (PT) è in grado di ridurre la quantità dei tessuti sani irradiati dalle medie e basse dosi di irradiazione rispetto alle tecniche con fotoni con potenziali benefici clinici a lungo termine pur mantenendo analoghe percentuali di controllo del tumore. Con il presente lavoro si riporta la preliminare esperienza clinica italiana del centro di Protonterapia di Trento su un gruppo eterogeneo di tumori pediatrici del sistema nervoso centrale. Da Giugno 2015 a Febbraio 2016, sono stati trattati con PT secondo la tecnica di erogazione attiva spot-scanning

16 pazienti pediatriche (8 maschi e 8 femmine) con età media di 11,2 anni (range, 2-20) e la seguente istologia: medulloblastoma ad alto rischio (3), glioma ad alto grado (1), glioblastoma (1), cordoma (3), germinoma (3), glioma di basso grado (2), craniofaringioma (1), ependimoma (2). Quattro pazienti sono stati trattati in sedazione profonda. La PT è stata ben tollerata e nessuno dei pazienti ha richiesto una sospensione della terapia. Secondo la scala delle tossicità acute-CTCAE v.4 (Common Terminology Criteria for Adverse Events), 1 paziente ha riportato tossicità G2 (dermatite) e 8 pazienti hanno riportato tossicità G1: mucosite (1), alopecia (8), dermatite (3), affaticabilità (5). Non sono stati registrati eventi avversi di tossicità di grado \geq G3. Le RM di controllo disponibili per i primi 6 pazienti [medulloblastoma (1), cordoma (2), germinoma (2)] hanno mostrato buon controllo di malattia dall'inizio della PT senza segni di tossicità (radionecrosi, alterazioni sostanza bianca); un paziente (glioblastoma) è in progressione di malattia contralateralmente alla regione irradiata.

D019

MIOEPITELIOMA MALIGNO DELL'OSSO METASTATICO: PROPOSTA DI TRATTAMENTO

A. Tamburini, C. Moscheo, S. Cardellicchio, E. Chiocca, E. Sieni, C. Favre

Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, SOC Oncologia, Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, AOU A. Meyer Firenze, Italy

Descriviamo il caso di A. (21 aa) giunto alla nostra osservazione per una tumefazione del III° medio della tibia sinistra, zoppia ed impossibilità alla deambulazione autonoma. Gli esami strumentali hanno documentato lesione osteolitica alla tibia con interessamento dei tessuti molli circostanti, multinodularità polmonari bilaterali e multiple captazioni ossee. Effettuata biopsia incisionale della neoformazione che pone diagnosi di Mioepitelioma maligno. Si imposta un programma multimodale che testa l'eventuale chemio sensibilità per poi inserire chirurgia e radioterapia in base alla risposta ottenuta. Somministrati 3 cicli di chemioterapia con alternanza di Cisplatino ed Adriamicina con malattia stabile, il paziente viene sottoposto ad intervento di resezione intercalare con ricostruzione con placca e cemento della tibia sinistra, chirurgia macroscopicamente marginale. L'esame istologico conferma la diagnosi e mostra diffusi fenomeni di necrosi. Vengono somministrati ulteriori 5 cicli di chemioterapia e radioterapia sulle lesioni polmonari con remissione completa di malattia. Il paziente viene avviato al follow-up e dopo due anni non mostra evidenza di malattia. A distanza di circa 18 mesi è stata effettuata ricostruzione definitiva con perone vascolarizzato. Il mioepitelioma è un tumore estremamente raro, con sviluppo più frequente nelle ghiandole salivari e raramente nell'osso. È gravato da alta aggressività e tendenza alla recidiva locale e presenta un elevato rischio di metastatizzazione. Non esiste un approccio terapeutico standardizzato per la cura di tale patologia in sede atipiche. Sicuramente fondamentale il controllo

locale con chirurgia radicale ed eventuale radioterapia, meno definito il trattamento chemioterapico che può essere modulato in base alla risposta biologica ottenuta.

D020

EPATOCARCINOMA FIBROLAMELLARE IN ETÀ GIOVANILE: PIU'AGGRESSIVO MA MAGGIORMENTE RESPONSIVO?

C. Moscheo, S. Cardellicchio, F.A. Afrifa, V. Bertozzi, A. Tamburini, C. Favre

Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, SOC Oncologia, Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, AOU A. Meyer Firenze, Italy

Vi presentiamo il caso di un GM di 16 anni giunto alla nostra osservazione nel 2011 quando esami radiologici, eseguiti per dolori addominali crampiformi persistenti, hanno evidenziato sovversione della struttura epatica a livello del lobo sinistro e adenopatie diffuse a livello di ilo epatico, regione sovra pancreatica/pilorica, piccolo omento, e piccola curvatura gastrica. Effettuata biopsia della lesione e posta diagnosi di Epatocarcinoma fibrolamellare, il ragazzo ha avviato chemioterapia secondo protocollo SIOPEL 4 ed eseguito intervento di "setterectomia epatica laterale sinistra e linfadenectomia". Gli esami di rivalutazione allo stop terapia hanno documentato ripresa di malattia in corrispondenza degli esiti della chirurgia con interessamento linfonodale. Dopo exeresi della lesione epatica e linfadenectomia è stata eseguita TC di rivalutazione che ha concluso per remissione completa di malattia ed è stato avviato il follow up. A luglio 2013, dopo 10 mesi, ripresa di malattia per cui è stata effettuata terapia di seconda linea con vincristina, irinotecan, temozolamide e bevacizumab e linfadenectomia ilare epatica. Nuova recidiva linfonodale in regione epatogastrica diagnosticata ad ottobre 2015 per cui è stato effettuato trattamento con bevacizumab, oxaliplatin, capecitabina e radioterapia stereotassica (30 Gy). L'epatocarcinoma fibrolamellare è la seconda neoplasia epatica, per frequenza, in età pediatrica e colpisce prevalentemente adolescenti e giovani adulti. Tale patologia è gravata da una elevata incidenza di recidive tardive, con un intervallo medio libero da malattia di 20-40 mesi. L'exeresi radicale rappresenta il goal terapeutico essendo l'epatocarcinoma fibrolamellare scarsamente chemio e radiosensibile. Ulteriori studi sono necessari per identificare strategie terapeutiche mirate sulla base delle sue caratteristiche biologiche al fine di migliorarne l'outcome.

D021

PRIMI DUE CASI PEDIATRICI DI CHEMIOTERAPIA IPERTERMICA ENDOTORACICA INTRAOPERATORIA

F. Porta¹, M. Benvenuti², V. Ferrari¹, D. Alberti³, C. D'Ippolito¹, G.P. Faini⁴, R.F. Schumacher¹

¹Unità di Oncoematologia e Trapianto di Midollo Pediatrico, Ospedale dei Bambini; ²Unità Operativa di

Chirurgia Toracica; ³Cattedra di Chirurgia Pediatrica, Ospedale dei Bambini; ⁴Unità Operativa di Chirurgia Plastica, Spedali Civili, Brescia, Italy

La chemioterapia ipertermica endotoracica intraoperatoria viene usata soprattutto per curare il mesotelioma in pazienti adulti, non sono descritti applicazioni in bambini. Noi riportiamo qui due pazienti pediatrici sottoposti a questa procedura: Il primo è un bambino di 9 anni ricoverato per massa toracica (diametro 9 cm) interessante la V costa di sinistra con estensione intratoracica, compressione del parenchima polmonare e deviazione del mediastino. La biopsia integrata con l'imaging depone per Osteosarcoma; visto il quadro di disventilazione/compressione non si possono escludere metastasi polmonari. È stato trattato secondo protocollo ISG/OS-1, alla 11° settimana è stato asportato la massa (IV e V costa con muscolatura e lobectomia) e alla fine dell'intervento ha eseguito lavaggio endotoracico con cisplatino a 42°C per 45'. Ha completato i restanti 29 settimane del protocollo ed è in STOP senza segni di ricaduta da 6 mesi. Il secondo, ragazzo di 10 anni, era stadidiagnosticato a Luglio 2014 con sarcoma sinoviale monofasico assiale nel mediastino (diametro 11 cm). Ha eseguito terapia secondo EpSSG NRSTS05 con al termine asportazione della massa che infiltrava l'aorta (con rottura intraoperatoria). Dopo 6 mesi ha presentato una recidiva locale trattata con 6 cicli di HD-Ifo. La riduzione inizialmente osservata non continua dopo i primi 2 cicli. Per PET sempre positiva dopo il 5° è stato asportato il residuo e a fine intervento è stato eseguito lavaggio toracico con adriblastina a 41°C per 60'. Ha concluso poi la terapia con il 6° ciclo HD-Ifo, ed è in STOP da 3 mesi, senza segni di ricaduta.

D022

NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO REFRATTARIO: TRATTAMENTO CON DOPPIA DOSE DI 131I-MIBG ASSOCIATA A CHEMIOTERAPIA

G. Casazza, S. Bernasconi, E. De Marco, L. Luti, E. Alberti, L. Coccoli, M. Nardi, C. Favre, S. Mazzarri, G. Boni

AOU Pisana, UO Oncoematologia Pediatrica, Pisa, Italy

OBIETTIVO: Stabilire fattibilità e sicurezza dell'associazione tra alte dosi di 131I-MIBG e chemioterapia nel neuroblastoma refrattario.

PAZIENTI E METODI: 4 pazienti (età 8.5±4.4) con HR-neuroblastoma refrattario sono stati sottoposti ad alte dosi di 131I-MIBG. La prima infusione di 131I-MIBG è stata di 12 mCi/kg (media 259 mCi, range 230-320 mCi). È stata calcolata la dose assorbita così da ottenere, con la seconda dose, una irradiazione totale di 4 Gy. Cinque giorni prima del 131I-MIBG i pazienti hanno ricevuto Topotecan ev 0.7 mg/mq/die, farmaco citotossico e radiosensibilizzante. Dopo 15 giorni è stato effettuato secondo ciclo 131I-MIBG+Topotecan allo stesso dosaggio. In tutti i pazienti era stata preventivamente eseguita raccolta di PBSC autologhe a scopo di rescue. La rivalutazione è stata effettuata ogni 6-8

settimane (scintigrafia con 123I-MIBG, TC o RM, catecolamine urinarie, aspirato midollare e BOM). 2/4 pazienti hanno ricevuto un'ulteriore dose di 131I-MIBG, rispettivamente a 2 e 7 mesi dalla seconda.

RISULTATI: Non si sono osservati eventi avversi. 3 pazienti hanno presentato neutropenia, 2 piastrinopenia, 2 anemia. Il recupero midollare è stato ottenuto entro 2 mesi dal trattamento senza necessità di rescue con PBSC. La valutazione a 3 mesi ha mostrato una risposta in 2/4 pazienti (1 CR+1 PR) mentre in 1/4 si osservava una PD ed in 1/4 una SD.

CONCLUSIONI: Questo studio preliminare mostra la praticabilità e la sicurezza della terapia radiometabolica ad alte dosi associata a chemioterapia.

D023

ASSOCIAZIONE DI PALONOSETRON E APREPITANT NELLA PREVENZIONE DELL'EMESI IN BAMBINI ED ADOLESCENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

S. Luponio¹, G. Aloj², M.R. D'Amico², G. De Simone², M. Ripaldi², V. Poggi², F.P. Tambaro²

¹*Scuola di Specializzazione in Ematologia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli;*
²*Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy*

L'emesi nel paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) peggiora la qualità di vita e le condizioni generali del paziente. Palonosetron, agonista della serotonina, ed Aprepitant, che blocca il legame della sostanza P al recettore NK1 nel SNC, preven- gono sinergicamente l'emesi acuta e ritardata da chemioterapia. Abbiamo valutato in 45 pazienti e 52 trapianti presso il nostro centro da settembre 2013 a febbraio 2016, l'associazione di Palonosetron, somministrato ev al dosaggio di 5 g/Kg ev al giorno +1 ed Aprepitant a 3mg/kg al giorno +1 e 2mg/kg al giorno +2 e +3 di chemioterapia; 22 pazienti hanno richiesto un'ulteriore somministrazione di Palonosetron al giorno +4. Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella tabella. 19 trapianti erano allogeneici e 33 autologhi; 7 pazienti hanno ricevuto doppio autotrapianto. L'età mediana era di 7 anni (1.5-19) Il grading del vomito è stato valutato secondo la NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03(CTCAE). L'emesi è stata completamente controllata in 16/52 (31%) trapianti, di grado 1 in 14/52 (27%), 2 in 16/52 (31%), 3 in 6/52 (11%). Non si sono verificati episodi di grado 4. In 6 trapianti con emesi di grado 3 (11%) è stato necessario somministrare altri antiemetici. Il grado di emesi è stato più alto nei trapianti allogeneici che negli autologhi (p=0,65) e negli adolescenti rispetto alla prima infanzia (p=0,27), seppur non statisticamente significativo. I regimi più emetogeni sono stati quelli contenenti busulfano e ciclofosfamide (Tabella 1). L'associazione palonosetron-aprepitant è efficace e sicura nella prevenzione dell'emesi in bambini ed adolescenti sottoposti a trapianto di CSE.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

| | N (%) | Emesi grado 0-1 N (%) | Emesi grado 2-3 N (%) |
|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| PAZIENTI/TMO | 45/52 | 24/30 | 21/22 |
| SESSO: M/F | 29 (56)/23 (44) | 16 (54)/14 (46) | 13 (59)/9 (41) |
| ETÀ MEDIANA/range | 7/1,5-19 | 7/1,5-19 | 7/2-18 |
| Prima infanzia: anni 1-3 | 14 (27) | 10 (33) | 4 (18) |
| Seconda Infanzia: anni 4-11 | 23 (44) | 12 (40) | 11 (50) |
| Adolescenza: anni 12-19 | 15 (29) | 8 (27) | 7 (32) |
| TMO AUTO/ALLO | 33/19 | 19 (63)/11 (37) | 14 (64)/8 (36) |
| PATOLOGIA | | | |
| Leucemie Acute | 10 (19) | 4 (13) | 6 (27) |
| Cooley | 3 (6) | 3 (10) | 0 (0) |
| Mielodisplasie | 1 (2) | 0 (0) | 1 (5) |
| Anemia di Fanconi | 1 (2) | 1 (3) | 0 (0) |
| Immunodeficienze | 4 (7) | 3 (10) | 1 (5) |
| Morbo di Hodgkin | 5 (10) | 3 (10) | 2 (9) |
| Tumori Solidi | 28 (54) | 16 (54) | 12 (54) |
| CONDIZIONAMENTO | | | |
| TY | 16 (31) | 12 (40) | 4 (18) |
| Bu- LPAM | 10 (19) | 3 (10) | 7 (33) |
| Bu-TY-Flu | 6 (11) | 4 (13) | 2 (9) |
| Bu-CY-LPAM | 5 (10) | 0 (0) | 5 (23) |
| FEAM | 4 (8) | 2 (7) | 2 (9) |
| Bu-Flu | 3 (6) | 2 (7) | 1 (4) |
| Altri | 8 (15) | 7 (23) | 1 (4) |

D024

QUALI OPZIONI TERAPEUTICHE PER LE IMMUNODEFICIENZE COMBinate PROFONDE? TRE CASI CLINICI PER VALUTARE SE E QUANDO SCEGLIERE IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI

M. Maffei¹, G. Ingrassiotta¹, T. Lorenzini¹, E. Soncini¹, S. Guarisco¹, R.F. Schumacher¹, C. D'Ippolito¹, A. Soresina², A. Lanfranchi³, F. Porta¹

¹Unità di Oncoematologia e Trapianto di Midollo Pediatrico, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili di Brescia; ²Clinica Pediatrica ASST, Spedali Civili Brescia, Università degli Studi di Brescia; ³Laboratorio di Cellule Staminali, Unità di Chimica Clinica, Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy

Le immunodeficienze combinate (CID) sono caratterizzate dalla compromissione della funzionalità dei linfociti T e aumentata suscettibilità alle infezioni con esordio dopo il primo anno di vita, a differenza delle SCID. Presentiamo tre casi clinici: OBA è una bambina nigeriana di 7 anni con un grave difetto dell'immunità cellulo-mediata associato a fragilità cromosomica. All'età di 6 anni dopo diagnosi di linfoma non Hodgkin EBV correlato ha iniziato la chemioterapia prevista. La risposta alla PHA era di 25.000 cpm, i linfociti totali erano 1870/uL, CD3+ 656/uL, i TRECS assenti. SG è un ragazzo indiano di 17 anni con diagnosi di atresia polmonare sottoposto a correzione cardiocirurgica alla nascita. All'età di 12 anni dopo diagnosi di linfoma di

Hodgkin, viene sottoposto a chemioterapia e va in remissione. I suoi linfociti totali erano pari a 1270/uL, CD3+ 584/uL, risposta alla PHA 10.000 cpm, TRECS assenti. Di recente è ricaduto. TMH ha un anno, è figlio di genitori Pakistani consanguinei, con una sorella maggiore morta a 5 anni dopo TMO per una sindrome ALPS-like. All'età di 3 mesi la sua risposta alla PHA era 17.000 cpm, i linfociti totali erano 1910/uL, CD3+ 638/uL, TRECS assenti. Il 10/12/2015 dopo condizionamento a ridotta intensità è stato sottoposto a TMO da donatore MUD. Attualmente i suoi linfociti totali sono 1620/uL, CD3+ 1269/uL e i CD4+ 511/uL. La P-CID è una forma potenzialmente letale di CID per cui il TMO è da considerare al momento della diagnosi. Attualmente non ci sono dei criteri definiti per le indicazioni e le tempistiche al trapianto.

D025

TRAPIANTO APOIDENTICO DI CELLULE STAMINALI IN BAMBINI AFFETTI DA IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE: L'ESPERIENZA DEL NOSTRO CENTRO

A. Lanfranchi¹, F. Bolda¹, M. Comini¹, A. Beghin¹, L. Caimi¹, E. Soncini², S. Guarisco², R.F. Schumacher², C. D'Ippolito², V. Bennato², E. Bertoni², F. Porta²

¹Laboratorio di Cellule Staminali, Unità di Chimica Clinica, Spedali Civili di Brescia; ²Unità di Oncoematologia e Trapianto di Midollo Pediatrico, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) da donatore familiare parzialmente compatibile rappresenta una valida opzione per il trattamento delle immunodeficienze primitive. Dal 1991, 76 pazienti affetti da SCID (53pz) e da ID e Disordini Congeniti (23pz) sono stati sottoposti a TCSE T depleto presso il nostro Centro; tra questi sono stati effettuati anche 7 trapianti in utero. Nel 61% dei casi sono state infuse CSE da midollo, nel 23% CSE da mobilizzazione aferetica e nei restanti casi (16%) è stata effettuata una co-infusione di CSE midollari e aferetiche. Le manipolazioni sono state nel tempo: 34 trattamenti con anticorpo monoclonale Campath-1M, 1 deplezione con vincristina e metilprednisolone, 102 selezioni CD34+, 5 delezioni CD3+/CD19+, 1 deplezione CD3+TCR a/b/CD19+. Il numero medio di cellule CD34+ infuse è stato 17x10⁶/Kg di peso del ricevente, il numero medio di cellule CD3+ infuse è stato 0,71x10⁵/Kg. Per i 17 pazienti che hanno ricevuto co-infusione il numero medio di cellule CD34+ infuse è stato di 20,2x10⁶/Kg, il numero di cellule CD3+ 0,857x10⁵/Kg. La sopravvivenza a 5 anni dal trapianto è stata del 47% per le SCID e 62% per ID e Disordini Congeniti, a 20 anni la sopravvivenza rimane costante per le SCID, mentre varia per ID e Disordini Congeniti diventando del 26%. Se si prendono in analisi i 17 pazienti che hanno ricevuto co-infusione la sopravvivenza a 5 anni è stata del 58% per le SCID e del 100% per gli altri ID e Disordini Congeniti e rimane identica a 18 anni dal trapianto.

D026

NUOVI MODELLI DI ASSISTENZA INTENSIVA AL PAZIENTE SOTTOPOSTO A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

P. Merli, M. Di Nardo, A. Bertaina, B. Lucarelli, P. David, F. Stoppa, E. Pasotti, D. Perrotta, C. Tomasello, M. Marano, C. Cicchetti, F. Locatelli, N. Pirozzi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

INTRODUZIONE: Nonostante il miglioramento delle terapie di supporto, l'outcome dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche ricoverati in reparti di rianimazione pediatrica rimane largamente insoddisfacente. Nel nostro Centro è stato, quindi, introdotto un nuovo modello assistenziale per i pazienti critici.

METODI: Il modello introdotto dal Giugno 2015 prevede la valutazione e la gestione giornaliera congiunta (rianimatore-oncoematologo) dei pazienti definiti "critici" in base ad un apposito algoritmo e al giudizio clinico del curante. Per valutare l'impatto della nuova strategia assistenziale, l'outcome dei pazienti che hanno ricevuto una valutazione/trattamento rianimatorio nei primi 6 mesi di studio (Giugno - Novembre 2015) è stata quindi confrontata con quello di una coorte storica di confronto (Giugno - Novembre 2014).

RISULTATI: Nei primi 6 mesi di studio sono stati effettuati 54 trapianti allogenici, di cui 28 (52%) per patologie maligne; in 34 casi (63%) il condizionamento è stato mieloablativo. Il trapianto è stato eseguito da sibling in 13 casi, da MUD in 13 casi, da donatore aploidentico in 27 casi e da sangue cordonale da banca in 1 caso. Undici pazienti hanno necessitato di un trattamento intensivo (Figura 1A), con una Intervention Rate del 20%; 5 pazienti sono stati trasferiti in rianimazione (PICU admission rate 9%). L'Overall Survival a 100 giorni è stata del 80% e quella a 200 giorni del 40%, con un miglioramento significativo rispetto alla coorte storica (Figura 1B).

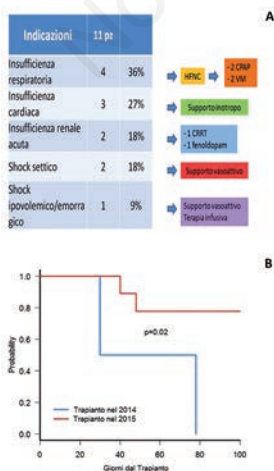


Figura 1.

CONCLUSIONI: Il nuovo modello assistenziale è risultato efficace nel migliorare l'outcome dei pazienti trapiantati con complicanze severe.

D027

INCIDENZA, OUTCOME E FATTORI DI RISCHIO DEI RICOVERI IN TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA DI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

A.E. Contin¹, M. Pillon², A. Amigoni¹, E. Calore², M. Tumino², E. Carraro², L. Antonazzo², A. Marzollo², C. Mainardi², M. Gabelli², S. Varotto², M. Cattelan^{3,4}, A. Pettenazzo¹, G. Basso², C. Messina²

¹Terapia Intensiva Pediatrica, Padova; ²Oncoematologia Pediatrica, AO Università di Padova, Padova; ³Dipartimento SDB, Padova; ⁴Dipartimento di Scienze Statistiche, Università di Padova, Padova, Italy

INTRODUZIONE: Negli anni è migliorato l'outcome dei pazienti pediatrici sottoposti a HSCT e trasferiti in terapia intensiva pediatrica (TIPed), grazie ai progressi delle procedure trapiantologiche e del supporto fornito dalle TIPed.

SCOPO: Descrivere incidenza, cause ed outcome dei ricoveri in TIPed dei bambini trapiantati presso la nostra Clinica. Analizzare i fattori di rischio predisponenti al ricovero intensivo e quelli associati a maggiore mortalità.

MATERIALI E METODI: 512 pazienti (0-23 aa) sono stati trapiantati dal 1998 al 2015. L'incidenza cumulativa di ricovero in TIPed a 3 anni dal TCSE era del 13.5%. Le cause principali erano insufficienza respiratoria (36%), insufficienza d'organo ed apparato (16%), sepsi (13%). Il 57% dei pazienti ricoverati è deceduto in TIPed; la sopravvivenza a 90 giorni era 34.3%. Fattori di rischio di ricovero in TIPed significativi in analisi univariata erano: malattia ematologica alla diagnosi, HSCT-allogenico, TBI, >1 HSCT. Tra questi, aver eseguito HSCT-allogenico (p=0.019) e >1 HSCT (p=0.021) sono risultati fattori di rischio significativi per l'accesso in TIPed in analisi multivariata. Fattori di rischio significativamente associati ad esito infausto erano: sesso maschile, >1 TCSE, mismatched-HSCT, ricaduta antecedente l'accesso in TIPed, prime infezioni/riattivazioni all'ingresso in TIPed, insufficienza epatica all'ingresso o in TIPed, ARDS all'ingresso o in TIPed, necessità di ventilazione invasiva o dialisi, aspergillosi all'ingresso o in TIPed, shock settico in TIPed, MOF in TIPed. In analisi multivariata rimangono significativamente associati ad esito infausto: mismatched-HSCT (p=0.011), ricaduta (p=0.001), ARDS all'ingresso in TIPed (p=0.012), insufficienza epatica all'ingresso (p=0.021), ventilazione invasiva (p=0.001).

CONCLUSIONI: Una maggiore collaborazione tra oncoematologi e intensivisti può contribuire a migliorare l'outcome dei pazienti trapiantati che necessitano del ricovero in TIPed.

D028**ASSISTENZA PSICOLOGICA DOMICILIARE: L'INTEGRAZIONE TRA TEMPO DELLA DEGENZA E TEMPO FAMILIARE**

F. Gerli, E. Procino, B. Palmentieri, L. Morieri, E. Tarantino, F. Camera

AORN Santobono Pausilipon Servizio di Psiconcologia, Napoli, Italy

INTRODUZIONE: La malattia oncologica stravolge la quotidianità del bambino e della famiglia e i frequenti ricoveri impoveriscono le relazioni intime. Le cure domiciliari consentono al bambino di trascorrere più tempo nell'ambiente familiare e all'intera famiglia di recuperare i propri ritmi di vita (Guarino A., 2006).

OBIETTIVI: Dal Protocollo d'intesa tra Ail Benevento Onlus sezione "Stefania Mottola" e Dipartimento di Oncologia dell'AORN Santobono Pausilipon, nasce il progetto sull'assistenza domiciliare pediatrica da parte dell'équipe ospedaliera. L'obiettivo dell'intervento psicologico è stato connettere tempo della degenza e tempo familiare per riequilibrare le relazioni alterate dalla malattia.

MATERIALI E METODI: L'intervento psicologico domiciliare ha interessato 9 pazienti con diagnosi eterogenee in fase di cure palliative, terminalità e post trapianto, al fine di sostenere il bambino ammalato, i fratelli e la coppia genitoriale, utilizzando tecniche espressive strutturate in base a età e canali sensoriali disponibili: musicoterapia, attività grafico-pittoriche, tecniche psicocorporee. Ai genitori sono stati proposti colloqui individuali e/o familiari finalizzati a rispondere ai bisogni psicologici legati al processo di adattamento alla malattia. Le famiglie sono state seguite a domicilio dagli operatori del Servizio di Psicologia del Dipartimento, per garantire continuità assistenziale.

RISULTATI E CONCLUSIONI: L'intervento psicologico domiciliare ha permesso all'équipe di osservare da vicino le dinamiche della famiglia, aiutandola a rileggere il percorso di malattia o del fine vita, secondo significati propri. Grazie all'uso di tecniche espressive si è ottenuto un maggiore gestione del dolore del bambino, sono state potenziate le sue strategie di coping ed è stata favorita la relazione con i genitori e fratelli.

D029**LA FIABAZIONE SONORA: L'ASSISTENZA PSICOLOGICA DOMICILIARE NELLA TERMINALITÀ**

F. Gerli, E. Procino, B. Palmentieri, L. Morieri, E. Tarantino, F. Camera

AORN Santobono Pausilipon, Servizio di Psiconcologia, Napoli, Italy

INTRODUZIONE: La patologia inguaribile di un bambino fa svanire nei genitori l'aspettativa sul futuro. L'idea della perdita può innescare meccanismi difensivi quali la negazione o il distacco emotivo dal bambino che, nell'incomprensibilità di ciò che accade, ha bisogno di strumenti per narrare se stesso. Pertanto presso il Dipartimento di Oncologia dell'AORN Santobono

Pausilipon è attivo un Progetto di Assistenza Domiciliare Ail Benevento Onlus.

OBIETTIVI: È stato previsto un intervento psicologico per R., 8 anni, affetta da glioma in fase terminale. L'obiettivo è stato co-costruire con la famiglia i significati entro cui leggere la sua storia, per contenere l'angoscia e prevenire l'isolamento.

MATERIALI E METODI: In linea con precedenti progetti del Servizio di Psicologia sulla narrazione/fiabazione, sono stati utilizzati suoni e significati per favorire la comunicazione con una bambina con gravi disabilità. È stato previsto lo strumentario Orff (C. Orff, 1950) per l'adattabilità che offre in tutte le limitazioni psicomotorie. La creazione di fiabe, poi rielaborate sonoramente con la piccola, ha permesso di recuperare i significati emersi nei colloqui con i genitori, offrendo alla bambina simboli rassicuranti relativi alla storia familiare e all'indecifrabilità della malattia.

RISULTATI E CONCLUSIONI: La fiabazione sonora, nata dalla narrazione della storia familiare, ha rappresentato un efficace canale comunicativo-relazionale con R. aggirando i gravi deficit motori e di linguaggio. Attraverso la fiabazione e la rielaborazione sonora, è stato possibile offrire alla bambina uno spazio di ascolto con i genitori della propria esperienza di vita e ai genitori di confrontarsi con le difese dell'angoscia di morte.

D030**STRUMENTI DI COMUNICAZIONE DI DIAGNOSI ETÀ-CORRELATI, ADOPERATI PRESSO IL CENTRO DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DEL POLICLINICO DI BARI**

C. Rutigliano¹, G. Natile¹, F. De Leonardis², P. Muggeo², D. Daniele², C. Novelli², G. Arcamone², T. Perillo², R. Koronica², N. Santoro²

¹APLETI Onlus, Bari; ²AO Policlinico di Bari, Reparto di Onco-Ematologia Pediatrica, Bari, Italy

La comunicazione della diagnosi è un momento importante e delicato nel percorso di cura del paziente pediatrico. Nel corrente lavoro presenteremo i testi adoperati per comunicare la diagnosi di Leucemia ai pazienti in cura presso il nostro centro. Nel tempo abbiamo individuato e realizzato materiale informativo adeguato alle diverse età. Per i bambini dai 2 anni è stata ideata una favola, finalizzata all'adattamento all'ospedalizzazione ed alle cure mediche, il cui protagonista è un lupacchiotto: il linguaggio simbolico, attira l'attenzione, placa l'angoscia e suggerisce soluzioni attraverso l'immedesimazione. Per i bambini dai 5 anni, ci si avvale della storia di "Gaspere Chemio" (di H Motzfeldt, Fondaz. Elisa), con disegni rivisitati da una paziente del nostro Centro, frutto di un lavoro realizzato durante il suo percorso di cura. Al fine di dissolvere dubbi e paure, per gli adolescenti viene adoperata la modalità comunicativa della lettera, spiegando la patogenesi della malattia e la terapia da intraprendere. Da ottobre 2014 sono stati forniti a 7 bambini (età 2-4 anni) le favole del lupacchiotto, a 11 (età 5-10 anni) la storia di Gaspere Chemio e a 10 ragazzi di età superiore a 11 anni la lettera. Analizzando la media dei risultati del test PedsQL (qualità della vita in età pediatri-

ca), somministrato ad un mese dalla diagnosi, abbiamo riscontrato punteggi più alti (26vs16) confrontando i tre gruppi con tre gruppi di controllo omogenei per sesso ed età alla diagnosi, trattati in un'epoca precedente all'introduzione di tali strumenti di comunicazione.

D031

RISORSE E VULNERABILITÀ PSICOLOGICHE DELLE FAMIGLIE RICOVERATE: UNA RICERCA ESPLORATIVA IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

T. Grimaldi Capitello, C. De Ranieri, S. Gentile, A. Castellano, K. Girardi, R. Caruso, S. Piga, M.L. Ciofi degli Atti

¹Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ²Università Lumsa, Roma, Italy

La comunicazione della diagnosi di leucemia acuta in un paziente pediatrico rappresenta un evento traumatico caratterizzato da emozioni analoghe ad una condizione di lutto (shock, negazione, tristezza, rabbia, disperazione e confusione). Scopo dello studio è definire il ruolo delle risorse e delle vulnerabilità psicologiche specifiche e aspecifiche dei genitori dei pazienti pediatrici affetti da leucemia acuta nella gestione del trattamento chemioterapico al fine di consentire una maggiore compliance alle terapie mediche alla prevenzione della sofferenza psichica delle famiglie. Nella ricerca condotta da Maggio 2015 a Febbraio 2016 nel dipartimento di Oncoematologia pediatrica dell'ospedale pediatrico Bambino Gesù sono state somministrate 31 interviste con n. 4 questionari strutturati (Parent Stress Index, 2008; Family Adaptability and Cohesion Scale IV, 1985; Impact Event Scale, 1979; Coping Orientation to Problems Experienced, 1997) a 17 madri e 14 padri di 17 pazienti (età media 7.9 anni, DS 4,5, età mediana 7 anni, range 2-17 anni, M 52% diagnosi LLA 70%). Dall'analisi delle variabili emerge che i genitori hanno riconosciuto livelli di evitamento più bassi ($p<0.001$) e di stress genitoriale e relazionale col figlio ($p<0.001$) più alti rispetto ad un campione normativo. I genitori che si descrivono come più stressati hanno un minore livello di soddisfazione familiare ($p<0.05$) e quelli che usano più strategie di coping orientate al problema correlano negativamente con la caoticità e positivamente con alti livelli di comunicazione familiare ($p<0.001$). La comprensione di queste funzioni mentali e comportamentali potrebbe migliorare la compliance alle terapie mediche e la prevenzione di sofferenza psichica connessa.

D032

LA TERAPIA DEL DOLORE NEL BAMBINO CON MALATTIA CRONICA: COME VALUTARLO E TRATTARLO CON L'AUTO DI UNO STRUMENTO TASCABILE DI FACILE LETTURA

F. Dell'Acqua¹, F. Pellegatta¹, F. Giannatelli², A. Moretto², V. Leoni¹, M. Verna¹, M. Spinelli¹, M. Adzic¹, M. Trabucchi², M. Jankovic¹

¹Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM; ²Servizio di Anestesia e Rianimazione, AO San Gerardo, Monza (MB), Italy

INTRODUZIONE: Nonostante la frequenza del sintomo e l'impatto sulla qualità della vita, la gestione del dolore nel bambino rimane un difficile banco di prova per gli operatori sanitari e continua ad essere oggetto di un'attenzione limitata. Il nostro progetto si propone di offrire uno strumento di rapida consultazione per la classificazione ed il trattamento del dolore nel bambino con malattia cronica.

METODI: Il documento è stato curato da un gruppo multi-specialistico composto da 5 pediatri, 3 anestesisti e 2 infermieri. Il progetto ha previsto un'ampia revisione della letteratura, la stesura del documento e l'implementazione di uno strumento tascabile di rapida consultazione (Figura 1).

RISULTATI: Lo strumento è diviso in 2 sezioni. Nella prima si illustrano i metodi di misurazione del dolore in età pediatrica (scala Revised FLACC, Wong-Baker e scala numerica). Nella seconda sezione si approfondisce il tema della terapia farmacologica con particolare attenzione ai farmaci oppioidi, alla loro scelta, alle dosi equianalgesciche, alla gestione del breakthrough pain e degli effetti collaterali. Abbiamo infine deciso di dedicare un capitolo a parte sui farmaci adiuvanti.

CONCLUSIONI: Il progetto vede nell'utilizzo di un documento sintetico, riassuntivo e rapidamente consultabile la possibilità di migliorare l'assistenza del bambino con malattia cronica, attraverso una corretta applicazione delle competenze medico-infermieristiche. Lo strumento sarà validato attraverso un progetto di studio che prevede la somministrazione di un questionario al personale medico-infermieristico, la stesura di un'istruzione operativa specifica per il trattamento del dolore nel bambino e un'analisi dei benefici del documento redatto nella gestione di questi pazienti.

Figura 1.

D033

IL SUPPORTO NUTRIZIONALE PER I PAZIENTI SEGUITI IN ASSISTENZA DOMICILIARE PEDIATRICA

S. Fabris, A. Bagolin, T. Frizzi, M. Minetto, R. Dall'Amico, L. De Zen

Assistenza Domiciliare e Cure Palliative Pediatriche, UO Pediatria, AAS5 Friuli Occidentale, Pordenone, Italy

PREMESSA: La malattia neoplastica induce una serie di alterazioni metaboliche/nutrizionali che determinano un quadro clinico di malnutrizione ulteriormente aggravato dalla tossicità sistemica e gastrointestinale iatrogena (cachessia neoplastica). Un corretto stato nutrizionale aumenta la sensibilità delle cellule tumorali al trattamento e ne riduce la tossicità, rinforza le difese dell'organismo, riduce le complicanze e le recidive e migliorando la qualità di vita.

SCOPO: Valutare lo stato nutrizionale e l'adeguatezza dell'alimentazione per poter prevenire /correggere eventuali squilibri.

METODI: Inserimento della figura della dietista all'interno dell'equipe ADP, elaborazione di un protocollo di indagine e monitoraggio nutrizionale con i seguenti parametri: i) nutrizionali (diario alimentare 3 giorni); ii) antropometrici (peso, cc cranio se <36 mesi, lunghezza/altezza, plica tricipitale); iii) biochimici: emocromo, calcio, fosfato inorganico, assetto marziale, vit.D, acido folico, profilo lipidico, albumina, prealbumina, creatinina, funzionalità epatica)

RISULTATI: Da ottobre 2014 a marzo 2016 sono stati reclutati 13 pazienti oncologici ottenendo i seguenti risultati: i) frequenti discrepanze quantitative/qualitative tra fabbisogno nutrizionale e introiti; ii) frequenti ritardi della crescita; iii) importanti carenze nutrizionali di Ferro e Vitamina D

CONCLUSIONI: La figura della dietista, attraverso i monitoraggi periodici, ha permesso di prevenire e correggere, in breve tempo, lo stato nutrizionale limitando eventuali interferenze con il decorso della malattia e la crescita. Si è rivelato necessario l'intervento dietetico nella quasi totalità dei soggetti valutati. Il contatto di questa figura con la famiglia ha supportato i genitori rafforzando la gestione di un aspetto molto impattante nella qualità di vita.

D034

ENCEFALOPATIA POSTERIORE REVERSIBILE DOPO TRATTAMENTO CON BEVACIZUMAB

F. Ferraro¹, A. Trizzino², C. Lo Porto¹, D. Russo², M. Spatafora¹, S. Tropaia², F. Di Marco², I. Sardi³, P. D'Angelo²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Palermo; ²UO di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo; ³UO di Neurooncologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze, Italy

INTRODUZIONE: L'encefalopatia posteriore reversibile (PRES) è un'entità clinico-radiologica secondaria a varie patologie, anche non oncologiche. I triggers ipotizzati sono l'ipertensione arteriosa e diversi agenti citotossici/immunosoppressivi. Si manifesta con improvvisi disturbi del visus e della coscienza. Descriviamo il caso di una PRES conseguente a terapia con Bevacizumab.

CASO CLINICO: Maschio, anni 10, affetto da medulloblastoma dell'angolo pontocerebellare, sottoposto ad asportazione chirurgica, chemioterapia, radioterapia e TCSE autologo e in atto in terapia di mantenimento con VNR/CCNU e Bevacizumab. Il paziente giunge alla nostra osservazione per amaurosi improvvisa, cefalea confusione mentale, ipertensione arteriosa con PA 150/112 mmHg. Esegue TC encefalo (negativa) e RM che consente di porre diagnosi di PRES. Trattamento con mannitolo ev, midazolam, fenobarbital e terapia anti-ipertensiva con captopril. Conseguo miglioramento delle condizioni neurologiche con recupero della vista a circa 72 ore e risoluzione dell'alterazione della coscienza, ma persiste ipertensione arteriosa malgrado dosi generose di ace-inibitori e calcio antagonisti. La successiva RM encefalo mostra regressione delle lesioni posteriori e un midollo con evidenza di edema generalizzato. Per la persistenza di elevati valori pressori si introduce in terapia l'amlodipina con beneficio.

DISCUSSIONE: La PRES è una complicanza possibile nei pazienti sottoposti a terapia con alchilanti o immunosoppressori. L'associazione PRES-Bevacizumab (anticorpo monoclonale IgG1 ad azione anti-VEGF) è stata descritta per la prima volta nel 2006. Si ipotizza che l'azione anti-VEGF del farmaco provochi una disfunzione endoteliale che si traduce in alterazione della barriera emato-encefalica e dell'autoregolazione del circolo cerebrale. Nel caso riportato l'aspetto saliente è stato quello della disregolazione pressoria prolungata.



MEDICI - Relazioni

GENOMICA: QUALI APPLICAZIONI E QUALE FUTURO

M. Delledonne

Dipartimento di Biotecnologie, Università degli Studi di Verona, Verona, Italy

Le tecnologie di sequenziamento del DNA stanno evolvendo ad una velocità impressionante. Oggi utilizziamo estensivamente le tecnologie di seconda generazione, anche chiamate Next Generation Sequencing (NGS) a dispetto del fatto che non sono più “next” e che le tecnologie di terza generazione (anche chiamate Next Generation Sequencing) sono ormai alle porte. Questo ha portato ad una crescente adozione di approcci basati sul sequenziamento completo del genoma (WGS) e dell’esoma (WES) potenziando in modo formidabile la nostra capacità di identificare varianti associate alle malattie che saranno presto traslate in nuovi bersagli diagnostici, prognostici e terapeutici. Le tecnologie per la produzione di informazioni genomiche presentano ancora margini di evoluzione sia quantitativa sia soprattutto qualitativa, ma sono comunque destinate a soppiantare gli attuali screening genetici e molti esami clinici. Già oggi sono disponibili test genomici per la suscettibilità a malattie comuni, per diagnosticare malattie a trasmissione mendeliana, per effettuare screening neonatali non invasivi, per fare prognosi e diagnosi relativamente alla storia clinica di malattie, per

la farmacogenomica dei tumori, per i dosaggi farmacogenomici, per evitare eventi avversi da farmaci e per stabilire la predisposizione genetica verso la risposta a un trattamento. Abbiamo insomma intrapreso la strada che porta alla medicina di precisione, una forma emergente di prevenzione, diagnosi e cura delle malattie che completa la cartella clinica con il dato genetico.

Nel corso del mio intervento illustrerò le tecnologie attualmente in uso e quelle emergenti, cercando di evidenziarne il potenziale ma anche i limiti che ancora dobbiamo tenere in considerazione per un loro uso estensivo nella clinica

IL NEONATO CON ANEMIA O PIASTRINOPENIA: QUANDO E COME TRASFONDERE

A. Del Vecchio

Unità di Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Di Venere, Dipartimento Materno Infantile, ASL, Bari, Italy

La pratica trasfusionale in ambito neonatologico richiede la conoscenza sia della interazione dinamica dell’unità feto-placentare, i cambiamenti fisiologici che accompagnano la transizione dalla vita fetale a quella neonatale ed, infine, la fisiopatologia dei diversi disordini ematologici. Rispetto ai bambini più grandi ed agli adulti, i neonati hanno volumi totali di sangue inferiori, ma un volume di sangue per peso corporeo molto più

elevato. Le linee guida che regolano le trasfusioni neonatali non sono ben definite, poiché molto spesso estrapolate da evidenze dell'adulto oppure basate su studi di modeste proporzioni effettuati sul neonato. A causa della limitata capacità ad espandere il proprio volume di sangue per compensare il rapido accrescimento, molti neonati, malati e/o nati pretermine possono richiedere un significativo supporto di componenti del sangue, soprattutto nelle prime settimane di vita. L'anemia del neonato può essere secondaria ad eventi emorragici, emolisi, o compromessa produzione di emazie. La forma di anemia neonatale più frequente è quella che riguarda il neonato pretermine e che è dovuta essenzialmente ad una bassa concentrazione di eritropoietina (EPO) alla nascita ed alla incapacità di incrementarne al bisogno la produzione, al rapporto tra i frequenti prelievi di sangue ed il basso volume totale di sangue, alla presenza di altre comorbidità. Pertanto, una significativa percentuale (tra il 65% ed il 90%) di questa particolare popolazione di neonati necessita di frequenti trasfusioni di emazie. Il grado di prematurità e gli elementi di comorbidità ad essa associati nonché la notevole variabilità che caratterizza l'approccio clinico a questi neonati determinano un'ampia discrezionalità ed arbitrarietà nella pratica trasfusionale. Ancora oggi rimane irrisolta la controversia sulla scelta di linee guida trasfusionali liberali o restrittive. Le trasfusioni di globuli rossi sono state frequentemente ritenute responsabili di provocare enterocolite necrotizzante (NEC), emorragia intracranica (ICH) ed alterazioni dello sviluppo neurocognitivo. Per questo motivo, pur senza disporre ancora di dati certi sull'argomento, prevale l'orientamento a limitare il più possibile il numero di trasfusioni (1). L'incidenza complessiva della piastrinopenia neonatale è relativamente bassa, tra 0.7% e 0.9%, ma può aumentare fino al 30% se si considerano soltanto i pazienti delle terapie intensive neonatali e fino al 75%-90% se la popolazione considerata è quella dei neonati di peso estremamente basso alla nascita (ELBW <1000 grammi). Questi valori cambiano molto anche in base alla definizione di piastrinopenia che si decide di adottare, con "reference ranges", suddivisi per età gestazionale ed età postnatale, costruiti recentemente su un enorme insieme di dati (2). Inoltre, differenze nella funzione piastrinica, una concomitante coagulopatia e vari fattori immunologici possono modificare nei neonati piastrinopenici, a parità di conta piastrinica, il rischio emorragico. Ad esempio, i neonati piastrinopenici con ritardo di crescita intrauterino hanno un rischio di sanguinamento relativamente basso, quelli con sepsi o NEC hanno un rischio certamente maggiore e quelli affetti da piastrinopenia alloimmune presentano un rischio di ICH molto elevato. La trasfusione di piastrine nel neonato avviene nella maggior parte dei casi a scopo profilattico (98%), per impedire che una eccessiva riduzione della conta piastrinica causi sanguinamento, ed a scopo terapeutico (2%) per arrestare un'emorragia dovuta a piastrinopenia. Anche per le trasfusioni piastriniche non esiste accordo su quando trasfondere e non esistono linee guida totalmente condivise. Ma l'evidenza che nel neonato la mortalità aumenta in funzione del numero

delle trasfusioni piastriniche ha indotto i neonatologi ad adottare e rispettare il più possibile linee guida ragionate. E' stato riportato, infatti che, in ambito neonatologico, la compliance con le linee guida trasfusionali è intorno al 60% (3).

BIBLIOGRAFIA

1. Christensen RD, Carroll PD, Josephson CD. Evidence-based advances in transfusion practice in neonatal intensive care units. *Neonatology*. 2014;106:245-53.
2. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC and Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47000 patients in a multihospital healthcare system. *Journal of Perinatology*, 2009;29:130-136.
3. Del Vecchio A. Evaluation and management of thrombocytopenic neonates in the intensive care unit. *Early Hum Dev*. 2014;90:S51-5.

MANIFESTAZIONI EMATOLOGICHE NELLE MALATTIE METABOLICHE

A. Pession

Cattedra di Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università degli Studi di Bologna, Bologna, Italy

Le anomalie ematologiche sono comuni nelle malattie metaboliche ereditarie (MME). Segni e sintomi riconducibili a disordini ematologici possono rappresentare il quadro dominante, come nel caso dell'anemia emolitica da disordini ereditari del metabolismo energetico delle emazie, o essere secondari, come nel caso dell'ipersplenismo della Malattia di Gaucher (MG) o la neutropenia della propionico acidemia, a molte MME. Per tale motivo, l'esame emocromocitometrico completo con valutazione morfologica dello striscio di sangue periferico è indicato tra gli esami diagnostici ed eventualmente di controllo evolutivo di queste patologie. Talora, l'alterazione ematologica è l'aspetto peculiare delle MME come nel caso dell'anemia macrocitica caratteristica dei disordini ereditari del metabolismo cobalamino o dell'anemia macrocitica sideroblastica refrattaria con vacuolizzazione dei precursori midollari, talora combinata con neutropenia e piastrinopenia, associata ad insufficienza pancreatica esocrina nella citopatia mitocondriale nota come Sindrome di Pearson. Recentemente, in merito alle MME relativamente al capitolo delle malattie da accumulo lisosomiale, ed in particolare nella MG di Tipo 1, è stato messo appunto un algoritmo diagnostico che partendo dal segno obiettivabile della splenomegalia, attraverso la presenza o meno di piastrinopenia, eventualmente associata ad anemia, consente la selezione di soggetti in età pediatrica affetti dal deficit geneticamente determinato di glucocerebrosidasi (GBA) da sottoporre a test di screening mirato su *dried blood spot* test ed eventualmente a dosaggio enzimatico di GBA su leucociti e conferma molecolare di mutazioni del gene *GBA* (Di Rocco M. et al., *Ped Blood & Cancer* 2014;61:1905-09). Questo strumento diagnostico dovrebbe ridurre il numero di splenomegalie di natura da determinare che potrebbero sottendere una MG la cui storia naturale potrebbe giovare di una terapia enzimatica sostitutiva.

LA STERILITÀ NEI PAZIENTI TRATTATI PER UN TUMORE MALIGNO IN ETÀ PEDIATRICA: EIOLOGIA E REVIEW DELLA LETTERATURA

R. Haupt

Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

L'International Guidelines Harmonization Group (IGHG) e PanCareSurFup collaborano ad un progetto intercontinentale per definire linee guida e raccomandazioni per il follow-up a lungo termine dei soggetti trattati per tumore in età pediatrica. In generale, per ogni possibile effetto a distanza e dopo sistematica revisione della letteratura, IGHG definisce: i) chi è a rischio della specifica complicazione; ii) quale è il test di screening più appropriato e con che frequenza deve essere eseguito; iii) che fare se qualche anomalia viene identificata. Per ogni raccomandazione viene riportato il livello dell'evidenza con cui viene fatta. Due gruppi di lavoro hanno sviluppato le raccomandazioni per la tossicità gonadica maschile e femminile.

TOSSICITÀ GONADICA MASCHILE: Il testicolo può essere colpito nella sua capacità di spermatogenesi e/o di produzione di testosterone. I trattamenti con potenziale effetto sulla spermatogenesi sono: ciclofosfamide, mecloretamina e procarbazine con una chiara correlazione dose/risposta (livello C), oltre a busulfano e ciclofosfamide in regime di condizionamento per TCS e ifosfamide (opinione di esperti), infine la radioterapia su aree potenzialmente includenti i testicoli con dosi >2-3-Gy. Lo spermogramma è il test di riferimento. Altri test ma con diversi valori di sensibilità e specificità sono inibina B, FSH, e rapporto inibina B/FSH. Consultazione con un andrologo è indicata per oligospermia <105/ml e/o alterazione valori di laboratorio.

Radioterapia coinvolgente i testicoli ≥ 12 Gy o TBI è considerata l'unico fattore sicuramente gonadotossico per la produzione di testosterone. Monitoraggio di peso e altezza oltre che dello sviluppo pubere è indicato nei soggetti in età pre- e peri-pubere. Nei post-puberi si consiglia dosaggio di testosterone \pm LH.

TOSSICITÀ GONADICA FEMMINILE: I farmaci alchilanti in genere sono gonadotossici per l'ovaio (livello A), in particolare ciclofosfamide e procarbazine (livello C). Anche la radioterapia su campi potenzialmente coinvolgenti le ovaie è gonadotossica (livello A). L'associazione di chemio e radioterapia sembra aumentare il rischio (livello C). Il rischio aumenta con l'aumentare dell'età al trattamento (livello B). Il monitoraggio nelle bambine pre-peri-puberi prevede controllo della crescita e sviluppo pubere, mentre nelle donne postpuberi si consiglia il controllo dei tempi e modi del ciclo mestruale. In caso di mancato o rallentato sviluppo pubere o di disfunzioni mestruali si consiglia il controllo di FSH e estradiolo. E' ragionevole dosare anche l'AMH, ma solo dopo i 25 anni di età in quanto solo in questa fase correla con la riserva ovarica e può quindi predire il tempo alla menopausa. Un consulto endocrino/ginecologico è indicato nelle bambine che a 13 anni non hanno ancora segni di pubertà, o che non hanno

avuto ancora il menarca all'età di 16 anni, o che non hanno progredito nelle varie fasi dello sviluppo pubere. Il consulto è consigliato anche nelle donne con disfunzioni del ciclo che suggeriscono fasi iniziali di un'insufficienza ovarica prematura (IOP).

Si raccomanda terapia ormonale sostitutiva in tutte le donne con diagnosi di IOP e un consulto con un ginecologo/endocrinologo/esperto di medicina della riproduzione anche per le donne post-puberi a rischio, anche senza segni di IOP, ma che desiderino una valutazione del loro potenziale per una gravidanza futura.

QUANDO E COME PRESERVARE LA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI: PROPOSTE E PROGETTI IN CORSO

E. Biasin

AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy

Negli ultimi anni si è assistito a un importante miglioramento della prognosi per i pazienti affetti da patologia oncoematologica in età pediatrica, a cui si associa, nella popolazione dei guariti, una aumentata probabilità di effetti tossici tardivi, tra i quali la possibile insorgenza di sterilità rappresenta un problema rilevante per il futuro dei pazienti guariti. La possibile compromissione della fertilità legata alle terapie somministrate deve essere chiarita al momento della diagnosi, in quanto nei casi in cui vi sia un elevato rischio di sterilità è importante proporre tecniche di preservazione della fertilità prima dell'inizio delle terapie. La proposta deve avvenire considerando i tempi necessari per la preservazione e l'urgenza dell'inizio del trattamento oncologico. Per i maschi, la possibilità di preservare la fertilità è rappresentata dalla conservazione di liquido seminale utilizzabile, successivamente, per un'inseminazione artificiale o per una fecondazione *in vitro*; tuttavia, tale metodica può presentare difficoltà legate all'età del paziente, o a motivi psicologici. Inoltre, per i pazienti maschi pre-puberi attualmente non esiste un protocollo consolidato di preservazione della fertilità, anche se molti lavori scientifici indicano la biopsia testicolare con crioconservazione un'opzione praticabile. Per le femmine, le possibilità di preservare la fertilità sono più complesse e non sempre sufficienti. In caso di radioterapia si può ricorrere alla trasposizione chirurgica delle ovaie o schermatura delle stesse. Alcuni studi propongono la terapia farmacologica con analoghi LH-RH per ridurre la tossicità da chemioterapia. Nelle femmine post-puberi è possibile crioconservare gli ovociti, per la quale è necessaria una stimolazione ormonale e la sincronizzazione con il ciclo mestruale, che non è sempre attuabile nel breve tempo necessario per l'inizio delle terapie oncologiche. Una metodica promettente è rappresentata dalla crioconservazione e successivo reimpianto di tessuto ovarico: la ricerca, in questa tecnica ancora considerata sperimentale, è molto attiva e i dati raccolti sempre più convincenti. I vantaggi della crioconservazione di tessuto ovarico sono: la conservazione di un elevato numero di follicoli che non dipende

dalla fase del ciclo mestruale e non necessita di stimolazione ovarica, l'utilizzo anche per le ragazze prepuberili e il possibile ripristino della funzione endocrina dopo il reimpianto. Sono ancora oggetto di discussione e studio la possibile contaminazione neoplastica dell'ovaio congelato e il successivo rischio di disseminazione con l'impianto dello stesso. Attualmente sono riportate più di 30 gravidanze al mondo ottenute dopo reimpianto di tessuto ovarico crioconservato, una delle quali ottenuta presso il nostro Centro in una paziente precedentemente sottoposta a trapianto di cellule staminali emopoietiche per talassemia.

FERTILITÀ: ASPETTI PSICOLOGICI

M. Bertolotti

Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

In Italia circa il 20% delle coppie hanno difficoltà a procreare per vie naturali (le cause di infertilità sono equamente distribuite tra maschi e femmine) e tale fenomeno è aumentato negli ultimi 30 anni. Generalmente le indagini intorno alla fertilità vengono effettuate dalle coppie dopo un anno di tentativi di avere una gravidanza. Ogni giorno vengono diagnosticati almeno 30 nuovi casi di tumore in pazienti con età inferiore ai 40 anni. Operando in oncoematologia pediatrica dobbiamo chiederci quanto impatta sulla qualità della vita dei nostri pazienti il sapere o dubitare precocemente di non essere fertili. La possibilità di preservazione della fertilità va comunicata alla famiglia e al paziente necessariamente prima dell'avvio del trattamento e dunque a ridosso della comunicazione diagnosi, momento assai doloroso e delicato. La proposta di crioconservazione di tessuto ovarico e liquido seminale (che ha pesi differenti in rapporto al genere) implica messaggi di segno contrario: la terapia può rendere sterile, ma esiste la speranza realistica di guarigione. L'accettazione da parte dei genitori del paziente minore e del minore stesso richiede la presenza di personale preparato alla comunicazione, per i maschi, anche delle procedure per la raccolta del liquido seminale. Tale situazione frequentemente si connota come assai delicata, con tempi rapidissimi per la decisione, tocca aspetti molto intimi individuali e della relazione ragazzo/genitori. Tali elementi spesso contribuiscono al rifiuto che però avviene sulla base delle ansie del momento che lasciano poco spazio ad un pensiero verso il futuro. Molte domande sugli aspetti potenzialmente generativi di sé, sulla propria capacità/possibilità futura di poter avere relazioni "normali" si affacciano ai ragazzi contribuendo ad alimentare ansie già presenti circa le proprie prospettive. In giovani adulti alla ricerca o in attesa di figli, frequenti sono le ansie relative ai danni al feto come conseguenza tardiva delle terapie, o alla trasmissione genetica della malattia. In tutti i casi i dati della letteratura e l'esperienza clinica suggeriscono di riprendere (in equipe multidisciplinare) il tema della fertilità durante il follow up e la fase di transizione dei pazienti ai curanti dell'adulto.

BIBLIOGRAFIA

- Kinahan, K. E., Didwania, A., & Nieman, C. L. (2007). Childhood cancer: fertility and psychosocial implications. In *Oncofertility Fertility Preservation for Cancer Survivors* (pp. 191-200). Springer US.
- Ginsberg, J. P. (2011). New advances in fertility preservation for pediatric cancer patients. *Current opinion in pediatrics*, 23(1), 9.
- Green, D. M., Kawashima, T., Stovall, M., Leisenring, W., Sklar, C. A., Mertens, A. C., ... & Robison, L. L. (2009). Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(16), 2677-2685.
- Green, D. M., Kawashima, T., Stovall, M., Leisenring, W., Sklar, C. A., Mertens, A. C., ... & Robison, L. L. (2010). Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(2), 332-339.
- Ministero della Salute, 2015. Piano Nazionale Per La Fertilità. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2367_all_egato.pdf

GLIOMI DI BASSO GRADO IN ETÀ PEDIATRICA: UPDATE

E. Viscardi

Università di Padova, Padova, Italy

I Gliomi a basso grado di malignità (*low grade glioma-LGG*), malattie di origine gliale (Grado I e II secondo WHO), rappresentano i più comuni tumori cerebrali dell'età pediatrica costituendo oltre il 35% delle neoplasie del sistema nervoso centrale (SNC) dell'infanzia e dell'adolescenza. Esiste una stretta correlazione tra questi tumori ed alcune sindromi ereditarie ed in particolare la neurofibromatosi di tipo I e la sclerosi tuberosa. Circa il 15-20% dei bambini affetti da Neurofibromatosi di tipo I sviluppano, di solito entro i primi dieci anni di vita, un glioma delle vie ottiche. Gli LGG si possono manifestare praticamente in tutte le sedi del SNC. In generale, nei bambini piccoli (<3 anni) la sede più frequente è quella sopratentoriale, con coinvolgimento delle vie ottiche e/o delle strutture ipotalamo-chiasmatiche o altre strutture della linea mediana, come il III ventricolo od il mesencefalo. Nei bambini più grandi l'insorgenza è solitamente in sede cerebellare e nel tronco cerebrale. Una percentuale minore (5 - 10 %) di LGG tende alla disseminazione lungo l'asse cranio-spinale. Dal punto di vista istologico la popolazione è eterogenea. L'istotipo più frequente è l'astrocitoma pilocitico. La maggior parte dei piccoli pazienti affetti da gliomi a basso grado non necessita di alcuna terapia dopo la diagnosi o la chirurgia iniziale. Tuttavia, circa un terzo dei bambini, presenta una progressione di malattia o l'insorgenza di sintomi legati alla sede del tumore per cui è necessario intraprendere un trattamento. La chemioterapia ha ormai un ruolo consolidato, come indicato dai molteplici trial clinici condotti da gruppi di ricerca su queste neoplasie in Europa ed in Nord America, anche se non esiste uno standard chemioterapico di cura uniformemente accettato. Si può affermare che l'associazione Vincristina/Carboplatino è il regime con i più solidi dati di efficacia e tossicità e quello attualmente maggiormente in uso nel mondo. Anche la radioterapia ha un ruolo molto importante per

la cura dei gliomi di basso grado dell'età pediatrica nei soggetti "grandi", anche se il cut-off di età per raccomandare la radioterapia varia tra i vari gruppi di lavoro. L' "International Research Consortium on Childhood LGG" della SIOP, ha già condotto e concluso due studi sui gliomi a basso grado pediatrici ed attualmente è in via di stesura un nuovo Protocollo terapeutico. Sulla base dei dati ottenuti dalle analisi dei due Protocolli precedenti, sono stati identificati fattori di rischio e tossicità, dati sui quali sta nascendo il nuovo disegno di cura. Inoltre verranno introdotti studi di biologia molecolare che, ci auguriamo, possano aiutare ad comprendere la storia naturale di questi tumori ed arrivare a strategie terapeutiche sempre più mirate.

GLIOMI DI ALTO GRADO IN ETÀ PEDIATRICA: UPDATE

M. Massimino

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

Costituiscono il 10-20% delle neoplasie del sistema nervoso centrale in età pediatrica. Spesso insorgono in sede sovratentoriale, raramente a livello cerebellare. Hanno un pattern di crescita infiltrante, con elevata velocità di accrescimento e frequenti recidive dopo il trattamento. Includono principalmente l'astrocitoma anaplastico (grado III WHO) ed il glioblastoma multiforme (grado IV WHO). Una chirurgia radicale spesso non è fattibile per via del pattern infiltrante di queste neoplasie, ove possibile essa è auspicabile. Spesso vengono invece effettuate asportazioni parziali o, in alcuni casi, solo una biopsia. Indipendentemente dalla sede di insorgenza è indicata radioterapia focale da 54 a 60 Gy. La radioterapia craniospinale, in assenza di metastasi midollari o liquorali, non è solitamente considerata necessaria poiché raramente questi tumori tendono a disseminare. L'utilizzo della chemioterapia (CT) nei gliomi maligni dà ancora risultati deludenti sebbene qualche beneficio sia stato ottenuto con l'associazione di vincristina e nitrosouree o procarbazine e antimetaboliti documentando un miglioramento della sopravvivenza rispetto alla sola associazione chirurgia e radioterapia. L'associazione di temozolomide e radioterapia, ampiamente impiegata nei gliomi maligni dell'adulto, è stata adottata anche in ambito pediatrico malgrado la differente metilazione dell'enzima MGMT la cui inattività è alla base della risposta alla terapia nell'adulto e questo non si verifica che in maniera estremamente rara nei bambini. L'utilizzo di farmaci a dosi mieloablativi seguiti da rescue con cellule staminali periferiche è oggi riservato a bambini molto piccoli affetti da gliomi maligni. Terapie target (gefitinib, erlotinib, imatinib, nimotuzumab) in combinazione con le terapie convenzionali sono in fase di valutazione nell'ambito di studi clinici. La sopravvivenza nei gliomi maligni del bambino è del 25% a 5 anni, di poco superiore a quella degli adulti; l'aspettativa di vita media non supera i 20 mesi dalla diagnosi. Una menzione a parte meritano i tumori intrinseci del ponte encefalico (DIPG) che rappresenta-

no il 10-15% dei tumori intracranici e il 20% dei tumori della fossa posteriore. Essi hanno diversi gradi di malignità (II-IV) e infiltrano almeno il 50% del tronco cerebrale. L'insorgenza dei sintomi è spesso insidiosa, con mal di testa, dolori cervicali, disturbi della deambulazione, disfagia e paralisi dei nervi cranici. Di solito i sintomi sono rapidamente progressivi e portano al riscontro della lesione in pochi giorni. Possiamo distinguere tre tipi di lesioni del tronco cerebrale: i) diffusa (DIPG); ii) localizzata con un nodulo o cisti; iii) esofitica nel lume del quarto ventricolo o all'angolo pontocerebellare (spesso si tratta di gliomi di basso grado curabili con solo intervento chirurgico). A causa dell'alto tasso di morbilità/mortalità correlata alla chirurgia senza vantaggi nella prognosi, è solitamente consigliato solo un ciclo di radioterapia (54 Gy). Questo migliora i sintomi in circa il 70% dei casi e si traduce in una risposta radiologica obiettiva. Né CT standard adiuvante né ad alte dosi sono stati in grado di modificare la prognosi. Attualmente sono attivi studi terapeutici con farmaci contro target identificati recentemente attraverso la ripresa delle valutazioni biotiche e di protocolli di valutazione autoptica. I risultati delle terapie standard rimangono scoraggianti, con una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 5%. Verranno comunque presentati i risultati dei trial più recenti disponibili al momento della presentazione.

OUTCOME NEUROCOGNITIVO NEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE CEREBRALE IN ETÀ PEDIATRICA

G. Poggi

Istituto Scientifico "Eugenio Medea", Bosisio Parini (LC), Italy

I bambini con tumore cerebrale presentano con una frequenza molto elevata serie conseguenze dal punto di vista psicologico e cognitivo, legate alla malattia occorsa e ai trattamenti oncologici effettuati. Queste difficoltà interferiscono notevolmente con la qualità di vita dei bambini, causando difficoltà nelle principali aree quotidiane quali la scuola, le autonomie domestiche, la relazione con i coetanei e i famigliari e il benessere psicologico. Per questo motivo, risulta fondamentale poter monitorare l'andamento nel tempo del quadro psicologico e cognitivo di questi bambini e poter proporre degli interventi di sostegno e riabilitativi precoci, finalizzati a limitare le ricadute degli esiti della malattia e del percorso di cura. A livello europeo il gruppo SIOP (the European Society for Paediatric Oncology) ha proposto un protocollo di monitoraggio internazionale del profilo psicologico e cognitivo dei pazienti, attraverso la condivisione di strumenti e linee guida per la raccolta dati tra diversi paesi europei. In Italia, non vi sono direttive nazionali condivise per la raccolta dati su questa popolazione di pazienti, ma appare un'esigenza sempre più riconosciuta quella di strutturare la valutazione secondo raccomandazioni unitarie. Per questa ragione, nel 2010, i principali ospedali e centri deputati alla cura dei pazienti con tumore cerebrale in età pediatrica hanno

creato un gruppo di lavoro in cui poter condividere le esperienze, condividere i dati e proporre delle direzioni comuni. In particolare, sono stati definiti i seguenti obiettivi del lavoro di gruppo: i) raccogliere dati a livello nazionale attraverso criteri definiti a priori e comuni; ii) valutare gli esiti di protocolli di trattamento associati a una specifica istologia del tumore; iii) monitorare gli esiti psicologici e cognitivi a lungo termine dei bambini con tumore cerebrale per definire i principali bisogni riabilitativi e sviluppare conseguenti strategie di intervento. Il protocollo strutturato per perseguire gli obiettivi elencati sopra si fonda su strumenti validati a livello internazionale e in linea con quelli stabiliti dal gruppo SIOP. Ad oggi, il gruppo è composto dai seguenti 9 centri, dislocati in diverse regioni italiane: i) *IRCCS E. Medea di Bosisio Parini*, Unità di Riabilitazione oncologica e neuropsichiatrica, che rappresenta il centro coordinatore della raccolta dati; ii) *AOU Città della Salute e della Scienza di Torino*, Unità di Psico-oncologia pediatrica, Oncologia e Centro Trapianti; iii) *IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano*, Dipartimento di Oncologia Pediatrica; iv) *IRCCS G. Gaslini di Genova*, Unità Neuro-oncologica; v) *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma*, Unità di Oncoematologia Pediatrica e Oncologia e Unità di Psicologia Clinica, Neuroscienze e Neuroriabilitazione; vi) *IRCCS E. Medea di Conegliano*, Centro per le Ricerche di Conegliano; vii) *AO/Università di Padova*, Clinica di Oncoematologia Pediatrica; viii) *Università Cattolica di Roma*, Unità di Neurologia, Psichiatria e Neurochirurgia Pediatrica; ix) *AO Meyer di Firenze*, Dipartimento di Oncologia. I membri del gruppo sono esperti in oncologia, neuropsicologia, psicologia clinica e psicoterapia. Le riunioni sono fissate due volte all'anno.

IL MELANOMA IN ETÀ PEDIATRICA: ASPETTI CLINICI, EPIDEMIOLOGICI E STATO DELL'ARTE

A. Ferrari

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

Il melanoma cutaneo è incluso nei vari progetti cooperativi internazionali (tra cui il Progetto AIEOP TREP e il gruppo europeo EXPeRT) tra i cosiddetti "tumori rari dell'età pediatrica", neoplasie il cui comune denominatore è l'essere malattie "orfane", caratterizzate cioè da scarsità di informazioni sulla loro biologia e la loro storia clinica, mancanza di organizzazioni scientifiche dedicate, difficoltà di condurre trials clinici e quindi di sviluppare linee guida condivise, assenza di risorse economiche dedicate. In realtà il melanoma è un tumore raro nel bambino (incidenza 0.16/100,000/anno tra 0-14 anni) ma non nell'adolescente (incidenza 1.47/100,000/anno tra 15-19 anni). Nel 2014 il gruppo AIEOP TREP ha pubblicato la casistica italiana composta da 54 pazienti (*J Pediatr* 164(2):376-382.e2,2014), che rispetto ai casi attesi sono circa un terzo per l'età 0-14 anni e un decimo per l'età 15-18. La casistica italiana ha confermato il dato che spesso nel bambino il melanoma può presentare caratteristiche cliniche anomale (pigmentato e rilevato, per

esempio), al punto da rendere complessa la diagnosi clinica. La diagnosi istologica è spesso difficile, invece, soprattutto per il problema della diagnosi differenziale con il nevo di Spitz atipico e con le altre forme di MELTUMP (Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential). I MELTUMP rappresentano una problematica clinica non banale perché non sono ancora definiti i criteri diagnostici ma neanche l'approccio terapeutico ottimale. La storia clinica del melanoma del bambino non pare essere molto diversa da quella dell'adulto (nella casistica italiana: EFS 75.2% e OS 84.6% a 5 anni) e i parametri clinici che condizionano la prognosi sono gli stessi (N, ulcerazione, spessore). L'approccio terapeutico dovrebbe di conseguenza essere lo stesso (o simile). Il melanoma resta a tutt'oggi una malattia prevalentemente "chirurgica" e il problema clinico principale è quello dei pazienti con malattia avanzata/metastatica. Da pochi anni nel mondo dell'adulto sono disponibili farmaci biologici che appaiono estremamente promettenti, soprattutto nel campo dell'immunoterapia. Una delle sfide fondamentali per chi si occupa di melanoma è quella di poter rendere disponibili questi nuovi approcci terapeutici anche ai pazienti pediatrici. Recentemente sono stati condotti due studi in Europa (di cui uno anche in Italia) su nuovi farmaci (vemurafenib e ipilimumab); entrambi gli studi sono stati portati avanti con grosse difficoltà di arruolamento, mostrando quali sono i limiti di condurre studi di questo genere su malattie rare. Esistono barriere regolatorie e di cooperazione che devono essere affrontate per rendere più facile la realizzazione di questi studi.

IL MELANOMA IN ETÀ PEDIATRICA: TERAPIA

N. Mozzillo

Dipartimento Melanoma e Tessuti Molli, Istituto Nazionale dei Tumori, Napoli, Italy

Il melanoma diagnosticato alla nascita costituisce una modesta frazione dei tumori congeniti, ma va sottolineato che oltre metà dei tumori acquisiti per via trasplacentare sono melanomi, con prognosi infausta per coinvolgimento metastatico multiorgano. Il melanoma cutaneo può colpire a qualunque età, ma è raro prima della pubertà. Tuttavia, secondo quanto emerge da alcuni registri di sorveglianza epidemiologica, si nota un incremento di incidenza in analogia all'età adulta, in particolare nella fascia tra i 10 anni e la pubertà, soprattutto nel sesso femminile. I precursori sono: i) nevi giganti congeniti con una percentuale di trasformazione tra il 5 ed il 20% dei casi; ii) lo xeroderma pigmentoso; iii) 10 o più nevi di dimensioni superiori ai 5 mm; iv) Fototipi a rischio. Una delle maggiori difficoltà diagnostiche sta nella distinzione con il nevo di Spitz. La terapia non è diversa da quella prescritta per gli adulti: exeresi del tumore primario con margini adeguati. L'indicazione al linfonodo sentinella ripete quella standard e, in caso di coinvolgimento linfonodale, la linfodectomia radicale del bacino interessato, come da norma. Va sottolineato come i casi pediatrici riconoscano un'alta percentuale di positività del linfonodo senti-

nella, tra il 25 ed il 60%. Il IV stadio di malattia impone, ancora, la terapia chirurgica se praticabile. Un'utile metodica per il trattamento di lesioni satelliti recidivanti sta nell'elettrochemioterapia. Il trattamento medico adiuvante ha visto l'impiego dell'interferone, con risultati non incoraggianti, soprattutto alla luce degli effetti collaterali. La terapia medica della malattia metastatica ha di fatto abbandonato la vecchia Dacarbazina e guarda con grande interesse ai nuovi farmaci: alla Target Terapia nei casi con mutazione genica BRAF, e ai sempre più promettenti immunoterapici: Ipilimumab e Dabrafenib, per cui sono in corso alcuni studi nell'età pediatrica e ne può essere pensato l'uso off label.

OLTRE IL MELANOMA: UTILIZZO DI BRAF COME TARGET IN ALTRI TUMORI PEDIATRICI

R. Riccardi

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

La mutazione di *BRAFV600E* induce un'attivazione della cascata delle MAPK, stimolando la proliferazione e la sopravvivenza cellulare che è alla base della trasformazione tumorale. La mutazione di *BRAFV600E* è stata identificata inizialmente nei pazienti adulti con melanoma metastatico, che sono stati trattati con successo con gli inibitori di BRAF. E' interessante notare che tale mutazione è presente anche in alcuni tumori pediatrici, in particolare nel 50% dei bambini con melanoma, nel 57% dei pazienti con istiocitosi a cellule di Langherans e nei tumori cerebrali. Relativamente a questi ultimi la mutazione di *BRAF* è stata identificata nel 20% dei gangliogliomi, nel 15% degli astrocitomi anaplastici, nel 9% dei glioblastomi multiformi, nel 6% degli astrocitomi pilocitici e nel 5% degli astrocitomi pilomixoidi. La percentuale di tumori cerebrali BRAF mutati è più alta in età pediatrica rispetto agli adulti, confermando le differenti caratteristiche biologiche dei gliomi nelle due fasce di età. Sulla base di queste osservazioni gli inibitori di BRAF sono stati utilizzati anche nei tumori pediatrici BRAF mutati. Recentemente sono stati pubblicati alcuni case report in bambini con glioma di basso e alto grado in cui è stata dimostrata l'efficacia degli inibitori di BRAF, suggerendo una modalità di trattamento legata non solo all'istologia del tumore ma soprattutto alla presenza di una mutazione specifica che è alla base dello sviluppo del tumore. Questi nuovi composti hanno effetti collaterali diversi dalla chemioterapia convenzionale. In particolare gli inibitori di BRAF possono causare frequentemente rash cutanei, fotosensibilità e, talvolta, carcinomi cutanei a cellule squamose. Inoltre, sono stati descritte alcune forme di tossicità cardiologica, tra le quali caratteristico è l'allungamento del QT, generalmente dose-dipendente, che compare dopo circa 2 mesi dall'inizio del trattamento. In alcuni pazienti sono stati riportati casi di uveite. Pertanto, è indispensabile che i pazienti in trattamento con gli inibitori di BRAF siano sottoposti ad uno stretto follow up dermatologico, oftalmologico e cardiologico con monitoraggio ECG. Inoltre, data la possibilità di una tossicità epatica è importante monitorare nel corso del trattamento anche la

funzionalità epatica. E' stato osservato che i pazienti trattati con gli inibitori di BRAF in monoterapia dopo alcuni mesi di trattamento frequentemente sviluppano resistenza. Nel tentativo di limitare tale evenienza sono attualmente in corso studi clinici in cui gli inibitori di BRAF sono associati agli inibitori di MEK, al fine di inibire la cascata delle MAPK anche a valle di BRAF. Questo ha determinato nei pazienti con melanoma metastatico un miglioramento dei risultati terapeutici insieme ad una minore tossicità dal punto di vista cutaneo. Attualmente, sono in corso di definizione studi relativi alla somministrazione combinata dei due farmaci anche in età pediatrica.

I GERMI MULTIRESISTENTI

R.F. Schumacher

Unità di Oncoematologia e Trapianto di Midollo Pediatrico, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia, Italy

Seguendo il consenso internazionale (ECDC, CDC etc.) vengono definiti germi multiresistenti (multi drug resistant o MDR) i batteri resistenti ad almeno un antibiotico di tre classi diverse, dove il pannello di antibiotici da testare dipende dal germe. Se il patogeno rimane suscettibile soltanto a una o due categorie, viene considerato XDR (extensively drug resistant) mentre quelli resistenti a tutte le classi sono definiti PDR (pan drug resistant). Sebbene i più importanti germi MDR, e cioè *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Enterobacteriaceae* sono uniti nell'acronimo ESKAPE (che ricorda la loro capacità di "scappare" alla terapia antibiotica) il fenomeno è molto più diffuso e continua ad estendersi ad altri germi come lo *Stenotrophomonas maltophilia* e ultimamente *Elisabethkingia meningoseptica*, che a loro volta sono intrinsecamente resistenti. Tra i germi Gram-positivi invece si definiscono MDR tutti gli Stafilococchi metilicina resistenti (MRSA) e gli Enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE). Questi germi, una volta presenti soprattutto in ospedale, sono ormai presenti anche sul territorio, e hanno un impatto fortissimo su ospedalizzazioni (costi) anche di bambini "sani". Frequenti terapie antibiotiche e ripetuti accessi in ospedali (diversi!) – in modo particolare in reparti intensivi – costituiscono un ulteriore fattore di rischio. Nei bambini con malattie oncologiche o immunodepressi, soprattutto in presenza dei seguenti fattori di rischio - pregressa radio-chemioterapia (ma anche steroidi e sempre di più farmaci biologici), neutropenia, mucosite, scarso stato nutrizionale, CVC, ventilazione meccanica, nonché trapianti, che facilitano il passaggio da germi colonizzatori ad invasori - la mortalità associata a questi patogeni supera il 30%. L'aumento delle infezioni severe con funghi e batteri MDR rischia di vanificare così gli importanti successi nella lotta contro i tumori infantili! Oltre al classico quadro di infezioni del torrente sanguigno (che spesso porta a sepsi) questi patogeni possono causare anche infezioni delle vie aeree, urinarie,

gastroenteriche e della cute nonché dell'apparato muscolo-scheletrico. Come gestire (se non si è riusciti ad evitare) queste infezioni? La prima cosa è riconoscerle, ma – soprattutto nei pazienti con le sopracitate caratteristiche - l'inizio della terapia deve essere tempestivo e non può attendere il risultato della cultura. Urge una terapia ragionata sull'epidemiologia locale, le condizioni cliniche e la storia (anche microbiologica recente) del paziente stesso, considerando i suoi fattori di rischio individuali. In casi selezionati sarà necessaria una terapia d'attacco a spettro "ultra-ampio", con successiva de-escalazione. Certamente va fatto ogni tentativo per identificare tempestivamente il patogeno. Metodi moderni, come la peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization (PNA-FISH), possono accelerare l'eziologia. Altri invece, come i microarray, riescono ad anticipare la detezione di geni che conferiscono resistenza, mentre l'antibiogramma combinato potrebbe mostrare possibili sinergismi terapeutici non evidenziati dall'antibiogramma convenzionale. Tutto questo (insieme alla modulazione del dosaggio) mira ad ottimizzare l'uso degli antibiotici esistenti (alcuni come fosfomicina o polimixine, quasi dimenticati), mentre stanno arrivando le attese novità, stimolate anche dall'iniziativa "proGram 10 x 20", che dovrebbe portare a 10 nuovi antibiotici, tra classi note e classi del tutto nuove, entro il 2020. Sperando che esse aprono la strada ad una strategia nuova (low-level, multi-step, con multi-domain proteins), che potrebbe a sua volta migliorare anche la cura delle neoplasie stesse!

SECONDI TUMORI NEI LUNGOSOPRAVVIVENTI DOPO TUMORE IN ETÀ PEDIATRICA

M.T. Voso, E. Fabiani, F. Lo Coco

Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università di Roma Tor Vergata, Roma, Italy

Le Neoplasie Mieloidi therapy-related (t-MN) includono leucemie mieloidi acute (LMA) e sindromi mielodisplastiche (SMD) che insorgono in pazienti esposti a trattamento radio e/o chemioterapico per un precedente tumore o una malattia autoimmune. Sebbene le t-MN siano patologie che insorgono mediamente in tarda età, il miglioramento nelle modalità di trattamento dei tumori infantili hanno determinato un allungamento dei tempi medi di sopravvivenza di questi pazienti ed un conseguente incremento del numero di soggetti a rischio di sviluppare una leucemia therapy-related. Nonostante i tumori siano patologie a carattere multifattoriale, le alterazioni genetiche rappresentano forse il principale fattore eziologico. Ad oggi infatti, si stima che il 90% circa dei tumori siano causati dall'acquisizione di alterazioni genetiche somatiche *de novo*, mentre il restante 10% siano dovuti ad alterazioni genetiche ereditate nelle linea germinale. Proprio a quest'ultima categoria appartengono gli individui che hanno una maggiore probabilità di sviluppare un tumore sin dalla giovane età e per i quali dovrebbe essere posta particolare attenzione nella scelta terapeutica. Tra i principali esempi di sindromi tumorali che causano il cancro in giovane età possono essere

annoverati: l'anemia di Fanconi e lo Xeroderma pigmentoso tra le patologie a carattere recessivo, il retinoblastoma, la sindrome di Li-Fraumeni, la sindrome di DICER1 e la neurofibromatosi di tipo 1 tra le patologie a carattere dominante, e la sindrome di Down. I principali pathways genici implicati nella patogenesi tumorale sono quelli della riparazione del DNA, i regolatori del ciclo cellulare e l'apoptosi, mentre più tipiche delle leucemie e delle sindromi mielodisplastiche sono le mutazioni che coinvolgono i geni implicati nella regolazione epigenetica e dello splicing. Le t-MN sono invece caratterizzate da un'alta incidenza di mutazioni nel gene TP53 (30% circa dei pazienti) che sembrano essere responsabili dell'alta frequenza di cariotipi complessi riscontrabile in queste patologie. L'incidenza delle leucemie mieloidi acute nei bambini è bassa, dati del SEER indicano infatti una frequenza di 0.7 casi di AML per 100.000 in una popolazione di età inferiore a 20 anni. Sebbene non esistano dati epidemiologici confermati sull'incidenza delle t-MN nei bambini, Friedman *et al.* (JNCI 2010), riporta uno studio su una popolazione di 14359 bambini con una diagnosi di neoplasia in età pediatrica, 2703 tumori su 1402 pazienti che sopravvivono a 5 anni dalla diagnosi del primo tumore (incremento di rischio SIR 9.3). Tra i tumori secondari erano presenti 24 t-MN (incremento di rischio SIR 6.0) e 11 leucemie non-classificabili. Tale incremento di rischio può essere imputato sia alla suscettibilità individuale che all'esposizione agli agenti citotossici presenti nella terapia. Tra i principali agenti chemioterapici associati ad un maggior rischio di sviluppare leucemie therapy-related devono essere ricordati gli inibitori delle topoisomerasi di tipo II (epidodofillotossine, antracicline e antracenedioni), gli agenti alchilanti, gli analoghi delle purine, la radioterapia, e talvolta l'uso di fattori di crescita granulocitari. Infine, ulteriori fattori di rischio sono la combinazione di questi agenti, la durata dell'esposizione ed il dosaggio cumulativo. Le metodiche di sequenziamento di nuova generazione hanno evidenziato come le mutazioni somatiche ricorrenti nelle leucemie *de novo*, siano invece rare nelle t-MN, che presentano quindi meccanismi patogenetici diversi. Queste stesse metodiche potranno a breve termine rendere possibile l'individuazione dei fattori di suscettibilità individuale implicati nello sviluppo delle leucemie therapy-related, che permetteranno scelte terapeutiche mirate a minimizzare l'insorgere di tali patologie.

SCREENING PER IL RISCHIO DI SECONDI TUMORI IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA E NEL GIOVANE ADULTO: INDICAZIONI E METODI

M.G. Podda

Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano, Italy

Negli ultimi 30 anni la sopravvivenza dei bambini e degli adolescenti con neoplasia maligna è costantemente migliorata e la morte correlata al cancro si è ridotta di più del 50%. Attualmente l'80% dei bambini/adolescenti affetti da neoplasia maligna sopravvivono più di 5 anni dalla diagnosi e la stragrande maggioranza di

quelli che raggiungono questi 5 anni diventa un lungosopravvive (1). Si calcola che negli stati uniti nel 2020 ci saranno 500.000 “cancer survivors”, questa popolazione crescente, riflette un elevato numero di persone “fragili”, viene stimato che 2 persone su 3 svilupperà una patologia cronica e che circa 1 persona su 3 andrà in corso ad un evento “life threatening” (2). Il ruolo del follow-up a lungo termine è facilitare il pronto riconoscimento delle sequele iatrogene in modo da prevenire l’insorgenza di patologie croniche e ridurre la mortalità precoce. Tra le sequele maggiormente devastanti tra i cancer survivors ci sono le seconde neoplasie, e, a parte una piccola percentuale di casi in cui vi è una patologia genetica sottostante, sono dovute all’insulto genotossico delle terapie a cui i pazienti sono stati sottoposti per guarire. Ci sono due categorie distinte di seconde neoplasie: mielodisplasie e leucemie mieloidi acute (MDS-LMA), imputabili alla chemioterapia, e tumori solidi dovuti al precedente trattamento radiante. MDS e LMA tipicamente si manifestano entro un preciso e limitato arco temporale, mentre l’incidenza dei secondi tumori solidi aumenta con il passare degli anni senza che vi sia un plateau. I secondi tumori più frequenti sono: Carcinoma della mammella, carcinoma della tiroide, neoplasie del SNC, sarcomi dell’osso e tessuti molli. Lo screening per i pazienti sottoposti a radioterapia include la visita annuale con particolare attenzione ai tessuti irradiati, in particolare per le pazienti che hanno irradiato il torace vi è un consenso nell’indicare la mammografia annuale in tutte le linee guida, mentre la RMN solo in quelle del COG (4). Per quanto riguarda il tumore della tiroide non vi è lo stesso consenso nell’indicare modalità e frequenza dello screening. La modalità di esecuzione del follow-up varia da centro a centro e nel tempo. Dipende da diversi fattori che includono le risorse locali, l’esperienza del centro, la sua tipologia (ospedale pediatrico/generale). Per quanto riguarda il paziente, varia in base al tipo di trattamento eseguito, alla sede e tipologia del tumore primitivo, ai fattori genetici e allo stile di vita. Fondamentale l’esatta conoscenza dei trattamenti eseguiti dal paziente per poter eseguire un follow-up “patient-tailored”. L’ottimale screening per sopravvissuti ad un tumore pediatrico non è ancora stato identificato. Ulteriori studi sono necessari per definire quando iniziare, con che frequenza eseguire il follow-up e la modalità più efficace per eseguirlo. Gli effetti dello screening sulla mortalità e la morbilità associati a specifici late-effects sono difficili da stimare date le dimensioni relativamente piccole del campione. In Europa mancano delle linee guida uniformi per il LTFU (long-term follow-up) basate sull’evidenza clinica. In UK ci sono 2 linee guida scritte indipendentemente, in Germania, Francia, Svezia, Olanda hanno stilato delle linee guida nazionali, alcune accessibili in internet, alcune tradotte in inglese. Altri paesi come l’Italia hanno dei protocolli centro-specifici in alcuni casi condivisi. Le linee guida presenti in Europa sono state fatte con differenti metodologie da gruppi nazionali che hanno lavorato indipendentemente, quindi con scopi e caratteristiche diverse. Lo sviluppo di linee guida con-

divise in tutta Europa è uno dei progetti del Pancare (Pan-European, Network for care of survivors, after childhood and adolescent cancer).

BIBLIOGRAFIA

1. Smith M.A., *et al.* Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J. Clin. Oncol.* 28, 2625-2634 (2010).
2. Hudson, M.M. *et al.* Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 309, 2371-2381 (2013).
3. Lee J.S., DuBois S.G., Coccia P.F., Bleyer A., Olin R.L., Goldsby R.E. Increased risk of second malignant neoplasms in adolescents and young adults with cancer. *Cancer*. 2016 Jan 1;122(1):116-23.
4. Landier W., Bhatia S., Eshelman D.A., *et al.* Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: The children’s oncology group long-term follow-up guidelines from the children’s oncology group late effects committee and nursing discipline. *JCO* 2014:22, 4979-4990.

DIAGNOSI E MANAGEMENT DEI PROBLEMI NUTRIZIONALI NEL PAZIENTE ONCO-EMATOLOGICO DURANTE IL TRATTAMENTO

R. Caccialanza

Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

La malnutrizione, per eccesso o per difetto, è una condizione di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell’organismo conseguente allo squilibrio tra fabbisogni, introiti e utilizzazione dei nutrienti tale da comportare un eccesso di morbilità e mortalità o un’alterazione della qualità della vita. Essa pertanto include alterazioni derivanti da insufficiente, da eccessivo apporto di nutrienti, ma anche da alterazioni metaboliche specifiche. La malnutrizione è un problema molto frequente nei pazienti oncoematologici, che incide negativamente sulla praticabilità e l’efficacia delle terapie, sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita. Una valutazione nutrizionale tempestiva e la corretta gestione della terapia di supporto, partendo dal counseling nutrizionale fino all’utilizzo della nutrizione artificiale, consentono di prevenire o trattare efficacemente la malnutrizione. Affinché ciò avvenga, è indispensabile che siano elaborati e utilizzati dei percorsi diagnostico-terapeutici condivisi e basati sulle evidenze cliniche. Le cause della malnutrizione nel paziente oncologico sono molteplici, riconducibili sia a fattori locali, correlati alla localizzazione della neoplasia, sia sistemici, ossia fattori bioumorali o localizzazioni metastatiche. Gli stessi trattamenti terapeutici possono essere inoltre responsabili di un deterioramento dello stato di nutrizione attraverso un incremento dei fabbisogni energetici e/o di un’alterazione dell’apporto e dell’assorbimento dei nutrienti. Al momento della diagnosi, i pazienti affetti da patologie oncoematologiche presentano spesso una variabile compromissione dello stato di nutrizione e una ridotta qualità di vita e questi parametri tendono a deteriorarsi nel corso dei trattamenti. E’ anche noto che un alterato stato di nutrizione si associa a una maggiore mortalità e a una più frequente insorgenza di complicanze. Nei pazienti che non sono in grado di soddisfare integralmente i fabbisogni nutrizionali alimentandosi

per via naturale è indicata la nutrizione artificiale (NA). Essa è una procedura terapeutica che richiede una gestione attenta e codificata da specifici protocolli. La NA è sempre più spesso effettuata anche a domicilio e consente di trattare pazienti in condizioni di stabilità clinica, che altrimenti avrebbero necessità di ricovero ospedaliero per ricevere il solo trattamento nutrizionale. La nutrizione artificiale domiciliare, se ben gestita, può quindi evitare il protrarsi delle ospedalizzazioni e facilitare la totale reintegrazione familiare dei pazienti. La tempistica per l'avvio del trattamento e la corretta prescrizione dello stesso sono di fondamentale importanza per prevenire o trattare la malnutrizione e tutte le conseguenze negative a essa associate così com'è altrettanto importante un adeguato e periodico monitoraggio dello stato nutrizionale. Le criticità specifiche nei pazienti oncoematologici sono l'assenza di un gold standard per la definizione della malnutrizione e la carenza di studi clinici randomizzati, di buona qualità e con adeguate casistiche, che consentano di individuare l'algoritmo d'intervento del supporto nutrizionale. A questo proposito, ad esempio, non è ancora chiaro se in corso di trapianto di midollo si debba iniziare con un supporto per via enterale o parenterale e quale sia il reale ruolo della glutamina nella prevenzione della mucosite. E' quindi auspicabile che il ruolo della nutrizione nei pazienti oncoematologici sia affrontato in modo multidisciplinare, magari a livello delle Società Scientifiche del settore, al fine di elaborare studi clinici multicentrici di alta qualità e protocolli gestionali condivisi a livello nazionale.

EDUCAZIONE ALIMENTARE NEL PERCORSO DI CURA: IMPLEMENTAZIONE DI PERCORSI NELL'OTTICA DELLA PATIENT & FAMILY EDUCATION

A. Vedovetto

AO, Padova, Italy

Il percorso di cura del bambino che si ammala di cancro viene molto spesso identificato come un periodo di sospensione del normale svolgersi della vita e della crescita del bambino e della famiglia. In questo periodo il bambino e la famiglia partecipano ad una serie di eventi mai conosciuti prima (ad esempio chemioterapia, procedure invasive, catetere venoso centrale) che impongono repentini cambiamenti nell'equilibrio familiare e grande capacità di adattamento alle regole imposte dalla malattia e dal suo trattamento. Alcuni di questi cambiamenti coinvolgono in modo radicale la famiglia che si trova, ad esempio, a dover rivedere le proprie abitudini alimentari per far fronte alle mutate esigenze del piccolo malato. Il presente lavoro si pone quindi lo scopo di individuare le principali raccomandazioni, basate sulle ultime evidenze disponibili, da fornire alla famiglia al fine di consentire il mantenimento di un adeguato stato nutrizionale con l'attenzione sia ad evitare eventuali complicanze connesse all'assunzione del cibo che a contrastare i numerosi effetti collaterali delle terapie oncologiche.

LA PAROLA ALL'ESPERTO: IL DERMATOLOGO

M. El Hachem

Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

I tumori vascolari si suddividono, secondo l'ultima classificazione dell'ISSVA in: *Tumori vascolari benigni*: emangiomi; infantili; congeniti; a rapida involuzione (RICH); non involutivi (NICH); parzialmente involutivi (PICH); tufted angioma; granuloma piogenico; altri. *Localmente aggressivi o borderline*: emangioendoteloma kaposiforme; sarcoma di Kaposi; altri. *Maligni*: angiosarcoma; emangioendoteloma epitelioide; altri. I principali tumori vascolari sono gli emangiomi infantili (EI). Questi rappresentano la neoformazione più frequente dell'età pediatrica con una incidenza che varia tra il 4 e il 10 % nei bambini. L'8% dei pazienti affetti ha una singola lesione generalmente nella regione della testa/collo (60%). Quando gli EI sono numerosi, va indagata un'angiomatosi viscerale (>fegato). Gli EI vengono classificati in funzione della localizzazione in superficiali, profondi o misti o della distribuzione in focali, multipli, segmentali o indeterminati. L'EI compare nelle prime settimane di vita, raramente alla nascita come precursore dell'emangioma. La storia naturale è caratterizzata da una fase proliferativa (Sino 5°-6° mese di vita), una fase di involuzione (3-4 anni) e fase involuta che può durare sino all'età di 7-10 anni. Possibili complicanze degli EI: ulcerazione in particolare durante la fase proliferativa, con sanguinamento, rischio di sovrainfezione e dolore; danno funzionale nel caso di lesioni periorbitarie (ambliopia, strabismo), labbra (difficoltà alla suzione), danno per la vita (EI subglottici, EI epatici con scompenso emodinamico e insufficienza cardiaca), danno estetico (EI punta del naso, palpebre, estesi del viso). Nel caso di EI segmentali, è necessario indagare anomalie associate, in quanto possono essere spia di sindromi (PHACES; PELVIS; LUMBR; SACRAL): difetti oculari, coartazione dell'aorta, anomalie arteriose, malformazioni della fossa cranica posteriore, anomalie a carico dei reni e del retto, etc... Gli emangiomi congeniti compaiono invece sin dalla nascita con involuzione entro l'anno di età di quelli a rapida involuzione e stabilità di quelli non involutivi. E' importante la distinzione tra i vari tipi di emangiomi in quanto le indicazioni terapeutiche sono molto diverse. Il tufted angioma e l'emangioendoteloma kaposiforme, pur rari, meritano un'attenzione particolare per la possibile associazione con il fenomeno di Kasabch-Merritt che può mettere a rischio la vita del bambino specialmente se non viene diagnosticato e trattato precocemente. Inoltre l'emangioendoteloma kaposiforme è piuttosto infiltrante e pertanto viene considerato localmente aggressivo. Il trattamento di questi tumori deve prendere in considerazione diversi fattori: il tipo di tumore, le sue dimensioni e sede, l'età del paziente, i rischi per la vita, funzionali ed estetici permanenti, le implicazioni psicologiche, nonché le anomalie sistemiche associate. Il panorama delle possibilità terapeutiche dell'emangioma è cambiato recentemente per la scoperta dell'efficacia di un betabloccante (anti-

pertensivo), il propranololo. Altre opzioni terapeutiche ormai in disuso per gli emangiomi e di seconda linea per l'emangioendotelioma sono la vincristina, e più recentemente la rapamicina. La terapia chirurgica è ormai riservata a pochi casi.

LA PAROLA ALL'ESPERTO: IL CHIRURGO

V. Baraldini, G. Riccipetiti

Centro Angiomi e Malformazioni Vascolari nell'Infanzia, SC di Chirurgia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano, Italy

Le anomalie vascolari si manifestano in età neonatale e pediatrica con una grande varietà di presentazioni cliniche. Tumori vascolari e malformazioni vascolari rappresentano due importanti capitoli all'interno dell'ampio spettro delle anomalie vascolari. La diagnosi differenziale fra tumori e malformazioni vascolari può essere talvolta insidiosa, ma è importantissima ai fini del successivo iter terapeutico. Il più comune tumore vascolare dell'infanzia è rappresentato dall'Emangioma Infantile (EI), la cui incidenza varia dal 4 al 10% nel neonato a termine, raggiungendo il 20% nel prematuro. L'EI è una lesione proliferativa di tipo benigno, caratterizzata da un ciclo evolutivo spontaneo autorisolutivo nell'arco dei primi anni di vita del paziente, che ne limita l'indicazione al trattamento medico o chirurgico precoce ai casi critici, con gravi implicazioni secondarie di tipo funzionale o di tipo estetico maggiori. L'introduzione della terapia medica con Propranololo nel 2008 ha rivoluzionato il protocollo terapeutico raccomandato per questo tipo di lesioni limitando le indicazioni chirurgiche a casi selezionati. La terapia chirurgica degli EI nel primo anno di vita costituisce il trattamento di seconda scelta, indicata limitatamente ai casi in cui la terapia medica con Propranololo è controindicata o non si dimostra efficace. La chirurgia deve essere precoce nelle lesioni angiomatose esofitiche peduncolate e in tutti i casi in cui la cicatrice chirurgica prevista è migliore del risultato atteso dopo la regressione spontanea della lesione. L'asportazione chirurgica differita è indicata nell'ambito di una strategia di trattamento multimodale ai fini della correzione degli esiti post-involutivi qualora il tessuto fibroadiposo residuo sia esuberante e determini problematiche estetiche permanenti. Le cicatrici devono essere posizionate, qualora tecnicamente possibile, sulle linee naturali di tensione della cute o in zone anatomicamente nascoste. Il timing chirurgico è strategico: l'intervento deve essere eseguito preferibilmente durante la fase involutiva per un miglior controllo del sanguinamento intraoperatorio, ma prima dell'età scolare, prevenendo eventuali risvolti psicologici legati all'immagine distorta dello schema corporeo, particolarmente nel caso degli emangiomi facciali. Il trattamento di fotocoagulazione laser degli EI viene attualmente considerato un metodo complementare o alternativo alla terapia medica, particolarmente efficace nel trattamento degli emangiomi superficiali, delle ulcerazioni di superficie e dei residui teleangectasici: vengo-

no impiegati a tal scopo il Dye laser pulsato ed il laser Neodimium:YAG in modalità sequenziale. Nel capitolo dei tumori vascolari rientrano inoltre forme rare, quali il *Tufted Angioma* e l'*Emangioendotelioma Kaposiforme*, definiti tumori a malignità intermedia perché caratterizzati da una aggressiva progressione locale e sintomi sistemici fra i quali il fenomeno di Kasabach-Merritt (FKM), caratterizzato da una grave piastrinopenia. Il FKM è presente in circa il 50% dei casi ed è talvolta fatale. La terapia chirurgica radicale di queste lesioni quando possibile è il trattamento gold standard, specialmente nelle localizzazioni epatiche. In molti casi non è praticabile per il rischio di sanguinamento, l'estensione e la sede anatomica della lesione. La terapia medica prevede l'utilizzo di steroidi e chemioterapici in associazione quali Vincristina, Actinomicina e Ciclofosfamide. Nella diagnosi differenziale di queste lesioni devono essere tenute in considerazione le rare forme maligne quali gli angiosarcomi, i fibrosarcomi ed il rhabdomyosarcoma. L'esame istologico su prelievo biotico è pertanto sempre raccomandato in tutti i casi di neoformazione vascolare proliferativa neonatale a presentazione clinica atipica. Infatti il trattamento chemioterapico preoperatorio può in alcuni istotipi modificare radicalmente la prognosi rendendone possibile l'exeresi chirurgica radicale.

SINDROME DI GORHAM-STOUT: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSI E TRATTAMENTO

A. Trizzino, P. Farruggia, C. Putti, S. La Dogana, S. D'Amico, D. Sala, C. Mosa, P. D'Angelo
Oncematologia Pediatrica, Palermo, Italy

La Società internazionale per lo studio delle anomalie vascolari (ISSVA) ha recentemente aggiornato la classificazione di questi disordini (Melbourne 2014). La anomalia linfatica generalizzata (GLA) e la sindrome di Gorham Stout (GSD) possono essere classificate nel gruppo delle malformazioni vascolari semplici che interessano i vasi linfatici. La linfangiomatosi Kaposiforme (KLA) nel gruppo delle malattie vascolari non classificate, in quanto non è chiaro se abbia le caratteristiche dei tumori o delle malformazioni. Questo gruppo di patologie è assai raro, l'etiologia rimane tuttora oscura e le caratteristiche cliniche e radiologiche spesso si sovrappongono. Nella GSD le lesioni osteolitiche, presenti nel 100% dei casi, coinvolgono la corticale ed hanno un'evoluzione progressiva; l'interessamento dei tessuti molli è solitamente adiacente alle lesioni ossee e la prognosi è favorevole. La GLA è una proliferazione multicentrica di vasi linfatici che coinvolge tessuti molli e organi toracici ed addominali; il coinvolgimento osseo, presente nel 40% dei casi, determina lesioni osteolitiche a carattere non evolutivo che rimangono limitate alla midollare. La KLA ha molte caratteristiche cliniche che si sovrappongono alla GLA, si distingue per la più frequente diatesi emorragica legata a piastrinopenia e coagulopatia da consumo e si caratterizza per la presenza nei campioni biotici di isolotti di cellule fuse nel conte-

sto di vasi linfatici dilatati. GLA e KLA hanno prognosi sfavorevole per lo più a causa delle complicanze a carico della componente intratoracica. Abbiamo condotto un'indagine presso i centri AIEOP nell'intento di raccogliere tutti i casi di anomalie vascolari linfatiche, in modo da meglio definire la frequenza, le caratteristiche cliniche, la storia naturale e la prognosi di tali patologie e poter uniformare i percorsi diagnostici e terapeutici. Sono stati segnalati 5 casi da 4 centri AIEOP, tutti esorditi nella prima decade di vita; quattro hanno le caratteristiche cliniche della KLA, uno le caratteristiche della GLA. Tre casi sono esorditi con sintomatologia respiratoria ed un altro la ha presentata successivamente. In tutti i casi si è osservata una difficoltà a raggiungere la diagnosi istologica con necessità di ripetere più volte la biopsia. Nonostante numerosi tentativi terapeutici i risultati sono stati insoddisfacenti ed incompleti. L'indagine ha consentito di raccogliere un numero di casi inferiore all'atteso. In un recente studio presso tutti i reparti di pediatria del Giappone, sono stati segnalati 35 pz con GLA, 9 con KLA e 41 con GSD. Tale differenza di incidenza è probabilmente legata ad un bias di selezione, in quanto ad i centri AIEOP afferiscono solo i casi più gravi esorditi in età pediatrica (il numero di pazienti KLA è infatti simile all'atteso); ciò sottolinea la necessità di estendere l'indagine a tutti i reparti di pediatria e/o ortopedia per evidenziare la reale incidenza della patologia. È emersa anche la necessità di un rapido inquadramento diagnostico mediante la risonanza magnetica per meglio evidenziare il coinvolgimento di organi e tessuti molli che può passare inizialmente inosservato. È auspicabile uno studio precoce della coagulazione con D-Dimero per definire prontamente la diagnosi di KLA e dirimere se esiste una evoluzione da GLA a KLA. Sono necessari ulteriori studi per definire l'etiologia e l'eventuale componente genetica.

ANEMIE: QUANDO LA DIAGNOSI È DIFFICILE

A. Iolascon

Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italy

Una delle date più importanti nella storia della Genetica Medica e forse del genere umano è rappresentata da Martedì 27 giugno dell'anno 2000. In tal data, infatti, il prestigioso quotidiano "The New York Times" pubblicò in prima pagina e su tutte le colonne disponibili un articolo che aveva per titolo: "Genetic Code of Human Life is cracked by scientists". Tale data segna la fine dell'era mendeliana e l'inizio di quella che possiamo dire "era genomica e post-genomica". In questa breve presentazione cercheremo di definire come le nuove tecnologie possono influenzare la diagnosi delle anemie. Prima dell'inizio del nuovo secolo la studio delle malattie mendeliane, si era mosso con notevole lentezza e ciò perché le tecnologie per scoprire la posizione/localizzazione cromosomica dei geni e la loro sequenza era estremamente lenta. Questo rendeva possibile chiedere e risolvere un solo quesito per volta e per

tal motivo veniva identificata la mutazione causativa e si cercava di spiegare con questa anche il rapporto tra genotipo e fenotipo. Era molto semplice identificare che individui omozigoti per la forma molecolare più diffusa di talassemia vale a dire la beta-zero 39 hanno un fenotipo grave. Ma ciò non è sempre vero: ed infatti è possibile trovare anche individui omozigoti per mutazioni beta^o39 con fenotipo da talassemia intermedia. La presenza di geni modificatori può spiegare tale eterogeneità clinica. Alcuni casi clinici possono servire ad individuare come le nuove tecnologie (indicate con la sigla Next Generation Sequencing, o NGS) possono modificare l'approccio alla diagnostica. La possibilità di accedere a queste nuove tecniche di diagnostic crea comunque anche nuovi problemi e richiede delle nuove capacità di interpretazione dei risultati.

RUOLO DELL'IMMUNOTERAPIA NEI SARCOMI

D. Sangiolo

Università di Torino, Torino, Italy

L'immunoterapia è negli ultimi anni transitata da una fase di costante promettente strategia a quella di reale ed efficace applicazione clinica per varie neoplasie solide. Questo processo ha avuto inizio nel melanoma e si sta rapidamente affermando anche in altre neoplasie. I sarcomi nelle forme avanzate e metastatiche necessitano lo sviluppo di terapie innovative e costituiscono una ambiziosa e rilevante frontiera per l'immunoterapia. Le prime applicazioni cliniche immunoterapiche furono realizzate proprio nell'ambito dei sarcomi alla fine del XIX secolo. Numerose evidenze precliniche ed osservazioni cliniche supportano il razionale biologico di questa prospettiva. Schematicamente le strategie immunoterapiche si possono dividere in approcci volti ad indurre o ripristinare risposte di tipo adattativo, antigene-specifiche, ed approcci fondati su elementi dell'immunità innata, (cellule NK, linfociti T $\gamma\delta$, CIK). Oltre alla scelta e potenziamento di effettori immunitari, è necessario considerare e confrontarsi con una entità dinamica e potenzialmente immunosoppressoria quale il microambiente tumorale e i suoi vari componenti. Elementi microambientali fondamentali comprendono fattori solubili, stromali, vascolari e cellulari. L'esplorazione e la modulazione terapeutica di queste strutture si sta dimostrando fondamentale per la pianificazione ed efficacia delle varie strategie immunoterapiche. La presente trattazione si svilupperà trattando i principali elementi cellulari potenzialmente effettori di una risposta immunitaria (Linfociti T, NK, CIK). Verranno discussi potenzialità, limiti e prospettive da considerare per un'efficace applicazione clinica. Si valuterà il razionale biologico dei diversi approcci e descriveremo i possibili elementi innovativi con particolare attenzione al re-direzionamento genetico con recettori (CAR-TCR) tumore specifici. In ultimo considereremo la necessaria integrazione con la modulazione degli elementi immunosoppressori micro ambientali, soffermandoci su checkpoint-inhibitors e cellule mieloidi soppressorie.

IL CORDONE OMBELICALE: QUANDO CLAMPARLO E COME UTILIZZARLO

S. Ghirardello

Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

Il clampaggio tardivo del cordone ombelicale nei neonati a termine che non necessitano di rianimazione garantisce una trasfusione di sangue placentare al feto pari a 20-25 ml/kg; tale volume ematico aumenta significativamente la concentrazione di Hb nei primi giorni di vita ed è associato ad una maggiore riserva marziale a 3-6 mesi. Globalmente, la prevalenza di anemia sideropenica è di circa il 40% nell'età compresa tra 0 e 5 anni, con ripercussioni sullo sviluppo neuro-cognitivo, in particolare nei paesi in via di sviluppo. Studi randomizzati hanno dimostrato migliori performance motorie e competenze sociali a 4 anni nei soggetti che hanno beneficiato della trasfusione placentare. Attualmente, l'OMS raccomanda di clampare il cordone ombelicale non prima di un minuto di vita nel neonato a termine che non necessita di rianimazione. Il ritardato clampaggio (DCC) in caso di nascita prematura è associato a minor necessità di inotropi, ridotta incidenza di emorragie intra-ventricolare e di infezioni tardive, minori necessità trasfusionali. Gli effetti della trasfusione placentare sono legati all'inizio della ventilazione spontanea o assistita prima che il flusso ombelicale venga interrotto. In caso di parto prematuro, le linee guida della rianimazione neonatale suggeriscono un DCC di 30-60 secondi. Alcuni aspetti sono ancora da chiarire: il timing ottimale del clampaggio; cosa fare in caso di necessità di rianimazione; le interferenze del DCC nella raccolta di sangue cordonale; le contro-indicazioni e gli effetti a lungo termine nei neonati prematuri. Le raccomandazioni italiane per la corretta gestione del clampaggio cordonale sono in corso di redazione.

LE NEUTROPENIE NEL NEONATO

P. Farruggia

Ospedale dei Bambini, Palermo, Italy

Il neonato ha fisiologiche peculiarità di tipo ematologico che possono essere ulteriormente modificate da eventi connessi a gravidanza e parto e, fra i globuli bianchi, proprio i neutrofili alla nascita presentano particolarità sia di numero che di funzione. Riguardo al numero, per definizione, la neutropenia nei bambini di età inferiore a un anno è caratterizzata da un numero di neutrofili inferiore a 1000/mmc, ma tale soglia ha valore solo dopo i primi 10-14 giorni di vita: infatti il numero medio di neutrofili alla nascita è pari a 11.000/mmc ed è solo oltre le prime due settimane che il numero minimo "normale" si assesta intorno a 1000/mmc. Va inoltre considerato come sui numeri assoluti dei leucociti giochi un peso anche l'età gestazionale (EG): più questa si riduce e più si abbassa il range di normalità, al punto che, nel caso dei neonati pretermine (28-36 sett. di EG), risulta essere normale, già solo a 60 ore di vita, un numero assoluto di neutrofili superiore a 1000/mmc.

Fra le altre peculiarità del neonato, soprattutto se pretermine, vi è infine il possibile riscontro allo striscio periferico di forme mieloidi "immature" (fino anche al mielocita) che non rivestono alcun significato patologico. L'ultima premessa riguarda le variabili razziali, in quanto la popolazione nera ed alcune etnie ebraiche hanno un numero di neutrofili inferiore rispetto la popolazione bianca. Le neutropenie "vere" alla nascita possono dunque essere: i) da causa gestazionale e/o legata al parto; ii) postinfettive; iii) congenite; iv) autoimmuni; v) alloimmuni. Le neutropenie da causa gestazionale e/o legata al parto possono essere dovute a: i) ipertensione/pre-eclampsia; ii) incompatibilità Rh; iii) trasfusione feto-fetale e feto-materna; iv) asfissia; v) farmaci; vi) infezioni virali materne. Le neutropenie in corso di infezioni sono piuttosto frequenti nel neonato, specie se pretermine, e possono quindi far insorgere problemi di diagnosi differenziale. Nelle neutropenie congenite, dal momento che non sono ancora stati identificati tutti i geni implicati, la diagnosi, almeno inizialmente, resta di tipo clinico. In genere i sintomi sono severi e precoci. I geni più frequentemente mutati sono ELANE e HAX1. *Neutropenia autoimmune.* L'incidenza è stata recentemente stimata intorno a 1/6300 nati. Se una neutropenia viene diagnosticata a meno di un mese è molto improbabile (ma non impossibile) che si tratti di una neutropenia autoimmune. La clinica è in genere lieve e la neutropenia guarisce quasi sempre spontaneamente (la mediana della durata è di 16 mesi circa); la maggior parte dei pazienti è guarita entro i 4-5 anni di vita. *Neutropenia alloimmune.* È più rara della forma autoimmune. La neutropenia è dovuta alla presenza di IgG materne che reagiscono contro i neutrofili del neonato (i quali esprimono anche antigeni di derivazione paterna). Infezioni severe si verificano in meno del 20% dei casi (con prevalenza di onfaliti ed infezioni cutanee). La durata media è di 11 settimane, ma sono descritti casi guariti intorno ai 6 mesi.

ALLOIMMUNIZZAZIONE FETO-NEONATALE: PROBLEMA DA NON DIMENTICARE. LE RACCOMANDAZIONI SIN DEL GRUPPO DI EMATOLOGIA NEONATALE

R. Bagna

SC Neonatologia Universitaria, Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy

La malattia emolitica feto-neonatale è una patologia ancora frequente per possibile immunizzazione verso antigeni, oltre il D, per i quali non è disponibile la profilassi, o per fallimento o per mancata profilassi materna anti-D; le donne immigrate infatti, possono aver sviluppato l'alloimmunizzazione nei loro paesi di origine per assenza di un'efficace profilassi a causa di difficoltà economiche, organizzative o culturali, sia a livello di servizio sanitario che individuale. La malattia può presentare differenti livelli di gravità, da quasi asintomatica a letale sia in epoca fetale che neonatale, ed evoluzione clinica variabile. Nei casi più gravi già il feto può presentare anemia, che viene trattata con trasfusioni fetali.

L'esame elettivo per valutare l'anemia fetale è l'eco-Doppler con determinazione del picco di velocità di flusso dell'arteria cerebrale media, che correla con il valore dell'emoglobina fetale. L'assistenza clinica al neonato alloimmunizzato prevede in una prima fase una corretta anamnesi materna con documentazione di progressi aborti e parti, l'esecuzione o meno di immunoprofilassi, del tipo di alloimmunizzazione sviluppata e titolo raggiunto, monitoraggi e terapie della gravidanza. Fin dalla nascita vanno frequentemente valutati i valori di bilirubinemia ed il loro incremento temporale. E' indispensabile utilizzare fototerapia (FT) ad alta intensità, facendo riferimento a nomogrammi specifici per l'indicazione che tengono conto delle ore di vita e dell'età gestazionale del neonato. E' fondamentale valutare l'assetto emopoietico, reticolocitario e marziale del neonato a rischio di anemia acuta, tardiva e sovraccarico marziale. Nella malattia emolitica non è indicata la somministrazione delle immunoglobuline endovena al neonato come profilassi, mentre potrebbero essere praticate nei casi di media gravità, quando nonostante la FT intensiva, la bilirubina continua a crescere con un incremento $>0,5$ mg/dl/h e si avvicina di 2-3 mg/dl ai livelli indicativi per l'exanguinotrasfusione. La dose raccomandata è di 0.8-1 g/kg, la durata dell'infusione raccomandata è di almeno 4 ore. Un'ulteriore somministrazione potrà esse-

re effettuata a distanza di 12 ore. Per programmare l'exanguinotrasfusione fare riferimento a nomogrammi specifici di riferimento che tengono conto delle ore di vita e dell'età gestazionale del neonato. Va seguita accuratamente in ogni fase la procedura dell'exanguinotrasfusione: dalla scelta del sangue in accordo con il SIMTI, al volume da scambiare, al monitoraggio cardio-respiratorio, metabolico e di laboratorio del neonato, all'esecuzione con tecnica push-pull per gli scambi previo accesso venoso profondo, vena ombelicale o altra vena profonda. Nel follow-up, soprattutto dei casi più gravi, oltre ai pazienti che sviluppano l'anemia tardiva, vanno seguiti i casi con epatopatia e colestasi. La somministrazione di eritropoietina umana ricombinante negli ultimi anni, come anche da recenti indicazioni della letteratura, è entrata nella pratica comune per la profilassi e la terapia dell'anemia tardiva: riduce la necessità di trasfusioni tardive nei casi con titolo medio-alto. Nei casi ad alto titolo può invece risultare inefficace. E' importante in ogni fase un corretto apporto nutrizionale con integrazione di polivitaminici con acido folico e quando indicata integrazione marziale. E' importante anche monitorare nel tempo lo sviluppo neurologico del neonato per escludere lo sviluppo di deficit minori e maggiori connessi al quadro clinico.



INFERMIERI - Comunicazioni orali

C001

INDAGINE QUALITATIVA SULLE ESPERIENZE DI DOLORE NEI BAMBINI AFFETTI DA TUMORE

S. Macchi, D. Valsecchi, M. Villa

Fondazione IRCCS Istituto Tumori, Milano, Italy

OBIETTIVI: Obiettivo del presente studio è quello di delineare il profilo sulle precedenti esperienze di dolore del bambino, identificarne la sua comprensione e individuarne le preferenze per il trattamento.

METODI: Studio qualitativo somministrando la versione italiana del Pain Experience History su una serie consecutiva di pazienti in trattamento presso la pediatria della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano, previa firma del consenso informato ad un campione di 42 bambini, età compresa tra 4 e 14 anni e ai propri genitori. I dati sono stati analizzati utilizzando il metodo di analisi del contenuto descritto da Krippendorff.

RISULTATI: Ogni bambino è diverso dall'altro e ha aspettative diverse soprattutto nella gestione del suo dolore. Ciascun questionario contiene le informazioni necessarie per gestire il dolore del bambino in base alle sue preferenze. In generale hanno descritto il dolore come "una cosa brutta", "sofferenza", mentre il vocabolo che utilizzano è "male", "mi fa male". Le esperienze prima della malattia oncologica sono stati piccoli traumi, mal di testa o di pancia oppure dolore da procedura per la diagnosi. Quando hanno dolore prediligono la distrazione, la tran-

quillità, la vicinanza dei genitori e, se non passa, i medicinali; mentre non vogliono essere "assillati" o disturbati. I bambini, anche i più piccoli, esigono risposte precise riguardo il loro dolore. Le informazioni date dai bambini sono state confermate da quelle date dai genitori.

CONCLUSIONI: Il questionario Pain Experience History è uno strumento semplice da somministrare, flessibile e comprensibile sia per i bambini che per i genitori. Discutere le precedenti esperienze di dolore può permettere un intervento più efficace nella gestione del dolore, sia da parte degli infermieri che dei genitori.

C002

INFUSIONE CONTINUA DI ANTICORPO ANTI GD2 CON ELASTOMERO NEL NEUROBLASTOMA. ESPERIENZA ALL'ISTITUTO G. GASLINI DI GENOVA

C. Badino¹, C. Verardo¹, M. Marina¹, C. Contarini², I. Lorenzi³, V. Iurilli³, L. Amoroso¹, M. Conte¹, C. Manzitti¹, M. Nantron¹, S. Dallorso², A. Garaventa¹
¹UOC Oncologia; ²UOSD Assistenza Domiciliare; ³UOC Farmacia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE: Nei protocolli SIOPEN (NB-AR01 e LTI) per il NB l'anticorpo anti GD2 è erogato alla dose di 10 mg/mq i.c per 10 giorni. La dimissione precoce di casi con buona tolleranza e "caregiver" adeguato è un obiettivo auspicabile.

MATERIALI E METODI: Nel periodo 1.2014-3.2016, 44 casi (7 NB-AR01 37 LTI) sono stati trattati nel nostro centro. Tutti hanno ricevuto il primo ciclo in regime di ricovero. In 29 casi nei cicli successivi l'anticorpo è stato erogato nei primi 5 giorni in reparto e a domicilio a partire dal sesto giorno in elastomero. Nell'elastomero (BAXTER infusor LV 2 ml/h) la dose del farmaco per 5 giorni è stata ricostituita in 250 ml di SF e 5 ml di albumina al 20%. Paracetamolo (15mg/kg), cetirizina (0,15mg/kg) e gabapentin (10mg/kg) per 3 volte/die/os sono stati somministrati come terapia di supporto. Il funzionamento del dispositivo è stato verificato con pesatura ogni 48 ore e con analogia tempistica sono state rilevate le condizioni cliniche e i parametri vitali.

RISULTATI: Tutti i 29 casi hanno completato il trattamento con elastomero, 3 (10%) hanno presentato complicanze (malfunzionamento del dispositivo 1 caso, disconnessione da cvc 2 casi). La terapia orale ha controllato gli effetti collaterali. A domicilio non è stato necessario somministrare dosi aggiuntive di morfina.

CONCLUSIONI: La dimissione precoce con elastomero è fattibile e sicura in casi selezionati. Il rilevamento dei parametri vitali e la valutazione clinica sono dilazionabili in regime ambulatoriale con riduzione dei costi, del carico assistenziale e miglioramento della qualità di vita.

C003

SOSTEGNO SPIRITUALE E QUALITÀ DI VITA NEI CAREGIVER PRIMARI DI BAMBINI ONCOLOGICI. REVISIONE DELLA LETTERATURA

M. Aggrey Kwegyr, P. Badon

Università degli Studi, Padova, italy

BACKGROUND: La qualità di vita di chi assiste un paziente pediatrico affetto da malattia oncologica può essere influenzata dall'onere materiale e psicologico legato alla cura del bambino e possono svilupparsi bisogni psico-sociali e spirituali. La dimensione spirituale è parte essenziale della persona ed è connessa al contesto culturale e all'esperienza di vita della persona. Fede, sofferenza, valori, famiglia e riconciliazione, influiscono sulla malattia e sul vissuto del paziente e dei familiari (La Torre, 2015). La spiritualità deve essere considerata una strategia di coping ma non ci sono strumenti per l'accertamento infermieristico. (Edwards *et al.* 2010).

OBIETTIVI: Valutare come spiritualità influisce sulla qualità di vita dei caregiver primari di pazienti oncologici pediatrici e dimostrare l'importanza di sostenere la dimensione spirituale del malato e dei suoi familiari.

MATERIALI E METODI: Fasi della ricerca: ricerca e revisione della letteratura nel periodo Agosto-Ottobre 2015. Sono stati reperiti 29 articoli di cui 20 studi osservazionali, 7 revisioni della letteratura, 2 studi randomizzati controllati.

RISULTATI: È stata confermata l'importanza del sostegno spirituale per un'assistenza olistica; la spiritualità influisce sui diversi domini del genitore: qualità di vita e salute fisica (Ferrell & Baird, 2012), relazione coniugale e genitoriale (Parker *et al.*, 2011), interazione con il personale sanitario (Hinds *et al.* 2009), coping e

strategie di adattamento (Popp *et al.* 2015), status bambino (McNeil, 2015).

CONCLUSIONI: La valutazione spirituale del caregiver primario è essenziale per una assistenza olistica. Il sostegno spirituale permette di migliorare la qualità di vita e alleggerire il carico assistenziale del caregiver primario.

C004

LO STATO NUTRIZIONALE NEL BAMBINO CON PATOLOGIA ONCO-EMATOLOGICA IN FASE DI OFF-THERAPY: STUDIO DESCRITTIVO

L. Pocchiola Viter

Torino

INTRODUZIONE: Con l'incremento della sopravvivenza dei bambini trattati per patologia oncoematologica, l'attenzione viene posta al miglioramento della qualità di vita a lungo termine. L'associazione tra diagnosi di tumore pediatrico ed eccessiva acquisizione di peso rispetto ai coetanei sembra avere un ruolo importante nel momento in cui si parla di effetti tardivi della terapia antineoplastica in età pediatrica.

OBIETTIVI: Descrivere lo stato nutrizionale dei pazienti off-therapy afferenti all'ambulatorio di Pediatria Oncoematologica del Presidio Ospedaliero Regina Margherita di Torino rilevando la frequenza di sovrappeso/obesità nella medesima popolazione.

MATERIALI E METODI: È stato condotto uno studio descrittivo prospettico sui pazienti con età alla diagnosi di patologia oncologica o oncoematologica <18 anni che abbiano concluso i cicli chemioterapici e/o radioterapici previsti dal protocollo di cura misurandone peso, altezza, BMI, circonferenza addome e circonferenza del braccio.

RISULTATI: Sono stati analizzati 80 pazienti afferenti all'ambulatorio di Pediatria Oncoematologica con epoca di off-therapy <5 anni nei quali si è rilevato un aumento del BMI al momento della valutazione rispetto al termine delle terapie e ancor più rispetto al momento della diagnosi. Tale tendenza, all'interno del campione in studio, è più frequente nel genere femminile, nella fascia di età alla diagnosi compresa tra 10 e 15 anni, nelle diagnosi di Leucemia Linfoblastica Acuta, nell'epoca di off-therapy compresa tra 3 e 5 anni.

CONCLUSIONI: I bambini con diagnosi di tumore pediatrico sembrano avere una maggiore predisposizione all'aumento del BMI. È pertanto opportuno porre attenzione alle cure di follow up per offrire al paziente una qualità di vita migliore in seguito alla conclusione delle terapie antineoplastiche.

C005

LA RETE PER IL BAMBINO ONCOLOGICO: ESPERIENZA DEI CENTRI DI IVREA E SAVIGLIANO

S. Faletto, P. Pistot, A. Da Canal, M. Dipasquale, S. Marrocu, G. Falletti, E. Frulio, C. Collina, A. Di Pietro, E. Castelletto, L. Flego, E. Martina

¹ASL TO4, Struttura Complessa Pediatria, Centro Spoke della Rete Oncologica Pediatrica Piemonte e Valle d'Aosta, Ivrea (TO); ²ASL CN1, Struttura Complessa Pediatria, Centro Spoke della Rete Oncologica Pediatrica Piemonte e Valle d'Aosta, Savigliano (CN), Italy

La rete oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, riconosciuta con delibera regionale n. 25-13769 del 29 marzo 2010, ha aumentato le attività, comprendendo non solo il centro Hub ma anche gli Spoke, ove spesso nasce il sospetto diagnostico. Nei primi anni la nostra attività è stata limitata a controlli ematochimici, terapia di supporto e monochimioterapia. Gradualmente tale attività è diventata più impegnativa e attualmente i nostri centri Spoke sono in grado di seguire il bambino oncologico in tutte le fasi della malattia. Dall'anno 2000 al 2015 sono stati seguiti 204 pazienti, 77 a Ivrea e 127 a Savigliano; è stata somministrata chemioterapia in 33 casi a Ivrea e in 120 a Savigliano; nei restanti è stata effettuata terapia di supporto. In 3 casi a Ivrea si è accompagnato il paziente fino all'exitus. Tutti i pazienti sono stati seguiti in collaborazione col centro Hub anche nella fase di follow up, oncologico e d'organo. Nei 2 centri Spoke dal 2010 al 2015 sono state effettuati 2775 visite ambulatoriali, 1042 day hospital e 399 ricoveri per un totale di 1568 giorni di ricovero (Tabella 1).

CONCLUSIONI: La Rete ha permesso di migliorare l'assistenza al paziente e alla sua famiglia, riducendo i disagi legati alla distanza dal centro Hub, di decongestionare le attività di tale centro e nello stesso tempo di aumentare il grado di soddisfazione di tutto il personale dei centri Spoke che ha acquisito maggiori competenze specialistiche con coinvolgimento dei pediatri di famiglia e delle strutture territoriali.

Tabella 1.

| | Ivrea | Savigliano |
|--|-------|------------|
| N. totale pazienti (2000-2015) | 77 | 127 |
| Leucemie | 27 | 57 |
| Tumori solidi | 50 | 70 |
| Somministrazione chemioterapia (N. casi) | 33 | 120 |
| Periodo 2010 - 2015 | | |
| N. visite ambulatoriali | 1504 | 1271 |
| N. giorni day hospital | 449 | 593 |
| N. ricoveri | 116 | 283 |
| N. giorni di ricovero | 526 | 1042 |

C006

LA QUALITÀ DEL SONNO DEL GENITORE IN ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA: STUDIO OSSERVAZIONALE

S. Paglialonga¹, G. Cocchi¹, R. Rondelli², E. Rostagno²
¹Università degli Studi, Bologna; ²AOU S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

BACKGROUND: Nell'assistenza al paziente pediatrico con patologia onco-ematologica, il caregiver

riveste un ruolo importantissimo. Il benessere psicofisico del caregiver è fondamentale per garantire una buona assistenza al bambino malato e la qualità del sonno influenza in modo significativo lo stato di benessere. Lo scopo di questo studio è quello di misurare la qualità del sonno nella coppia genitoriale di bambini/adolescenti ricoverati presso il un reparto di onco-ematologia pediatrica. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare la qualità del sonno nella coppia genitoriale.

MATERIALI E METODI: Lo studio è stato a carattere osservazionale, trasversale monocentrico. Ad entrambi i genitori sono stati somministrati il questionario PSQI e il GHQ-12. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico aziendale.

RISULTATI: Hanno acconsentito a partecipare allo studio 33 coppie genitoriali. Sono stati analizzati i questionari di 29 coppie genitoriali. La qualità del sonno, misurata con il PSQI, ha rilevato che per il caregiver risulta scarsa nel 55.2% dei casi, mentre, per l'altro genitore nel 75.9% dei casi. Dalle analisi statistiche effettuate non si riscontra una differenza statisticamente significativa di qualità del sonno e di benessere generale fra i due gruppi (caregiver/altro genitore).

CONCLUSIONI: La piccola dimensione del campione e il campione di convenienza sono i maggiori limiti dello studio. Considerando l'impatto positivo che la somministrazione dei questionari ha avuto sui genitori intervistati, si potrebbe pensare di estendere la ricerca ad altri centri di onco-ematologia pediatrica.

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA: Gli infermieri devono riconoscere i problemi legati alla qualità del sonno sperimentati dai caregivers e rispondere mediante specifici interventi con l'obiettivo di migliorarla.

C007

L'ESPERIENZA DEI GENITORI NELLA GESTIONE DEL CATETERE VENOSO CENTRALE DI PAZIENTI ONCOLOGICI: STUDIO QUALITATIVO

C. Andriollo, N. Trevisan

Università degli Studi, Padova, Italy

BACKGROUND: Nell'ambito dell'Oncoematologia Pediatrica, la gestione del CVC richiede una precisa manutenzione: medicazione, lavaggio ed eparinizzazione. Sempre più frequentemente tali procedure vengono eseguite a domicilio dai caregivers informali. Dal 2014 la Clinica Oncoematologica di Padova ha attuato un corso formativo per la gestione del CVC rivolto ai caregivers dei pazienti in cura.

SCOPO DELLO STUDIO: Indagare l'esperienza vissuta dai genitori nella gestione del CVC, durante il corso e nell'esecuzione autonoma delle procedure a domicilio. Sono state analizzate le sensazioni provate dai genitori per conoscere le difficoltà incontrate, nonché le proposte di miglioramento.

MATERIALI E METODI: Si è adottato il metodo qualitativo di Colaizzi con approccio fenomenologico orientato ad indagare l'esperienza vissuta. Si è condotta un'intervista semi-strutturata ai genitori partecipanti al

corso "Insieme al mio CVC" tra febbraio 2014 e settembre 2015.

RISULTATI: Delle 18 interviste analizzate sono stati identificati quattro temi principali: Emozioni durante il corso, Difficoltà, Miglioramenti, Esiti. L'emozione manifestata con maggiore frequenza è stata la paura; le maggiori difficoltà invece erano: memorizzazione delle procedure e mantenere la sterilità. Le proposte migliorative: maggiore continuità delle lezioni, provare maggiormente sul bambino e aumentare la durata del corso (Figura 1). Gli esiti individuati sono stati: soddisfazione dei genitori, comodità e maggiore autonomia.

CONCLUSIONI: Lo studio ha evidenziato le opinioni e le difficoltà dei genitori nella gestione del CVC del figlio, durante il corso e a domicilio. Il corso soddisfa i bisogni formativi dei genitori, riduce gli spostamenti per il solo lavaggio o medicazione, ma necessita di alcuni miglioramenti, proposti dai principali Stakeholders.

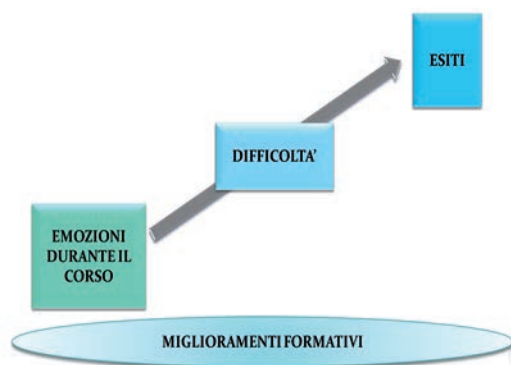


Figura 1.

C008

LA NARRAZIONE DELLA MALATTIA RARA: UNO STRUMENTO VALIDO PER CONOSCERE E MIGLIORARE IL RAPPORTO CON IL PAZIENTE

A. Rosso, U. Ramenghi

Università degli Studi, Torino, Italy

BACKGROUND: Le malattie rare colpiscono in Europa meno di 5 persone su 100000. Esse hanno solitamente un decorso cronico e un percorso di cura complicato; inoltre le conoscenze riguardo a queste patologie sono ristrette. La Medicina Narrativa è un approccio di ricerca qualitativa, volto a conoscere gli aspetti più personali legati alla malattia.

OBIETTIVI: Indagare il vissuto di malattia tra genitori e pazienti in età scolare affetti da malattia rara genitori afferenti al Day Service e al Day Hospital di Ematologia dell'OIRM, per individuare le criticità e riconoscere come può intervenire l'Infermiere Pediatrico per migliorare l'assistenza.

MATERIALI E METODI: Sono stati reclutati con un incontro esplicativo e la firma del consenso informato 32 soggetti, 21 pazienti e 11 genitori. Le narrazioni sono state analizzate per gruppi tematici e rapportate alla letteratura.

RISULTATI: Sono state analizzate 10 narrazioni, dalle quali sono emerse: difficoltà di diagnosi e scarsa fiducia verso il personale sanitario, fino alla presa in carico totale; convivenza con la malattia complicata, a causa dei grandi cambiamenti che essa comporta; alteranza di sentimenti diversi, come rabbia, speranza, paura, rassegnazione, fiducia. Sono state apprezzate le relazioni d'aiuto basate su onestà ed empatia da parte del personale sanitario.

CONCLUSIONI: L'Infermiere Pediatrico svolge un ruolo importantissimo con queste famiglie, diventando un punto di riferimento e il mediatore dei bisogni del paziente con il resto dell'équipe; sono fondamentali le capacità relazionali, in modo che ci possa essere una presa in carico totale.

C009

LA FORMAZIONE DELL'INFERMIERE E LE TERAPIE SPERIMENTALI IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: L'ESPERIENZA DEL CENTRO AIEOP DI MONZA

F. Pellegatta, F. Calanna, C. Negri, C. Rizzari, N. Mandelli

Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, AO San Gerardo, Monza (MB), Italy

INTRODUZIONE: Le sperimentazioni cliniche (SC) con farmaci chemioterapici antitumorali in ambito onco-ematologico richiedono il coinvolgimento di diverse figure professionali. La Oncology Nursing Society ritiene che gli infermieri siano essenziali per la condotta degli studi sperimentali e nel 2010 ha definito le Oncology Clinical Trials Nurse Competencies in cui la formazione gioca un ruolo fondamentale. Viene qui riportata l'esperienza dell'équipe infermieristica del centro AIEOP di Monza nelle SC.

METODI: Con uno studio osservazionale condotto presso l'UO Ematologia Pediatrica di Monza si sono volute indagare le competenze degli infermieri nelle SC. Al fine di raggiungere tale scopo è stata effettuata una raccolta dati attraverso un questionario.

RISULTATI: Gli infermieri che hanno risposto al questionario sono stati l'82% (n. 26) di quelli che lavorano nel reparto di Ematologia Pediatrica. Di questi il 61% ha un'esperienza lavorativa in anni tra 1 e 10. Nel centro AIEOP di Monza sono ad oggi attive n.20 SC. Il 69% degli infermieri afferma di aver partecipato a un numero di SC comprese tra 1 e 5. Il 92% del campione risponde di essere stato formato, seppur non con un'unica metodica, per questi studi. Per quanto l'ansia sia la principale sensazione riferita dagli operatori (media 2.83, 1-5), la formazione ricevuta dal personale ha consentito di avere prontezza operativa nella gestione delle complicanze cliniche.

CONCLUSIONI: La formazione e la predisposizione di procedure operative apposite consentono, seppur con qualche inevitabile problema di preoccupazione emotiva e professionale, un'adeguata gestione infermieristica dei pazienti.



INFERMIERI - Poster

P001

QUALI SONO LE VARIABILI CHE INFLUENZANO IL POSIZIONAMENTO DI UN ACCESSO VENOSO PERIFERICO IN ETÀ PEDIATRICA?

E.C. Belloni, F. Pellegatta, M. Lazzarin

¹Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Monza (MB);

²Università degli Studi Milano Bicocca, Milano, Italy

INTRODUZIONE: Più del 70% dei pazienti ricoverati ogni anno sono soggetti al posizionamento di un accesso venoso periferico (AVP). Il susseguirsi di multipli e fallimentari tentativi crea un'esperienza dolorosa nel bambino/adolescente. Mediante una revisione della letteratura si sono ricercate quali fossero le variabili in grado di influenzare in modo significativo il posizionamento di un AVP in età pediatrica. Si è poi analizzato il progetto di studio osservazionale sugli AVP presso la Clinica Pediatrica della FMBBM – Centro AIEOP Monza. I dati preliminari sono stati confrontati con quelli della revisione della letteratura effettuata.

METODI: Sono stati reperiti 849 documenti di cui 109 pertinenti. Il progetto di studio osservazionale sugli AVP ha raccolto i dati su frequenza di posizionamento nel paziente, qualità del presidio e numero di tentativi effettuati tramite l'Assessment Tool for Grading IV Access.

RISULTATI: Le variabili determinanti il successo/insuccesso dell'incannulamento in età pedia-

trica sono state suddivise in cinque categorie principali: fisiche, cliniche, psicologiche, ambientali e tecnico operative. Le schede raccolte dallo studio osservazionale sono state 1714 (Luglio-Settembre 2012). Il tentativo di posizionamento del CVP è avvenuto principalmente in DH Ematologia Pediatrica(35.3%). Il numero totale di tentativi di posizionamento di un AVP è stato pari a 1784 di cui il 98.5% messi in atto dagli infermieri. Nell'80.2% dei piccoli pazienti, il posizionamento dell'AVP è avvenuto al primo tentativo.

DISCUSSIONE: I risultati ottenuti hanno permesso di eseguire un confronto con la revisione della letteratura aprendo la strada a progetti di studio futuri.

P002

PROTOCOLLO DI SORVEGLIANZA INFERMIERISTICO PER IL PAZIENTE AFFETTO DA NEUROBLASTOMA ALTO RISCHIO SOTTOPOSTO A IMMUNOTERAPIA. ESPERIENZA ALL'ISTITUTO G. GASLINI DI GENOVA

C. Verardo, C. Badino, M. Romagnoli, E. Soracco, S. Dettori, S. Maestrini, S. Traverso, L. Callore, P. Carta, S. Puddu, O. Vianello

Infermiere Pediatriche UOC Oncologia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

INTRODUZIONE: L'immunoterapia con anticorpo monoclonale anti GD2 associato o meno ad IL2 rappresenta oggi lo standard terapeutico per i casi affetti da NB alto rischio. Con tale terapia sono attesi importanti effetti collaterali in particolare durante i primi cicli. E' quindi necessario predisporre uno stretto monitoraggio del paziente.

MATERIALI E METODI: Dal 1.2011 al 3.2016, 80 casi di NB alto rischio sono stati trattati con immunoterapia (anti GD2 +/- IL2) nel nostro centro. In questi casi il protocollo infermieristico di sorveglianza ha previsto: i) rilevamento dei parametri vitali (T°, FC, FR, PAO, sat.O2) 3 volte/die; ii) controllo del dolore (scale FLACC - NRS) 3 volte/die; iii) controllo del peso 2 volte/die; iv) bilancio urine/liquidi ogni 24 ore; v) valutazione stato di coscienza e riflesso pupillare 2 volte/die; vi) prelievo giornaliero per esami ematici; vii) sostituzione ogni 24 ore del "device" contenente il farmaco; viii) valutazione dell'adeguatezza del "caregiver".

RISULTATI: 1). L'associazione di anticorpo anti-GD2 e IL2 comporta maggiori effetti collaterali. 2). La scrupolosa applicazione del protocollo di sorveglianza ha favorito un precoce rilevamento degli effetti collaterali, un'adeguata e rapida applicazione di misure terapeutiche correttive, una corretta selezione dei casi e dei nuclei familiari candidati ad una dimissione precoce, un'uniformità gestionale del paziente.

CONCLUSIONI: L'immunoterapia nel neuroblastoma è un trattamento complesso e rischioso che richiede un elevato carico assistenziale infermieristico; la condivisione nel "team" di protocolli di sorveglianza è indispensabile per la sicurezza del paziente.

P003

L'EFFICACIA DELLE STRATEGIE PSICO-PEDAGOGICHE NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE INFERMIERISTICA DEI PARAMETRI VITALI E L'UTILIZZO DELLA SCALA DEL DOLORE DI WANG-BAKER

A. Iero, G. Iaria, B. Greve, A. Palumbo, E. Barbaro, L. Foletti, M. Chizzoniti, D. Caccamo, F. Ronco

Divisione di Ematologia, AO Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria, Italy

La paura del dolore nel bambino rappresenta un ostacolo per lo svolgimento di prestazioni invasive, come il prelievo ematico. Presso il nostro Day-Hospital di onco-ematologia pediatrica, abbiamo individuato e proposto ai bambini che si sottopongono al prelievo interventi d'aiuto psicologico, pedagogico-clinico e ludico considerando lo stress fisico ed emozionale legato al dolore; abbiamo esaminato i parametri fisiologici (F.C., F.R., sudorazione palmare, SpO2) e nell'ambito del comportamento il pianto, la postura, la mimica facciale e il movimento. L'utilizzo di tali interventi d'aiuto permette al bambino di scoprire le proprie risorse interiori per affrontare al meglio il momento del prelievo, lavorando su immaginario, fantasia e figure simboliche tali da trasmettergli forza e coraggio.

Abbiamo selezionato, da settembre 2015 a febbraio 2016, N°10 pz. dai 3 agli 8 anni senza CVC di cui: 6 affetti da LAL, 2 da immunodeficienza e 2 da piastrinopenia cronica. L'attuazione del progetto è strutturata in 5 fasi: i) consenso informato dei genitori; ii) raccolta dei parametri vitali del paziente la prima volta che viene sottoposto da noi ad un prelievo, e valutazione del comportamento; iii) applicazione di tecniche ed approcci psicologico-pedagogici ai controlli successivi e misurazione dei parametri vitali durante l'esecuzione; iv) utilizzo Scala di Wang-Baker per valutare intensità del dolore percepita dal bambino; v) confronto dei dati raccolti. L'osservazione dei parametri vitali e comportamentali ha dimostrato che l'utilizzo degli interventi dialogico-corporei e cognitivo-comportamentali incidono positivamente sui bambini che affrontano queste esperienze in maniera serena. Si è riscontrato che, senza alcun intervento, i piccoli hanno espresso un valore medio secondo la scala utilizzata pari a 8; invece dopo l'applicazione dei metodi pari a 0 con una normalizzazione dei parametri vitali.

P004

LA FERTILITA' NEGLI ADOLESCENTI CHE RICEVONO CURE ONCOLOGICHE - CREAZIONE DI UN OPUSCOLO SULLE STRATEGIE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' PRE-CHEMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA

L. Franceschetto, F. Bomben, E. Ferrarin, E. Maccan, N. Michilin, M. Gigante, I. Truccolo, M. Mascarini

Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN), Italy

INTRODUZIONE: Negli ultimi anni vi è stata un'ampia produzione di materiale divulgativo e informativo in materia di salute. La comparsa di sterilità o infertilità secondaria ai trattamenti antiproliferativi è uno dei principali effetti che ledono la qualità della vita dei lungosopravvissuti. Circa il 50% dei pazienti non ha ricevuto alcuna informazione a riguardo (Linee guida AIOM).

OBIETTIVI: Promuovere la salute globale dell'individuo, creare una guida informativa sulla preservazione della fertilità nell'adolescente.

METODI: L'opuscolo deve essere trasparente e appropriato (Ethic, 2014). Il materiale nasce dalla revisione della letteratura ed il confronto fra esperti. Questo è stato editato a steps successivi per rispettare le caratteristiche documentali, grafiche, linguistiche e testuali adatte alla popolazione target del progetto (Figura 1).

RISULTATI: L'opuscolo spiega cos'è l'infertilità, le motivazioni per cui si può verificare, le strategie di preservazione della fertilità e il percorso consigliato sulla base delle peculiarità di malattia. Viene consegnato e illustrato dal medico ad ogni giovane paziente che affronta una malattia oncologica, al momento della diagnosi. E' stato valutato per chiarezza, comprensibilità e trasparenza, dal Gruppo di valutazione linguaggio e stile comunicativo Patient Education del CRO di Aviano.

CONCLUSIONI: Nonostante siano numerosi i dati nella letteratura emerge anche la carenza di informazio-

ni date ai pazienti e ad i loro parenti. Il desiderio di diventare genitori passa sicuramente in secondo piano durante la malattia e, soprattutto nell'adolescente, l'importanza ad esso attribuito può cambiare nel tempo. Da questo, si è voluto creare un opuscolo per poter sensibilizzare ed educare gli adolescenti oncologici che affrontano cure potenzialmente gonadotossiche.



Figura 1.

P005

LA DIAGNOSI DI LEUCEMIA NEL BAMBINO: IL SUPPORTO INFERMIERISTICO ALL'ASSISTITO E AL NUCLEO FAMILIARE

M.P. Sala

Università degli Studi, Milano, Italy

La comunicazione di diagnosi di leucemia nel bambino è un momento delicato e molto drammatico per il piccolo assistito e per i suoi genitori. La criticità di tale momento non è legata solo allo shock emotivo provocato dalla notizia e al timore delle conseguenze che ne derivano, ma anche alle perplessità dei genitori nel dire la verità al bambino malato e ai suoi fratelli. Questo elaborato si pone l'obiettivo di descrivere i diversi approcci dell'equipe sanitaria rispetto alla comunicazione della diagnosi e di definire gli interventi che l'infermiere mette in atto per supportare il bambino e la sua famiglia al momento della diagnosi di leucemia e nei momenti successivi. La ricerca delle informazioni è stata condotta tramite banche dati biomediche, articoli e libri nazionali e internazionali.

Dalla revisione della letteratura è emerso che non esistono regole universali su come, quando e cosa spiegare, ma si sono evidenziate diverse modalità con cui viene affrontato questo momento nelle varie realtà. Si è scelto pertanto di focalizzare l'attenzione sull'approccio utilizzato nei principali centri italiani. Il ruolo dell'infermiere è quello di accogliere il bambino e i suoi genitori in modo tale da rendere il luogo di cura il più confortevole possibile e creare con il piccolo e con la famiglia una relazione professionale fatta di ascolto, empatia e disponibilità. In questo delicato momento, l'infermiere affronta anche, coordinando altre figure quali lo psicologo, l'assistente sociale e gli insegnanti, i problemi di varia natura che possono influenzare l'equilibrio della famiglia e l'intero piano assistenziale.

P006

LA "TRANSIZIONE": UNO STUDIO ESPLORATIVO NELL'UOC DI EMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA DELL'ISTITUTO GIANNINA GASLINI DI GENOVA

G. Marchisio, S. Calza, M. Deiana, O. Vianello

¹Università degli Studi, Genova; ²Istituto Giannina Gaslini, Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (TCSE), Oncologia, Ematologia e DH della Pediatria IV, UOC di Emato-Oncologia Pediatrica, Genova, Italy

La letteratura internazionale suggerisce come la transizione sia un fenomeno poco conosciuto, eppure rilevante nella pratica clinica. L'obiettivo di studio è stato quello d'indagare il fenomeno della "transizione" degli adolescenti in un dipartimento di emato-oncologia pediatrica italiano. La metodologia di ricerca è stata quella di uno studio esplorativo con approccio fenomenologico, condotto sulla base di una consistente revisione della letteratura e tramite la somministrazione di un questionario di PNAE, in seguito a validazione con adattamento linguistico-culturale. Il campione d'indagine ha incluso tutti gli infermieri in servizio presso le UO coinvolte nello studio. Ha risposto il 66% degli infermieri arruolati. Dalla percezione degli infermieri si evidenzia la mancanza di transizione nei reparti presi in esame e altresì la sua rilevanza; vengono inoltre discusse le sue caratteristiche e la mancanza di formazione specifica nell'assistenza di transizione. Sono state raggiunte conclusioni pratiche di possibile evoluzione dei protocolli di reparto, volte all'attuazione di un adeguato processo di transizione, tra le quali ricordiamo principalmente l'auspicio di un futuro inserimento in tali protocolli del processo di transizione, strutturato secondo adeguati, definiti e validati modelli di transizione, possibilmente specifici per patologia, e il monitoraggio e miglioramento costanti della pratica assistenziale; inoltre, conseguentemente all'individuazione dei principali ostacoli alla transizione nelle UO coinvolte nello studio, si auspica la loro risoluzione ed eliminazione. I principali limiti di questo studio sono: i) studio unicentrico; ii) ridotto campione d'indagine; iii) indirizzo del questionario al solo personale infermieristico.

P007

MUCOSITE E DINTORNI

V. De Cecco

IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

La mucosite del cavo orale rappresenta una tra le complicanze più frequenti che affliggono i bambini colpiti da patologie oncoematologiche e sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche. I trattamenti chemioterapici e radioterapici e i regimi di condizionamento possono provocare questo tipo di complicanza altamente invalidante in percentuale stimata dal 30-70% dei casi sino a raggiungere il 90%. Le lesioni importanti della mucosa, il dolore, e l'impossibilità ad alimentarsi possono esporre il bambino a sovrainfezioni e prolungamento del ricovero con ritardi dei trattamenti e pesanti ricadute sull'outcome. Le evidenze scientifiche (Cochrane, Mascc, clinical practice guideline) in merito sono ancora limitate e confuse, di innegabile efficacia è l'attività di oral-care effettuata dall'infermiere con scopo preventivo, terapeutico, palliativo. La letteratura ha messo in evidenza la potenziale efficacia dell'utilizzo del laser a bassa intensità sulla stomatite del cavo orale nell'adulto chemiotrattato sia in prevenzione che nella riduzione della gravità dell'affezione. In pediatria i trial controllati e randomizzati sono ancora esigui. Nel 2013 è stato condotto un Trial multicentrico controllato randomizzato in doppio cieco vs placebo coordinato dal centro AIEOP di Trieste concluso nel 2015. Da questo studio riporto i dati del mio centro di appartenenza e le criticità da noi rilevate nell'applicazione della Low laser therapy.

P008

CENTRALIZZARE LA PREPARAZIONE DEGLI ANTIBLASTICI PER AUMENTARE LA SICUREZZA DI PAZIENTE ED OPERATORI: L'ESPERIENZA DI UN CENTRO DI EMATOLOGIA PEDIATRICA

M. Canesi

Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la Sua Mamma, Monza (MB), Italy

Il tema del rischio clinico connesso ai farmaci antiblastici è prioritario: a causa dell'elevata tossicità e del basso indice terapeutico di questi farmaci, gli errori in corso di terapia determinano danni molto gravi anche alle dosi approvate. La popolazione pediatrica, inoltre, rappresenta un campione peculiare, con fattori di rischio intrinseci. Regione Lombardia, adeguandosi alla Raccomandazione Ministeriale n.14/2012, pone nel piano di risk management 2016, la centralizzazione della preparazione dei farmaci antiblastici e l'introduzione di procedure codificate per la presa in carico sicura del paziente cui si somministrano. L'esperienza presentata è di un Centro di Ematologia Pediatrica in cui si è inserita la centralizzazione della preparazione degli antiblastici con riorganizzazione delle attività assistenziali e di percorsi

diagnostico-terapeutici, che ha coinvolto il team medico-infermieristico unitamente ai farmacisti ospedalieri, nella creazione di un Piano Terapeutico Ospedaliero. I cambiamenti indotti hanno portato a strumenti di controllo del prodotto consegnato (requisito di sicurezza), fogli di terapia con verifiche incrociate ed un sistema di prescrizione informatizzato. È stato delineato un percorso di tracciabilità ed aumentata sicurezza/controllo. Si è registrato un incremento dei Near Miss intercettati (sistema di vigilanza ed intercettazione dell'errore) ed una riduzione degli eventi avversi legati al percorso farmaco, dalla prescrizione alla somministrazione, fasi di più stretto legame tra paziente, operatore e farmaco. Questi andranno analizzati in maniera inferenziale. L'incident reporting è, oggi, l'unico strumento per monitorare le ricadute di questo cambiamento, sebbene sia poco sensibile e affidabile perché legato alla segnalazione volontaria dei professionisti.

P009

UNO STRUMENTO PRATICO SULLE MODALITÀ DI PREPARAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI PER RIDURRE IL RISCHIO DI ERRORE TERAPEUTICO NEL PAZIENTE PEDIATRICO

F. Pellegatta, C. Negri, A. Proserpio, S. Gigante, V. Sisti, H. Mariani, N. Mandelli, A. Rovelli, A. Battan
Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, AO San Gerardo, Monza (MB), Italy

INTRODUZIONE: Il processo che porta alla somministrazione della terapia farmacologica (TF) in un bambino è molto complesso. Gli operatori hanno alte possibilità di errore in quanto sono previsti diversi passaggi e calcoli. Alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti pediatrici sono esposti tre volte più degli adulti ad errori terapeutici (2,3 errori e di 10 near misses/100 bambini ricoverati). In riferimento agli standard JCI e con l'intento di prevenire gli eventi sentinella, il Ministero della Salute ha redatto alcune raccomandazioni per la riduzione dei danni gravi derivati da errori nella TF.

OBIETTIVI: Recependo tali raccomandazioni, un gruppo di lavoro multidisciplinare (medici e infermieri) coordinata dai responsabili qualità/rischio della struttura ha individuato nella stesura di un documento sulla prescrizione, preparazione e somministrazione della TF per via parenterale, lo strumento per il contenimento del rischio di errore.

METODI: Per ogni farmaco per via parenterale utilizzato nella Clinica Pediatrica, sono state verificate: la modalità di preparazione standard e le alternative possibili, la modalità e il tempo di somministrazione, l'interazione con altri farmaci, le modalità di conservazione, nonché le avvertenze particolari, confrontando la scheda tecnica contenuta nella confezione del farmaco con il sito dell'AIFA e dell'EMA.

CONCLUSIONI: Il risultato atteso da questo lavoro è quello di incrementare, uniformando i comportamenti, la sicurezza della TF attraverso la condivisione e la

standardizzazione delle modalità di prescrizione, preparazione e somministrazione dei farmaci. È inoltre auspicabile che nel tempo esso possa configurarsi come uno strumento per l'aggiornamento e la formazione del personale.

P010

ANEMIA SIDEROPENICA IN ETÀ PEDIATRICA: INDAGINE SULLE ABITUDINI ALIMENTARI

B. Stella, U. Ramenghi

Università degli Studi di Torino, Corso di Laurea in Infermieristica Pediatrica, Torino, Italy

INTRODUZIONE: L'Anemia Sideropenica rappresenta tuttora la patologia ematologica più frequente in età pediatrica. In relazione all'aumentato fabbisogno di ferro nel bambino in rapido accrescimento, l'insorgenza di anemia ferrocarenziale vede come principale fattore eziologico l'inadeguato apporto nutrizionale.

OBIETTIVI: Il lavoro si propone di sondare le abitudini alimentari dei bambini con diagnosi di anemia sideropenica non attribuibile a patologie di diversa natura e rendere noti i problemi alimentari sui quali poter intervenire per ridurre tale fenomeno.

MATERIALI E METODI: L'indagine è stata condotta su un campione di 32 bambini di età compresa tra gli 8 mesi e i 5 anni afferiti al servizio di Ematologia dell'OIRM di Torino con diagnosi di Anemia Sideropenica ad eziologia presumibilmente alimentare. È stato utilizzato come strumento di indagine un'intervista semi-strutturata rivolta ai genitori.

RISULTATI: Su 32 famiglie l'81% è risultato essere di nazionalità straniera. È stato identificato un picco di anemia tra il 1° e il 3° anno di vita. Nel 48% dei casi l'allattamento materno esclusivo ha avuto una durata superiore ai 6 mesi. L'alimentazione si è rivelata qualitativamente scadente e carente di alimenti di origine animale (fonte di ferro eme). Per il 50% delle famiglie straniere i parenti e gli amici sono stati importanti figure di riferimento in campo materno- infantile.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: L'alimentazione è risultata inadeguata ai bisogni nutritivi dei bambini in età prescolare. L'educazione primaria associata ad una comunicazione interculturale, dato il contesto multietnico, dovrebbero poter limitare le carenze nutrizionali e influire positivamente sullo stato di salute.

P011

“IL GRIDO TACIUTO DEI SANITARI” UNO STUDIO QUALI-QUANTITATIVO SULLA PERCEZIONE DELLA MORTE DEL BAMBINO ONCOEMATOLOGICO NEGLI INFERMIERI DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

I. Giarramidaro, V. Cartocci, F. Massaro, M. Vignola

La patologia oncoematologica è la prima causa di morte nel bambino. Gli infermieri sperimentano intense reazioni emotive: tristezza, senso di colpa, impotenza e stress di fronte alla morte, tuttavia esistono informazio-

ni limitate rispetto agli interventi utili alla gestione delle emozioni. Per contrastare gli effetti lavoro-correlati fondamentale risulta la condivisione e rielaborazione delle esperienze attraverso l'utilizzo di blog.

OBIETTIVI: Individuare le percezioni che la morte del bambino può suscitare sugli infermieri, indagare la multidimensionalità degli atteggiamenti verso la morte, le emozioni e i bisogni.

MATERIALI E METODI: Studio esplorativo quali-quantitativo con l'utilizzo del questionario DAP-R, validato in inglese e da noi tradotto. La ricerca qualitativa prevede l'utilizzo di un'intervista semi-strutturata. Il campionamento quantitativo non probabilistico, di convenienza, è composto da 63 infermieri delle UO di Oncoematologia Pediatrica italiane; il campionamento qualitativo prevede l'intervista a 3 infermiere della UO di Oncoematologia Pediatrica di Parma.

RISULTATI: L'atteggiamento di “approccio neutrale” ha mostrato una media più elevata. Alcuni item che si riferiscono al fattore “paura della morte” hanno mostrato valori medi più elevati rispetto agli altri. Dalla ricerca qualitativa emergono: sofferenza, sconfitta, amarezza, impotenza e rammarico. Gli infermieri ammettono che la condivisione di esperienze e sensazioni sia fondamentale. Questo viene confermato dall'analisi quantitativa che evidenzia la condivisione attraverso blog come strategia efficace.

CONCLUSIONI: Gli infermieri devono sviluppare strategie personali di adattamento alla morte. La gestione delle emozioni può essere raggiungibile attraverso la formazione narrativa, mediante l'utilizzo di blog come luogo di incontro e condivisione.

P012

L'EFFICACIA DEGLI INTERVENTI NON-FARMACOLOGICI NEL TRATTAMENTO DELLA FATIGUE NEL PAZIENTE PEDIATRICO AFFETTO DA TUMORE: REVISIONE DELLA LETTERATURA

D. Valsecchi, M. Villa, S. Macchi

Fondazione IRCCS Istituto Tumori, Milano, Italy

OBIETTIVI: L'obiettivo dello studio è stato quello di determinare, attraverso revisione della letteratura, le migliori evidenze sugli interventi non-farmacologici efficaci nel diminuire la fatigue nei bambini ed adolescenti con cancro.

METODI: Per la revisione sono stati utilizzati 3 tra i maggiori database elettronici (PubMed, EMBASE e CINAHL) tramite le parole chiave cancer-related fatigue, non-pharmacological intervention, yoga, massage, children, adolescent.

RISULTATI: Dalla ricerca effettuata sono stati selezionati 12 articoli, tra cui due review e una systematic review and meta-analysis.

DISCUSSIONE: L'intervento non-farmacologico maggiormente riscontrato è l'esercizio fisico, rappresentato da esercizi aerobici, allenamento muscolare e di forza con durata variabile da 1 a 12 mesi da proporre sia in ricovero che al domicilio. Tra gli altri interventi presentati vi erano il “tocco terapeutico”, lo yoga, la musi-

coterapia. In un articolo è stato sviluppato un percorso educativo a lungo termine in grado di avere un effetto diretto sul sintomo fatigue mentre un'altro riguardava l'efficacia del massaggio eseguito dai genitori.

CONCLUSIONI: L'esercizio fisico non sembra raggiungere gli obiettivi ricercati, mostrando risultati incerti sulla riduzione diretta del sintomo ma un miglioramento della forza fisica che avrebbe risultati a lungo termine sulla qualità di vita mentre le sedute di yoga sembrerebbero essere efficaci, anche se esistono solo pochi studi a riguardo con un campione esiguo. Il massaggio ha effetti benefici nella riduzione della frequenza respiratoria e cardiaca, la musicoterapia solo nella riduzione dello stress. Uno studio ha dimostrato che interventi infermieristici specifici possono migliorare la fatigue.

IMPLICAZIONI FUTURE: Esistono dati contrastanti sulla gestione del sintomo fatigue, e questo può essere causato dalle varie caratteristiche del tumore e dai differenti disegni di ricerca, pertanto è necessario ampliare la letteratura ed eseguire studi uniformi e sistematici con campioni tra di loro omogenei.

P013

GESTIONE DEL RICOVERO DEL PAZIENTE PEDIATRICO AFFETTO DA DREPANOCITOSI: PROGETTAZIONE DI UN PIANO ASSISTENZIALE

C. Alleri

Torino, Italy

INTRODUZIONE: A causa dei forti flussi migratori provenienti dall'Africa e dal Medio Oriente, in Italia, negli ultimi anni, è aumentata l'incidenza di una pato-

logia ematologica: la Drepanocitosi. Gli episodi dolorosi acuti, causati dalle crisi vaso-occlusive, sono la causa più comune di ospedalizzazione per un bambino/adolescente affetto da SCD; per cui è importante porre particolare attenzione ai bisogni manifesti e non del paziente e della sua famiglia, durante la degenza ed oltre. Quindi, l'assistenza infermieristica va oltre il concetto che letteralmente esprime ossia "stare accanto", racchiude in sé il "prendersi cura della persona".

OBIETTIVI: Realizzazione di un Piano Assistenziale ideale che tratti la gestione delle problematiche e delle complicanze principali e più frequenti che determinano il ricovero di bambini affetti da Drepanocitosi.

MATERIALI E METODI: Il lavoro è stato preceduto da una ricerca bibliografica su banche dati scientifiche, seguita da incontri con il personale sanitario dei centri di riferimento della patologia dove è stato svolto anche tirocinio osservativo, al fine di raccogliere materiale utile alla stesura del piano assistenziale. È stata considerata una popolazione pediatrica fra 0 e 18 anni.

RISULTATI: Produzione del Piano Assistenziale contenente le principali Diagnosi Infermieristiche relative al paziente affetto da SCD ed elaborazione di una flow-chart riassuntiva operativa.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: L'introduzione della pianificazione assistenziale permetterà di individuare immediatamente i punti critici e quindi gli interventi da attuare durante il ricovero di un bambino. Potrebbe diventare uno strumento utile al personale di reparto, di modo che i trattamenti e le cure dispensate siano sempre concordate e modificate all'occorrenza, per rispondere pienamente ai bisogni, con il fine ultimo di preservarne e rinforzarne l'autonomia.



INFERMIERI - Relazioni

L'INTERVENTO PSICOLOGICO NEL FINE VITA

M. Bertolotti

Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

Con questo contributo intendo riflettere sulla “dimensione psicologica” del curare nel fine vita. Dimensione che riguarda certamente innanzitutto gli psiconcologi, ma che appartiene alla relazione terapeutica e coinvolge dunque, a livelli diversi, tutti i componenti dell’equipe multidisciplinare. E’ possibile accompagnare emotivamente alla morte e nel dolore? Occorre riflettere sul limite umano e professionale degli interventi. Si può aiutare davvero chi sta vivendo l’avvicinarsi della separazione, quando si è in presenza di un dolore profondo per l’altro, per se stessi e dell’angoscia che nulla sarà più come prima? La morte anche solo immaginata, di un bambino, ancor più di un figlio, è un’esperienza di dolore profondo, difficile da elaborare. I bambini infatti assumono per tutti un’enorme importanza simbolica in termini di capacità di generare e di speranza per il futuro. La perdita di un figlio rappresenta uno dei più grandi drammi esistenziali e può avere effetti dirompenti sul sistema familiare, soprattutto nella cultura occidentale. L’intensità della sofferenza e la profonda ferita che essa lascia, rendono questo evento ancora più inaccettabile. Si tratta di un’esperienza relazionale che sovente implica, come i traumi dell’infanzia, un oppri-

mente senso di solitudine e alienazione, che può portare una persona a sentire che non si unirà mai più al mondo dei “normali”. Comporta la perdita di un senso di continuità personale, più o meno accentuato. Per tutti gli operatori che accompagnano bambino e famiglia non esiste «un» modo di stare accanto, esiste «un atteggiamento interiore» che consente di stare accanto nel «modo» adeguato per quel bambino/ragazzo, quei genitori, quella famiglia. Ogni bambino, ragazzo, ogni famiglia, ha infatti modalità personali, oltre che culturali, di affrontare il distacco, la sofferenza e la morte. Non possiamo eliminare il dolore, solo renderlo più affrontabile. Esattamente come per il corpo, non possiamo pensare di “guarire” sempre la mente. Certamente nel fine vita dobbiamo essere attenti a non percorrere la strada dell’ “abbandono psicologico”, ma neppure quella dell’ “accanimento psicologico”. La vicinanza e la sintonia emotiva sono atteggiamenti che consentono di accompagnare chi si lascia accompagnare, e rispettare chi ha necessità di solitudine. L’accompagnamento alla conclusione della vita è assai doloroso e gli operatori si trovano a condividere il non sapere e il non potere del malato e della sua famiglia. Tuttavia, quando la cura si sposta sul controllo dei sintomi e viene garantito il mantenimento della “relazione terapeutica” il momento del distacco può essere meno violento evitando che i pazienti si sentano profondamente soli. E’ necessario che l’equipe curante tenga conto del livello di consapevolezza attuale

del paziente perché vengano mantenuti una comunicazione aperta e un buon grado di contenimento, e perché non si crei quella “discrepanza” tra il desiderio del paziente e le nostre risposte che spesso è per lui motivo di grande dolore.

QUALE FORMAZIONE PER L'INFERMIERE IN CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE? LA RISPOSTA NEL CORE CURRICULUM

F. Pellegatta

Monza (MB), Italy

L'incidenza della malattia incurabile e la disabilità è in aumento nel mondo occidentale, anche in Italia. L'incremento di neonati/bambini/adolescenti con malattie *life-limiting* e *life-threatening* richiede un profondo ripensamento culturale e organizzativo su come ci prendiamo cura di loro. Vi è quindi una nuova esigenza educativa per tutte le figure sanitarie nell'erogare la migliore “salute” possibile e nel porre attenzione alla “qualità della vita” di questi pazienti. Il progetto educativo presentato con questo lavoro, ha diverse finalità: 1. Descrivere il curriculum formativo per l'equipe di Cure Palliative Pediatriche (CPP) e Terapia del Dolore (TD); 2. suggerire un programma educativo per acquisire le conoscenze e le competenze necessarie per rispondere alle esigenze dei bambini e delle loro famiglie; 3. rispondere al bisogno richiamato anche dalla normativa italiana, di delineare specifici profili professionali, obiettivi e standard di programmi educativi in CPP. La sua stesura del *Core Curriculum* è stata curata da un gruppo di 30 esperti in PPC e TD (medici, infermieri e psicologi), provenienti dai diversi contesti regionali italiani. Sono state individuate 8 aree di competenza. Per ogni area sono stati definite conoscenze e competenze da dover acquisire, e strategie educative per raggiungere l'obiettivo in base a diversi livelli (base, specialistico, manageriale). Il progetto del *Core Curriculum* comprende tre testi diversi, uno per ogni professione, declinati nelle 8 aree di competenze. Il Curriculum richiesto all'infermiere che svolge le sue mansioni in CPP e TD contiene indicazioni su competenze e conoscenze pratico-assistenziali, comunicative e gestionali-organizzative. L'acquisizione di queste passa attraverso percorsi di formazione diversificati a seconda del *setting* di erogazione della prestazione. Questo è il primo *Core Curriculum* italiano in CPP e TD. Inoltre, si tratta di un nuovo approccio ai programmi di cure palliative non destinati a una specifica figura di salute, ma a tutta l'equipe. Gli autori ritengono, infatti, che i bisogni dei bambini e delle famiglie in CPP siano così tanti e così eterogenei che solo un lavoro di squadra può essere la risposta corretta alle esigenze degli assistiti.

IL PUNTO DI VISTA DEL GENITORE

B. Moro

Cagliari, Italy

Un nuovo protocollo terapeutico? No... un libro dalle pagine bianche.. Queste pagine devono essere

compilate da tutte le persone che vogliono e che devono prendersi cura del bambino e della sua famiglia; il contenuto deve essere ordinato, preciso, nel massimo rispetto della dignità del bambino e del suo nucleo familiare: molte o poche che siano le persone attorno al bambino devono avere ruoli e capacità ben definite per rispondere a tutte le esigenze. Nell'affrontare il fine vita il bambino e la famiglia hanno determinati bisogni.

Per il bambino: i) trovare sollievo dai sintomi: dolore, dispnea, vomito; ii) essere accolto fin da subito dall'equipe che si prenderà cura di lui nell'intero percorso di malattia, per garantire quel rapporto di fiducia reciproco che sarà fondamentale nell'accompagnamento al fine vita; iii) entrare in relazione con operatori che sappiano comunicare nel modo e nei tempi opportuni, per far sì che non si senta mai tradito o deluso: ha il diritto ad avere risposte e ad essere coinvolto nelle decisioni; iv) continuare una vita sociale compatibile con le sue condizioni di salute: scuola, compagni e amici; v) riuscire ad esternare emozioni come rabbia, dolore, paura. Un vero aiuto viene dato dalle terapie complementari come la musicoterapia, la terapia narrativa, la pet therapy che permettono con il divertimento di manifestare e comunicare il proprio stato d'animo; vi) entrare in contatto con l'assistenza domiciliare fin dall'esordio della malattia, in modo che lui la trovi una cosa naturale; al contrario potrebbe sentirsi spaventato, potrebbe non accettare il rientro a casa e i genitori potrebbero sentirsi impreparati. Per la famiglia: è importante la comunicazione con un'equipe di operatori già conosciuti, che deve essere costante, chiara e con decisioni condivise. I suoi bisogni sono connessi a problematiche economiche, sociali, psicologiche e morali in seguito alle quali si possono verificare separazioni, abbandono del lavoro e purtroppo, dopo la morte del bambino, possibile suicidio. Le famiglie spesso trovano aiuto nelle associazioni di volontariato che offrono soprattutto sostegno economico ma che spesso, proprio perché formate da genitori, non sono in grado di dare un supporto psicologico e morale adeguato. Sono poche le associazioni che hanno all'interno un gruppo di mutuo aiuto che garantisca un adeguato supporto; i servizi psicologici non sempre sono presenti e molto spesso i genitori stessi rifiutano quest'intervento. Le istituzioni poco fanno per supportare le famiglie: si pensi che il tempo massimo permesso di assenza dal lavoro retribuita durante tutta la malattia è due anni. E' un dovere rispondere a tutti questi bisogni. Riempire quelle pagine bianche deve diventare un obbligo; il singolo componente del gruppo deve sapere in quale riga della pagina posizionarsi, poiché tutti sanno la conclusione di quel libro, tutti sanno cosa vuol dire la parola fine. Nel futuro della famiglia e degli operatori quello che rimarrà a ciascuno dipenderà molto da come è stato scritto quel libro...se tutto sarà stato fatto nel rispetto della dignità dell'essere umano, se tutti si saranno occupati della loro parte con professionalità e competenza, tutti potranno sfogliarlo come l'ultimo album di fotografie che conserveranno dentro di loro, con tutti i ricordi e le emozioni che potranno diventare risorse, soprattutto per noi genitori: per sopravvivere.

EDUCAZIONE TERAPEUTICA IN ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA: AMBITI E COMPETENZE INFERMIERISTICHE

F. Algieri

AOU Integrata, Verona, Italy

BACKGROUND: Le patologie oncologiche ed ematologiche, sin dalla loro diagnosi, pongono pazienti e famiglie davanti ad un percorso lungo, ma soprattutto molto complesso. Un percorso che fin da subito si impone in maniera importante all'interno della quotidianità del bambino e di tutte le dinamiche familiari e sociali. Durante le varie fasi di questo percorso diagnostico - terapeutico, l'infermiere ha il compito di educare il paziente e la famiglia in tutti gli ambiti che ne prevedano la partecipazione attiva.

SCOPO, MATERIALI E METODI: Lo scopo di questo elaborato è riscontrare le competenze infermieristiche in ambito educativo, attraverso l'analisi della normativa vigente, ossia profilo professionale e codice deontologico, e attraverso una piccola ricerca bibliografica sulla banca dati Pubmed.

RISULTATI: I risultati mostrano la necessità di una figura infermieristica specializzata, non impiegata nell'attività clinica, ma che detiene un ruolo educativo, di relazione e di coordinamento dell'assistenza erogata al paziente. Dall'analisi dei risultati, risulta come la letteratura sia ampiamente orientata all'assistenza infermieristica al paziente adulto, mentre in ambito pediatrico è ancora poco approfondita. Al fine di standardizzare l'assistenza e di applicare quanto riportato in letteratura, la figura fondamentale che può e deve essere di collegamento tra l'adulto ed il bambino è la famiglia, in quanto in grado di ovviare ad alcuni limiti imposti dall'età, dal grado di comprensione e quindi di partecipazione attiva al piano di assistenza.

CONCLUSIONI: In Italia le attività di educazione che vengono svolte nei centri nella maggior parte dei casi non vengono condivise a livello istituzionale, ma realizzate dalle singole unità operative o su base volontaria. Ne deriva quindi la necessità di uno sviluppo a livello istituzionale della cultura del programma educativo non come realtà isolata, ma come approccio strategico strutturato in progetti controllati e condivisi, a cui consegua la necessità di una formazione specifica dei professionisti sanitari coinvolti in questi programmi educativi.

IL GIOCO: UNO STRUMENTO EDUCATIVO

A. Zanarotto

Ospedale di Verona, Verona, Italy

Il gioco per il bambino è un potente mezzo di comunicazione attraverso il quale sperimenta il mondo che lo circonda, esprime sentimenti e pensieri, affronta successi e fallimenti, assimila e integra informazioni. Quando il bambino è ricoverato, il gioco assume un'importanza maggiore. Il mondo ospedaliero può scaturire nella mente dell'infante una serie di pensieri fantastici legati ad un filo comune, la paura. Inoltre, durante il

ricovero, il piccolo paziente si trova ad affrontare delle vere e proprie prove di coraggio legate a procedure invasive. Il gioco diventa uno strumento educativo quando aiuta a introdurre la normalità in un ambiente estraneo, quando contribuisce a creare relazioni interpersonali con altri bambini e con il personale, quando diminuisce l'impatto del dolore e dell'ansietà.

SCOPO: Approfondire le funzioni del gioco come strumento educativo nell'ambito di procedure invasive e descrivere come l'infermiere possa aiutare il bambino a sentirsi parte attiva in questo contesto educativo.

METODI: E' stata condotta una survey rivolta ai centri onco-ematologici pediatrici italiani per indagare l'utilizzo del gioco come strumento educativo, utilizzando un questionario semi strutturato. E' stato realizzato un foglio informativo a fumetti rivolto a bambini affetti da patologia onco-ematologica di fascia d'età compresa fra i 3 e i 16 anni, afferenti al Centro Trasfusionale del Policlinico G.B. Rossi di Verona per aferesi terapeutica di cellule staminali. Infine, è stata condotta un'analisi della letteratura scientifica.

RISULTATI: 13 centri italiani hanno risposto al questionario. Nel 92,3 % vengono utilizzate strategie di educazione terapeutica, in particolare il gioco come strumento educativo (30,8%). Nell' 84,6 % la figura professionale che utilizza questa strategia educativa è l'infermiere. Dal 2009 al 2016 circa 15 fogli informativi sono stati utilizzati per la preparazione alla procedura di aferesi terapeutica di cellule staminali in bambini affetti da patologia neoplastica solida, con maggiore incidenza di beneficio nella fascia d'età compresa fra i 3 e gli 8 anni. Sono stati analizzati 17 articoli scientifici pertinenti, da cui è risultato che il gioco è un valido strumento educativo per aiutare il bambino a capire cosa sta accadendo, riducendo in lui il senso di paura. Inoltre, numerose ricerche dimostrano che il gioco in ospedale è realmente di aiuto solo se un adulto gioca con il piccolo ricoverato.

CONCLUSIONI: L'infermiere deve essere in grado di instaurare una relazione educativa col bambino utilizzando strategie, quali il gioco, accompagnando lo stesso in ogni fase del suo ricovero. La possibilità per il piccolo paziente di essere adeguatamente preparato ad affrontare una procedura invasiva gli permette di avere maggiore familiarità con l'ambiente ospedaliero e di riuscire a collaborare alla sua cura.

LA MALATTIA DREPANOCITICA: APPROCCIO PRATICO ALLE CRISI VASO-OCCLUSIVE

P. Grasso, G. Russo

Catania, Italy

La malattia drepanocitica (SCD) è la più frequente emoglobinopatia presente in Italia. E' la più comune patologia genetica presente nel mondo. Negli ultimi cinque anni, in Italia, a causa dell'incremento del flusso migratorio, il numero dei bambini affetti da SCD è significativamente aumentato. La SCD è una malattia multisistemica, caratterizzata da ampia eterogeneità clinica, con episodi di acuzie e progressivo danno d'organo.

no. Data la complessità della malattia, l'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica ha redatto delle Linee Guida con l'obiettivo di fornire un supporto clinico pratico per il trattamento adeguato di ogni singolo paziente. Una delle manifestazioni cliniche più caratteristiche della SCD è rappresentata dalle crisi dolorose vaso occlusive (VOC). La loro patogenesi è complessa. In condizioni di basse tensioni di ossigeno, l'HbS è instabile e tende a formare polimeri che si aggregano in formazioni voluminose e rigide responsabili della forma a falce delle emazie che diventano più rigide e tendono ad occludere meccanicamente i vasi. Gli eritrociti falcizzati inoltre tendono ad emolizzare più facilmente. Tappe fondamentali per la gestione corretta del paziente con VOC sono un'anamnesi mirata, una valutazione oggettiva del dolore, esami di laboratorio e strumentali su indicazione clinica, una diagnosi differenziale. L'anamnesi è importante per determinare l'intensità, il tipo e la localizzazione del dolore, le terapie eseguite nelle precedenti VOC, gli analgesici assunti a domicilio. Per la valutazione del dolore, al fine di avere una comune linea guida di comportamento, si è

deciso di utilizzare delle scale di valutazione/autovalutazione (espressioni facciali, analogica visiva e Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale: CHEOPS). I provvedimenti terapeutici da attuare durante la VOC sono: 1) l'analgesia, da iniziare entro 30'; per l'identificazione dei farmaci da utilizzare si fa riferimento alla scala analgesica proposta dall'OMS, tenendo conto dell'intensità del dolore, della anamnesi; i bambini devono ricevere gli analgesici ad intervalli prefissati con dosi di salvataggio per il dolore intermittente e per il dolore che insorge nell'intervallo tra le dosi. 2) l'idratazione moderata, evitando l'iperidratazione a causa del rischio di acute chest syndrome (ACS); 3) il necessario sostegno comportamentale e psicologico. 4) la terapia antibiotica empirica è indicata se sono presenti segni di infezione. 5) la trasfusione o exanguino trasfusione è indicata nelle crisi complicate. In conclusione, il trattamento della VOC nel paziente con SCD deve essere instaurato il più rapidamente possibile, occorre vigilare con molta attenzione sul controllo del dolore, ricorrendo anche a farmaci a torto ritenuti "estremi" come la morfina.

INDICE DEGLI AUTORI**A**

Abbado, A. 72
 Accini, W. 67
 Accornero, E. 64, 68
 Adzic, M. 98
 Afrifa, F. 53, 83
 Afrifa, F.A. 93
 Aggrey Kwegyr, M. 116
 Agostini, F. 14
 Aiuti, A. 66
 Alaggio, R. 44, 45
 Alberti, D. 93
 Alberti, E. 83, 94
 Alfieri, C. 14, 62
 Algeri, M. 31, 66
 Algieri, F. 127
 Alighieri, G. 78
 Alleri, C. 124
 Aloj, G. 33, 69, 87, 94
 Amante, G. 46
 Amendola, G. 14, 19, 21, 73, 85
 Amendolara, M. 21
 Amichetti, M. 92
 Amigoni, A. 96
 Amoroso, L. 57, 115
 Andriollo, C. 117
 Antolini, L. 5
 Antonazzo, L. 79, 88, 91, 96
 Antonelli, M. 51
 Antonescu, C.R. 45
 Aprilis, E. 78
 Arcamone, G. 38, 39, 44, 72, 97
 Arcioni, F. 19, 64
 Aricò, M. 32
 Aricò, M.O. 59
 Arizio, F. 82, 83
 Arlotta, A. 78
 Arosio, C. 16
 Astolfi, A. 27, 29, 30
 Attie, K.M. 12
 Atzeni, C. 42
 Aurino, A.M. 19, 21
 Avanzini, S. 51
 Aveic, S. 7

B

Bacelli, S. 58
 Badiali, M. 51
 Badino, C. 115, 119
 Badolato, R. 63, 66
 Badon, P. 116
 Bagna, R. 15, 22, 54, 113
 Bagolin, A. 68, 84, 98
 Balduzzi, A. 60, 61
 Ballarini, V. 71
 Ballerini, A. 26
 Balter, R. 23, 59, 65, 82
 Bandiera, L. 25
 Bandini, J. 29
 Barabino, P. 57

Baraldini, V. 111
 Barbanera, Y. 19
 Barbara, A. 67
 Barbaro, E. 120
 Barisone, E. 7, 10, 11, 32, 38, 69
 Barone, A. 1, 6, 14, 80
 Barone, C. 58
 Barra, S. 34
 Basso, E. 54
 Basso, G. 2, 7, 10, 17, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 42, 45, 79, 88, 91, 96
 Basso, S. 61, 64
 Bastoni, S. 74
 Battan, A. 122
 Battiato, S. 76
 Battistin, A. 17
 Beghin, A. 63, 95
 Belardinilli, T. 6, 8, 46, 47
 Belfiore, A. 49
 Bellesia, T. 8
 Bellevue, A. 12
 Bellini, G. 84
 Bellini, S. 70, 74
 Bello, A. 19
 Belloni, E.C. 119
 Belotti, T. 29, 78
 Beltrame, V. 56
 Benini, F. 8
 Bennato, V. 66, 91, 95
 Benvenuti, M. 93
 Berardi, M. 8
 Berchicci, L. 19
 Bergamaschi, L. 8
 Bergami, E. 64, 68, 79
 Bergamini, B. 21
 Berger, M. 81
 Berizzi, G. 72
 Bernardi, C. 44
 Bernardo, L. 85
 Bernardo, M.E. 31, 66
 Bernasconi, S. 83, 94
 Bertaina, A. 3, 30, 96
 Bertaina, V. 3
 Bertino, E. 15, 22, 54
 Bertolini, P. 34, 35, 51
 Bertolotti, M. 69, 70, 74, 104, 125
 Bertoni, E. 20, 66, 91, 95
 Bertozzi, V. 83, 93
 Bertuccio, N. 27, 29, 30
 Bertuccio, S.N. 27, 29
 Bettini, L. 24, 26, 37, 40
 Biagini, S. 31, 66
 Bianchi, M. 34, 35, 50, 51
 Bianchi, S. 16
 Biasin, E. 2, 103
 Biasoni, D. 50
 Biassoni, V. 8
 Bien, E. 48
 Bini, I. 11, 36, 38
 Biondi, A. 2, 5, 7, 15, 26, 28, 36, 40, 41, 61, 78
 Bisio, V. 7, 27, 31
 Bisogno, G. 44, 45, 48, 56

- Blazina, M. 76
 Blom, J. 75
 Blom, J.M.C. 69
 Boaro, M.P. 49, 78, 79, 88
 Boccieri, E. 58
 Boffa, I. 6, 8, 46, 47
 Bogalho, I. 41
 Boghen, S. 61
 Bolda, F. 63, 95
 Boldrini, R. 46
 Bomben, F. 120
 Bona, F. 70, 74
 Bonanomi, S. 61
 Bonazza, C. 92
 Bonetti, E. 6, 23, 59, 82
 Bonetti, F. 51, 61
 Boni, G. 94
 Borga, C. 7
 Borgna Pignatti, C. 24
 Borri, M. 48
 Borrometi, F. 75
 Borsellino, Z. 17
 Boselli, G. 67
 Botta, L. 45
 Bottazzi, B. 61
 Bottero, S. 21
 Bottigliero, G. 49, 58
 Bovini, P. 2
 Brach del Prever, A. 67
 Bravaccio, C. 33
 Brecht, I. 48
 Brenner, M.K. 47
 Brescia, L.P. 3
 Bresolin, S. 7, 34
 Brigida, I. 66
 Brivio, E. 11, 26, 39, 40
 Buccoliero, A. 53
 Buffardi, S. 2, 34, 35, 42, 87
 Buldini, B. 91
 Bunkheila, F. 34
 Buratin, S. 8
 Burchill, S.A. 9
 Burini, F. 37
 Burlina, A. 91
 Burnelli, R. 34, 35, 49, 78
 Busico, A. 49
- C**
- Caccamo, D. 120
 Cacchione, A. 51, 55, 57
 Caccialanza, R. 109
 Cagnazzo, C. 82, 83
 Caiazza, M. 12
 Caimi, L. 95
 Caini, M. 52, 90
 Caiola, E. 39
 Caironi, M. 64
 Calafiore, L. 67
 Calanna, F. 118
 Callore, L. 119
 Calore, E. 88, 96
 Calvillo, M. 12, 15
- Calza, S. 121
 Calzavara Pinton, S. 67
 Camera, F. 70, 73, 75, 97
 Camisa, R. 83
 Camnasio, S. 28
 Camoglio, F. 65
 Campeggio, M. 28
 Campora, S. 82, 83
 Canesi, M. 122
 Cañete, A. 9
 Cangelosi, D. 9
 Caniglia, M. 19, 34, 64
 Cannata, E. 37
 Cannavò, L. 22, 54
 Cano, C. 21
 Cantarini, M.E. 13, 14
 Canu, G.C. 69
 Canzanella, G. 83
 Capasso, R. 70, 75
 Capolsini, I. 64, 78
 Caposotto, V. 6, 8, 46, 47
 Cappabianca, S. 58
 Cappuzzello, C. 61
 Capra, A.P. 22
 Capris, P. 56
 Cara, L. 36, 42
 Carai, A. 46, 47, 51, 55, 57
 Carando, A. 14
 Carboni, E. 26
 Cardellicchio, S. 53, 90, 93
 Carducci, C. 55
 Carlini, B. 9
 Carloni, L. 82
 Carotti, A. 64
 Carpino, L. 68
 Carra, F. 52, 90
 Carraro, E. 2, 34, 42, 79, 88, 89, 96
 Carta, P. 119
 Cartocci, V. 123
 Cartoni, C. 68
 Caruana, I. 6, 8, 46, 47
 Caruso, R. 35, 98
 Caruso, V. 12
 Casagrande, S. 7
 Casale, F. 40, 52, 58, 84
 Casanova, M. 8, 45
 Casati, M. 40
 Casazza, G. 83, 94
 Caselli, D. 32, 80
 Casini, T. 34, 37, 49, 90
 Castagnola, E. 32, 80
 Castellano, A. 8, 9, 46, 51, 53, 98
 Castellarin, C. 77
 Castelletto, E. 116
 Castelli, I. 27, 29
 Cataldo, A. Di 51, 53
 Catania, S. 8, 50
 Catanzaro, G. 51
 Cattaneo, L. 17
 Cattelan, M. 96
 Cattoni, A. 15, 40
 Cavalleri, E. 91

- Cavanna, C. 80
 Cavé, H. 2
 Caviglia, I. 1, 12
 Cazzaniga, G. 2, 28
 Ceccarelli, S. 3
 Cecchetto, G. 48, 58
 Ceccuzzi, L. 19
 Cecinati, V. 51, 71
 Celentano, L. 75
 Cellini, M. 2, 21, 34, 69, 80
 Centanni, A. 73
 Ceravolo, M. 26
 Cermackova, I. 92
 Cerri, C. 64
 Cerrone, C. 90
 Cervo, L. 26
 Cesana, L. 49
 Cesaro, S. 2, 13, 14, 18, 23, 32, 34, 37, 44, 51, 59, 62, 65, 78, 80, 81, 82
 Ceste, E. 15, 22
 Cester, E. 54
 Chiaravalli, S. 8, 45, 49
 Chiarini, F. 29
 Chinello, M. 59, 62, 82
 Chiocca, E. 53, 90, 93
 Chisari, M. 8
 Chiusano, E. 70, 74
 Chizzoniti, M. 120
 Cicchetti, C. 96
 Ciccone, M.M. 32, 38
 Ciliberti, A. 20, 86, 89
 Cillo, U. 59
 Cima, N. 16
 Cinefra, M. 83
 Ciofi degli Atti, M.L. 98
 Cionna, C. 58
 Cipolli, M. 18, 62
 Civino, A. 78
 Clerici, C.A. 8, 74
 Clerici, E. 64
 Coassin, E. 78
 Cocca, F. 79
 Cocchi, G. 117
 Coccia, P. 58
 Coccoli, L. 94
 Coccoli, L. 83
 Cogo, P. 59
 Colaemma, A. 41
 Colafati, G.S. 55, 57
 Colecchia, A. 60
 Coliva, T. 39, 41
 Collina, C. 116
 Colombatti, R. 6, 17
 Colombini, A. 7, 11, 26, 32, 36, 37, 40, 41, 78, 80
 Colombo, C. 49
 Coluzzi, S. 24
 Comelli, A. 80
 Comini, M. 63, 95
 Comoli, P. 61, 64, 80
 Compagno, F. 61
 Conforti, A. 31, 66
 Coniglio, M.L. 53
 Consarino, C. 34, 49
 Contarini, C. 115
 Conte, M. 9, 51, 52, 115
 Conter, V. 2, 7, 10, 15, 26, 32, 36, 37, 78
 Conti, B. 6, 8, 46, 47
 Contin, A. 79, 88
 Contin, A.E. 96
 Contu, M. 83
 Conversano, E. 67
 Coppo, P. 54
 Coriolani, G. 52, 90
 Corrias, M.V. 9
 Corsello, G. 42
 Corti, P. 5, 6, 13, 14, 16, 17, 24, 85
 Crescenzo, N. 38
 Crews, K. 36
 Croce, M. 44
 Cuccovillo, I. 61
 Cuccurullo, R. 33, 69, 87
- D**
- D'Alba, I. 58
 D'Amico, A. 33
 D'Amico, G. 61
 D'Amico, M.R. 94
 D'Amico, S. 34, 49, 111
 d'Amore, E.S.G. 2, 34, 42, 79, 88
 D'Angelo, P. 42, 50, 51, 76, 99, 111
 D'Angelo, V. 40
 D'Angio, M. 8
 D'Angiò, M. 24, 36
 D'Ippolito, C. 63, 66, 91, 93, 95
 d'Urzo, G. 19, 21
 Da Canal, A. 116
 Dall'Amico, R. 68, 84, 98
 Dallavilla, C. 67
 Dallorso, S. 115
 Dander, E. 61
 Danesino, C. 18
 Daniele, D. 72, 97
 Daniele, R.M. 37, 38, 39, 43
 Daolio, P. 74
 Darzentas, N. 28
 Dati, E. 83
 Davi, S. 78
 David, P. 96
 Dazzi, F. 5
 De Angelis, B. 6, 8, 46, 47
 De Angelis, F. 58
 De Angelis, G. 14, 62
 De Benedictis, A. 46, 55, 57
 De Bernardi, B. 53
 de Boer, R. 47
 De Bortoli, M. 59, 65, 82
 De Cecco, V. 122
 De Fanti, A. 78
 De Fusco, C. 87, 88
 De Giacomo, C. 25
 De Leonardis, F. 39, 43, 44, 51, 72, 89, 97
 De Lorenzo, P. 2, 61
 De Luca, F. 22, 54
 De Marco, E. 83, 94

- De Mariano, M. 44
 De Matteo, A. 87, 88
 De Paoli, A. 45
 De Pasquale, M.D. 46, 81
 De Pieri, C. 59
 De Ranieri, C. 98
 De Re, V. 35
 De Santis, R. 2, 20, 34, 42, 80, 86, 89
 De Simone, G. 94
 De Ville De Goyet, J. 46
 De Vito, R. 46
 De Zen, L. 68, 84, 98
 Decembrino, N. 32, 64, 80
 Decorti, G. 11, 36
 Defferrari, R. 51
 Defrancesco, S. 48
 Deiana, M. 121
 Del Bufalo, F. 6, 8, 46, 47, 51
 Del Vecchio, A. 101
 Del Vecchio, G.C. 6, 14
 Del Volgo, V. 20
 Dell'Acqua, F. 15, 39, 40, 41, 98
 Dell'Anna, V.A. 55, 57
 Delledonne, M. 101
 Delvecchio, M. 32, 43
 Dettori, S. 119
 Di Camillo, C. 16
 Di Carlo, P. 68
 Di Concilio, R. 19, 21, 73, 85
 Di Dio, F. 21
 Di Giacomo, D. 31
 Di Giuseppe, S. 69
 Di Marco, F. 17, 18, 49, 99
 Di Martino, M. 40, 58, 84
 Di Meglio, A.M. 31
 Di Nardo, M. 96
 Di Palma, A. 92
 Di Palma, G. 75
 Di Paolo, N. 33
 Di Pietro, A. 116
 Di Pinto, D. 52, 58, 84
 Di Rocco, M. 23
 Dipasquale, M. 116
 Donciglio, R. 75
 Dori, L. 62
 Douer, D. 39
 Dufour, C. 1, 12, 15, 38, 62
- E**
 El Hachem, M. 110
 Elia, C. 34
 Erminio, G. 53
 Esposito, G. 55
 Evans, W. 36
- F**
 Fabiani, E. 108
 Fabris, S. 68, 84, 98
 Facchini, E. 6
 Fagioli, F. 2, 38, 54, 60, 61, 78
 Fagnani, A.M. 51
 Faenza, M.F. 32, 43
- Failo, A. 70
 Faini, G.P. 93
 Falco, M. 3
 Faletto, S. 116
 Falkenburg, J.H.F. 47
 Falletti, G. 116
 Fantin, F. 68
 Farruggia, P. 1, 13, 14, 17, 18, 34, 38, 42, 49, 91, 111, 113
 Favre, C. 53, 83, 93, 94
 Favretto, D. 11, 36
 Favuzzi, G. 22
 Fazio, G. 28
 Fedeli, F. 25, 49
 Ferrari, A. 8, 45, 48, 49, 106
 Ferrari, G. 2, 41
 Ferrari, G.M. 36
 Ferrari, M. 26
 Ferrari, V. 93
 Ferrarin, E. 120
 Ferraro, A. 91
 Ferraro, F. 18, 81, 91, 99
 Ferretti, E. 47, 51
 Ferrini, S. 44
 Ferro, E. 22
 Festi, D. 60
 Fiano, P. 58
 Ficara, M. 78
 Ficociello, C. 58
 Ficola, U. 49
 Filocamo, G. 78
 Filocamo, M. 23
 Filosa, A. 12
 Finocchi, A. 3
 Fioredda, F. 1, 12, 15
 Fiori, G.M. 42
 Flego, L. 116
 Foglia, L. 38
 Foglia, M. 20, 86, 89
 Foletti, L. 120
 Fontanella, M.M. 55
 Forni, G.L. 6
 Franca, R. 11, 36
 Franceschetto, L. 120
 Franzoni, M. 29
 Frasson, C. 34
 Frati, P. 82, 83
 Frizzi, T. 68, 84, 98
 Fruci, D. 9
 Frulio, E. 116
 Furlan, F. 91
 Furoni, V. 71
 Fuso Nerini, I. 26
- G**
 Gabelli, M. 79, 96
 Gagliano, F. 42
 Gagliardone, C. 61
 Galimberti, D. 52, 90
 Gallicola, F. 15
 Gallizzi, R. 78
 Gallucci, C. 14, 62

Gamberini, M.R. 12
 Gandolfo, C. 53
 Garaventa, A. 2, 9, 34, 49, 52, 56, 57, 115
 Gardiman, M. 57
 Garelli, E. 14, 17
 Garlanda, C. 61
 Gatta, G. 45
 Gaziev, J. 14, 62
 Gemmati, D. 37
 Gennati, G. 20
 Gentile, M. 89
 Gentile, S. 98
 Gentili, G. 82
 Gerli, F. 97
 Gerloni, V. 78
 Germano, G. 7
 Gervasi, F. 91
 Geuna, T. 70, 74
 Ghirardello, S. 113
 Giacon, B. 8
 Giagnuolo, G. 37, 87
 Giacotti, L. 26
 Giangaspero, F. 51, 57
 Giannatelli, F. 98
 Giardina, F. 74
 Giarin, E. 28
 Giarramidaro, I. 123
 Gigante, M. 120
 Gigante, S. 122
 Gigli, F. 68
 Gigliotti, A.R. 9, 51
 Giordani, D. 78
 Giordano, F. 72
 Giordano, P. 32, 43, 44
 Giorgiani, G. 61, 80
 Giovannetti, G. 24
 Giraldi, E. 2
 Girardi, K. 98
 Giugni, C. 83
 Giuliano, M. 19, 85
 Giurici, N. 11, 36
 Gobbi, S. 58
 Godzinski, J. 48
 Goj, V. 85
 Gonfiantini, M.V. 16
 Gorello, P. 19
 Gorio, C. 20, 63, 78, 91
 Grandone, E. 22
 Grassi, M. 38, 39, 43, 44
 Grasso, P. 127
 Greco, C. 83
 Greve, B. 24, 25, 120
 Grieco, A. 75
 Grimaldi Capitello, T. 98
 Grimaldi, C. 46
 Grioni, A. 28
 Gronchi, A. 49
 Grosso, M. 19, 85
 Grosso, S. 52, 90
 Guadagna, P. 76
 Gualdiero, G. 58
 Guarisco, S. 63, 66, 95

Guercio, M. 6, 8, 46, 47
 Guerini, P. 64, 68
 Guerriero, F. 85
 Guerrini, G. 34
 Guertzoni, M.E. 6, 81
 Guglielmucci, D.F. 52, 90
 Guido, I. 64
 Gurdo, G.M.I. 64

H

Hadjistilianou, D. 48
 Hadjistilianou, T. 52
 Hagedoorn, R.S. 47
 Haupt, R. 53, 103
 Heemskerk, M.H.M. 47

I

Iachinoto, M.G. 14
 Iannotta, A. 40
 Iaria, G. 24, 25, 120
 Iero, A. 24, 25, 120
 Indini, A. 8
 Indio, V. 27, 29
 Indolfi, P. 34, 40, 52, 58
 Ingo, D. 66
 Ingrasciotta, G. 63, 66, 95
 Innaurato, S. 8
 Intennimeo, S. 21
 Introzzi, F. 80
 Iolascon, A. 112
 Ippolito, N. 73
 Isgro, A. 14, 62
 Iughetti, L. 21
 Iurilli, V. 115
 Izzo, P. 19, 85

J

Jankovic, M. 70, 98

K

Kiren, V. 36, 81
 Kleinschmidt, K. 60
 Knol-Bout, C. 62
 Komninaka, V. 12
 Koronica, R. 32, 38, 39, 43, 72, 89, 97
 Kozhaeva, O. 48

L

La Dogana, S. 111
 La Rosa, M.A. 22
 La Spina, M. 79, 80
 La Torre, F. 78
 Laadem, A. 12
 Ladenstein, R. 48
 Ladogana, S. 20, 26, 78, 86, 89
 Lanciotti, M. 15, 18
 Lanfranchi, A. 63, 66, 95
 Lanino, E. 60
 Lanza, T. 15
 Lapolla, R. 20, 86, 89
 Lattanzi, B. 78
 Lazzari, E. 42

- Lazzarin, M. 119
 Lebiu, M. 42
 Leone, R. 61
 Leoni, V. 2, 36, 98
 Lepore, L. 78
 Leszl, A. 31
 Lezo, A. 2
 Li Pira, G. 3
 Linari, C. 22
 Lo Coco, F. 108
 Lo Nigro, L. 7, 32
 Lo Porto, C. 18, 99
 Lo Re, V. 77
 Lo Valvo, L. 1, 14
 Locatelli, F. 3, 6, 7, 8, 10, 21, 24, 27, 29, 30, 31, 34, 46, 47, 51, 55, 60, 61, 66, 96
 Loffredo, G. 87
 Lombardi, L. 13
 Londero, M. 36
 Lonetti, A. 30
 Longhi, B. 39
 Longo, D. 21
 Longo, L. 44
 Lonigro, L. 10, 26
 Lorenzetto, C. 8
 Lorenzi, I. 57, 115
 Lorenzin, F. 67
 Lorenzini, T. 63, 66, 95
 Lovisa, F. 2, 28, 42, 88, 89
 Lucarelli, B. 3, 96
 Lucarelli, G. 14, 62
 Luciani, M. 14, 21
 Lucidi, V. 18
 Ludwig, K. 45
 Luksch, R. 8, 9, 74
 Luponio, S. 87, 94
 Luti, L. 83, 94
 Lutri, R. 76
- M**
- Maccan, E. 120
 Macchi, S. 115, 123
 Madonna, G. 26
 Madsen, H. 2
 Maestrini, S. 119
 Maffei, M. 63, 66, 67, 95
 Maggio, A. 20, 86, 89
 Maggio, C. 78
 Magni Manzoni, S. 78
 Magni, C. 8
 Magnolato, A. 78
 Maietta, A. 12
 Mainardi, C. 88, 96
 Maisano, P. 22, 54
 Maisto, G. 87
 Malchionda, F. 36
 Manara, E. 7, 27, 31
 Manca, R. 12
 Mancuso, R. 26
 Mandelli, N. 118, 122
 Mandese, A. 11
 Mann, G. 10
 Mantovani, A. 61
 Mantovani, P. 16
 Manzitti, C. 52, 57, 115
 Manzo, I. 52, 84
 Marabese, M. 39
 Marano, M. 96
 Marasco, G. 60
 Marchese, L. 87
 Marchisio, G. 121
 Mariani, H. 122
 Marin, C. 17
 Marina, M. 115
 Marino, F. 8
 Marino, S. 78
 Marinoni, M. 80
 Mariotti, I. 21, 69
 Marone, P. 80
 Marra, N. 87
 Marras, C.E. 46, 55, 57
 Marrazzo, A. 55, 57
 Marrocu, S. 116
 Marsali, M. 78
 Marsella, P. 21
 Martelli, A.M. 29, 30
 Martina, E. 116
 Martina, L. 35
 Martino, S. 34, 78
 Maruzzi, M. 20, 86, 89
 Marziali, M. 14, 62
 Marzollo, A. 79, 88, 91, 96
 Mascarin, M. 34, 35, 49, 78, 120
 Masciocchi, F. 61
 Masera, N. 6, 16, 17, 24, 85
 Masetti, R. 27, 29, 30, 31, 60
 Massaro, F. 123
 Massimino, M. 8, 49, 74, 105
 Massobrio, A. 22
 Mastrangelo, S. 51
 Mastrodicasa, E. 14, 15, 64, 81
 Mastronuzzi, A. 46, 47, 51, 55, 57
 Matarese, S. 14
 Mauro, M. 23, 65
 Mazio, F. 33
 Mazza, G.A. 26
 Mazzari, S. 94
 Mazzocco, K. 51
 Mazzone, A.M. 44
 Mazzone, R. 15, 22
 Mazzoni, M. 12
 McMahon, L. 83
 Meazza, C. 8, 49, 74, 80
 Mecucci, C. 19, 31
 Melchionda, F. 9, 37, 50, 81
 Melosi, F. 83
 Melpignano, A. 12
 Menconi, M. 83
 Meneghello, L. 44, 92
 Menegotti, L. 92
 Menna, F. 87, 88
 Menna, G. 14, 18, 87, 88
 Menzato, F. 6, 17
 Mercolini, F. 56

Mercuri, A. 13
Merli, P. 3, 96
Messia, V. 21
Messina, C. 60, 88, 96
Messina, R. 46, 55, 57
Miano, M. 1, 6, 12
Micalizzi, C. 12, 17, 30
Michelin, E. 8
Michelozzi, I.M. 5
Michilin, N. 120
Midenza, E. 92
Miele, E. 47, 51, 55
Migliavacca, M. 66
Miglione, L. 20, 51, 86, 89
Migliozi, C. 69
Milano, G.M. 3, 46
Mina, T. 26, 64, 68
Minelli, O. 64
Minellono, A. 67
Minetto, M. 68, 84, 98
Mingotti, C. 91
Miniero, R. 26
Minuzzo, S. 31
Mohamed, S. 37
Moleti, M.L. 34
Mondino, A. 1
Monno, P. 89
Montanaro, M. 17
Monti, M. 82
Morello, W. 23
Moretta, L. 3
Moretti, S. 44
Moretto, A. 98
Möricke, A. 10
Mori, L. 97
Morini, M. 9, 51
Moro, B. 126
Moro, F. 26
Morrone, A. 14
Mosa, C. 1, 17, 18, 37, 49, 111
Moscheo, C. 93
Moseley, A. 47
Mozzillo, N. 106
Muggeo, P. 32, 37, 38, 39, 43, 44, 72, 80, 81, 89, 97
Muggeo, V. 43, 44
Mura, R. 26, 34, 36, 42, 51, 80
Mura, R.M. 49
Murani, I. 71
Murelli, M. 8
Mussolin, L. 2, 34, 35, 42, 79, 88, 89

N

Nacar, G. 73
Nanni, O. 83
Nantron, M. 50, 51, 56, 57, 115
Nardi, M. 14, 34, 83, 94
Nasi, C. 18
Natile, G. 72, 97
Nebuloni, E. 2
Negri, C. 118, 122
Neri, A. 24
Nichelli, F. 70

Nicolis, E. 18
Nobili, B. 84
Nocerino, A. 59
Nonnis, A. 42
Notarangelo, L.D. 6, 20, 63, 67, 91
Novielli, C. 32, 37, 39, 43, 72, 97
Nuzzolo, E.R. 14

O

Oliveto, T. 73
Olivieri, A.N. 78
Olivieri, I. 1, 12
Onofrillo, D. 13, 26, 34, 36, 78
Opocher, E. 56, 57, 92
Orbach, D. 48
Orlando, D. 6, 8, 46, 47
Ostrouska, M. 36

P

Paciaroni, K. 14, 62
Pagano, A. 44
Paglialonga, S. 117
Pagliara, D. 3
Pagni, F. 5, 61
Paielli, N. 49
Palazzi, G. 6, 21, 61, 69
Palma, P. 21
Palmentieri, B. 69, 75, 97
Palmisani, E. 12, 78
Palumbo, A. 120
Palumbo, G. 66
Palumbo, M. 75
Pancaldi, A. 69
Pandolfi, M. 85
Panetta, J.C. 36
Paoletti, S. 74, 76
Parasole, R. 7, 10, 26, 32, 33, 87
Paratella, A. 44
Parini, R. 36
Parisi, E. 42
Parma, M. 61
Parodi, F. 44
Parracino, T. 89
Parrozzani, R. 92
Pascarella, A. 87, 88
Pasotti, E. 96
Pasquali, F. 18
Pasqualini, F. 61
Passarella, G. 8
Passone, E. 59
Pastorino, G. 33
Pavan, F. 61
Pavone, V. 42
Pecoraro, P. 21, 85
Pedrotti, D. 92
Pegoraro, A. 18, 59, 62, 65, 82
Peirola, C. 70, 74
Pelagatti, M.A. 78
Pellegatta, F. 98, 118, 119, 122, 126
Pellerano, A. 61, 64
Pende, D. 3
Pericoli, R. 34, 51

- Perillo, T. 39, 43, 44, 72, 97
 Perobelli, S. 18
 Perrone, F. 49
 Perrotta, D. 96
 Perrotta, S. 6, 12, 40
 Perruccio, K. 49, 64, 80
 Pession, A. 23, 27, 29, 30, 31, 34, 60, 71, 72, 77, 78, 102
 Petrarulo, G. 48
 Petris, M.G. 81
 Petrone, A. 1, 79, 88
 Petroni, V. 58, 79
 Petruzzello, F. 87
 Pettenazzo, A. 96
 Pettoello-Mantovani, M. 20, 86, 89
 Pezzolo, A. 51
 Pica, A. 40
 Piccin, A. 44
 Piccoli, P. 65
 Pierani, P. 2, 30, 34, 36, 51, 58
 Pierri, F. 12, 37
 Pietrangelo, A. 12
 Pievani, A. 5
 Piga, A. 12
 Piga, S. 98
 Pigazzi, M. 7, 27, 29, 30, 31
 Piglione, M. 2
 Pili, I. 80
 Pillon, A. 42
 Pillon, M. 2, 34, 35, 49, 79, 88, 89, 96
 Pilotti, S. 49
 Pilotto, C. 59
 Pintabona, V. 67
 Pinto, A. 69, 70, 73, 75
 Pinto, G. 21, 85
 Piperno, A. 16
 Piras, F. 17
 Pironi, S. 82
 Pirozzi, N. 96
 Pistoia, V. 9
 Pistono, T. 67
 Pistot, P. 116
 Pitisci, A. 31, 66
 Pizzati, C. 78
 Plebani, A. 67
 Po, A. 47
 Pocchiola Viter, L. 116
 Podda, M. 8, 51
 Podda, M.G. 108
 Poggi, G. 105
 Poggi, V. 33, 87, 94
 Poli, G. 23
 Polito, V. 47
 Polito, V.A. 6, 8, 46
 Pomari, E. 2, 34
 Pomponia Brescia, L. 24
 Porcu, L. 26
 Porta, F. 20, 34, 42, 60, 63, 66, 67, 91, 93, 95
 Pota, E. 40, 52, 58
 Prete, A. 60, 71, 77
 Prete, E. 78
 Procino, E. 97
 Proserpio, A. 122
 Proserpio, T. 8
 Provenzi, M. 34, 50, 51
 Prunotto, G. 41, 61
 Puccio, G. 49
 Puddu, S. 119
 Pulcini, S. 20
 Puma, N. 8
 Punzo, F. 52
 Pusiol, A. 78
 Putti, C. 111
 Putti, M.C. 7, 13, 14, 26, 30, 32, 79, 88, 91
 Puzone, S. 19, 85
- Q**
- Quagliarella, A. 7, 40, 41
 Quarello, P. 14, 17, 60, 61
 Quartuccio, G. 64
 Quartulli, L. 78
 Quintarelli, C. 6, 8, 46, 47
- R**
- Rabusin, M. 2, 11, 36, 60
 Radaelli, S. 41
 Ragnoni, V. 24
 Raia, V. 18
 Ramaglia, M. 40
 Ramenghi, U. 1, 14, 38, 118, 123
 Rametta, V. 8
 Randi, F. 46, 55, 57
 Ravaioli, F. 60
 Ravelli, A. 78
 Recupero, S. 80
 Reguerre, I. 48
 Repetto, O. 35
 Ribersani, M. 14, 62
 Riccardi, R. 107
 Riccardi, U. 34
 Ricci, F. 78
 Ricciardi, L. 69, 75
 Riccio, M.P. 33
 Riccipetioni, G. 111
 Riceputi, L. 57
 Rigamonti, S. 28
 Rigano, P. 6
 Rigante, D. 78
 Rigon, F. 8
 Riminucci, M. 5
 Rimondi, F. 8
 Ripaldi, M. 60, 94
 Rispoli, G. 12
 Rivalta, B. 23
 Rizzari, C. 7, 15, 26, 36, 37, 39, 40, 41, 118
 Robazza, M. 34
 Roberti, D. 12
 Roccia, E. 70, 74
 Roetto, A. 19
 Roggero, S. 12
 Romagnoli, M. 119
 Romaniello, L. 20, 86, 89
 Rombi, B. 92
 Ronco, F. 24, 25, 120

Rondelli, R. 31, 34, 78, 117
 Rossello, M. 49
 Rossi, F. 12, 40, 52, 67, 84
 Rossi, P. 66
 Rossin, S. 8
 Rosso, A. 118
 Rostagno, E. 117
 Rovelli, A. 5, 15, 41, 61, 122
 Rubert, L. 1, 61, 64, 68
 Ruberto, E. 87
 Ruffo, G. 17
 Rugolotto, S. 8
 Ruotolo, S. 51
 Russo, D. 91, 99
 Russo, G. 1, 6, 127
 Rutigliano, C. 72, 97

S

Sacco, E. 20, 86, 89
 Saggiorato, G. 44
 Sainati, L. 6, 17, 18
 Sala, A. 34, 35, 40, 49
 Sala, D. 111
 Sala, M.P. 121
 Salsi, V. 31
 Salvati, L. 91
 Salvatori, G. 61
 Salvo, G.L. De 45
 Samperi, P. 6
 Sangiolo, D. 112
 Santagati, C. 8
 Santilio, I. 24
 Santoro, L. 44
 Santoro, N. 7, 10, 26, 30, 32, 34, 37, 38, 39, 43, 44, 72, 78, 89, 97
 Saracco, P. 15, 22, 54
 Sardi, I. 99
 Sarmati, L. 62
 Sartori, M.T. 44
 Saruggia, M. 36, 41
 Sattin, G. 44
 Sau, A. 34
 Savina, F. 81
 Savioli, A. 46, 55
 Scarpone, D. 69
 Scarponi, D. 71, 72, 77
 Scarzello, G. 34, 57
 Scavone, M. 26
 Schiavello, E. 8, 49
 Schilirò, M. 15, 36
 Schleiermacher, G. 9
 Schneider, D.T. 48
 Schrappe, M. 2, 10
 Schumacher, R.F. 63, 66, 91, 93, 95, 107
 Scianguetta, S. 12
 Sciarra, P. 71
 Sclippa, G. 84
 Segalerba, D. 9
 Sementa, A.R. 9, 51
 Serafini, M. 5
 Serravalle, S. 29, 30
 Sessa, R. 19, 85

Settanni, G. 49
 Severino, M. 56
 Sherman, M.L. 12
 Sieni, E. 15, 53, 90, 93
 Sigismondi, F. 26
 Signa, S. 15
 Silva, M. 8
 Silvestri, D. 7, 26, 32, 36, 37
 Simon, G. 84
 Sinibaldi, M. 3, 6, 8, 46, 47
 Sironi, M. 61
 Sisti, V. 122
 Smith, A. 42
 Sodani, P. 14, 62
 Soncini, E. 63, 66, 95
 Songia, S. 28
 Soracco, E. 119
 Sorbara, S. 48
 Soresina, A. 67, 95
 Sorrentino, S. 51, 52, 53, 56
 Soscia, F. 78
 Sottile, R. 83
 Spada, E. 15
 Spatafora, M. 18, 99
 Sperli, D. 26
 Sperotto, F. 56
 Spinelli, M. 37, 41, 98
 Spirito, A. 20, 86, 89
 Spreafico, F. 8, 34, 50
 Stachowicz-Stencel, T. 48
 Starc, N. 31, 66
 Stella, B. 123
 Stigliani, S. 44
 Stillitano, M.G. 38
 Stocco, G. 11, 36
 Stoppa, F. 96
 Storino, M.R. 19, 85
 Suffia, C. 51, 56, 78
 Svahn, J. 14

T

Tambaro, F.P. 94
 Tamburini, A. 93
 Tanghetti, P. 91
 Taormina, C. 76
 Tarantino, E. 69, 73, 97
 Tarantino, G. 29
 Tartaglione, I. 12
 Taverniti, C. 82
 te Kronnie, G. 28
 Terenziani, M. 8, 49, 50
 Terranova, P. 12
 Terruzzi, E. 61
 Testi, A. 26
 Testi, A.M. 68
 Timeus, F. 13, 38
 Tirtei, E. 51, 53, 78
 Todesco, A. 34, 49
 Togni, M. 27, 31
 Tolva, A. 64, 68
 Tomao, L. 31, 66
 Tomasello, C. 96

Tondo, A. 34, 51, 83
 Tonini, G.P. 44
 Tortora, C. 52, 84
 Tortora, I. 85
 Tosi, S. 85
 Tosolini, R. 59
 Tovaglieri, N. 25
 Trabucchi, M. 98
 Trama, A. 45
 Traverso, S. 119
 Tregnago, C. 7, 27, 30, 31
 Trentin, L. 28
 Trevisan, N. 117
 Trevisson, E. 56
 Trevor Briscoe, T. 72
 Tridello, G. 13, 18, 62
 Trizzino, A. 17, 49, 91, 99, 111
 Tropia, S. 17, 91, 99
 Truccolo, I. 78, 120
 Tucci, F. 1, 12, 14, 90
 Tumino, M. 88, 96
 Turchet, C. 78

V

Valente, F. 32, 38
 Valentini, D. 16
 Vallero, S. 80
 Valsecchi, D. 115, 123
 Valsecchi, M.G. 2, 7, 10, 61
 van der Velden, V. 2
 Varalda, A. 15, 22, 54
 Varesio, L. 9
 Varotto, E. 36, 37, 79, 91
 Varotto, S. 96
 Vastola, V. 70
 Vecchi, R. 74, 76
 Vedovetto, A. 110
 Velardi, A. 64
 Veltroni, M. 83, 90
 Veneroni, L. 8, 74
 Vennarini, S. 92
 Venuti, P. 70
 Verardo, C. 115, 119
 Vercellino, N. 52
 Verlato, G. 17
 Vermiglio, F. 54
 Verna, M. 5, 98
 Verzegnassi, F. 78
 Vetrella, S. 53

Vianello, O. 119, 121
 Vigliano, M. 37
 Vignola, M. 123
 Vignola, V. 69
 Vigo, A. 18
 Villa, M. 115, 123
 Villani, A. 16
 Vinci, P. 61
 Vinti, L. 11, 26, 32, 34, 36, 37, 78
 Viola, G. 34
 Violi, M.A. 54
 Viscardi, E. 9, 51, 57, 92, 104
 Vitale, V. 82
 Vitullo, A. 80
 Vivi, G. 21
 Voskaridou, E. 12
 Voso, M.T. 108

W

Wasniewska, M. 54
 Wilson, D. 12

Z

Zaccaria, S. 17
 Zaccaron, A. 59, 82
 Zallocco, F. 58
 Zama, D. 80, 81
 Zampini, M. 7, 27, 30, 31
 Zanardi, S. 15
 Zanarotto, A. 127
 Zanazzo, G. 9, 51, 81
 Zanazzo, G.A. 34, 72
 Zancan, M.A. 78
 Zanchi, B. 72
 Zanetti, I. 45
 Zangari, P. 21
 Zanon, C. 42
 Zappavigna, V. 31
 Zecca, M. 2, 7, 14, 30, 34, 60, 61, 64, 68, 80
 Zhang, X. 12
 Ziino, O. 32, 38, 42, 81, 91
 Zin, A. 45
 Zirilli, G. 17, 22, 54
 Zito, A. 38
 Zonta, F. 27
 Zucchetti, G. 70, 74
 Zucchetti, M. 26
 Zuna, J. 2
 Zunica, F. 20