

open access journal

# hematology reports

eISSN 2038-8330 | [www.hematologyreports.it](http://www.hematologyreports.it)

**XLIV Congresso Nazionale AIEOP**

**Catania, 13|15 ottobre 2019**

**ABSTRACT BOOK**

# HEMATOLOGY REPORTS

ISSN 2038-8322 - eISSN 2038-8330

## Editor-in-Chief

Giovanni Martinelli, Italy

## Associate Editors

Claudio Cerchione, Italy

Giorgia Simonetti, Italy

Elena Tenti, 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

Francesca Palandri, Italy

Cristina Papayannidis, 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.hematologyreports.it](http://www.hematologyreports.it)  
Publishing costs are offset by a publication fee charged to authors.

For more information  
and manuscript submission:  
[www.hematologyreports.it](http://www.hematologyreports.it)

## **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 A. Cavagna Sangiuliani 5, 27100 Pavia, Italy.

Our telephone number is +39.0382.464340  
and our fax number is +39.0382.34872.

E-mail: [info@pagepress.org](mailto:info@pagepress.org)

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

Con il contributo non condizionante di



Non-commercial use only



## INDICE

### MEDICI

Best abstracts.....	1
Comunicazioni orali .....	5
Poster.....	11
Dati per letti .....	97
Relazioni .....	107

### INFERMIERI

Comunicazioni orali .....	115
Relazioni .....	123
Indice degli autori .....	129





### MEDICI - Best abstracts

#### B001

#### **STUDIO DEL RUOLO DELLA MALATTIA RESIDUA MINIMA MOLECOLARE NEI PAZIENTI CON LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA ARRUOLATI NEL PROTOCOLLO LAM2013/01**

M. Benetton<sup>1</sup>, C. Tregnago<sup>1</sup>, A. Da Ros<sup>1</sup>, K. Polato<sup>1</sup>, P. Merli<sup>2</sup>, B. Buldini<sup>1</sup>, C. Rizzari<sup>3</sup>, F. Fagioli<sup>4</sup>, A. Pession<sup>5</sup>, A. Biffi<sup>1</sup>, F. Locatelli<sup>2</sup>, M. Pigazzi<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Padova; <sup>2</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>3</sup>Dipartimento di Pediatria, Centro Ricerca Tettamanti, Università di Milano-Bicocca, Monza; <sup>4</sup>Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Regina Margherita, Azienda Ospedaliera Universitaria, Torino; <sup>5</sup>Dipartimento di Pediatria, Unità di Oncologia ed Ematologia "Lalla Seragnoli", Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; <sup>6</sup>Istituto di Ricerca Pediatrica-Fondazione Città della Speranza, Laboratorio di Oncoematologia, Padova, Italia

I protocolli di trattamento della leucemia acuta mieloide (LAM) pediatrica si basano su una stratificazione genetica alla diagnosi che include la ricerca di numerosi riarrangiamenti genetici e il monitoraggio della malattia

residua minima (MRM) durante il follow-up mediante citofluorimetria a flusso. Nonostante i numerosi sforzi per comprendere il ruolo dell'MRM molecolare (MRMM), a oggi, non esiste ancora un consenso. Il nostro studio si propone di monitorare la MRMM nei 130 pazienti con marker molecolare dei 208 (62,5%) finora arruolati nel protocollo LAM2013/01. A questo scopo, per i 16 riarrangiamenti riscontrati alla diagnosi è stato messo a punto un saggio di RT-qPCR per quantificare i livelli di espressione della fusione dopo l'induzione. I livelli di MRMM dopo l'induzione predicono una minore sopravvivenza (OS) per i pazienti che hanno ridotto la malattia meno di 3log rispetto alla diagnosi (75% vs 94%,  $p=0,05$ , follow-up medio 3 anni). Valutandola nelle tre classi di rischio, l'MMRM risulta strategica nell'identificare, tra i pazienti a rischio intermedio, quelli in cui è avvenuto un evento avverso (OS 46% vs 100%,  $p=0,04$ ) e che quindi potrebbero essere preventivamente riclassificati ad una classe di rischio più alta. Inoltre, tra i sottotipi genetici, l'MRMM è significativamente predittiva di aumentato rischio di recidiva e minore OS nelle LAM con t(8;21)RUNX1-RUNX1T1 e FLT3ITD, potendo così avere un ruolo anche nella ri-stratificazione intra-marker. Infine, il monitoraggio della MRMM ad oggi si rivela un fattore prognostico significativo e, se definitivamente confermato, potrà diventare determinante nel ridefinire le future classi di rischio delle LAM.

## B002

### IMPLEMENTAZIONE DEL PASSAPORTO DEL LUNGO-SOPRAVVIVENTE NEI CENTRI AIEOP. STUDIO PILOTA

M. Muraca<sup>1</sup>, E. Biasin<sup>2</sup>, G. Giorgiani<sup>3</sup>, D. Fraschini<sup>4</sup>, A. Mastronuzzi<sup>5</sup>, M. Terenziani<sup>6</sup>, M. Jankovic<sup>4</sup>, R. Cuccurullo<sup>7</sup>, S. Vetrella<sup>7</sup>, C. Dellacasa<sup>8</sup>, G. Stabile<sup>8</sup>, F. Bagnasco<sup>1</sup>, A. Aulicino<sup>1</sup>, F. Montalbano<sup>5</sup>, R. Manicone<sup>2</sup>, V. Capelli<sup>3</sup>, R. Haupt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOSD Epidemiologia Biostatistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>2</sup>Divisione di Emato-Oncologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Città della Salute e della Scienza, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Università di Torino, Torino; <sup>3</sup>Divisione di Emato-Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>4</sup>Clinica Pediatrica, Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza; <sup>5</sup>Dipartimento di oncematologia e terapia cellulare e genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>6</sup>Struttura Complessa di Pediatria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Dei Tumori, Milano; <sup>7</sup>Dipartimento di Emato-Oncologia, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli; <sup>8</sup>Consorzio Inter-Universitario Cineca, Casalecchio di Reno, Bologna, Italia

Il Passaporto del lungo-sopravvivate è un documento elettronico, generato all'interno della piattaforma AIEOP che si può consegnare ad ogni paziente che ha raggiunto la fine delle cure. Contiene il riassunto della storia di malattia e raccomandazioni personalizzate per il follow-up a lungo termine dei possibili effetti tardivi. Da settembre 2018, è attivo in 6 centri AIEOP. Al raggiungimento dell'off-therapy, i dati di anagrafica e diagnosi contenuti nel Mod. 1.01 sono stati automaticamente trasferiti sul Passaporto che è stato completato con i dati di terapia. Il sistema ha quindi generato suggerimenti personalizzati per il follow-up grazie ad algoritmi creati sulla base di linee guida internazionali o AIEOP. Contemporaneamente è stata testata la possibilità di trasferire i dati di terapia disponibili sul database ROT ma non ancora implementati sulla piattaforma AIEOP. Da gennaio 2019 sono migrati sulla piattaforma i dati di terapia di 1437 soggetti registrati nel ROT o nel protocollo LAL-2009; sono state preparate 728 schede di terapia e consegnati 296 Passaporti ad altrettanti lungo-sopravvivate (Tabella 1). Gli algoritmi hanno generato un totale di 1159 raccomandazioni di cui le più frequentemente proposte sono state quelle per lo screening della cardiomiopatia e della tossicità gonadica. Il tempo medio stimato per generare un passaporto è 2.5 ore. La piattaforma AIEOP/SurPass è funzionante. Il trasferimento dei dati dal Mod. 1.01 o da altri data base residenti sulla piattaforma AIEOP assicura l'omogeneità dei dati. Si prevede di estendere entro fine anno l'accesso alla piattaforma a tutti i centri AIEOP.

Tabella 1. Caratteristiche di 296 Surpass consegnati dai 6 Centri AIEOP.

SURPASS EMESSI n (%)	296 (100)
SESSO n (%)	
M	147 (49.7)
F	149 (50.3)
DIAGNOSI n (%)	
LLA	84 (28.4)
WILMS	45 (15.2)
NEUROBLASTOMA	42 (14.2)
HODGKIN	20 (6.8)
ALTRI TUMORI	105 (35.5)
ETA' ALLA DIAGNOSI (anni)- Mediana (RIQ)	5.0 (2.4-9.3)
ANNI TRASCORSI TRA OFF-THERAPY E CONSEGNA SURPASS(anni)- Mediana (RIQ)	9.6 (5.6-14.0)
RACCOMANDAZIONI rilasciate n (%)	1159 (100)
RACCOMANDAZIONI IGHG RILASCIATE n (%)	594 (51.3)
Screening del cancro al seno - dati per pazienti femmine	36 (6.0)
Screening della cardiomiopatia - dati per pazienti femmine	146 (24.6)
Screening della cardiomiopatia - dati per pazienti maschi	122 (20.5)
Sorveglianza Insufficienza ovarica prematura - dati per pazienti femmine	140 (23.6)
Screening per il tumore tiroideo	30 (5.0)
Screening per la spermatogenesi	46 (7.7)
Screening per carenza di testosterone	14 (2.4)
Screening per la disfunzione sessuale	60 (10.1)
RACCOMANDAZIONI AIEOP RILASCIATE n (%)	565 (48.7)
Screening per patologie della vescica	90 (15.9)
Screening per patologie del sistema nervoso centrale	66 (11.7)
Screening per patologie del rene	66 (11.7)
Screening per patologie del fegato	66 (11.7)
Screening della sindrome metabolica	54 (9.6)
Screening per patologie a carico delle ossa	52 (9.2)
Screening per tumore cutaneo	48 (8.5)
Screening per patologie dell'occhio	28 (5.0)
Screening odontoiatrico	28 (5.0)
Screening per patologie ipofisarie	20 (3.5)
Screening per patologie intestinali	17 (3.0)
Screening per patologie dell'orecchio	16 (2.8)
Screening per fibrosi polmonare	14 (2.5)

IGHG: International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group; RIQ= Range Inter-Quartile

## B003

### I PAZIENTI CON TUMORI PEDIATRICI RECIDIVATI POSSONO BENEFICIARE DI UN PROGRAMMA DI MEDICINA DI PRECISIONE? L'ESPERIENZA DELLO STUDIO EUROPEO MAPPYACTS

L. Bergamaschi<sup>1</sup>, N. Puma<sup>1</sup>, I. Pulice<sup>1</sup>, E. Barzanò<sup>1</sup>, P. Berlanga<sup>2</sup>, G. Pierron<sup>3</sup>, L. Lacroix<sup>2</sup>, L. Amoroso<sup>4</sup>, N. Bertorello<sup>5</sup>, T. Adam de Beaumais<sup>2</sup>, V. Bernard<sup>3</sup>, S. Cotteret<sup>2</sup>, N. Andre<sup>6</sup>, N. Corradini<sup>7</sup>, E. Thebaud<sup>8</sup>, S. Abbou<sup>2</sup>, C. Owens<sup>9</sup>, S. Michiels<sup>2</sup>, O. Delattre<sup>3</sup>, G. Vassal<sup>2</sup>, G. Schleiermacher<sup>3</sup>, B. Georger<sup>2</sup>, M. Casanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia; <sup>2</sup>Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>3</sup>Institut Curie, Paris, France; <sup>4</sup>IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia; <sup>5</sup>Ospedale Regina Margherita, Torino, Italia; <sup>6</sup>La Timone Hospital, Marseille, France; <sup>7</sup>Léon Bérard Cancer Center, Lyon, France; <sup>8</sup>CHU Nantes-Hôpital Mère-Enfant, Nantes, France; <sup>9</sup>Our Lady's Children's Hospital, Crumlin, Dublin, Ireland

**BACKGROUND:** Il protocollo prospettico di precision-medicine MAPPYACTS ha come obiettivo la definizione del profilo molecolare di neoplasie recidivate/refrattarie.

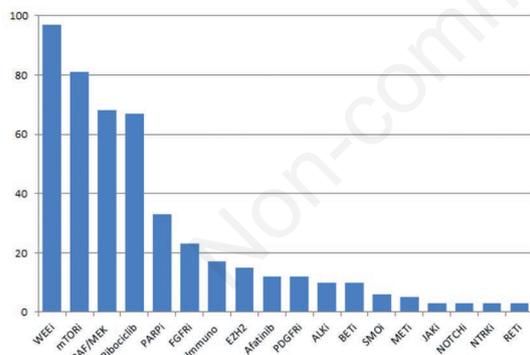
**METODI:** Pazienti di età <18 anni alla diagnosi, sono stati sottoposti a biopsia/chirurgia della neoplasia refrattaria/recidivata per ottenere una caratterizzazio-

ne molecolare con WES (Whole Exome Sequencing) e sequenziamento dell'RNA. I risultati sono stati valutati da biologi/genetisti (molecular tumor board) e discussi nel clinical molecular tumor board. Quando possibile i pazienti sono stati arruolati in protocolli clinici.

**RISULTATI:** Tra febbraio 2016 e ottobre 2018, sono stati arruolati 500 pazienti in Francia, Italia, Irlanda (età mediana 13 anni): 38% affetti da sarcomi, 28% tumori cerebrali, 22% altri tumori solidi, 12% neoplasie ematologiche; 11 non sono stati sottoposti all'intervento previsto. Il profilo molecolare è stato eseguito in 433 pazienti ed ha generato risultati contributivi in 390. In 271/390 (70%) è stata riconosciuta almeno una alterazione genetica che poteva rappresentare un potenziale target terapeutico e l'8% avevano alterazioni con indicazioni terapeutiche altamente specifiche; 19 pazienti sono deceduti prima dell'ottenimento dei risultati. Sono stati trattati con almeno una terapia consigliata 72 pazienti (27%), 57 in trials clinici (soprattutto nel protocollo AcSè-ESMART); 166 pazienti (61%) non hanno ricevuto la terapia consigliata per: risposta/stabilità di malattia dopo terapie precedenti (50), altri trattamenti (48), rapida progressione/decesso (30), rifiuto dei genitori (12).

**CONCLUSIONI:** Il profilo molecolare ottenuto in MAPPYACTS consente di individuare e somministrare terapie mirate, in particolare in protocolli clinici di fase precoce. La maggior parte delle alterazioni molecolari riconosciute ha ancora un livello di evidenza in corso di definizione.

#### Matched targeted treatment recommendations



#### Treatment received based on recommendations

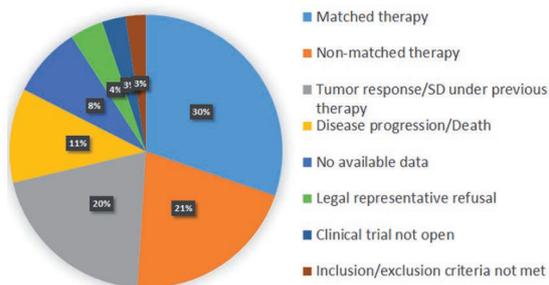


Figura 1.

## B004

### ALPS MALATTIA E ALPS FENOTIPO: ENTITÀ DISTINTE?

E. Palmisani<sup>1</sup>, M. Miano<sup>1</sup>, T. Lanza<sup>2</sup>, P. Terranova<sup>2</sup>, M. Lanciotti<sup>2</sup>, S. Zanardi<sup>3</sup>, E. Facchini<sup>4</sup>, S. Ladogana<sup>5</sup>, E. Mastrodicasa<sup>6</sup>, P. Corti<sup>7</sup>, G. Russo<sup>8</sup>, M. Pillon<sup>9</sup>, P. Farruggia<sup>10</sup>, S. Cesaro<sup>11</sup>, A. Barone<sup>12</sup>, C. Dufour<sup>1</sup>, F. Fioredda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Ematologia, IRCCS, Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>2</sup>Laboratorio di Ematologia, IRCCS. Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>3</sup>Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS. Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>4</sup>Clinic of Pediatric Hematology Oncology, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; <sup>5</sup>Dipartimento di Ematologia, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); <sup>6</sup>Unità di Oncoematologia pediatrica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia; <sup>7</sup>Clinica Pediatrica dell'Università Milano – Bicocca, A.O. San Gerardo – Fondazione MBBM, Monza; <sup>8</sup>Divisione Ematologia - Oncologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Catania; <sup>9</sup>Dipartimento di Pediatria Università di Padova Cattedra di Oncoematologia Pediatrica, Padova; <sup>10</sup>U.O. Oncoematologia Pediatrica A.R.N.A.S., Civico di Cristina e Benfratelli, Palermo; <sup>11</sup>Dipartimento di EmatoOncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; <sup>12</sup>U.O. di Pediatria e Oncoematologia Pediatrica, Az. Osp. di Parma Ospedali Riuniti, Parma, Italia

**INTRODUZIONE:** L'ALPS è generalmente causata da mutazioni dei geni FAS, FASL, FADD e CASP10 che non sono presenti in tutti i casi fenotipicamente espressi. **SCOPO:** Delineare peculiarità clinico/biochimiche/genetiche che differenzino l'ALPS FAS, FASL, FADD e CASP10 mutate con il fenotipo ALPS negativo per le stesse.

**PAZIENTI E METODI:** I dati sono stati raccolti dalla Rete Nazionale ALPS.It.NET.

**RISULTATI:** 68 pazienti con diagnosi di ALPS (NIH2009); lo studio genetico è stato eseguito in 42 (62%): 14/42 (33%) era mutato FAS/CASP10, 16/42 (31%) aveva mutazioni di LRBA, STAT, CTLA4, CECR, BAFF, TACI, RAG, NEMO, IKBKG, Gaucher e 12/42 (29%) era negativa per FAS/CASP 10. I soggetti mutati FAS/CASP10 avevano vitaminaB12 e IL-10 aumentate (p=0.01 e 0.001) e la linfocitopenia (p=0.03) rispetto al gruppo FAS/CASP10 negativi che mostrava fenotipo più complesso (p=0.003) e positività di markers autoimmuni (p=0.002). Il 90% (38/42) ha necessitato di una o più linee di terapia o combinazioni di farmaci. La risposta ad un trattamento di seconda linea con micofenolato e/o rapamicina era 100% nel gruppo FAS/CASP10 mutati e 40% nel gruppo FAS/CASP10 negativo. La combinazione di più farmaci o una terapia target erano state necessarie maggiormente nei pazienti FAS/CASP10 negativi (p=0.002, p=0.02).

**CONCLUSIONI:** I pazienti ALPS FAS/CASP10 negativi rappresentano un'entità distinta caratterizzata da stimate di immunodeficienze/disimmunità e giustificate dalle mutazioni di geni causanti le stesse. Queste caratteristiche sono rilevanti per la gestione

terapeutica (terapia target). Nel gruppo FAS/CASP10 mutati l'uso del micofenolato o della rapamicina sono così efficaci da poter giustificare una scelta di prima linea.

Tabella 1.

	ALPS FAS/CASP POS 14 (33%)	ALPS FAS/CASP NEG 28 (67%)	P
Citopenia (singola/multilinea)	9/13 (69%)	23/28 (82%)	0.47
Leucopenia	3/9 (33%)	16/23 (69%)	0.06
Linfocitopenia	1/9 (11%)	12/23 (52%)	0.03
CD19<3 <sup>+</sup> centile	4/13 (31%)	8/28 (29%)	0.88
CD4<3 <sup>+</sup> centile	1/14 (7%)	1/28 (4%)	0.80
CD8<3 <sup>+</sup> centile	0	0	
IgG<3 <sup>+</sup> centile	0 (0%)	1/27 (4%)	0.66
IL-10>20 pg/ml	4/8 (50%)	1/25 (4%)	0.001
IL-18>500 pg/ml	6/8 (75%)	16/25 (64%)	0.56
VITB12>1500 ng/l	4/11 (36%)	1/22 (4%)	0.01
Markers autoimmuni #	5/14 (36%)	21/29 (72%)	0.02
Coinvolgimento multiorgano ^	3/14 (21%)	20/29 (69%)	0.003
Terapie associate*	1/12 (8%)	15/25 (60%)	0.002
Terapie target	0	8/25 (32%)	0.02

# Positività di almeno uno dei seguenti markers: ENA, ANCA, ASMA, ASCA, ANA, LKM, anti-piastrine, anti-neutrofilo, anti-tiroide, anti-transglutaminasi, anti-endomisio, Coombs diretto/indiretto

^definite dalla presenza di almeno una delle seguenti manifestazioni: pneumopatia cronica restrittiva o bronchiectasie, epatite autoimmune, malattia infiammatoria cronica intestinale, celiachia, colangite sclerosante, orticaria ricorrente, artrite, tiroidite

\*Micofenolato mofetile (MMF)/Rapamicina associate ad altre terapie di seconda linea

## B005

### STUDIO ACCADEMICO DI FASE I/II CON CELLULE T ESPRIMENTI UN RECETTORE ANTIGENICO CHIMERICO DIRETTO VERSO CD19 E IL GENE SUICIDA iC9, PER IL TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA E DEI LINFOMI NON-HODGKIN DELL'ETÀ PEDIATRICA

F. Del Bufalo, A. Ruggeri, P. Merli, L. Vinti, M. Algeri, S. Gaspari, G. Del Baldo, M.G. Cefalo, V. Bertaina, G. Li Pira, I. Caruana, B. De Angelis, I. Boffa, S. Di Cecca, D. Orlando, M. Guercio, M. Sinibaldi, S. Abbaszadeh, V. Polito, C. Quintarelli, F. Locatelli

Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e

Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia

L'outcome dei pazienti pediatrici con LAL-BCP recidivata/refrattaria o con B-LnH rimane largamente insoddisfacente. L'immunoterapia con cellule T esprimenti un recettore antigenico chimerico (CAR) per CD19 ha mostrato una straordinaria efficacia antitumorale. Riportiamo i risultati della fase I e della fase iniziale della porzione II del nostro trial accademico sull'uso di cellule T autologhe, trasdotte attraverso vettore retrovirale per esprimere un CD19-CAR di II generazione, comprendente il dominio co-stimolatorio 4.1BB, e il gene suicida iC9 (iC9-CD19-CAR), per il trattamento di pazienti pediatrici e giovani adulti. Tra 01/2018 e 05/2019, 16 pazienti (14 leucemia linfoblastica acuta (LAL-BCP), 2 linfomi non-Hodgkin (B-LnH)) con malattia plurirecidivata/refrattaria sono stati arruolati. Nella fase I, sono stati esplorati 3 livelli di dose: 0,5; 1,5; 3,0×10<sup>6</sup> cellule CAR+T/kg. In tutti i pazienti è stata prodotta la dose terapeutica prevista. Nessuna tossicità limitante la dose è stata registrata nella fase I: la tossicità più severa è stata la citopenia di grado 3-4, occorsa in tutti i pazienti; una sindrome da rilascio citochinico (CRS) è stata osservata in 9/16 pazienti. In tutti i responders è stata riscontrata una notevole espansione *in vivo* delle cellule iC9-CD19-CAR-T, identificate nel sangue periferico e midollare e nel liquor. 12/14 pazienti con LAL-BCP (86%) hanno ottenuto la remissione completa con negatività di malattia residua minima, con un overall survival a 17,4 mesi pari a 70,7%. L'uso di cellule iC9-CD19-CAR-T in un setting accademico è fattibile, sicuro ed estremamente efficace nel trattamento di pazienti affetti da LAL-BCP refrattarie. I nostri dati indicano che l'attivazione moderata delle cellule iC9-CD19-CAR-T è sufficiente a determinare una potente azione antitumorale.



## MEDICI - Comunicazioni orali

**C001**

### **ACUTE CHEST SYNDROME NEI BAMBINI CON DREPANOCITOSI: STUDIO MULTICENTRICO NEI CENTRI ITALIANI AIEOP**

V. Munaretto<sup>1</sup>, R. Colombatti<sup>1</sup>, S.I. Tripodi<sup>2</sup>, P. Corti<sup>3</sup>, S. Cesaro<sup>4</sup>, F. Arcioni<sup>5</sup>, C. Piccolo<sup>6</sup>, T. Mina<sup>7</sup>, M. Zecca<sup>7</sup>, D. Cozzubbo<sup>8</sup>, M. Casale<sup>9</sup>, G. Palazzi<sup>10</sup>, L.D. Notarangelo<sup>2</sup>, N. Maserà<sup>3</sup>, G. Russo<sup>11</sup>, L. Sainati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova; <sup>2</sup>Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, ASS Spedali Civili di Brescia, Brescia; <sup>3</sup>Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Fondazione MBBM Azienda Ospedaliera S.Gerardo, Monza; <sup>4</sup>Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; <sup>5</sup>Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia; <sup>6</sup>Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale del Ponte, Varese; <sup>7</sup>Pavia Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>8</sup>Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze; <sup>9</sup>Clinica di Oncologia pediatrica SUN Seconda Università Napoli, Napoli; <sup>10</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Modena, Modena; <sup>11</sup>Clinica di Onco-Ematologia

*Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Vittorio Emanuele", Catania, Italia*

La Sindrome Toracica Acuta (ACS) è la seconda causa di ricovero nella Drepanocitosi, gravata da importante morbilità e mortalità. Le strategie di prevenzione e di trattamento dell'ACS sono applicate in maniera disomogenea in assenza di forti evidenze. E' stato condotto uno studio multicentrico osservazionale retrospettivo per indagarne l'epidemiologia e il percorso diagnostico terapeutico nel periodo 2013-2018, dopo pubblicazione Linee Guida AIEOP. Sono stati reclutati 123 bambini -età media 10,8 anni (range: 1-22)- con 213 episodi di ACS (range: 1-6 episodi/pz) seguiti in 11 Centri AIEOP. L'85% è di origine africana, HbSS. Il 44% ha avuto più ACS. Il 58% presentava comorbilità, maggiormente respiratorie (asma); importante la stagionalità (Figura 1). E' documentata una buona aderenza alle Linee Guida AIEOP per alcuni aspetti: 99% dei pazienti sono stati ricoverati, 98% ha eseguito Rx torace per diagnosi di ACS e nel 99% è stata avviata terapia antibiotica. Altri meno soddisfacenti: l'incentive spirometry è stata eseguita solo nel 19% dei ricoveri; l'ossigenoterapia non sempre è stata effettuata. La lunghezza media del ricovero è 9,6 giorni; in un episodio è stato necessaria ventilazione meccanica, un paziente è deceduto per sepsi da Pneumococco. Il 30% dei ricoveri hanno richiesto trasferimento in ospedale di 3°livello. Questo studio rappresenta la prima analisi in Italia

sull'ACS, che si conferma evento frequente; importante stimolare l'applicazione di misure preventive precoci ancora sotto utilizzate. Nel trattamento in acuto necessario approccio multidisciplinare specialistico con l'esigenza di implementare la formazione e sviluppare criteri per l'identificazione precoce dei pazienti più a rischio per interventi tempestivi.

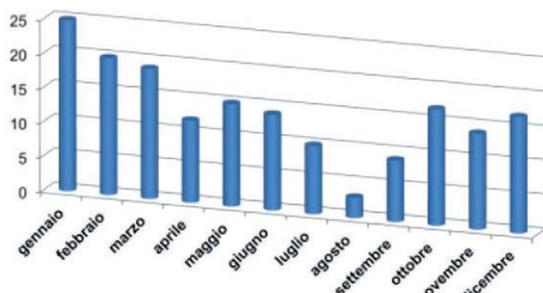


Figura 1. Stagionalità degli episodi di ACS nei Centri AIEOP nel periodo 2013-2018.

### C002

#### IDENTIFICAZIONE DI GENI DI FUSIONE ALLA DIAGNOSI DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A PRECURSORI B MEDIANTE UNA STRATEGIA NGS SEMPLIFICATA

G. Fazio, A. Grioni, S. Rigamonti, V. Bystry, G. Daniele, M. Quadri, C. Saitta, D. Silvestri, S. Songia, C.T. Storlazzi, A. Biondi, N. Darzentas, G. Cazzaniga

*Centro Ricerca Tettamanti, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM/ASST-Monza, Monza, Italia; Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic; Dipartimento di Biologia, Università di Bari "Aldo Moro", Bari, Italia; Department of Hematology, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany; Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM/ASST-Monza, Monza, Italia; Centro Operativo di Ricerca Statistica, Dipartimento di Medicina, Università di Milano Bicocca, Monza, Italia*

Geni di fusione sono identificati in pazienti con BCP-LLA, possono avere impatto prognostico e possibili target per terapie sperimentali. Nel nuovo protocollo AIEOP-BFM ALL2017 l'identificazione di geni di fusione è prevista per i casi privi di alterazioni genetiche note e  $MRD \geq 5 \times 10^{-4}$  al giorno +33, per un possibile intervento sperimentale nei casi MRD-HR al g78. In preparazione a ciò, abbiamo implementato una procedura operativa semplificata per rilevare geni di fusione, impiegando il pannello NGS Trusight RNA Pan-Cancer (Illumina) e un'analisi bioinformatica da noi appositamente sviluppata (BreakingPoint). In uno studio retrospettivo su 42 pazienti alla diagnosi di ALL senza traslocazioni note ('B-other') e con  $MRD > 5 \times 10^{-3}$  al g33, abbiamo identificato casi con riarrangiamento di ABL1, CRLF2, JAK2, MEF2D, PAX5, PDGFRB, TCF3, ZNF384, con partners noti e non. Dal 2017 a marzo 2019 abbiamo analizzato una serie consecutiva di 128

pazienti alla diagnosi, selezionati in base a  $MRD(d33) \geq 5 \times 10^{-4}$  in assenza di traslocazioni note. In 15 casi (12%) abbiamo identificato trascritti di fusione clinicamente rilevanti dei geni CRLF2, EBF1, ETV6 JAK2, MLL, PDGFRB, TCF3 e ZNF384, con partner noti e non. Tutti i trascritti sono stati validati mediante RT-PCR e sequenziamento Sanger. Questa metodica è vantaggiosa rispetto a FISH o multiplex-RT-PCR, permettendo di identificare direttamente il trascritto di fusione. Abbiamo dimostrato la fattibilità di tale strategia nella routine del protocollo AIEOP-BFM ALL2017. In prospettiva, stiamo utilizzando RNAseq per identificare nuove anomalie nei casi MRD-HR e negativi per fusioni e sviluppando metodi ulteriormente semplificati per riconoscere tali anomalie molto precocemente, per possibili applicazioni cliniche tempestive.

### C003

#### RM WHOLE BODY PER LA STADIAZIONE DELLA ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS: STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO ITALIANO

A. Perrone<sup>1</sup>, I. Fotzi<sup>2</sup>, M. Conte<sup>3</sup>, I. Trambusti<sup>2</sup>, M. Conte<sup>3</sup>, C. Granata<sup>1</sup>, C. Defilippi<sup>1</sup>, C. Favre<sup>2</sup>, E. Sieni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Radiologia, AOU A. Meyer, Firenze; <sup>2</sup>Oncoematologia, AOU A. Meyer, Firenze; <sup>3</sup>Oncoematologia, I.G. Gaslini, Genova, Italia

SCOPO: Valutare la performance diagnostica della RM Whole Body (RM-WB) in confronto all' Rx dello scheletro in toto, nella stadiazione dei pazienti affetti da istiocitosi a cellule di Langerhans (ICL).

METODI: Pazienti pediatrici e giovani adulti con diagnosi istologica di ICL sono stati sottoposti, alla diagnosi, a Rx scheletro e RM-WB presso gli Ospedali Pediatrici A. Meyer di Firenze e I. G. Gaslini di Genova. La RM-WB include sequenze STIR e T1 pesate. La diagnosi di ogni lesione sospetta è stata definita sulla base del follow-up clinico e radiologico, considerato lo standard di riferimento. Sono state calcolate sensibilità, specificità e la concordanza per entrambe le metodiche mediante coefficiente kappa di Coen.

RISULTATI: Sono stati arruolati trenta pazienti (età media: 9,5 anni; range: 2 mesi, 21,6 anni). L'esame radiografico dello scheletro ha evidenziato 41 lesioni in 27 pazienti: unifocali (n=22) e multifocali (n=5). La RM-WB ha evidenziato 10 lesioni aggiuntive: scheletriche (bacino e vertebre) in 4/27 e parenchimali in altri 6/27 pazienti. Sensibilità e specificità sono risultate rispettivamente del 96% e 75% per la RM-WB, e 74% e 100% per la Rx scheletro. La concordanza con lo standard di riferimento è risultata del 63.2% per la RM-TB e del 24.1% per la Rx scheletro.

CONCLUSIONI: La RM-WB è un metodo altamente sensibile e privo da radiazioni per valutare l'estensione scheletrica della ICL, superiore all' Rx per le lesioni del bacino e vertebrali. Permette, inoltre, l'identificazione di lesioni extra-scheletriche. Pertanto suggeriamo l'introduzione della RM-WB nella stadiazione della ICL.

**C004****TUMORIAL, I TUTORIAL REALIZZATI DAI PAZIENTI DEL PROGETTO GIOVANI DELL'ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI DI MILANO PER RACCONTARE LE LORO ESPERIENZE**

E. Pagani Bagliacca, L. Veneroni, M. Silva, P. Gaggiotti, V.R. Orlando, S. Signoroni, G. Sironi, F. Cattaneo, M. Casanova, C.A. Clerici, M. Massimino, A. Ferrari

*Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia*

**INTRODUZIONE:** Quando un adolescente riceve una diagnosi di tumore cerca in internet informazioni sul percorso che dovrà affrontare. Tuttavia, in rete, si trovano spiegazioni scientifiche troppo tecniche, false notizie o commemorazioni. Nasce così l'idea di realizzare dei video-tutorial che rispondano alle domande che loro stessi si sono posti, con l'obiettivo di aiutare altri pazienti adolescenti.

**METODI:** Il progetto, effettuato dal marzo 2018 al giugno 2019, ha coinvolto 47 ragazzi (età 15-24, 26 in cura, 21 che avevano terminate le cure). I diversi temi sono stati proposti dai ragazzi e discussi in gruppo assieme all'équipe del Progetto Giovani. Successivamente un ragazzo si è fatto portavoce di quanto emerso in un video-tutorial.

**RISULTATI:** Sono stati prodotti 24 video, 10 presentati a giugno 2019 e lanciati sul canale YouTube del Progetto Giovani (Introduzione; Scuola; Sesso; Turbante; Genitori; Capelli; Capelli2.0; Social; Port; Isolamento) e altri 14 pubblicati a cadenza settimanale da settembre 2019 (A chi dirlo; Fratelli; Cazzate da non fare; L'amore; Cambiamenti; Privacy; Passioni; Il rapporto con medici e infermieri; Effetti Collaterali; Domande Sceme; Terapie; Cicatrici; Controlli; Compagni Di Corsia). Tanti i messaggi importanti: "Anche se ci sono cambiamenti fisici, noi come persone non stiamo cambiando" – racconta Marcus nel suo video sulla sessualità. Oppure, dice Cecilia: "Ai genitori è giusto ricordare che anche se siamo adolescenti malati, siamo sempre adolescenti".

**CONCLUSIONI:** Grazie a Tumorial, i ragazzi in cura hanno condiviso le loro esperienze e le domande che non trovano facili risposte, utilizzando il loro linguaggio e uno strumento, il web, accessibile a tutti.

**C005****INNOVATIVO APPROCCIO TERAPEUTICO PER GLIOMI PEDIATRICI DI ALTO GRADO CON LA COMBINAZIONE DI ADENOVIRUS ONCOLITICI E TERAPIA GENICA CON UN BiTE DIRETTO VERSO L'ANTIGENE TUMORALE EphA2**

C. Arnone<sup>1</sup>, I. Caruana<sup>1</sup>, T. Belardinilli<sup>1</sup>, A. Mastronuzzi<sup>1</sup>, G. Weber<sup>1</sup>, V. Polito<sup>1</sup>, A. Cacchione<sup>1</sup>, A. Carai<sup>2</sup>, F. Diomedei Camassei<sup>3</sup>, M. Scarsella<sup>4</sup>, C. Quintarelli<sup>1</sup>, B. De Angelis<sup>1</sup>, F. Locatelli<sup>1,5</sup>, F. Del Bufalo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Oncoematologia e Terapie Cellulare e

*Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma;* <sup>2</sup>*Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma;* <sup>3</sup>*Dipartimento dei Laboratori e Diagnostica Immunologica, Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma;* <sup>4</sup>*Laboratori di Ricerca, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma;* <sup>5</sup>*Università "La Sapienza", Roma, Italia*

I gliomi di alto grado (GAG) sono neoplasie cerebrali maligne comuni dell'età pediatrica, la cui sopravvivenza globale rimane largamente insoddisfacente. Sono pertanto necessari approcci terapeutici innovativi. L'immunoterapia con Adenovirus Oncolitici (AO) costituisce una strategia promettente, seppur ancora subottimale in termini di efficacia. Abbiamo ipotizzato di potenziare l'attività degli AO combinandola con una terapia genica, veicolata tramite vettore adenovirale (Ad), volta a trasdurre nelle cellule tumorali il gene di un Engager Bispecifico delle cellule-T (BiTE) diretto verso il recettore-A2 del carcinoma epatocellulare (EphA2). EphA2 è espresso nel 100% (21/21) dei campioni di pGAG testati (IHC & qPCR), con intensità direttamente correlata a una peggiore prognosi dei pazienti. In linee cellulari di GAG (U373, U87), abbiamo confermato l'incremento nella capacità di amplificazione del transgene in seguito alla combinazione di AO+EphA2-Ad vs EphA2-Ad, tramite FACS ( $p < 0,001$  e  $p < 0,01$  rispettivamente) e qPCR ( $p < 0,0001$  e  $p < 0,1$  rispettivamente). L'effetto antitumorale incrementa significativamente dopo 5 giorni di co-cultura tra cellule tumorali co-infettate e cellule T (U373: 82,13%+5,02%; U87: 35,53%+5%) rispetto a OA (U373: 70,28+3,53%, U87: 3,78%+1%;  $p < 0,001$ ). Attivando ulteriormente le cellule T con un co-stimolo solubile, l'apoptosi tumorale incrementa ulteriormente (U373: 85,78%+8,14%; U87: 54,7%+18%). Infine, i dati preliminari sul modello *in vivo*, sottocutaneo, di GAG confermano l'efficacia antitumorale. In conclusione, EphA2 è un potenziale target per GAG verso cui l'utilizzo della strategia combinata e il costimolo sono in grado di reindirizzare la risposta citotossica delle cellule T, ottenendo l'eradicazione tumorale.

**C006****UTILIZZO DELL'ELTROMBOPAG NELLA REAL LIFE DEI BAMBINI AFFETTI DA TROMBOCITOPENIA IMMUNE CRONICA: ESPERIENZA MULTICENTRICA DELLA ASSOCIAZIONE ITALIANA DI EMATOLOGIA ED ONCOLOGIA PEDIATRICA (AIEOP)**

V. Palladino<sup>1</sup>, G. Lassandro<sup>1</sup>, G.C. Del Vecchio<sup>1</sup>, S. Cesaro<sup>2</sup>, I. Fontanili<sup>3</sup>, I. Fotzi<sup>4</sup>, M. Gabelli<sup>5</sup>, F. Giona<sup>6</sup>, S. Ladogana<sup>7</sup>, A. Marzollo<sup>5</sup>, M. Miano<sup>8</sup>, M. Nardi<sup>9</sup>, L.D. Notarangelo<sup>10</sup>, A. Pession<sup>11</sup>, A. Ruggiero<sup>12</sup>, G. Russo<sup>13</sup>, P. Saracco<sup>14</sup>, M. Spinelli<sup>15</sup>, A. Tolva<sup>16</sup>, A. Tornesello<sup>17</sup>, M. Zecca<sup>16</sup>, P. Giordano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana – Unità Operativa "B. Trambusti", Università

di Bari "Aldo Moro", Bari; <sup>2</sup>UO Ematologia-Oncologia Pediatrica, Policlinico GB Rossi, Verona; <sup>3</sup>UO Pediatria e Oncoematologia Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; <sup>4</sup>SOC "Oncologia, Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche", Azienda Ospedaliero Universitaria A. Meyer, Firenze; <sup>5</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera, Università di Padova; <sup>6</sup>Ematologia, Sapienza Università di Roma, Azienda Policlinico Umberto I Roma; <sup>7</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica Ospedale IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG); <sup>8</sup>Università degli Studi di Genova, UOC Ematologia, Istituto G. Gaslini, Genova; <sup>9</sup>UO Ematologia-Oncologia Pediatrica, Università di Pisa; <sup>10</sup>UO Oncoematologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia; <sup>11</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna; <sup>12</sup>Divisione di Oncologia Pediatrica, Università Cattolica di Roma, Roma; <sup>13</sup>Unità di Oncoematologia Pediatrica, AUO Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; <sup>14</sup>Ospedale Infantile Regina Margherita, Ematologia Pediatrica, Università degli Studi di Torino; <sup>15</sup>UO Pediatria, Ospedale San Gerardo-Monza, Università di Milano-Bicocca; <sup>16</sup>Oncoematologia Pediatrica IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>17</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica PO "V. Fazzi" Lecce, Italia

Eltrombopag, agonista del recettore della trombopoietina, stimola la megacariocitopoiesi, incrementando il numero delle piastrine (PLT). E' disponibile in Europa dal 2016 per trattare la trombocitopenia immune cronica (cITP) nei bambini con età  $\geq 1$  anno e refrattari ad altri trattamenti; Il nostro studio, coinvolgente 17 centri AIEOP, sul suo utilizzo nella "real life" dei bambini con cITP ha valutato: 1) prevalenza d'uso nella pratica clinica; 2) efficacia, durante i primi sei mesi di trattamento, intesa come conta piastrinica assoluta e come percentuale di pazienti con  $PLT \geq 30 \times 10^9/l$  e  $\geq 100 \times 10^9/l$ , con ed in assenza di terapie-rescue; 3) effetti collaterali (EAs) per tutto il follow-up. Abbiamo arruolato 390 pazienti (Aprile 2016-Dicembre 2018). Di 386 pazienti inclusi, 71 (31 maschi-40 femmine) hanno utilizzato eltrombopag (prevalenza 0.19, 95% CI 0.15-0.23), con durata mediana dell'ITP di 2 anni (1-14 anni). Il 54% dei pazienti aveva effettuato precedentemente terapie di seconda linea, 2 pazienti splenectomia. L'età mediana alla prima dose di eltrombopag era 12 anni (3-17 anni), la durata mediana del trattamento 11 mesi (1-32 mesi) e la dose mediana iniziale 50 mg/die (12,5-75 mg/die). La conta piastrinica mediana e la percentuale di pazienti con  $PLT \geq 30 \times 10^9/l$  e  $100 \times 10^9/l$  aumentavano in maniera statisticamente significativa (p value < .0001), con ed in assenza di terapie-rescue (55% dei pazienti). Il 20% dei pazienti ha interrotto il trattamento per  $PLT$  costantemente  $< 30 \times 10^9/l$ . EAs: cefalea (4%), trombocitosi (3%), ipertransaminasemia (1%), aftosi (1%), orticaria (1%), trombosi venosa cerebrale (1%). Eltrombopag è quindi ampiamente utilizzato nella pratica clinica, con un buon profilo di efficacia e sicurezza.

## C007

### ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI NEL LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE IN ETÀ PEDIATRICA: RISULTATI A LUNGO TERMINE DEL PROTOCOLLO EUROPEO ALCL99

L. Mussolin, E. Carraro, M.C. Le Deley, A. Auperin, B. Burkhardt, A. Burke, A. Beishuizen, K. Mellgren, K. Horibe, G. Wrobel, A. Attarbaschi, J. Zsiros, F. Ceppi, L. Vinti, A. Garaventa, A. Sala, E. Schiavello, A. Tondo, S. Buffardi, M. Piglione, F. Porta, M. Zecca, L. Lo Nigro, P. Farruggia, S. Cesaro, R. Burnelli, M. Rabusin, R. Mura, N. Santoro, P. Pierani, R. Pericoli, M. Cellini, R. De Santis, R. Delgado, A. Uyttebroeck, J. Loeffen, L. Lamant, E.S.G. d'Amore, L. Brugieres, W. Woessmann, M. Pillon

Per i Centri AIEOP e EICNHL (European Inter-Group for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma)

Il linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) rappresenta circa il 10% dei linfomi in età pediatrica. Recentemente è stato dimostrato in casistiche indipendenti che, nel ALCL pediatrico, il sottotipo istologico linfo-istiocitico o a piccole cellule (SI-LH/SC), la malattia minima disseminata (MMD) positiva e il basso titolo anticorpale anti-ALK alla diagnosi sono associati ad una prognosi sfavorevole. Nel 1999 AIEOP ha aderito al trial internazionale ALCL99 per il trattamento dei ALCL pediatrici, contribuendo alla raccolta dati della più grande coorte di pazienti affetti da ALCL trattati uniformemente. Obiettivo dello studio è analizzare i fattori prognostici a lungo termine del protocollo internazionale ALCL99. L'analisi uni e multivariata ha incluso le principali caratteristiche cliniche dei pazienti, il valore di LDH alla diagnosi, il sottotipo istologico e il valore di MMD. Non è stato possibile includere il titolo anti-ALK per assenza di dati uniformi. Globalmente, 529 pazienti sono stati arruolati da 11/1999 a 06/2006. I pazienti eleggibili per questo studio sono risultati 420 (256 M, 164 F). Il tempo mediano di follow-up è stato 10 anni (range: 0.03-18). L'analisi multivariata ha evidenziato come unico fattore prognostico negativo il SI-LH/SC (HR=2.5). L'analisi multivariata sul sottogruppo di pazienti con dato disponibile di MMD (n=168) ha dimostrato come il SI-LH/SC e la MMD positiva risultano gli unici parametri correlati ad una prognosi sfavorevole, HR=2.3 e 2.5, rispettivamente. I risultati a lungo termine dello studio internazionale confermano l'impatto prognostico negativo del SI-LH/SC e della MMD positiva. Sul dato della MMD verranno stratificati i pazienti nel prossimo protocollo internazionale.

## C008

### CELLULE T CAR.CD30 CONTENENTI I DOMINI DI COSTIMOLAZIONE CD28.OX40 SONO ASSOCIATE AD UNA MAGGIORE PERSISTENZA E UNA PIÙ ELEVATA ATTIVITÀ CITOTOSSICA NEL TRATTAMENTO DI LINFOMI CD30+

M. Guercio<sup>1</sup>, D. Orlando<sup>1</sup>, S. Di Cecca<sup>1</sup>,

M. Sinibaldi<sup>1</sup>, I. Boffa<sup>1</sup>, S. Caruso<sup>1</sup>, Z. Abbaszadeh<sup>1</sup>, A. Camera<sup>1</sup>, B. Cembrola<sup>1</sup>, K. Bovetti<sup>1</sup>, I. Caruana<sup>1</sup>, F. Del Bufalo<sup>1</sup>, L. Vinti<sup>1</sup>, K. Girardi<sup>1</sup>, A. Ruggeri<sup>1</sup>, C. De Stefanis<sup>1</sup>, M. Pezzullo<sup>1</sup>, E. Giorda<sup>1</sup>, M. Scarsella<sup>1</sup>, R. De Vito<sup>2</sup>, S. Barresi<sup>3</sup>, A. Ciolfi<sup>3</sup>, M. Tartaglia<sup>3</sup>, L. Moretta<sup>4</sup>, C. Quintarelli<sup>1,6</sup>, B. De Angelis<sup>1</sup>, F. Locatelli<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Onco-Haematology and Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome; <sup>2</sup>Department of Laboratories, Pathology Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome; <sup>3</sup>Genetics and Rare Diseases Research Division, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Rome; <sup>4</sup>Department of Immunology, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Sapienza, University of Rome; <sup>6</sup>Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University of Naples, Italia

La prognosi dei pazienti con Linfoma di Hodgkin e Linfoma Non Hodgkin CD30+ refrattari o recidivati, che non hanno tratto beneficio da precedenti terapie, rimane insoddisfacente. E' urgente validare nuovi approcci terapeutici in grado di rispondere a tali esigenze cliniche. Abbiamo clonato e validato in modelli pre-clinici, due CAR di terza generazione specifici per l'antigene CD30, che includono uno dei due domini di costimolazione CD28.4-1BB o CD28.OX40, il gene  $\Delta$ CD34, come marker di selezione e il gene suicida della Caspasi-9 inducibile, come interruttore di sicurezza. Entrambi i vettori retrovirali trasducono efficientemente le cellule T (86.50%±5.08% e 79.30%±5.33%, rispettivamente). Tuttavia, il dominio di CD28.OX40 è associato ad una espressione più stabile nel tempo (84.72%±5.30% vs 63.98%±11.51% a 30 giorni dalla trasduzione; p=0.002). Le cellule T CAR.CD30-CD28.OX40 mostrano inoltre un'attività antitumorale superiore alle CAR.CD30-CD28.41BB, quando plastrate a rapporti alti di tumore vs CAR-T [(8:1) (37.45%±27.65% vs 62.85%±10.90% di residuo tumorale (Karpas-299) rispettivamente; p=0.03). La stimolazione antigene-specifica è associata ad una più alta produzione di IFN $\gamma$  (8306.03±3745.85pg/ml), IL2 (13492.68±5837.77 pg/ml) e TNF $\alpha$  (17661.00±11113.27 pg/ml) delle CAR.CD30-CD28.OX40 rispetto alle CAR.CD30-CD28.41BB (6617.81±3025.67 pg/ml, p=0.040; 7616.67±4464.06 pg/ml, p=0.008; 5824.63±1823.73 pg/ml, p=0.02; rispettivamente). In modelli di topo NSG, le cellule CAR.CD30-CD28.OX40 hanno un'attività antitumorale e persistenza superiore alle CAR.CD30-28.41BB con una riduzione della bioluminescenza del tumore al giorno 45 (1.5x10<sup>9</sup> vs 2.6x10<sup>6</sup>, p=0.04) e aumentata sopravvivenza globale dei topi trattati (60% vs 10%, a 180 giorni, p=0.0014). Sulla base di questi risultati le cellule CAR.CD30-CD28.OX40, sono la piattaforma d'elezione per una traslazione clinica di tale terapia.

## C009

### CARATTERIZZAZIONE BIOLOGICA DEL RABDOMIOSARCOMA IN RELAZIONE ALL'ETÀ: miRNA E ESPRESSIONE GENICA

P. Gasparini, M. Casanova, O. Fortunato, L. De Cecco, F. Ianno, A. Careno, M. Boeri, M. Dugo, L. Bergamaschi, S. Chiaravalli, P. Collini, M.L. Sensi, M. Milione, G. Centonze, M. Massimino, G. Sozzi, A. Ferrari

Fondazione IRCCS Istituto Tumori di Milano, Italia

**INTRODUZIONE:** Il rhabdomyosarcoma degli adolescenti e giovani adulti (AYA) ha prognosi peggiore rispetto allo stesso tumore del bambino. Questo studio mira a valutare eventuale differenze biologiche nel rhabdomyosarcoma in relazione all'età.

**MATERIALI E METODI:** E' stata analizzata una casistica di 49 casi di rhabdomyosarcoma (28 pediatrici e 21 AYA) in FFPE, nonché tessuto non neoplastico. È stata eseguita analisi del profilo di miRNA utilizzando SurePrint G3 miRNA umano r21 con chip su miRBase 21.0. Inoltre, l'analisi dell'espressione genica è stata eseguita utilizzando l'Array Clariom S di Affymetrix GeneChip utilizzando l'ibridazione GeneChip.

**RISULTATI:** L'analisi miRNA ha identificato 19 miRNA (p-value nominale <0.05 nel tumore e p-value  $\geq 0.4$  nel tessuto non neoplastico) modulati con l'età. Inoltre con un approccio in silico si è osservato un coinvolgimento di alcuni di questi miRNA in meccanismi quali miogenesi, differenziazione muscolare, problemi legati all'età, cellule staminali, metastasi e cambiamenti ormonali. Real Time PCR ha confermato miR-223 essere sovra espresso negli AYA e miR-431 sovra espresso nei pediatrici. GEP analisi ha identificato vie biologiche sovra espresse: microambiente, transizione mesenchimale epiteliale, infiammazione, e metabolismo xenobiotico, suggerendo un forte coinvolgimento di fattori esterni al tumore. Infine, CIBERSORT ha evidenziato un aumento delle cellule CD4 memory resting con una diminuzione delle cellule T $\gamma\delta$  nei AYA-RMS. **CONCLUSIONI:** I risultati suggeriscono che nei tumori AYA ci sia un forte contributo del microambiente dell'ospite, insieme alla sovraespressione di diversi miRNA e di geni correlati all'età, che potrebbero in parte spiegare l'andamento clinico sfavorevole in questo gruppo di RMS.

## C010

### PROTOCOLLO AIEOP LH-2004 PER BAMBINI E ADOLESCENTI CON LINFOMA DI HODGKIN: SI PUÒ OMETTERE LA RADIOTERAPIA NEI PAZIENTI A BASSO RISCHIO, O RIDURNE DOSI E VOLUMI NEI PAZIENTI A RISCHIO STANDARD, SE IN REMISSIONE COMPLETA DOPO CHEMIOTERAPIA

M. Mascarini<sup>1</sup>, G. Fiumana<sup>2</sup>, R. Rondelli<sup>3</sup>, G. Scarzello<sup>4</sup>, M. Pillon<sup>5</sup>, A. Sala<sup>6</sup>, S. Buffardi<sup>7</sup>, M. Bianchi<sup>8</sup>, P. Farruggia<sup>9</sup>, E. Facchini<sup>3</sup>, A. Mussano<sup>8</sup>, L. Vinti<sup>10</sup>, A. Garaventa<sup>11</sup>,

S. Barra<sup>12</sup>, P. Muggeo<sup>13</sup>, M. Provenzi<sup>14</sup>,  
 F. Porta<sup>15</sup>, R.M. Mura<sup>16</sup>, G. Russo<sup>17</sup>,  
 R. De Santis<sup>18</sup>, F. Rossi<sup>19</sup>, T. Casini<sup>20</sup>,  
 S. Bernasconi<sup>21</sup>, K. Perruccio<sup>22</sup>, R. Pericoli<sup>23</sup>,  
 M. Cellini<sup>24</sup>, P. Bertolini<sup>25</sup>, S. Cesaro<sup>26</sup>,  
 P. Pierani<sup>27</sup>, A. Sau<sup>28</sup>, N. Vacca<sup>29</sup>, E. Galea<sup>30</sup>,  
 D. Sperli<sup>31</sup>, F. Verzegnassi<sup>32</sup>, E. Coassin<sup>1</sup>,  
 C. Elia<sup>1</sup>, M. Zecca<sup>33</sup>, R. Burnelli<sup>2</sup> on behalf of the  
 Italian Association of Pediatric Hematology and  
 Oncology

<sup>1</sup>Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS, Aviano (PN); <sup>2</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Ferrara; <sup>3</sup>Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna; <sup>4</sup>IOV Istituto Oncologico Veneto, Padova; <sup>5</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova; <sup>6</sup>Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, Monza; <sup>7</sup>Ospedale Santobono-Pausilipon, Napoli; <sup>8</sup>Ospedale Regina Margherita - Sant'Anna, Torino; <sup>9</sup>ARNAS Ospedali Civico Di Cristina e Benfratelli, Palermo; <sup>10</sup>IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>11</sup>IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>12</sup>Ospedale Policlinico San Martino, Genova; <sup>13</sup>Az. Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Bari; <sup>14</sup>Ospedali Riuniti, Bergamo; <sup>15</sup>Ospedale dei Bambini degli Spedali Civili, Brescia; <sup>16</sup>Ospedale Pediatrico Microcitemico, Cagliari; <sup>17</sup>Azienda Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania; <sup>18</sup>Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); <sup>19</sup>Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; <sup>20</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria "Meyer", Firenze; <sup>21</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; <sup>22</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria "S.M. della Misericordia", Perugia; <sup>23</sup>Ospedale Infermi, Rimini; <sup>24</sup>Azienda Policlinico Universitario, Modena; <sup>25</sup>Azienda Ospedaliero Universitaria, Parma; <sup>26</sup>Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; <sup>27</sup>Azienda Ospedali Riuniti Presidio "G. Salesi", Ancona; <sup>28</sup>Ospedale Spirito Santo, Pescara; <sup>29</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria, Sassari; <sup>30</sup>Azienda

Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro; <sup>31</sup>Struttura Ospedaliera "Annunziata", Cosenza; <sup>32</sup>IRCCS Burlo Garofolo, Trieste; <sup>33</sup>IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

OBIETTIVI: Basso-rischio (GR1): ridurre tossicità evitando RT nelle RC dopo CT. Rischio-standard (GR2) e alto-rischio (GR3): ridurre dose di RT dopo 4/6 cicli di CT nelle RC (RC con imaging convenzionale, o riduzione  $\geq 75\%$  se massa bulky e negativizzazione metabolica). METODI: GR1, stadio I-IIA senza: M/T $\geq 0,33$ ,  $\geq 4$  regioni linfonodali, adenopatia ilare-polmonare; GR2, pazienti non inclusi in GR1 e GR3; GR3, stadi IIIB-IV o malattia bulky (M/T $\geq 0,33$ ). Terapia: GR1: 3ABVD->no RT se RC dopo CT; 25,2Gy se RP dopo CT. GR2: 4COPP/ABV (+2IEPseRP)->RT(14,4Gy se RC, 25,2Gy se RP). GR3: 6COPP/ABV (+2IEPseRP)->RT(14,4Gy se RC, 25,2Gy se RP). Risposta valutata dopo 2°-4°-fineCT (TAC o TAC-PET se impegno mediastinico).

RISULTATI: Dal 06-2004 al 04-2017, 1115 pazienti eleggibili, 948 valutabili (M/F1,24, età media 13 anni, range 1,2-17,9). Fine reclutamento per analisi: 12-2014. Tempo di osservazione mediano 56 mesi. Distribuzione: GR1:158(17%), GR2:206(22%), GR3:584(61%). M/T $\geq 0,33$ : 41% del GR3. OS, EFS e FFP a 10anni: 93,8%,76,7%,80,5%. EFS a 10anni GR1, GR2, GR3: 84,4%,80,3%,74,1%. FFP a 10anni GR1, GR2, GR3: 87,8%,88,2%,75,4%. Dopo CT GR1: 69% in RC->non eseguita RT(107 pazienti); 31% in RP->RT25,2Gy (FFP 10 anni: 87,9%RC vs 87,8%RP). GR2: 76% in RC->RT14,4Gy(134 pazienti); 24% in RP->RT25,2Gy (FFP 10 anni 88%RC vs 90,1%RP). GR3: 49% in RC->RT14,4Gy(289 pazienti), 51% in RP->RT25,2Gy (FFP 10 anni 91,6%RC vs 74,8%RP). CONCLUSIONI: L'11% dei pazienti in RC dopo CT (se GR1) possono essere trattati con regime RT-free. Il 45% con IF-RT a basse dosi se GR2-GR3 in RC dopo CT. Nei pazienti GR3, l'intensificazione di CT+RT non colma il divario tra soggetti in RC e RP.



### MEDICI - Poster

**P001**

#### PROTOCOLLO LINES TRA ARRUOLAMENTI ED EMENDAMENTI

A.R. Gigliotti<sup>1</sup>, M. Conte<sup>2</sup>, A. Di Cataldo<sup>3</sup>,  
G. Ermino<sup>1</sup>, M. Nantron<sup>2</sup>, B. Galleni<sup>2</sup>,  
A. Garaventa<sup>2</sup> Per il Gruppo Cooperativo Italiano  
Neuroblastoma

<sup>1</sup>U.O.S.D. Epidemiologia Biostatistica, Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova;

<sup>2</sup>UOC Oncologia IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>3</sup>UOC Ematologia ed oncologia pediatrica con TMO AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania, Italia

Nel maggio 2012 è stato attivato il protocollo SIO-PEN-LINES per il neuroblastoma (NB) a rischio basso (LR) ed intermedio (IR). Il LR è suddiviso in 6 gruppi terapeutici, stratificati per stadio e profilo genomico, l'IR in 4 gruppi stratificati per stadio ed istologia. 29 centri AIEOP sono aperti al momento al reclutamento. Al maggio 2019, 141 casi sono stati arruolati nel LR, di questi 88 (62%) assegnati ad uno dei 6 gruppi e 59 a quello storico. 65 i casi inseriti nell' IR di questi 45 (69%) inseriti in uno dei 4 gruppi terapeutici e 20 nel gruppo storico. Complessivamente gli eventi sono stati 18 (11 nel LR e 7 nel IR) con 4 decessi (1 LR, 3 IR) Attualmente sono stati chiusi all'arruolamento il gruppo 1 e 9 per scarso reclutamento e il gruppo 2, 3

e 6 in quanto raggiunto il numero di casi previsto. Tutti gli altri gruppi terapeutici rimangono aperti in particolare anche il gruppo 8 in cui si è verificato un numero di eventi superiore all'atteso. Per questo gruppo si è deciso di acquisire maggiori informazioni circa le caratteristiche cliniche istologiche e genomiche prima di modificare la strategia terapeutica. La chiusura del protocollo è stata posticipata al 2021. L'emendamento del protocollo LINES è stato approvato dal centro coordinatore nel gennaio 2019 ed inviato a tutti i centri periferici.

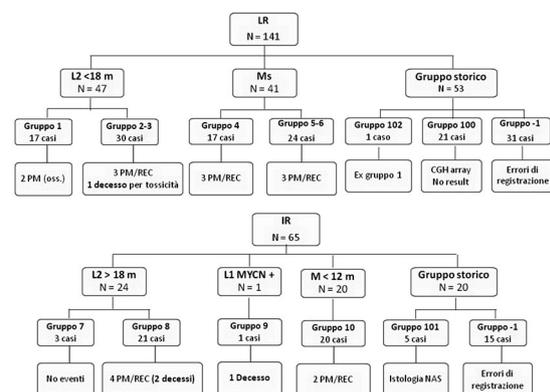


Figura 1.

**P002****TUMORE DI WILMS BILATERALE: È SEMPRE NECESSARIA UNA CHIRURGIA RADICALE?**

S. Montalto<sup>1</sup>, B. Percivale<sup>1</sup>, M. Nantron<sup>2</sup>, M. Conte<sup>2</sup>,  
F. Spreafico<sup>3</sup>, D. Biasoni<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Genova - IRCCS G. Gaslini, Genova;* <sup>2</sup>*U.O.C. Oncologia - IRCCS G. Gaslini, Genova;* <sup>3</sup>*S.C. Pediatria Oncologica - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano;* <sup>4</sup>*S.C. Oncologia Chirurgica Urologica - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia*

B, 16 mesi, giunge alla nostra attenzione per riscontro di massa addominale bilaterale. La TC eseguita all'esordio risultava suggestiva per Wilms bilaterale a partenza in entrambi i casi dalla regione ilare del rene. Dopo 12 cicli di terapia a due farmaci, secondo il protocollo SIOP 2016, si eseguiva nefrectomia sinistra (sede di massa residua maggiore) con conferma istologica di Wilms a prevalenza blastematosa. Due ulteriori cicli con Carboplatino e VP16 venivano erogati per ridurre ulteriormente la massa a destra al fine di eseguire un'emi-nefrectomia che risultava però impossibile vista la localizzazione centro-ilare del tumore. Le possibili opzioni terapeutiche, eseguire solo una tumorectomia destra con risparmio della funzione renale e non certezza di radicalità oncologica oppure eseguire una nefrectomia destra con successivo trattamento dialitico cronico, venivano discusse con il centro coordinatore italiano con decisione finale di privilegiare una chirurgia conservativa, eseguita in collaborazione con i colleghi chirurgi pediatri dell'INT di Milano. La massa asportata confermava anche in questo caso Wilms blastematoso con margini di exeresi focalmente su neoplasia attiva. Il trattamento veniva completato con ulteriore chemioterapia comprensiva anche di adriamicina e radioterapia sul letto tumorale di destra (1080 cGy). A 10 mesi dal termine della terapia il bambino è in remissione completa, con funzionalità renale nella norma (creatinina 0.56 mg/dl) e ottime condizioni generali. **CONCLUSIONI:** La radicalità chirurgica nel Wilms è prognosticamente importante; nei casi bilaterali dove talvolta ciò non è possibile si può comunque valutare un atteggiamento conservativo puntando di più su strategie terapeutiche come chemio e/o radioterapia.

**P003****NON FERMIAMOCI ALL'APPARENZA!**

M. Cortesi, C. D'Ippolito, P. Nicolai, L. Bercich,  
P. Terraneo, V. Folsi, R.F. Schumacher, F. Porta

*Università degli Studi di Brescia, Spedali Civili di Brescia, Italia*

I sarcomi Ewing-like sono un sottogruppo emergente di sarcomi indifferenziati, più comuni nei bambini e giovani adulti. Sebbene presentino caratteristiche morfologiche e cliniche sovrapponibili ai sarcomi di Ewing, si distinguono per la caratterizzazione molecolare: recentemente sono stati identificati riarrangiamenti dei geni

CIC e BCOR che ne influenzano l'aggressività. Descriviamo il caso di un paziente quindicenne, con neoformazione parafaringea sospetta per ascesso. La biopsia risultava suggestiva per sarcoma a piccole cellule, indifferenziato, di alto grado, EWSR1 negativo, T2bN0M0. La revisione istologica perveniva dopo due cicli di chemioterapia (Protocollo RMS 2005, Braccio High Risk Gruppo G) e mostrava traslocazione di CIC. Pertanto, consultato il Centro di Riferimento, si passava a Protocollo ISG-EW-1, braccio standard modificato con autotrapianto visto il comportamento aggressivo (Ki67:70%), nonostante l'assenza di metastasi. Dopo 4 cicli totali, eseguita asportazione radicale della massa con margini liberi e ricostruzione con lembo di coscia. Alla PET pre-trapianto evidenza di area in sospetto che, asportata, risultava ripresa di malattia nella sede d'esordio. Intensificato pertanto il controllo locale con radioterapia, si eseguivano poi due cicli TEMIRI, seguiti da autotrapianto. Si concludeva la terapia con mantenimento metronomico per 6 mesi con Ciclofosfamide e Celecoxib. Attualmente il ragazzo è in stop terapia da cinque mesi e all'ultimo controllo libero da malattia. I sarcomi indifferenziati a piccole cellule CIC positivi, nonostante l'aspetto Ewing-Like, presentano un comportamento clinico molto aggressivo. La possibilità di identificare nel nostro paziente tale riarrangiamento in fase diagnostica ha permesso un upgrading del trattamento che sembra aver permesso di controllare la malattia.

**P004****UN CASO RARO DI MASSA MEDIASTINICA**

M. Colpani<sup>1</sup>, V.M. Folsi<sup>2</sup>, C. D'Ippolito<sup>2</sup>,  
L. Signorini<sup>3</sup>, L.O. Redaelli De Zinis<sup>4</sup>,  
G. Di Gaetano<sup>5</sup>, A.M. Giannini<sup>6</sup>, P. Orizio<sup>7</sup>,  
R.F. Schumacher<sup>2</sup>, R. Badolato<sup>8</sup>, F. Porta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia;* <sup>2</sup>*Oncoematologia Pediatrica e TMO, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia;* <sup>3</sup>*Malattie Infettive e Tropicali, ASST Spedali Civili, Brescia;* <sup>4</sup>*Otorinolaringoiatria ad indirizzo pediatrico, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia.* *Università degli Studi di Brescia, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica;* <sup>5</sup>*Radiologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia;* <sup>6</sup>*Anestesia e Rianimazione Pediatrica, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia;* <sup>7</sup>*Chirurgia Pediatrica, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia;* <sup>8</sup>*Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia, Università degli Studi di Brescia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Brescia, Italia*

Presentiamo il caso di un bambino senegalese di 11 anni, ricoverato per vomito a getto post-prandiale, diarrea e cachessia. Da circa 6 mesi dolore toracico ricorrente, calo ponderale; non riportata sudorazione notturna e prurito. La radiografia del torace mostrava ampliamento mediastinico, lo studio del transito evidenziava esofago filiforme, interruzione sopracarenale e compressione ab exstrinseco della parete posterolaterale

esofagea; l'EGDS confermava la compressione in assenza di lesioni mucose. La TC toraco-addominale riscontrava una voluminosa massa mediastinica disomogenea (20x6x4,5cm) con compressione esofagea, vascolare, bronchiale e dislocazione tracheale associata ad adenopatie mediastiniche e dell'ilo epatico. Nel sospetto di neoplasia, si iniziava terapia citoreduttiva secondo protocollo AIEOP LNH97 con rapido miglioramento clinico e riduzione della massa (>85% in 8 giorni). A completamento diagnostico eseguiva rachicentesi (campione acellulato), biopsia osteomidollare (non cellule atipiche) e ago-biopsia transcutanea della lesione mediastinica con esame colturale (non diagnostica). La biopsia chirurgica transgiugulare in mediastinoscopia rilevava materiale fibrino-ematico compatibile con quadro infettivo-infiammatorio (PCR per *M.tuberculosis* negativa), allora sospendeva chemioterapia. Esami ematici (compreso ferritina, immunoglobuline, immunofenotipo esteso, catecolamine, LDH, AFP,  $\beta$ -HCG e NSE) nella norma, ma indici infiammatori lievemente aumentati. Intradermoreazione di Mantoux dubbia (sebbene in corso di steroide e pregressa vaccinazione antitubercolare nel 2009). Per positività al test Quantiferon, iniziava terapia con rifampicina, isoniazide, pirazinamide ed etambutolo. Dopo 6 settimane perveniva il referto microbiologico della biopsia con riscontro di *Mycobacterium africanum* sensibile alla terapia antitubercolare in atto. Questo caso sottolinea l'importanza diagnostica della biopsia chirurgica nelle masse mediastiniche, inoltre pone l'attenzione sull'eterogeneità clinica delle micobatteriosi che possono mimare i linfomi.

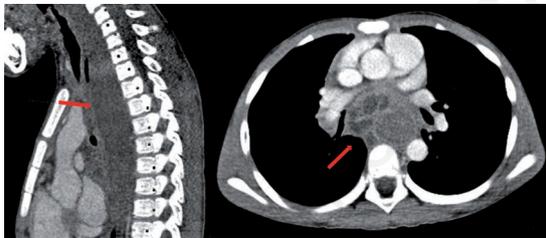


Figura 1.

#### P005

### CHEMIOTERAPIA INTRAVITREALE IN UN CASO DI RECIDIVA OCULARE DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

V.A. Dell'Anna, E. Colantonio, E. Barisone, I. Bini, G. D'Alonzo, I. Cattani, F. Fagioli

*Università degli Studi di Torino Oncoematologia pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia*

**INTRODUZIONE:** La localizzazione oculare di Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) è un evento raro. Sintomi oftalmologici aspecifici possono mascherare l'infiltrazione leucemica, il cui sospetto clinico è fondamentale per guidare il percorso diagnostico e terapeutico. **CASE REPORT:** Ragazza con diagnosi di LLA early-B all'età di 16 anni, iperleucocitaria, SNC1, alto rischio

per PPR g+8 e PCR-MRD MR (SER); esordio complicato da trombosi venosa retinica bilaterale da ispessito sanguinis. Trattata secondo protocollo AIEOP-BFM LLA 2009, off-therapy da un mese. Comparsa di iperemia e fotofobia all'occhio sinistro in quadro di uveite anteriore con papilledema bilaterale, trattata con terapia steroidea. Per peggioramento del quadro oftalmologico, eseguito agoaspirato vitreale con riscontro di blasti CD19+/CD10+, quindi rachicentesi (negativa) e agoaspirato midollare (PCR-MRD positiva), con diagnosi di recidiva extramidollare precoce. Trattata secondo protocollo AIEOP LLA REC 2003 (gruppo S2, braccio A) e somministrazioni settimanali di Methotrexate 400 mcg intravitreale bilateralmente per 4 mesi, complicate da epitelopatia corneale tossica. Ripetuto agoaspirato vitreale e midollare, con evidenza di remissione completa di malattia (PCR-MRD negativa). La paziente è stata sottoposta a TCSE da donatore non correlato dopo condizionamento con thiotepa, ciclofosfamide, siero antilinfocitario e radioterapia con sovradosi oculare. **CONCLUSIONI:** L'occhio rappresenta un santuario anatomico e possibile sede extramidollare di esordio o recidiva di LLA. Pazienti con segni di infiammazione intraoculare non responsiva a terapia medica devono essere sottoposti all'esame istologico delle strutture coinvolte. L'utilizzo di cortisonici può ritardare la diagnosi. La chemio-radioterapia locale, in associazione con la chemioterapia sistemica, risulterebbe più efficace nel trattamento dell'oftalmopatia leucemica.

#### P006

### UN CASO DI ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS CONGENITA

E. Tasso<sup>1</sup>, S. Sirianni<sup>1</sup>, S. Zaffarano<sup>1</sup>, M. Colpani<sup>1</sup>, V.M. Folsi<sup>2</sup>, C. D'Ippolito<sup>2</sup>, R.F. Schumacher<sup>2</sup>, C. Gorio<sup>2</sup>, E. Bertoni<sup>2</sup>, L.D. Notarangelo<sup>2</sup>, V. Pintabona<sup>2</sup>, E. Soncini<sup>2</sup>, G. Carracchia<sup>2</sup>, G. Gualdi<sup>3</sup>, F. Frasci<sup>3</sup>, C. Zambelli<sup>4</sup>, F. Facchetti<sup>4</sup>, A. Plebani<sup>1</sup>, R. Badolato<sup>1</sup>, F. Porta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica pediatrica, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>2</sup>U.O. Oncoematologia pediatrica e Trapianto Midollo Osseo, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>3</sup>U.O. Dermatologia, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>4</sup>U.O.C. Anatomia Patologica, ASST Spedali Civili di Brescia, Italia

Riportiamo il caso di un neonato di 4 giorni con lesioni cutanee maculo-papulari pigmentate crostose diffuse a capo, tronco, arti presenti alla nascita associate a febbre, indici di flogosi elevati e citopenia bilineare (PLT 98000/mm<sup>3</sup>, L 720/mm<sup>3</sup>); gli accertamenti colturali ed immunologici escludevano cause infettive ed immunodeficit, il midollo risultava scarsamente valutabile per citopenia, pertanto eseguiva biopsia cutanea. Gli esami strumentali evidenziavano lesioni tondeggianti ipoecogene a fegato, milza, pancreas, aree osteolitiche a cranio, ulna, radio ed infiltrati polmonari bilaterali. Nei giorni seguenti peggiorava la citopenia (PLT 48000/mm<sup>3</sup>, L 460/mm<sup>3</sup>), la febbre persisteva, comparivano linfadenomegalie e distress respiratorio con

necessità di ossigenoterapia. L'esame istologico deponeva per istiocitosi a cellule di Langerhans (LCH) CD1a+, Langerina+, Braf V600E negativo perciò si intraprendeva chemioterapia secondo protocollo LCH-IV (IC1 strato 1 gruppo 1), con rapido miglioramento clinico e buona tolleranza. Al termine della prima fase di induzione regressione completa su organi a rischio e parziale su osso (RO-, AD better) con scarsa chemiotossicità (neutropenia) per cui proseguiva con IC2 per altre sei settimane. La remissione completa anche su osso a fine induzione rendeva il paziente idoneo al mantenimento, attualmente in corso secondo randomizzazione. **CONCLUSIONI:** LCH è un disordine proliferativo raro ad alto rischio di recidiva e mortalità nelle forme multisistemiche con organi a rischio coinvolti. La diagnosi precoce è fondamentale per arrestare la progressione di malattia e la ricerca di mutazioni di BRAF ed altri geni della stessa via consentirà di individuare target terapeutici specifici nei casi refrattari alle prime linee terapeutiche.



Figura 1.

### P007

#### OSTEOSARCOMA SECONDARIO: UNA NEOPLASIA MOLTO AGGRESSIVA

A. Tagarelli, M. Pierobon, G. Scarzello, E. Pala, P. Ruggieri, F. Mercolini, G. Bisogno

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italia

**INTRODUZIONE:** L'osteosarcoma può insorgere come secondo tumore dopo un pregresso trattamento antineoplastico. Tra i fattori di rischio noti vi è la radioterapia ed in particolare il condizionamento con TBI.

**MATERIALI E METODI:** Presentiamo 3 casi di osteosarcoma secondario insorti in pazienti che sono stati sottoposti a trapianto di midollo allogenico previo condizionamento includente TBI per due LLA pre B recidivate ed una LLA CALL ad alto rischio.

**RISULTATI:** L'osteosarcoma si è presentato con carat-

teristiche di aggressività 3, 10 e 12 anni dopo il TMO (vedi Tabella 1). I pazienti sono stati trattati secondo il protocollo ISG-OS2 dimostrando una importante e precoce chemioresistenza. In particolare in un caso la malattia si è mantenuta stabile mentre in due è andata rapidamente in progressione. La ricerca per mutazioni di p53 è stata eseguita in due pazienti risultando positiva in 1. Due pazienti hanno presentato importanti tossicità di tipo ematologico, epatico ed infettivo (in un caso con infezione fungina disseminata ed in un altro con infezione polmonare con tromboembolia). Due pazienti sono deceduti per progressione di malattia, uno è vivo in terapia palliativa in corso di progressione.

**CONCLUSIONI:** Gli osteosarcomi secondari ad un pregresso trattamento antineoplastico possono insorgere a distanza di molti anni dal termine delle cure. Tali neoplasie sono estremamente aggressive, ad alto grado di malignità, spesso metastatiche all'esordio e vanno incontro a rapida progressione. Il trattamento risulta inoltre spesso gravato da una importante tossicità.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

	Pz 1	Pz 2	Pz 3
Anni alla diagnosi di LLA	3	12	10 mesi
Anni al TMO	7	13	3
Regime Condizionamento	Thiotepa, Ciclofosfamide	Thiotepa, Ciclofosfamide	Thiotepa, Ciclofosfamide, ATG
Dose TBI	12 Gy	12 Gy	14,4 Gy
Anni alla diagnosi di OS	17	16	15
Caratteristiche osteosarcoma	Bacino	Tibia sinistra	Femore destro
Metastasi alla diagnosi	No	No	Si, polmonari
Progressione (mesi dalla diagnosi)	6 mesi	1 mese	1 mese
Esito	Deceduto	Deceduto	Vivo in progressione

### P008

#### LINFOMA LINFOBLASTICO A CELLULE T PERIFERICHE IN PAZIENTE CON ACONDROPLASIA

A. Guarina<sup>1</sup>, P. Farruggia<sup>1</sup>, L. Pitrolo<sup>2,3</sup>, C. Mosa<sup>1</sup>, G. Calvaruso<sup>3</sup>, S. Ialuna<sup>4</sup>, M. Stella<sup>5</sup>, F. Di Marco<sup>1</sup>, E.S.G. D'Amore<sup>6</sup>, P. D'Angelo<sup>1</sup>

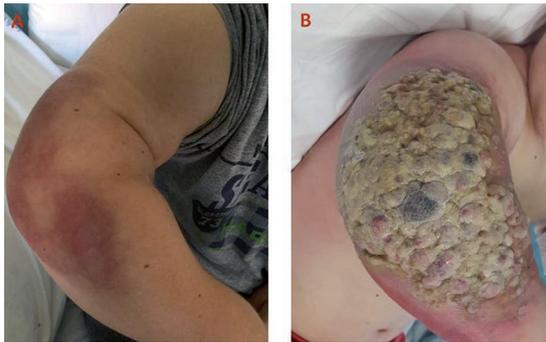
<sup>1</sup>U.O. di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo; <sup>2</sup>U.O.C. di Pediatria, Palermo; <sup>3</sup>Campus di Ematologia Franco e Piera Cutino, Palermo; <sup>4</sup>U.O. di Medicina Nucleare, Palermo; <sup>5</sup>U.O. di Anatomia Patologica, Azienda Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo; <sup>6</sup>U.O. di Anatomia Patologica, AUSSL 6, Ospedale S. Bortolo, Vicenza, Italia

**INTRODUZIONE:** Il Linfoma Linfoblastico a cellule T periferiche (PTCL) è rarissimo <18 anni, e mai è stata descritta l'associazione con l'accondroplasia.

**CASO CLINICO:** D.M., maschio, 17 anni, accondroplasia. Primo ricovero per febbre e citopenia bilineare, con aumento indici di flogosi, LDH 2100 UI/l, ferritina 7500 ng/ml. Il BM documentava severa ipoplasia trilineare; alla TC centimetrici linfonodi ascellari e splenomegalia. Dimesso con diagnosi di virosi, il ragazzo è stato ricoverato 4 mesi dopo per sindrome da attivazione macrofagica (MAS), trattata con IGeV, steroide, ciclosporina, etoposide. Al nuovo BM severa ipoplasia, mentre la BOM definiva infiltrazione totale di cellule T

periferiche con immunofenotipo (diagnostico per PTCL): TdT-, CD1a-, CD2+, CD3+; CD5, CD7, CD4, CD8, perforina e Granzyme B espressi solo in una sottopopolazione cellulare; CD30-, EMA-, ALK-, CD56-, glicoforina-, CD61- e MPO-. Il ragazzo ci è stato trasferito per iniziare chemioterapia (trattato secondo protocollo AIEOP LLA-2017). A fine Induzione e Consolidamento la BOM mostrava un 10-15% di blasti. A fine Reinduzione, dolore e linfedema al braccio destro, con successiva comparsa di lesioni cutanee nodulariformi diffuse (Figura 1), BM ipoplasico e PET in franca progressione. La chemioterapia successiva, schema ICE prima e Brentuximab/Bendamustina poi (efficacia descritta in sporadici case report), non è stata efficace, ed il paziente è deceduto a 3 mesi dall'inizio della progressione.

**CONCLUSIONI:** I PTCL, rarissimi in età pediatrica-adolescenziale, hanno recidive precoci e sopravvivenza del 10-20%. Il nostro paziente, affetto da acondroplasia, ha esordito con una MAS e l'espressione cutanea si è palesata solo al momento della progressione finale.



**Panel A:** aspetto del braccio destro all'inizio della progressione di malattia, che per la prima volta ha una prevalente espressione cutanea. **Panel B:** situazione locale, nonostante la chemioterapia, a circa 1 mese dall'inizio della progressione

**Figura 1.**

## P009

### **PROFILO EFFICACIA/SICUREZZA FAVOREVOLE PER IL TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE CON REGIME BUSULFANO-MELPHALAN NEI PAZIENTI AFFETTI DA SARCOMA DI EWING CON MALATTIA LOCALIZZATA E METASTATICA: UNO STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO**

A. Di Gangi<sup>1</sup>, I. Bertacca<sup>1</sup>, L. Coccoli<sup>2</sup>, M. Menconi<sup>2</sup>, E. De Marco<sup>2</sup>, S. Bernasconi<sup>2</sup>, G. Casazza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, sezione di Pediatria, Università di Pisa; <sup>2</sup>U.O. Oncoematologia Pediatrica AOUP, Pisa, Italia

Euro-E.W.I.N.G.99/Ewing-2008 hanno evidenziato il ruolo fondamentale del trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologo (TCSE-A) con Busulfano-Melphalan (BuMel) nei pazienti affetti da sarcoma di Ewing (EWS) localizzato. Nei pazienti EWS metastatici ISG/SSG III/IV mostrano scarsa tossicità per TCSE-A (BuMel) mentre risultati preliminari di altri studi non

sono concordi, favorendo ulteriore chemioterapia. Abbiamo analizzato retrospettivamente i pazienti EWS afferenti al nostro centro (2003-2018) sottoposti a TCSE-A (BuMel). Abbiamo distinto pazienti con malattia metastatica (M) e localizzata (L). L'analisi della varianza, il metodo di Kaplan-Meier e l'incidenza cumulativa sono stati utilizzati dove appropriato per stimare sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da malattia (DFS), mortalità non legata a recidiva (NRM), attecchimento polimorfonucleati (PMN) e piastrinico (PLT), recidiva, tossicità (Tabella 1). Sono stati considerati 22 pazienti (L=14, M=8). OS, DFS e recidiva sono allineati ai dati della letteratura, tuttavia non sono disponibili dati di follow-up a lungo termine per 4 dei pazienti M poiché sono stati arruolati a partire dal 2017. L'attecchimento è stato raggiunto nella totalità dei pazienti, PMN mediana=+13 (L=+12, M=+15), PLT mediana=+14 (L=+15, M=+15) (p>.05). Il 77% dei pazienti ha mostrato mucosite orale di grado 2-4. Si è osservato un caso di malattia veno-occlusiva severa trattata con successo ed un episodio critico senza esiti. I limiti principali di questo studio sono: mancanza di follow-up a lungo termine, natura retrospettiva, numerosità. Nel breve periodo TCSE-A (BuMel) mostra esiti allineati alla letteratura e scarsa tossicità rappresentando una valida alternativa, in centri con elevata esperienza trapiantologica, all'esecuzione di ulteriori cicli chemioterapici nei pazienti EWS localizzati e metastatici.

**Tabella 1.**

Indicatore	Totale (SE)	L (SE)	M (SE)	p
OS (1 anno)	91% (0.06)	100% (1)	75% (0.15)	ns
OS (2 anni)	60% (0.10)	85% (0.09)	25% (0.15)	<0.05
OS (3 anni)	/	71% (0.12)	/	/
DFS (1 anno)	75% (0.10)	85% (0.10)	48% (0.10)	<0.05
DFS (2 anni)	/	72% (0.13)	/	/
DFS (3 anni)	/	55% (0.15)	/	/
NRM (1 anno)	0%	0%	0%	ns
Recidiva (1 anno)	25% (0.10)	15% (0.10)	52% (0.18)	<0.05
Recidiva (2 anni)	/	25% (0.11)	/	/
Recidiva (3 anni)	/	45% (0.16)	/	/

## P010

### **UN CASO DI MICROANGIOPATIA TROMBOTICA POST-TRAPIANTO TRATTATO CON ECULIZUMAB**

E. Colantonio, V.A. Dell'Anna, F. Carraro, E.E. Vassallo, F. Fagioli

*Università degli Studi di Torino, Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita A.O. Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia*

**INTRODUZIONE:** La microangiopatia trombotica associata al trapianto (TA-TMA) è una complicanza riconosciuta, ad elevata mortalità e morbilità a lungo termine. L'attivazione endoteliale è multifattoriale, sostenuta da una secondaria attivazione del complemento. L'eculizumab, anticorpo monoclonale contro la frazione C5, è approvato per il trattamento di patologie complemento-mediate.

**CASE REPORT:** Bambina di 12 anni affetta da

Leucemia Linfoblastica Acuta t(9;22), trattata secondo protocollo EsPhALL e sottoposta, in prima remissione completa, a trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore non correlato (mismatch antigenico HLA-C) nel 2012. Condizionamento mieloablativo. Profilassi GvHD con siero antilinfocitario, ciclosporina, methotrexate. GvHD cutanea grado II dal g+18 trattata con metilprednisolone. Comparsa di quadro di microangiopatia trombotica dal g+19 con sofferenza cerebrale diffusa, versamento pleurico bilaterale ed insufficienza renale, in stadio terminale dal g+27 (creatinina 4,10 mg/dL) con necessità di trattamento emodialitico sostitutivo. Riattivazione di CMV dal g+26. Sostituita ciclosporina con micofenolato mofetile, somministrato ganciclovir a dose renale ed eculizumab (600 mg il g+23, indi 3 somministrazioni settimanali da 300 mg) con rapido miglioramento clinico-ematologico e sospensione della dialisi dal g+33; dimessa a 69 giorni dal trapianto. Il quadro renale è esitato in un'insufficienza renale cronica di stadio II (KDOQI) con normale controllo pressorio, stabile a sette anni dal trapianto.

**CONCLUSIONI:** L'eculizumab ha mostrato risultati promettenti e buon profilo di sicurezza nel trattamento della TA-TMA severa a coinvolgimento multiorgano in pazienti pediatriche. Un'inibizione del complemento di breve durata può risultare efficace per spegnere il processo acuto di attivazione endoteliale sistemica.

#### P012

### DOVE VENGONO TRATTATI GLI ADOLESCENTI CON SARCOMA DEI TESSUTI MOLLI IN ITALIA? STUDIO ADA, IN COLLABORAZIONE CON COMMISSIONE AIEOP ADOLESCENTI E GDL AIEOP SARCOMI PARTI MOLLI

A. Bernasconi<sup>1</sup>, A. Trama<sup>1</sup>, G. Sironi<sup>2</sup>, L. Bergamaschi<sup>2</sup>, L. Botta<sup>1</sup>, S. Chiaravalli<sup>2</sup>, M. Casanova<sup>2</sup>, G. Bisogno<sup>3</sup>, G.M. Milano<sup>4</sup>, M. Mascarin<sup>5</sup>, P. Quarello<sup>6</sup>, M. Massimino<sup>2</sup>, G. Gatta<sup>1</sup>, A. Ferrari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.s.d. Epidemiologia Valutativa, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; <sup>2</sup>S.C. Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; <sup>3</sup>U.O.C. Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera di Padova; <sup>4</sup>Dipartimento Onco-Ematologia Pediatrica e Medicina Trasfusionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS di Roma; <sup>5</sup>Dipartimento di Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (PN); <sup>6</sup>S.C. di Onco-ematologia Pediatrica, Centro trapianti cellule staminali e terapia cellulare, Ospedale Infantile Regina Margherita, Azienda Ospedaliera-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, Italia

**INTRODUZIONE:** Gli adolescenti (15-19 anni) con sarcoma delle parti molli (STS) hanno minore probabilità di guarire rispetto ai bambini. Tra le ragioni di ciò, c'è il limitato accesso ai centri di expertise, infatti, gli

adolescenti accedono meno ai centri di expertise di oncologia pediatrica. Descriveremo dove vengono trattati in Italia gli adolescenti con STS, attraverso l'analisi dei Ricoveri Ospedalieri (SDO).

**METODI:** Abbiamo richiesto al Ministero della Salute le SDO di tutti gli adolescenti negli anni 2002-2015. Abbiamo selezionato le SDO contenenti diagnosi di STS, filtrato i casi incidenti e identificato i trattamenti da loro ricevuti. I centri sono stati divisi tra AIEOP e non; è stata studiata la migrazione comparando la residenza dei pazienti e la localizzazione degli ospedali.

**RISULTATI:** Abbiamo identificato 393 pazienti incidenti nel periodo 2007-2014, il 68% accede almeno una volta ad un centro AIEOP mentre il 32% mai. Trentasei centri AIEOP somministrano il 59% dei trattamenti, 72 non-AIEOP il restante 41%. I centri AIEOP concentrano maggiormente i trattamenti (67% dei trattamenti in sei centri, rispetto al 46% in sei non-AIEOP). I centri del nord (AIEOP e non) hanno la maggior capacità di attrarre e trattenere i pazienti. La maggior migrazione avviene dai centri AIEOP del sud verso quelli nel nord.

**CONCLUSIONI:** Svolgere queste analisi utilizzando le SDO ha dei limiti, molti trattamenti (es. ambulatoriali) infatti, non vengono osservati. Ciononostante, restano l'unico modo per studiare l'accesso alla cura in nazioni senza registro tumori nazionale. I risultati confermano l'efficacia del network nel centralizzare il trattamento degli adolescenti.

#### P013

### L'INCIDENZA DELLA COMORBILITÀ FAMILIARE NEL REINSERIMENTO SOCIALE DEL PAZIENTE ONCOEMATOLOGICO PEDIATRICO

F. Camera, B. Palmentieri, M. Palumbo, R. Capasso

*Servizio di Psiconcologia, Dipartimento di Oncologia Pediatrica - A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli, Italia*

**INTRODUZIONE:** Nel 2016 presso il nostro Dipartimento è stato attivato un ambulatorio integrato medico-psicologo (DOPO) rivolto ai pazienti off-therapy. Dei pazienti osservati, 40 pz/famiglie hanno usufruito di un approfondimento psicologico/ intervento. Le riflessioni (Hematology reports, 2018) sulle problematiche emerse hanno evidenziato la necessità di effettuare uno studio strutturato.

**OBIETTIVO:** L'ambulatorio, oltre ad offrire un percorso psicologico, si propone di valutare l'incidenza del fattore comorbilità familiare nel rischio bio-psico-sociale associato a specifici disturbi psicologici.

**METODI:** L'indagine è stata condotta su N=50 pz. seguiti in ambulatorio nel biennio 2018/2019 inseriti in un database che comprende: dati anagrafici, diagnosi, terapia e analisi della domanda; rischio biopsicosociale (PAT) e comorbilità familiare. L'attività ambulatoriale si è strutturata attraverso una metodologia integrata clinica-ricerca. Data analysis: Frequencies and linear regression. **RISULTATI:** Le descrittive evidenziano: • (30%) leuce-

mie, (70%) tumori solidi • (20%) invii medici, (50%) familiari, (30%) insegnanti • (25%) siblings • (10%) disturbi depressivi, (60%) ansiosi, (30%) relazionali • (80%) famiglie ad alto rischio biopsicosociale di cui 1/3 presenta comorbidità. L'analisi predittiva mostra: • interazioni fra alti livelli di rischio bio-psico-sociale e comorbidità familiare nel predire disturbi di ansia nel reinserimento sociale • associazioni fra specifici trattamenti intensivi e problematiche di disagio relazionale, integrazione sociale e prestazionale.

**CONCLUSIONI:** Dalle interazioni emerse si propone di approfondire la criticità della comorbidità nella sua associazione al disagio psicofisico soprattutto nelle famiglie ad alto rischio biopsicosociale. Inoltre l'associazione tra intensità del trattamento e aree della performance e delle relazioni inducono ad una riflessione circa la necessità di monitorare il contesto sociale del paziente/famiglia al fine di un soddisfacente reinserimento sociale.

#### P014

### **INgroup E BurnOUT: APPARTENENZA AL GRUPPO DI LAVORO COME PREVENZIONE DEL BURNOUT IN UN'ÉQUIPE DI CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE**

B. Palmentieri, M. Palumbo, L. Celentano, F. Camera, N. Ferrigno, S. Valletta, F. Borrometi

*Centro di Riferimento Regionale di Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche - A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli, Italia*

**INTRODUZIONE E OBIETTIVI:** Il bambino oncologico, seguito in Cure Palliative Pediatriche (CPP), comporta per l'operatore impegnative sfide professionali/ personali. L'assenza di una terapia volta alla guarigione, l'approccio multispecialistico finalizzato alla qualità della vita, la gestione del fine-vita sono condizioni che generano un distress emotivo che può sfociare nella sindrome da burnout. Per affrontare questa condizione, è attivo nel nostro Centro il progetto-Staff-Support con l'obiettivo di misurare il burnout degli operatori ed evidenziare come la condivisione di spazi strutturati di riflessione/elaborazione generi nel tempo una "identità-di-gruppo".

**METODI:** Hanno partecipato al progetto 20 operatori del team di CPP, ai quali veniva misurato il grado di burnout utilizzando l'MBI (Maslach-Burnout-Inventry), strumento validato, che misura tre differenti dimensioni: Esaurimento Emotivo (EE), Depersonalizzazione (DP), Realizzazione Personale (RP).

**RISULTATI:** A conclusione del primo ciclo di incontri si rilevava: nell'area EE, il burnout raggiunge un livello medio per 43% degli operatori, basso per 40% ed elevato per 17%. Nell'area DP assume un livello medio per 43% degli operatori, basso per 39% ed elevato per 18%; nell'area RP assume un livello basso per 57% degli operatori, medio per 43%. Si rileva che nessun degli operatori riporta livello elevato di burnout eccetto coloro che non partecipano assiduamente agli incontri. Il basso livello medio di rischio nelle tre componenti psicologiche testimonia un miglioramento delle capacità di gestione dello stress e delle dinamiche relazionali.

**CONCLUSIONI:** La nostra esperienza conferma che lo Staff-Support sviluppa strategie di coping efficaci a prevenzione del Burnout, incrementa anche la consapevolezza del sé e rafforza l'appartenenza al gruppo (Ingroup) migliorando l'assetto relazionale/organizzativo in situazioni stressogene.

#### P015

### **I CANNABINOIDI IN ONCOLOGIA PEDIATRICA TRA MITO E REALTÀ; UNA RICERCA SU PAZIENTI ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI IN UN CANCER CENTER ITALIANO**

M. Podda<sup>1</sup>, E. Pagani<sup>1</sup>, L. Veneroni<sup>1</sup>, M. Silva<sup>1</sup>, C. Meazza<sup>1</sup>, A. Ferrari<sup>1</sup>, M. Massimino<sup>1</sup>, C.A. Clerici<sup>2,3</sup>

*<sup>1</sup>SC Pediatria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia; <sup>3</sup>SSD Psicologia Clinica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia*

**INTRODUZIONE:** Esiste ampia pubblicistica circa l'utilizzo terapeutico della Cannabis in ambito oncologico. La ricerca ha come obiettivo l'indagine sulla prevalenza dell'assunzione di cannabinoidi in una popolazione adolescenziale e giovane adulta affetta da neoplasie.

**METODI:** Lo studio, condotto tra Gennaio 2017-Maggio 2019, ha arruolato 66 pazienti adolescenti, in cura o in follow-up, afferenti alla SC Pediatria dell'Istituto Nazionale dei Tumori-Milano. È stato creato un questionario anonimo (19 domande), in cui sono stati indagati dosaggio, frequenza abituale di assunzione, motivazioni e scopo; in caso di non utilizzo, è stata esplorata la percezione e le aspettative dei pazienti verso l'uso dei cannabinoidi.

**RISULTATI:** Il campione, composto da 38M e 28F, comprende ragazzi di età tra i 15 ed i 30 anni (29 minorenni e 37 maggiorenni). Il 59% dei pazienti non ha mai fatto uso nella vita di cannabinoidi; dei restanti il 31% ne ha fatto uso negli ultimi 12 mesi ed il 14% negli ultimi 30 giorni. Chi faceva uso di cannabinoidi anche prima di ammalarsi (l'8% dei rispondenti alla domanda) ha dichiarato nel 43% dei casi di non sapere perché abbia aumentato il consumo dopo la malattia mentre il 14% ha dichiarato di averlo fatto per ridurre il dolore ed il restante 14% per ridurre l'ansia.

**CONCLUSIONI:** A fronte dell'ampia diffusione di notizie riguardante la cannabis e un crescente interesse da parte dei media che può indurre alcuni pazienti a richiederne l'uso, è importante indagare il fenomeno e prevedere un monitoraggio specifico.

#### P016

### **PROTOCOLLO DI STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO E PROSPETTICO DEI TUMORI NEUROBLASTICI PERIFERICI (RINB) NEL MONDO DEL WEB**

G. Erminio<sup>1</sup>, M. Conte<sup>2</sup>, A.R. Gigliotti<sup>1</sup>, B. Galleni<sup>2</sup>, G. Stabile<sup>3</sup>, R. Haupt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.S.D. *Epidemiologia Biostatistica, Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova;*  
<sup>2</sup>UOC *Oncologia IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; Consorzio interuniversitario CINECA, Bologna, Italia*

Il RINB è presente sulla piattaforma AIEOP dal 2016. A breve sarà disponibile anche il sistema SmartLab-NB che consentirà ai centri periferici di inserire i dati per la centralizzazione dei campioni biologici e ricevere i referti ad essi correlati. Dal 1 giugno 2016 al 31 maggio 2019, 366 nuovi casi sono stati registrati nel RINB-online, di questi 130 nel 2016, 123 nel 2017, 99 nel 2018 e 14 nel 2019. In 23 casi (6%) non è stato acquisito il consenso informato al protocollo-RINB. Nello stesso arco temporale il materiale biologico di 390 nuove diagnosi è stato inviato all'Istituto G. Gaslini. 24 casi quindi sono stati solo centralizzati ma non inseriti nel RINB, questo dato è preoccupante in quanto determina la perdita di un certo numero di casi e conseguentemente di dati importanti a fini di studio e statistici. Con il sistema SmartLab avremo a disposizione un ulteriore strumento per accelerare e migliorare il flusso delle informazioni ridurre i tempi di attesa per l'acquisizione dei risultati, degli esami diagnostici, controllare la registrazione in tempo reale di ogni nuova diagnosi. La collaborazione attiva di tutti gli operatori autorizzati dei centri AIEOP sarà quindi fondamentale per il corretto e buon funzionamento del sistema.

#### P017

##### **ATTIVITÀ FERROCHELANTE DI ELTROMBOPAG: QUALE RUOLO NELL'OSTEOSARCOMA?**

F. Punzo, C. Tortora, D. Di Pinto, M. Argenziano, E. Pota, A. Di Paola, M. Di Martino, S. Perrotta, F. Rossi

*Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia*

Il ferro è un elemento fondamentale per la sintesi del DNA e la proliferazione cellulare. Le cellule tumorali ne hanno un fabbisogno incrementato rispetto alle cellule normali, ecco perché in questi anni è divenuta sempre più interessante la possibilità di utilizzare chelanti del ferro nella cura dei tumori. Il Deferasirox (DFX) è un chelante del ferro utilizzato nel trattamento dell'emocromatosi secondaria a regimi trasfusionali cronici. Recentemente è stato dimostrato che DFX è anche in grado di indurre apoptosi nelle cellule di leucemia mieloide acuta, inibendo il pathway di NF-kB, e nelle cellule di mieloma multiplo, inibendo la via Pyk2/β-catenin. Eltrombopag (ELT) è un agonista del recettore della trombopietina, usato nel trattamento della ImmunoTrombocitopenia cronica. Recentemente grande attenzione è stata rivolta alle sue proprietà ferrochelanti. In particolare, è stato dimostrato che ELT, da solo e in combinazione con DFX, ha la capacità di chelare il ferro in osteoclasti di pazienti talassemici trasfusione dipendenti, riducendone l'attività di riassorbimento osseo e, quindi, di conseguenza riducendo il rischio osteoporotico per i pazienti. L'obiettivo del presente

studio è valutare se ELT e DFX abbiano un ruolo nel trattamento dell'osteosarcoma (OS), tumore dell'osso ad elevata malignità ed invasività. A tale scopo abbiamo eseguito trattamenti *in vitro* sulla linea cellulare 143B, con ELT e DFX, osservando sia un aumento dell'apoptosi che un incremento dell'osteoprotegerina, proteina che favorisce la deposizione di massa ossea. I risultati ottenuti, oltre a confermare una importante attività ferrochelante di ELT in un nuovo setting cellulare, dimostrano una interessante attività anti-tumorale per questo farmaco.

#### P018

##### **L'ACCESSO DEGLI ADOLESCENTI CON TUMORE AI CENTRI AIEOP: UNO STUDIO DELLA COMMISSIONE ADOLESCENTI AIEOP**

A. Ferrari, P. Quarello, M. Mascarini, M. Bertolotti, G. Milano, M. Spinelli, A. Tornesello, P. Ballotta, F. Mercolini, M. Read Borghi, A. Pession

*Oncologia Pediatrica, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia*

**INTRODUZIONE:** Gli adolescenti con patologia oncologica rappresentano un sottogruppo di pazienti per cui esiste un limite di accesso alle cure di eccellenza e di arruolamento nei protocolli clinici. In questo studio abbiamo confrontato il numero dei casi trattati nei Centri AIEOP con quelli attesi in Italia in base ai dati epidemiologici. Abbiamo inoltre analizzato la percentuale di pazienti pediatrici ed adolescenti in cura nei diversi Centri AIEOP. **METODI:** Sono stati inclusi tutti i pazienti con patologia oncologica diagnosticata tra il 2015 e il 2017. I casi osservati (O) sono stati estrapolati dal Protocollo di studio osservazionale retrospettivo-prospettivo mod. 1.01 AIEOP, mentre i casi attesi (A) sono stati calcolati in funzione dei tassi di incidenza ricavati dai registri di popolazione (AIRTUM).

**RISULTATI:** La stima dei casi attesi di patologia oncologica per anno è di 2402, 1542 tra 0-14 anni (64%) e 860 tra 15-19 (36%). I casi osservati/anno sono 1935, 1623 tra 0-14 anni (84%) e 312 tra 15-19 anni (16%). Il rapporto O/A è di 0.80, 1.05 per i bambini e 0.36 per gli adolescenti. La percentuale di adolescenti in cura presso un Centro AIEOP è variabile, superiore al 20% solo in 10 su 43 Centri arruolanti.

**CONCLUSIONI:** Negli ultimi decenni abbiamo osservato un costante aumento della percentuale dei pazienti adolescenti in cura presso i Centri AIEOP. Il rapporto O/A è incrementato da 0.10 (periodo 1989-2006), 0.28 (2007-2012), fino a 0.36 nella presente casistica (2015-2017), possibile segno dell'efficacia dei programmi dedicati agli adolescenti a livello locale e nazionale.

#### P019

##### **LIMITI DI ETÀ PER L'ACCESSO DEI PAZIENTI ADOLESCENTI AI CENTRI AIEOP: UNO STUDIO DELLA COMMISSIONE ADOLESCENTI AIEOP**

P. Quarello, M. Mascarini, G. Milano, M. Spinelli, A. Tornesello, M. Pierobon, T. Perillo, P. Ballotta, M. Bertolotti, A. Ferrari

SC Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italia

**INTRODUZIONE:** Gli adolescenti con tumore rappresentano un gruppo di pazienti per i quali è descritta una maggior difficoltà ad accedere ai centri di riferimento. In uno studio AIEOP del 2010 era emersa la presenza di limiti di età per l'accesso ai centri di cura (nel 44% dei Centri il limite era fissato a 14-16 anni), possibile ostacolo alla cura dei pazienti di questa età.

**METODI:** A febbraio 2019 la Commissione Adolescenti AIEOP ha condotto una survey per conoscere il limite di età per l'accesso alle cure nei vari Centri e l'esistenza di progetti dedicati per adolescenti.

**RISULTATI:** Il 76% dei Centri ha partecipato alla survey. Nel 26% dei Centri AIEOP il limite di età è di 14-16 anni (con la possibilità di deroghe per casi specifici in 2/3 dei Centri); nel 52% dei Centri il limite è fissato a 18 anni, mentre nel 21% è maggiore di 18 anni. Diciannove Centri AIEOP riferiscono di aver sviluppato progetti strutturati dedicati agli adolescenti (vengono descritte le caratteristiche dei progetti, in termini di personale e spazi dedicati, ruolo delle associazioni locali, obiettivi futuri).

**CONCLUSIONI:** Negli ultimi anni è cambiato l'atteggiamento assistenziale del paziente adolescente per effetto dei programmi locali e nazionali e delle campagne di sensibilizzazione. La survey pare suggerire che la presenza di limiti di età per l'accesso alle cure non sia oggi un problema di rilievo per la maggior parte dei Centri. Pur nella loro eterogeneità, un numero elevato di progetti dedicati è oggi in atto nei centri AIEOP.

## P020

### ARTRITE ALL'ESORDIO DEI TUMORI INFANTILI: FATTORI CLINICI PREDITTIVI NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON L'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (STUDIO ONCOREUM)

A. Civino<sup>1</sup>, G. Alighieri<sup>2</sup>, R. Rondelli<sup>3</sup>, A.M. Caroleo<sup>4</sup>, L. Vinti<sup>5</sup>, N. Santoro<sup>6</sup>, T. Belotti<sup>3</sup>, C. Gorio<sup>7</sup>, A. Colombini<sup>8</sup>, S. Cesaro<sup>9</sup>, F. Verzegnassi<sup>10</sup>, M. Ficara<sup>11</sup>, G. Russo<sup>12</sup>, R. Pericoli<sup>13</sup>, R. Mura<sup>14</sup>, D. Onofrillo<sup>15</sup>, E. Tirtei<sup>16</sup>, R. De Santis<sup>17</sup>, A. Arlotta<sup>18</sup>, C. Messina<sup>19</sup>, E. Coassin<sup>20</sup>, C. Pizzato<sup>21</sup>, I. Capolsini<sup>22</sup>, R. Burnelli<sup>23</sup>, V. Poggi<sup>24</sup>, A. Tornesello<sup>1</sup>, M.E. Abate<sup>25</sup>, E. Prete<sup>2</sup>, A. Roncadori<sup>26</sup>, G. Stabile<sup>26</sup>, V. Conter<sup>8</sup>, A. Ravelli<sup>27</sup>, A. Pession<sup>3</sup>

Centri AIEOP

I sintomi muscoloscheletrici all'esordio dei tumori possono mimare patologie reumatiche come l'AIG con possibile ritardo diagnostico. Obiettivo primario dello studio: valutare prevalenza e caratteristiche dei sintomi muscoloscheletrici all'esordio nei tumori. Obiettivo secondario: individuare fattori predittivi di neoplasia nel confronto con l'AIG.

**METODI:** Studio osservazionale, multicentrico, trasversale condotto dal 2015 al 2018 da 25 Centri AIEOP e 22 Centri del GDS di reumatologia pediatrica (SIP).

Eleggibilità: nuovi casi di tumore o di AIG, età < 16aa. Raccolta dati "web-based" nella piattaforma AIEOP gestita dal CINECA. Analisi statistica dei dati clinici e di laboratorio all'esordio:  $\chi^2$  (variabili categoriche), t-test, Welch's test, Mann-Whitney U-test (variabili continue).

**RISULTATI:** Eleggibili 1928 pz: 655 AIG e 1273 tumori. Sintomi muscoloscheletrici sono stati osservati nel 25% dei tumori: leucemia 32%, linfoma 11%, neuroblastoma 24%, sarcomi ossei 86%, tumori tessuti molli 24%, istiocitosi Langerhans 45%. Il 9% dei tumori con sintomi muscoloscheletrici ha avuto un'iniziale diagnosi reumatologica. Confrontando i tumori con artrite all'esordio (102/1273) con i 655 casi di AIG abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa nella frequenza delle articolazioni coinvolte: nei tumori è più frequente l'interessamento di anca (36vs6%) e spalla (12vs3%), nell'AIG ginocchio (77vs30%), caviglia (36vs20%), polso (19vs3%), piccole articolazioni delle mani (28vs1%).

**CONCLUSIONI:** Sintomi muscoloscheletrici sono presenti nel 25% dei tumori all'esordio (artrite nell'8%). Elementi clinici quali coinvolgimento di specifiche sedi (anca, spalla), interessamento monoarticolare, caratteristiche del dolore (osseo, severo, notturno, al rachide), sesso (M) e presenza di sintomi sistemici si associano significativamente alla diagnosi oncologica.

Tabella 1. Confronto tra tumori con artrite e AIG.

	Tumori con artrite (102 pz)	AIG (655 pz)	p
Sesso M	54 %	25 %	<0.0001
Età (media)	6 aa	6 aa	0.629
Durata sintomi (mediana)	31,5 gg	71 gg	<0.0001
Numero articolazioni (media)	1,7 (1-9)	3,3 (1-20)	<0.0001
<b>Monoartrite</b>	65%	37%	<0.0001
- anca	21%	1%	<0.0001
- ginocchio	16%	29%	0.005
- caviglia	8%	4%	0.064
- Rachide cervicale	7%	1%	<0.0001
- gomito	7%	1%	<0.0001
- spalla	6%	0	<0.0001
- polso	1%	1%	0.668
2-4 articolazioni	29 %	39 %	0.057
> 4 articolazioni	6 %	24 %	<0.0001
<b>Tumefazione</b>	28 %	95 %	<0.0001
<b>Dolore articolare</b>	98 %	83 %	<0.0001
<b>Limitazione funzionale</b>	94 %	86 %	0.077
<b>Dolore osseo</b>	33 %	1 %	<0.0001
<b>Dolore al rachide</b>	14 %	7 %	0.011
<b>Dolore severo, sproporzionato</b>	19 %	1 %	<0.0001
<b>Dolore notturno</b>	9 %	3 %	0.003
<b>Zoppia</b>	52 %	51 %	0.878
<b>Rifuto della deambulazione</b>	31 %	12 %	<0.0001
<b>Rigidità mattutina</b>	5 %	42 %	<0.0001
<b>Sintomi sistemici</b>	65 %	14 %	<0.0001

■ Associato a tumore  
■ Associato a AIG

## P021

### MUTAZIONI IN SMARCA4, CARCINOMA A PICCOLE CELLULE DI TIPO IPERCALCEMICO (SCCOHT) E SINDROME DI COFFIN SIRIS (CSS): EVOLUZIONE FAVOREVOLE E RUOLO DELLA GENETICA

M. Cortesi, C. D'Ippolito, A. Pilotta, E. Soncini, C. Gorio, E. Bertoni, V. Dal Volgo, R.F. Schumacher, L.D. Notarangelo, F. Porta

Università degli Studi di Brescia, Spedali Civili di Brescia, Italia

SCCOHT è un tumore a prognosi severa, associato a

mutazioni germinali “loss of function” (LOF) nel gene SMARCA4, mentre mutazioni missenso con effetto dominante negativo o di acquisizione di funzione si associano a Sindrome di Coffin-Siris (CSS). Un caso di mutazione LOF in SMARCA4, CSS e SCCOHT è stato però riportato (Errichiello *et al.*). Non è nota pertanto la reale frequenza di SCCOHT associato a CSS. Presentiamo due casi di SCCOHT, esorditi a 13 e 12 anni con massa addominale e ipercalcemia (pt1 stadio IIC; p2 IIIB), entrambe con mutazione costituzionale in singola dose in SMARCA4 (pt1: c.2935C>T con effetto p.Arg979\* e pt2 c.3512\_3513delTG con effetto p.Val1171Aspfs\*4). La pt1 era anche affetta da CSS (Errichiello *et al.*). Il trattamento è consistito in asportazione chirurgica della massa, 4 cicli di Vinblastina, Cisplatino, Bleomicina, Etoposide, Adriamicina, Ciclofosfamide+2 cicli analoghi senza Vinblastina e Ciclofosfamide, seguiti da condizionamento con Busulfano e Melphalan e infusione di cellule staminali autologhe. Pt1 è stata anche sottoposta a ooforectomia controlaterale preventiva. Pt1 e Pt2 sono in stop terapia, rispettivamente, da 5 anni e da 4 mesi, in remissione completa.

**CONCLUSIONI:** SCCOHT è una rara neoplasia (<50 casi descritti). Non esiste consenso circa il trattamento, attualmente basato su chirurgia, polichemioterapia e trapianto autologo. Ancora discusso resta il ruolo dell'ooforectomia preventiva nei soggetti mutati in SMARCA4. Sottolineiamo l'importanza dell'analisi di SMARCA4 nei pazienti affetti da SCCOHT anche per counselling familiare e la ricerca di caratteristiche suggestive di CSS nei soggetti mutati, indipendentemente dal tipo di variante.

## P022

### L'ANALISI METABOLOMICA MEDIANTE SPETTROMETRIA DI MASSA AD ALTA RISOLUZIONE PERMETTE L'IDENTIFICAZIONE DI PROFILI ASSOCIATI AL NEUROBLASTOMA PARTENDO DA SOLI CINQUANTA MICROLITRI DI URINA

S. Barco, C. Lavarello, M. Bruschi, M. Bartolucci, A. Garaventa, M. Conte, S. Sorrentino, A. Maffia, L. Barbagallo, G. Tripodi, A. Petretto, G. Cangemi  
*IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia*

La metabolomica è una scienza “omica” relativamente nuova che ha il grosso potenziale di fornire una “fotografia” del fenotipo di una patologia basandosi sull'identificazione di un grande numero di metaboliti appartenenti a diverse classi chimiche. La metabolomica è stata applicata al neuroblastoma solo in un paio di casi e solo in un caso utilizzando la spettrometria di massa ad altissima risoluzione (HRMS) in un numero molto limitato di campioni di siero. In questo lavoro abbiamo studiato l'utilità della HRMS per lo studio del metaboloma urinario del NB e la sua capacità di distinguere tra diversi gradi di severità e la sua utilità nella classificazione del rischio. L'analisi del rischio alla diagnosi nel NB è cruciale per indirizzare i pazienti verso diversi protocolli di trattamento. Novantanove urine di soggetti

pediatrici (59 con NB all'esordio con diversi gradi di severità della malattia e 31 controlli) sono state analizzate mediante UHPLC con due cromatografie differenti: HILIC e reversed phase e i metaboliti eluiti sono stati analizzati con polarità positiva e negativa utilizzando un sistema UHPLC Vanquish Horizon accoppiato ad uno spettrometro di massa Orbitrap Fusion Tribrid (ThermoFisher Scientific, Milano, Italia). Allo scopo di identificare alcune caratteristiche rilevanti per il NB e per i diversi protocolli di trattamento, sono stati impiegati differenti tools per il processamento dei dati e per l'identificazione dei composti. Una combinazione di differenti approcci statistici e un'analisi di network di co-espressione sono stati applicati al profilo di espressione di composti significativi. Questo lavoro dimostra che la HRMS ha la potenzialità di distinguere tra NB e soggetti sani e di descrivere pattern metabolici indipendenti per ciascun gruppo di protocollo di trattamento partendo da un volume molto piccolo di urina.

## P023

### BIOBANCA BIT-GASLINI: L'IMPORTANZA DEL BIOBANCAGGIO CON INTEGRAZIONE DEI RISULTATI BIOLOGICI E CLINICI NEL NEUROBLASTOMA

M. Morini<sup>1\*</sup>, N. Zanardi<sup>1\*</sup>, M. Ognibene<sup>2</sup>, K. Mazzocco<sup>3</sup>, L. Longo<sup>4</sup>, D. Cangelosi<sup>1</sup>, D. Segalerba<sup>1</sup>, F. Raggi<sup>1</sup>, A.R. Gigliotti<sup>5</sup>, G. Erminio<sup>5</sup>, R. Haupt<sup>5</sup>, M. Conte<sup>6</sup>, A. Garaventa<sup>6</sup>, M.C. Bosco<sup>1</sup>, A. Pezzolo<sup>2</sup>, A.R. Sementa<sup>3</sup>, A. Eva<sup>1</sup>  
per il Gruppo Cooperativo Italiano Neuroblastoma

\*Gli autori hanno contribuito equamente allo studio.

<sup>1</sup>Laboratorio di Biologia Molecolare, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova; <sup>2</sup>Laboratorio Cellule Staminali Post Natali e Terapie Cellulari, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova; <sup>3</sup>Anatomia Patologica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova; <sup>4</sup>Tumori Polmonari, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; <sup>5</sup>Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova; <sup>6</sup>Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, Italia

**INTRODUZIONE:** La Biobanca Integrata Tessuto-Genomica (BIT) Gaslini, istituita nel 2008, presta attività di raccolta, conservazione, processazione e distribuzione di materiale pediatrico (tessuto, biopsie liquide, derivati genomici) e dei dati clinici e biologici ad esso collegati per fini diagnostici e di ricerca. La BIT-Gaslini raccoglie anche campioni di pazienti con neuroblastoma, centralizzati grazie alla collaborazione dei centri AIEOP.

**METODI:** XTENS 2.0 è una piattaforma web json compliant creata e strutturata per organizzare e integrare tutti i dati relativi al neuroblastoma. Le informazioni cliniche, derivate dal Registro Italiano Neuroblastoma, sono state raccolte in XTENS 2.0 e integrate con i risultati biomolecolari dei pazienti. Le funzionalità della dashboard di XTENS 2.0. sono state utilizzate per comporre il resoconto statistico dei dati immagazzinati.

**RISULTATI:** La Biobanca BIT-Gaslini ha raccolto, relativamente al neuroblastoma, 1800 tessuti e 4000 biopsie

liquide di 1294 pazienti e si è occupata dell'estrazione di 750 derivati genomici, accompagnati dai relativi esami di controllo di qualità. La piattaforma contiene circa 1300 risultati di amplificazione dell'oncogene MYCN eseguiti con FISH e i profili genomici di 620 pazienti, valutati mediante array-CGH. Sono inoltre registrati i profili di espressione genica mediante microarray di 171 pazienti, e i risultati mutazionali dell'oncogene ALK di 47 pazienti. Inoltre, la BIT-Gaslini ha distribuito 1135 aliquote di derivati genomici per analisi diagnostiche/prognostiche e per progetti di ricerca.

**CONCLUSIONI:** La Biobanca BIT-Gaslini risponde all'esigenza di organizzare ed integrare dati eterogenei in maniera strutturata, per archiviare, recuperare, condividere e proteggere gli stessi in modo efficiente.

#### P024

##### MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI DELL'INTERAZIONE INTER-CLONALE IN pGBM E DIPG

G. Pericoli<sup>1,2</sup>, A. Galardi<sup>1</sup>, S. Petrini<sup>3</sup>, M. Colletti<sup>1</sup>, L.L. Petrilli<sup>1</sup>, A. Paolini<sup>4</sup>, S. Levi Mortera<sup>5</sup>, E. de Billy<sup>1</sup>, W. Court<sup>6</sup>, L. Pascucci<sup>7</sup>, A. Carai<sup>8</sup>, A. Mastronuzzi<sup>9</sup>, L. Putignani<sup>5</sup>, A. Masotti<sup>4</sup>, F. Locatelli<sup>1</sup>, A. Di Giannatale<sup>1</sup>, M. Vinci<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Onco-ematologia, Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma, Italia; <sup>2</sup>Università degli Studi di Roma "Roma Tre", Roma, Italia; <sup>3</sup>Servizio di Microscopia Confocale, Laboratori di Ricerca, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma, Italia; <sup>4</sup>Laboratori di Ricerca, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma, Italia; <sup>5</sup>Unità di Microbioma umano, Area of Genetica e Malattie Rare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma, Italia; <sup>6</sup>Department of Cancer Therapeutics, The Institute of Cancer Research, Sutton, UK; <sup>7</sup>Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia; <sup>8</sup>Unità di Neurochirurgia Oncologica, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma, Italia; <sup>9</sup>Unità di Neurooncologia, Dipartimento di Onco-ematologia, Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma, Italia

Il Glioblastoma Pediatrico (pGBM) e il Glioma Diffuso Intrinseco del Ponte (DIPG) sono i tumori più aggressivi del sistema nervoso centrale dell'età pediatrica per i quali non esistono trattamenti efficaci. Questi tumori sono caratterizzati da sottogruppi ben definiti dal punto di vista clinico, molecolare e della sede di insorgenza. Recentemente, è stato dimostrato che essi sono altamente eterogenei e costituiti da sottopopolazioni clonali distinte che cooperano tra loro, favorendone la progressione tumorale. Lo scopo di questo studio è quello di studiare la comunicazione inter-clonale presente nei pGBM e DIPG con particolare attenzione al ruolo potenziale svolto dagli esosomi (microvescicole secrete dalle cellule) per identificare eventuali meccanismi molecolari di regolazione di tali interazioni. Utilizzando la tecnica dell'optical barcoding, che con-

sente di effettuare single cell tracking, sono stati derivati singoli cloni da quattro linee cellulari primarie stem-cell like di pGBM e DIPG, rappresentanti i diversi sottogruppi molecolari e di sede anatomica (emisferici e pontini). Tali cloni individualmente e in co-cultura, hanno mostrato diversità fenotipica in termini di morfologia, crescita, adesione a diverse matrici, e modalità d'invasione e migrazione. Mediante la raccolta di terreno condizionato per esosomi (ExCM), e dopo caratterizzazione degli stessi, è stato dimostrato un up-take attivo di esosomi da parte dei singoli cloni e un profilo proteomico e miRomico distinto. Un'analisi dettagliata è in corso per determinare le vie di segnale e i miRNA specifici che regolano i meccanismi diretti di comunicazione inter-clonale. L'individuazione di tali meccanismi potrebbe fornirci nuove strategie terapeutiche per i pGBM e DIPG.

#### P025

##### RUOLO PROGNOSTICO DEI VALORI DI UPTAKE DELLA 18-FDG PET NEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA OSTEOSARCOMA E SARCOMA DI EWING

L. Coccoli<sup>1</sup>, T. Lupi<sup>2</sup>, G. Aghakhanyan<sup>3</sup>, A. Di Gangi<sup>2</sup>, C. Pini<sup>2</sup>, E. Ferretti<sup>2</sup>, I. Paglianiti<sup>3</sup>, D. Volterrani<sup>3</sup>, E. De Marco<sup>1</sup>, G. Casazza<sup>1</sup>, A. Franchi<sup>4</sup>, R. Capanna<sup>5</sup>

<sup>1</sup>U.O. Oncoematologia Pediatrica AOUP; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Università di Pisa; <sup>3</sup>Centro Regionale di Medicina Nucleare, AOUP; <sup>4</sup>Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, University of Pisa; <sup>5</sup>U.O. Ortopedia Oncologica Traumatologia II, AUOP, Italia

La 18-FDG PET riveste un ruolo fondamentale nello studio dei pazienti affetti da osteosarcoma (OST) o sarcoma di Ewing (EWS), la sua relazione con la risposta alla terapia e il suo valore prognostico rimangono incerti. Abbiamo studiato la correlazione del Maximal Standardized Uptake value (SUVmax) e delle sue variazioni ( $\Delta$ SUV) con la risposta istologica e gli indicatori di esito in pazienti affetti da OST o EWS. Abbiamo analizzato retrospettivamente pazienti affetti da OST o EWS afferenti al nostro centro dal 2013 al 2018 trattati con chemioterapia e radioterapia +/- chirurgia. I pazienti sono stati classificati in base alla risposta istologica: buona risposta (GR) se necrosi (NT) all'istologia >90% o risposta parziale (PR). La PET è stata ottenuta alla diagnosi (t0), dopo chemioterapia neoadiuvante (t1) e chirurgia (t2) valutando SUVmax e  $\Delta$ SUV. ANOVA, regressione lineare, curve di Kaplan-Meier e curve ROC sono stati utilizzati dove appropriato. Nel campione (N=33, non chirurgici=3, GR=18, PR=12) è stata osservata una significativa riduzione del SUVmax(t1) e SUVmax(t2) (p<.05). SUVmax(t1) e (t2) correlano con NT nel gruppo OST (p<.05, r=0.5). Nel gruppo OST, il cut-off SUV(t1)=3.5 ha sensibilità=100% e specificità=87% mentre il valore di  $\Delta$ SUV(t0-t1)=62% ha sensibilità=100% specificità=100% nel predire la NT.

Inoltre,  $SUV(t1) < 3.5$  unitamente a  $\Delta SUV(t0-t1) = 62\%$  correlano con la risposta istologica.  $SUV(t0)$  e  $\Delta SUV(t0-t1)$  sono associati alla sopravvivenza sia nel gruppo EWS che OST. La PET rappresenta quindi uno strumento prognostico cruciale nei pazienti affetti da OST o EWS, ma ulteriori e più ampi studi sono necessari per la sua validazione.

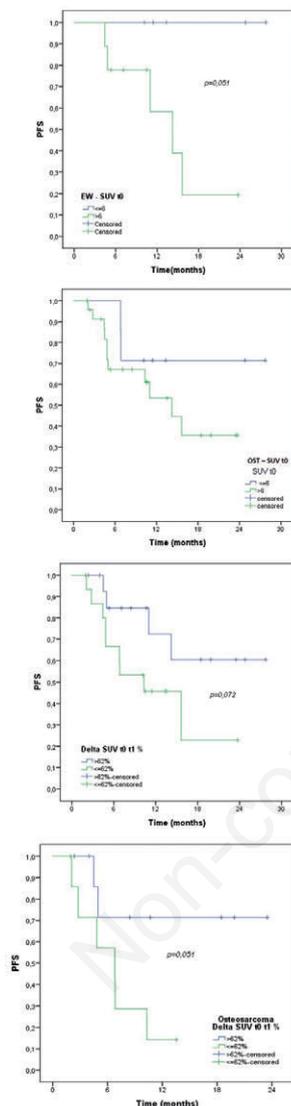


Figura 1.

#### P026

### RABDOMIOSARCOMA IN RICIDIVA: QUALI FATTORI SONO SIGNIFICATIVI PER LA PROGNOSI?

M.C. Affinita, L. Di Pasquale, I. Zanetti, B. Coppadoro, P. Bertolini, C. Manzitti, G. Milano, K. Perruccio, S. Chiaravalli, A. Ferrari, G. Bisogno

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italia

Con le terapie attualmente a disposizione più del 90% dei bambini con RMS localizzato raggiunge la remissione completa. Tuttavia, circa il 30% di questi pazienti presenta recidiva di malattia con esito spesso infausto. Questo studio valuta l'impatto sulla sopravvivenza dei fattori prognostici alla diagnosi e alla recidiva dei pazienti con recidiva loco-regionale.

**MATERIALI E METODI:** L'analisi è stata condotta su 92 bambini, arruolati dal 1996 al 2016 nei protocolli RMS 96 e EpSSG 2005, con recidiva di loco-regionale di RMS. I fattori prognostici alla diagnosi e alla recidiva sono stati studiati in analisi univariata e multivariata.

**RISULTATI:** Il tempo mediano dalla diagnosi alla recidiva è stato di 17,0 mesi (range 7,4-58,4 mesi). La sopravvivenza totale a 5 anni è risultata del 33,9%. In analisi univariata, i fattori prognostici correlati a miglior sopravvivenza sono: alla diagnosi, la sede (OS delle sedi favorevole: 61,9%), l'invasività (OS dei T1: 45,9%) e il gruppo IRS (OS del gruppo 1: 100%); alla recidiva le dimensioni (OS <5 cm: 46,9%) e radicalità chirurgica (OS in caso di R0: 58%). In analisi multivariata i fattori prognostici significativi sono: sede del primitivo e dimensioni del tumore al momento della recidiva.

**CONCLUSIONI:** La prognosi dopo recidiva di RMS resta insoddisfacente ma risulta diversa a seconda delle variabili presenti alla diagnosi e alla recidiva. Esse possono essere utilizzate per capire chi dopo la prima recidiva può essere avviato ad un trattamento standard e chi invece andrebbe inserito in studi di tipo sperimentale.

#### P027

### BIOPSIA STEREOTASSICA ROBOT-ASSISTITA NEI DIPG

A. Carai<sup>1</sup>, A. De Benedictis<sup>1</sup>, G. Esposito<sup>1</sup>, C. Brunetti<sup>1</sup>, A. Cacchione<sup>2</sup>, M. Vinci<sup>2</sup>, S. Rossi<sup>3</sup>, G.S. Colafati<sup>4</sup>, A. Mastronuzzi<sup>2</sup>, F. Locatelli<sup>2</sup>, C.E. Marras<sup>4</sup>

<sup>1</sup>UOC Neurochirurgia, Roma; <sup>2</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Roma; <sup>3</sup>UO Anatomia Patologica, Roma; <sup>4</sup>Dipartimento Immagini, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

Le recenti acquisizioni nella caratterizzazione molecolare del glioma diffuso intrinseco del ponte (DIPG) hanno favorito la ripresa di procedure biotipiche in Centri selezionati, dimostrando una morbilità accettabile. Da Gennaio 2015 a Giugno 2019 sono state effettuate presso il nostro Centro 16 biopsie stereotassiche con l'ausilio del sistema robotico Rosa ed un approccio transfrontale precoronarico. La sede del prelievo è stata scelta, quando possibile, in base ai dati delle sequenze RM tradizionali ed avanzate. Ogni procedura ha consentito di ottenere mediamente 8 campioni tissutali consentendo la caratterizzazione istologica e molecolare del tessuto. I campioni a fresco sono inoltre stati utilizzati per l'allestimento di colture cellulari. Dopo la procedura è stato osservato un transitorio peggioramento neurologico in 3 casi (peggioramento di strabismo, peggioramento di emiparesi). Non è mai stato osservato un

sanguinamento nella sede di prelievo al controllo TC cranio post-operatorio. La nostra serie conferma un profilo di rischio accettabile della procedura biopistica steotattica nei DIPG. L'approccio trans-frontale consente l'esecuzione di prelievi tissutali a diversa profondità con un decorso parallelo ai sistemi di fibre del tronco encefalico, offrendo un vantaggio teorico rispetto all'approccio trans-cerebellare. L'utilizzo dell'assistente robotico consente una precisione millimetrica ed una notevole stabilità dell'ago durante la procedura. Le procedure biopistiche dei DIPG dovrebbero essere effettuate solo in Centri selezionati nell'ambito di un'attività di ricerca specifica.

#### P028

##### **RM DI KURTOSI IN DIFFUSIONE (DKI): UN METODO DI ANALISI LOCALIZZAZIONE-SPECIFICO PER IL GRADING DEI GLIOMI PEDIATRICI**

G.S. Colafati<sup>1</sup>, I.P. Voicu<sup>2</sup>, M. Caulo<sup>3</sup>, A. Carai<sup>4</sup>, M. Vinci<sup>2</sup>, L. Lattavo<sup>1</sup>, C. Carducci<sup>5</sup>, F. Diomed Camassei<sup>6</sup>, E. Miele<sup>2</sup>, A. Cacchione<sup>2</sup>, A. Mastronuzzi<sup>7</sup>, P. Tomà<sup>5</sup>, F. Locatelli<sup>2</sup>, A. Napolitano<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Diagnostica per Immagini, SS Neuroradiologia Oncologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>2</sup>Dipartimento di Oncoematologia, Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>3</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Istituto di Tecnologie Avanzate Biomediche - ITAB, Università "G. D'Annunzio", Chieti; <sup>4</sup>Dipartimento di Neuroscienze e Neurorabilitazione, SS Neurochirurgia Oncologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>5</sup>Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>6</sup>Dipartimento dei Laboratori, Unità di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>7</sup>Dipartimento di Oncoematologia, Terapia Cellulare e Genica, SS Neuro-Oncologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

**SCOPO DEL LAVORO:** Investigare DKI per il grading dei gliomi pediatrici.

**MATERIALI E METODI:** Analisi retrospettiva di RM preoperatorie in 69 bambini (8.3±4.3 anni) con glioma, divisi in coorti di test (58 pazienti) e validazione (11 pazienti). Le metriche kurtosi media, assiale, radiale, anisotropia frazionaria di kurtosi (rispettivamente MK, AK, RK e kFA) sono state estratte dai volumi tumorali. Abbiamo analizzato: 1) accuratezza del modello di analisi convenzionale 2) accuratezza di un modello di analisi localizzazione-specifico, che assume un diverso pattern di discriminazione tra HGG ed LGG nei gliomi con localizzazione mediana sottotentoriale rispetto ad altre sedi 3) accuratezza complessiva del modello localizzazione-specifico e confronto con il modello convenzionale, 4) validazione sulla coorte indipendente. Le analisi statistiche hanno incluso t tests, ROC e Matthews Correlation Coefficient (MCC).

**RISULTATI:** 1) Modello convenzionale: valori di p significativi per MK (p=0.01). 2) T tests sui sottogruppi

di 15 gliomi infatentoriali della linea mediana (9 HGG) e su 43 gliomi con altre localizzazioni (10 HGG) hanno confermato le nostre ipotesi, con p <0.05 per tutte le metriche eccetto kFA. 3) I confronti tra i due modelli hanno ottenuto superiorità per i valori di AUC del modello localizzazione-specifico (p=.01, p=.01 e p=.06 rispettivamente per MK, AK e RK). 4) Validazione sulla coorte indipendente: valori di MCC più alti per le metriche localizzazione-specifiche (0.82, 0.69 e 1 versus 0.31, 0.44 e 0.62 rispettivamente per MK, AK e RK).

**CONCLUSIONI:** DKI è accurata nel grading dei gliomi pediatrici con un modello localizzazione-specifico.

#### P029

##### **COINVOLGIMENTO DIRETTO DEL V NERVO CRANICO NEI GLIOMI DIFFUSI INTRINSECI DEL PONTE ALL'ESORDIO: UN POTENZIALE PREDITTORE DI RISONANZA MAGNETICA DI BREVE SOPRAVVIVENZA**

G.S. Colafati<sup>1</sup>, I.P. Voicu<sup>2</sup>, C. Carducci<sup>3</sup>, M. Caulo<sup>4</sup>, M. Vinci<sup>2</sup>, F. Diomed Camassei<sup>5</sup>, P. Merli<sup>2</sup>, A. Carai<sup>6</sup>, E. Miele<sup>2</sup>, A. Cacchione<sup>2</sup>, P. Tomà<sup>3</sup>, F. Locatelli<sup>2</sup>, A. Mastronuzzi<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Diagnostica per Immagini, SS Neuroradiologia Oncologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>2</sup>Dipartimento di Oncoematologia, Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>3</sup>Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>4</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Istituto di Tecnologie Avanzate Biomediche, ITAB, Università "G. D'Annunzio", Chieti; <sup>5</sup>Dipartimento dei Laboratori, Unità di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>6</sup>Dipartimento di Neuroscienze e Neurorabilitazione, SS Neurochirurgia Oncologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>7</sup>Dipartimento di Oncoematologia, Terapia Cellulare e Genica, SS Neuro-Oncologi, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

**BACKGROUND:** Alcune caratteristiche di imaging del glioma diffuso intrinseco del ponte (DIPG) sono state testate come biomarker surrogati di sopravvivenza. Abbiamo investigato il coinvolgimento diretto del V nervo cranico (CN V) nei pazienti con DIPG e la sua potenzialità come predittore di una ridotta sopravvivenza. **MATERIALI E METODI:** Abbiamo esaminato retrospettivamente le RM di 35 pazienti con diagnosi radiologica di DIPG. Il coinvolgimento diretto del V nervo cranico è stato valutato sulle sequenze convenzionali. Differenze nella sopravvivenza (OS) e nel tempo di progressione di malattia (TTP) sono state analizzate per il coinvolgimento di CN V, età, sesso, dimensioni tumorali, enhancement post-contrastografico a "cercine" e regime di trattamento. Sono state analizzate correlazioni tra coinvolgimento di CN V con disseminazione. Analisi: curve di Kaplan Meier, log-rank tests e correlazioni di Spearman.

**RISULTATI:** Dopo aver escluso 6 lungo-sopravvissuti abbiamo esaminato 29 pazienti (15 M, 14 F). Quattro pazienti hanno mostrato coinvolgimento di CN V.

Abbiamo trovato differenze significative tra OS dei pazienti con e senza coinvolgimento di CN V (mediana OS: 7 mesi, 95% CI 1.1-12.9 mesi *versus* 13 mesi, 95% CI 10.2-15.7 mesi,  $p<0.049$ ) e in TTP tra i due regimi di trattamento (mediana TTP: 4 mesi, 95% CI 2.6-5.3 mesi *versus* 7 mesi, 95% CI 5.9-8.1 rispettivamente,  $p<0.027$ ). Non ci sono state correlazioni significative tra coinvolgimento di CN V e lo spessore di strato o intensità di campo magnetico ( $r=-0.201$ ;  $p=NS$ ). Un trend di correlazione è stato trovato tra coinvolgimento di CN V e disseminazione di malattia al follow-up ( $r=0.347$ ;  $p<0.065$ ).

**CONCLUSIONI:** Il coinvolgimento diretto di CN V alla diagnosi è correlato con una prognosi peggiore. I nostri dati suggeriscono che il coinvolgimento diretto di CN V dovrebbe essere escluso routinariamente nei pazienti con DIPG.

### P030

#### CHEMIOTERAPIA ENDOVENOSA A DOMICILIO: ESPERIENZA MONOCENTRICA

L. De Zen<sup>1</sup>, M. Robazza<sup>2</sup>, A. Bagolin<sup>1</sup>, A. Luchini<sup>1</sup>, M. Minetto<sup>1</sup>, G. Scippa<sup>3</sup>, R. Dall'Amico<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SSD Assistenza Domiciliare, Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche, AAS5 Friuli Occidentale, Pordenone; <sup>2</sup>SOC Pediatria-Neonatalogia, Pordenone; <sup>3</sup>Direzione Sanitaria, AAS5 Friuli Occidentale, Pordenone, Italia

**INTRODUZIONE:** Un aspetto centrale dell'approccio terapeutico ai bambini affetti da tumore, riguarda l'esigenza di garantire, quando possibile, la permanenza a domicilio, con l'obiettivo di migliorare la qualità dell'assistenza e il risparmio di accessi ospedalieri. Dal 2011 è attivo nel nostro Centro un servizio di Assistenza Domiciliare Pediatrica specialistica, in grado di offrire prestazioni, procedure e terapie ad alta intensità (antibiotici e analgesici ev, nutrizione parenterale totale, trasfusioni, chemioterapia endovena). Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare in particolare le chemioterapie eseguite a domicilio.

**METODI:** In accordo con la Direzione Sanitaria, è stato istituito un apposito percorso per la preparazione, la gestione, la somministrazione e lo smaltimento in sicurezza della chemioterapia. È stata quindi fatta un'analisi retrospettiva delle chemioterapie somministrate a domicilio da giugno 2011 a giugno 2019, valutando anche la qualità del servizio percepita di genitori.

**RISULTATI:** Sono stati inclusi nello studio 42 pazienti (età media 6 anni, range 1-17) affetti da leucemia linfoblastica acuta (n° 37), mieloide (n° 1), tumore solido (n° 4). Sono state somministrate a domicilio 419 dosi di chemioterapia (citarabina, vincristina, vinorelbina). Non sono stati segnalati eventi avversi né errori di somministrazione. Tutti i genitori hanno riportato un'alta soddisfazione del servizio, segnalando la sicurezza della procedura, il risparmio di giornate in ospedale per il bambino e la miglior organizzazione familiare (gestione dei fratelli minori, proseguo dell'attività lavorativa).

**CONCLUSIONI:** L'organizzazione di un'equipe medi-

ca e infermieristica in grado di erogare a domicilio prestazioni specialistiche come la chemioterapia endovenosa garantisce sicurezza della procedura ed alta qualità di assistenza.

### P031

#### IDENTIFICAZIONE DI UNA NUOVA ANOMALIA CROMOSOMICA RICORRENTE NEL NEUROBLASTOMA: LA DELEZIONE DEL CROMOSOMA 19p

M. Conte, M. Ognibene, K. Mazzocco, M. Morini, M. Podestà, A. Gigliotti, M. Nantron, A. Pezzolo

Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

**INTRODUZIONE:** Il neuroblastoma (NB) è un tumore geneticamente eterogeneo; è nota da tempo la presenza nel tumore primitivo o nelle metastasi di alterazioni cromosomiche ricorrenti. Le anomalie numeriche configurano il profilo NCA mentre le alterazioni strutturali (delezione 1p, 3p, 4p, 6q, 11q e duplicazione di 1q, 2p e 17q) definiscono quello SCA associato a prognosi peggiore. L'identificazione di alterazioni cromosomiche "non usuali" (non informative, NI) il loro impatto sulla clinica e prognosi è attualmente argomento di dibattito e studio.

**MATERIALI E METODI:** Abbiamo preso in esame il profilo NI di 24 casi centralizzati all'esordio all'IRCCS Gaslini nel periodo 2013-2018. I dati clinici e di outcome sono stati estrapolati dal RINB. Il profilo genomico è stato valutato con metodica array-CGH.

**RISULTATI:** 8 casi avevano un NB di stadio L1, 9 L2, 4 M e 3 Ms. L'età mediana è risultata 22 mesi. 10/24 (42%) presentavano la delezione del cromosoma 19p mentre altre anomalie: delezione 9p, 17p, 19q, 22q 5p, 6p, 7p, e le duplicazioni 7q, 9q, 11q 2q, 6p, 6q, 8q, 13q mostravano incidenza complessiva del 10%. Tutti i 10 casi con delezione 19p avevano un NB a rischio basso o intermedio e sono vivi con follow up mediano di 23 mesi.

**CONCLUSIONI:** La presenza di anomalie genetiche "non usuali" nel NB non è evento raro. La delezione 19p è la più frequente ed associata a un NB di grado basso/intermedio a buona prognosi. La conferma su di una casistica più robusta potrebbe contribuire ad ottimizzare il trattamento in questi pazienti.

### P032

#### IDENTIFICAZIONE DI MARCATORI ESOSOMIALI DI SENSIBILITÀ/RESISTENZA ALLA CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE IN PAZIENTI CON NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO

M. Morini<sup>1\*</sup>, F. Raggi<sup>1\*</sup>, D. Cangelosi<sup>1</sup>, A. Petretto<sup>2</sup>, M. Bartolucci<sup>2</sup>, D. Segalbera<sup>1</sup>, K. Mazzocco<sup>3</sup>, A.R. Sementa<sup>3</sup>, R. Luksch<sup>4</sup>, A. Garaventa<sup>5</sup>, M. Conte<sup>5</sup>, L. Varesio<sup>1</sup>, M.C. Bosco<sup>1\*\*</sup>, A. Eva<sup>1\*\*</sup>

\*Gli autori hanno contribuito equamente allo studio;

\*\*Gli autori condividono la senior authorship.

<sup>1</sup>Laboratorio di Biologia Molecolare, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova; <sup>2</sup>Core Facilities-Proteomica e

*Metabolomica Clinica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova;* <sup>3</sup>*Anatomia Patologica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova;* <sup>4</sup>*Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano;* <sup>5</sup>*Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, Italia*

**INTRODUZIONE:** La predizione della risposta alla terapia è cruciale per definire un approccio terapeutico personalizzato al fine di migliorare la prognosi dei pazienti affetti da neuroblastoma ad alto rischio (AR-NB). I nostri studi sono mirati all'analisi delle proteine degli esosomi (exo-prot) di pazienti AR-NB per caratterizzare il fenotipo tumorale e individuare marcatori della risposta alla chemioterapia e dell'eleggibilità all'immunoterapia.

**METODI:** Abbiamo isolato gli esosomi dal plasma di 24 pazienti AR-NB prima e dopo la chemioterapia d'induzione e di 24 controlli non oncologici. L'espressione delle exo-prot è stata valutata mediante spettrometria di massa/cromatografia liquida.

**RISULTATI:** Abbiamo osservato exo-prot differenzialmente espresse in risposta alla chemioterapia ed exo-prot associate alla tumorigenesi e abbiamo identificato pathways cellulari alterati in risposta al trattamento. I nostri studi precedenti, eseguiti sui microRNA esosomiali (exo-miR) di pazienti AR-NB, avevano permesso di identificare una signature di 3 exo-miR in grado di discriminare i pazienti resistenti da quelli sensibili alla terapia. Correlando i dati exo-miR, precedentemente ottenuti, con quelli di exo-prot abbiamo individuato uno specifico pathway associato a p53/RAS come modello predittivo per stratificare i pazienti sulla base della risposta al trattamento.

**CONCLUSIONI:** I nostri studi dimostrano che le exo-prot possono rappresentare, insieme agli exo-miR, dei biomarcatori della risposta dei pazienti AR-NB alla chemioterapia d'induzione e aprono la strada all'utilizzo di tali molecole per lo sviluppo di trattamenti mirati e personalizzati per il neuroblastoma. A questo proposito, stiamo estendendo i nostri studi alla caratterizzazione di exo-prot di superficie per identificare nuove molecole "immune-checkpoint" per l'eleggibilità dei pazienti all'immunoterapia.

### P033

#### STUDIO DI FASE I DI LOXO-292, INIBITORE ALTAMENTE SELETTIVO DI RET, IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA TUMORI CON ALTERAZIONI DELLA CHINASI RET

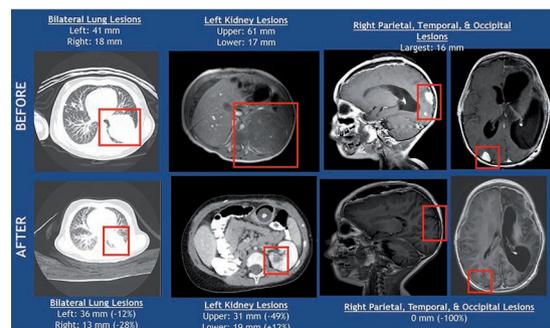
L. Bergamaschi<sup>1</sup>, N. Puma<sup>1</sup>, E. Barzanò<sup>1</sup>, S.G. DuBois<sup>2</sup>, C.M. Albert<sup>3</sup>, L. Mascarenhas<sup>4</sup>, T.W. Laetsch<sup>5</sup>, C.M. van Tilburg<sup>6</sup>, S.L. Potter<sup>7</sup>, B. Turpin<sup>8</sup>, J.L. Glade Bender<sup>9</sup>, M.V. Ortiz<sup>9</sup>, S.L. Spunt<sup>10</sup>, R. Hladun<sup>11</sup>, D.S. Ziegler<sup>12</sup>, D.A. Morgenstern<sup>13</sup>, T. Eary<sup>14</sup>, S. Ibabekci<sup>15</sup>, H. Qamoos<sup>14</sup>, S.M. Rothenberg<sup>14</sup>, M.C. Cox<sup>14</sup>, F.M. Balis<sup>16</sup>, A.S. Pappo<sup>17</sup>, M. Casanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*S.C. Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia;* <sup>2</sup>*Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders*

*Center, Boston, MA, USA;* <sup>3</sup>*Seattle Children's Hospital, University of Washington, Fred Hutchinson Cancer Research Center Seattle, Seattle, WA, USA;* <sup>4</sup>*Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, USA;* <sup>5</sup>*University of Texas, Southwestern Medical Center/Children's Health, Dallas, TX, USA;* <sup>6</sup>*Hopp Children's Cancer Center Heidelberg (KiTZ), Heidelberg University Hospital and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany;* <sup>7</sup>*Texas Children's Cancer Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA;* <sup>8</sup>*Division of Pediatric Hematology/Oncology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA;* <sup>9</sup>*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, USA;* <sup>10</sup>*Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA, USA;* <sup>11</sup>*Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain;* <sup>12</sup>*Kids Cancer Centre, Sydney Children's Hospital, Randwick, Australia;* <sup>13</sup>*Hospital for Sick Children and University of Toronto, Toronto, ON, Canada;* <sup>14</sup>*Loxo Oncology, Inc, South San Francisco, CA, USA;* <sup>15</sup>*Loxo Oncology, Inc, Stamford, CT, USA;* <sup>16</sup>*Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA;* <sup>17</sup>*St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA*

**BACKGROUND:** Le alterazioni genomiche della chinasi RET sono coinvolte nella patogenesi di neoplasie del polmone, della tiroide, sarcomi e altri tumori di bambini e adulti. LOXO-292 è un nuovo inibitore altamente selettivo che ha mostrato in studi preclinici elevato potere inibitorio contro varie alterazioni di RET ed attività antitumorale in pazienti adulti affetti da tumori solidi.

**METODI:** LIBRETTO-121 è uno studio multicentrico di fase I/2 in pazienti affetti da tumori solidi e del sistema nervoso centrale con alterazioni di RET, di età compresa tra 6 mesi e 21 anni. La fase di dose-escalation segue un disegno "rolling 6". LOXO-292 viene somministrato per via orale 2 volte al giorno continuativamente in cicli di 28 giorni. L'obiettivo primario della fase I è definire la sicurezza e le tossicità dose-limitanti del farmaco. Gli obiettivi secondari comprendono la valutazione della farmacocinetica e dell'attività anti-tumorale di LOXO-292.



**Figura 1. Response to LOXO-292 in congenital mesoblastic nephroma / infantile fibrosarcoma with RET alteration.**

**RISULTATI:** Attualmente sono noti i dati riguardanti il trattamento dei primi 4 pazienti, tutte femmine di età compresa tra 13 mesi e 8 anni, affette rispettivamente

da carcinoma papillare della tiroide, miofibroma infantile/emangiopericitoma, nefroma mesoblastico/fibrosarcoma infantile, lipofibromatosi. Tutti i tumori avevano fusioni del gene RET. La durata del trattamento è compresa tra 3 e 120 giorni senza modificazioni di dose o interruzioni dovute ad eventi avversi. Non si sono verificati eventi avversi di grado  $\geq 3$ . Le due pazienti valutabili per la risposta hanno ottenuto risposta parziale. CONCLUSIONI: Questi dati preliminari indicano efficacia e tollerabilità di LOXO-292 in pazienti pediatriche con tumori con alterazioni del gene RET.

### P034

#### NEUROBLASTOMA STADIO 4s CHE EVOLVE A STADIO 4: CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI ED OUTCOME

S. Parodi<sup>1</sup>, A.R. Gigliotti<sup>1</sup>, L. Miglionico<sup>2</sup>, M. Rabusin<sup>3</sup>, P. Pierani<sup>4</sup>, F. Bonetti<sup>5</sup>, P. Bertolini<sup>6</sup>, M. Cellini<sup>7</sup>, E. De Marco<sup>8</sup>, R. Burnelli<sup>9</sup>, S. Cesaro<sup>10</sup>, G. Erminio<sup>1</sup>, K. Mazzocco<sup>1</sup>, B. De Bernardi<sup>11</sup>, R. Haupt<sup>1</sup> Per il gruppo cooperativo italiano neuroblastoma

<sup>1</sup>U.O.S.D. Epidemiologia Biostatistica, Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>2</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica IRCCS Ospedale "Casa Sollievo Della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG); <sup>3</sup>Dipartimento Pediatrico SC Oncoematologia Pediatrica ed SS Trapianto di Midollo IRCCS Materno Infantile "Burlo Garofolo", Trieste; <sup>4</sup>SOS Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedali Riuniti Presidio "G. Salesi", Ancona; <sup>5</sup>Oncoematologia Pediatrica IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>6</sup>UOC di Pediatria ed Oncoematologia Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma; <sup>7</sup>UO Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico Azienda Policlinico di Modena; <sup>8</sup>UO Oncoematologia Pediatrica Ospedale S. Chiara, AOU Pisana, Pisa; <sup>9</sup>SSD Oncoematologia Pediatrica AOU Sant'Anna di Ferrara; <sup>10</sup>U.O.C Oncoematologia Pediatrica Policlinico "G.B. Rossi, AOUI Verona; <sup>11</sup>UOC Oncologia IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

La sopravvivenza dei casi di neuroblastoma 4s è prossima al 90%, ma in circa la metà dei pazienti si verifica una progressione (raramente una recidiva), che può evolvere a stadio 4, per il coinvolgimento scheletrico. Per chiarire le caratteristiche clinico-biologiche e l'outcome di questa coorte, abbiamo analizzato i casi 4s del Registro Italiano Neuroblastoma evoluti a stadio 4. Nel periodo 1979-2013 sono stati registrati 3365 casi di neuroblastoma di cui 268 (8%) in stadio 4s. 83 (31%) sono andati incontro a progressione: locale in 12, metastatica a stadio 4S ("4s/4s") in 42 e metastatica a stadio 4 ("4s/4") in 29. Le caratteristiche alla diagnosi del gruppo 4s/4 sono risultate simili a quelle del gruppo 4s/4s (Tabella 1), eccetto che per la maggiore età dei pazienti 4s/4 (mediana: 100 giorni vs 59,  $p < 0.05$ ) e una maggiore incidenza, non significativa, di delezione 1p (50% vs 26%) e DNA index diploide (67% vs 35%). L'intervallo tra la diagnosi e la progressione è risultato significativamente più elevato nel gruppo 4s/4 (media-

na: 10 mesi vs 2 mesi,  $p < 0.001$ ), mentre la sopravvivenza a cinque anni dopo la progressione è risultata simile (45% vs 51%,  $p = 0.938$ ). Escludendo i pazienti con evoluzione infausta entro i 30 giorni dalla progressione (casi non responsivi, 15 casi 4s/4s ed un caso 4s/4) la sopravvivenza si modifica a favore del gruppo 4s/4s (46% vs 74%,  $p = 0.027$ ). Sono necessari studi per identificare il pattern di mutazioni responsabili dello shift a stadio 4 e i potenziali target per nuove terapie indirizzate a questa tipologia di pazienti.

Tabella 1. Caratteristiche di 71 pazienti con NB in stadio 4S alla diagnosi, progressione a sedi tipiche dello stadio 4S o con evoluzione a stadio 4.

Caratteristiche dei pazienti	Progressione a stadio 4s (Gruppo 4s/4s, n = 42)		Progressione a stadio 4 (Gruppo 4s/4, n = 29)		p
	N	%	N	%	
Periodo di trattamento					0.166
1979-1984	2	4.8	5	17.2	
1985-1999	21	50.0	15	51.7	
2000-2013	19	45.2	9	31.0	
Sesso					0.146
Maschi	23	54.8	21	72.4	
Femmine	19	45.2	8	27.6	
Età alla diagnosi (giorni)	59		100		0.046
Mediana (RIQ)	(16 - 109)		(36 - 158)		
Sede tumore primitivo					0.857
Surrene	33	78.6	23	79.3	
Addome	4	9.5	4	13.8	
Torace	2	4.8	0	0.0	
Collo	1	2.4	1	3.5	
Non identificata	2	4.8	1	3.5	
MYCN					0.873
Non amplificato	23	88.5	20	87.0	
Amplificato	3	11.5	3	13.0	
Delezione 1p					0.139
Assente	17	73.9	7	50.0	
Presente	6	26.1	7	50.0	
Metastasi fegato*	41	97.6	27	93.1	0.353
Metastasi cute*	9	21.4	6	20.7	0.999
Metastasi midollo osseo*	16	38.1	16	55.2	0.155
Ploidia					0.119
Aneuploide	13	65.0	3	33.3	
Diploide/tetraploide	7	35.0	6	66.7	
Istologia					0.429
Favorevole	8	80.0	5	100	
Sfavorevole	2	20.0	0	0.0	
Tempo tra la diagnosi e la recidiva o progressione (mesi) - Mediana (RIQ)	2.0 (0.33 - 4.7)		10.0 (4.4 - 23.1)		< 0.001

\*alla diagnosi; RIQ = Range Inter-Quartile.

### P035

#### CARATTERIZZAZIONE IMMUNOFENOTIPICA DELLE CELLULE NK E DELLE METASTASI MIDOLLARI VOLTA ALLA PREDIZIONE DELLA SENSIBILITÀ/RESISTENZA ALL'IMMUNOTERAPIA IN PAZIENTI CON NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO

R. Castriconi, A. Dondero, M. Morini, A. Eva, A.R. Sementa, M. Conte, A. Garaventa, C. Bottino DIMES e CEBR, Genova, Italia

I neuroblastomi (NB) ad alto rischio sono tumori infantili particolarmente aggressivi caratterizzati da disseminazione metastatica, tipicamente a carico del midollo osseo. La sopravvivenza a 5 anni rimane intorno al 40% nonostante l'aggressività della terapia che prevede trapianto di cellule staminali autologhe e immunoterapia con anticorpi specifici per l'antigene oncofetale GD2. Pazienti con parametri clinico-patologici simili e che ricevono lo stesso trattamento possono avere decorso clinico marcatamente differente. Da qui la necessità di

comprendere i fattori che riducono/aboliscono l'efficacia dei trattamenti, in particolare dell'immunoterapia. A tale fine stiamo ottimizzando e validando un pannello citofluorimetrico policromatico molto sensibile che ci consente di identificare e caratterizzare in modo accurato le cellule di neuroblastoma negli aspirati midollari dei pazienti HR-NB. In parallelo, eseguiamo una caratterizzazione citofluorimetrica e, ove possibile, funzionale delle cellule Natural Killer (NK) dei pazienti. Le analisi includono l'identificazione di i) varianti tumorali GD2 negative; ii) recettori e ligandi degli immuno checkpoints in grado di inibire la risposta immunitaria (PD-1/PD-Ls, B7-H3R/B7-H3); iii) percentuali post trapianto di cellule immunitarie, in particolare di Natural Killer (NK), potenti effettori citolitici cruciali nella risposta anti-NB; iv) percentuali di NK CD16+, in grado di essere efficacemente ingaggiate dall'anticorpo; v) allotipi di CD16 (158V o 158F) con diversa affinità di legame per la porzione Fc dell'anticorpo. CONCLUSIONI: L'analisi approfondita delle cellule tumorali e NK migliorerà la diagnosi e il follow-up dei pazienti. Inoltre, consentendo di predire l'eleggibilità e la risposta del singolo paziente a specifiche terapie, indirizzerà un approccio di medicina personalizzata.

#### P036

##### ANALISI DEI PROFILI DI METILAZIONE DEL DNA DEI MEDULLOBLASTOMI IN ETÀ PEDIATRICA

G. Petruzzellis, L. Pedace, A. Cacchione, A. Carai, G.S. Colafati, F. Diomedei Camassei, S. Rossi, F. Locatelli, A. Mastronuzzi, E. Miele

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Oncoematologia, Terapia Cellulare e Genica dei Tumori Pediatrici, Roma, Italia*

BACKGROUND: Il Medulloblastoma rappresenta il tumore del Sistema nervoso centrale maligno più frequente in età pediatrica, risultando ancora oggi fatale in circa un terzo dei pazienti affetti. Un'accurata diagnosi è fondamentale per la corretta stratificazione terapeutica. Il profilo di metilazione del DNA (PMD) è una combinazione di cambiamenti della metilazione del DNA e caratteristiche genetiche che riflettono la cellula d'origine tumorale. Grazie al PMD, è stato possibile sottoclassificare il Medulloblastoma in quattro sottogruppi: WNT, SHH, Gruppo 3/4 (quest'ultimo recentemente ulteriormente divisibile in 8 sottoclassi). Ogni classe e sottoclasse di Metilazione è associata a differenti caratteristiche genetiche, demografiche e cliniche. Riportiamo i risultati della nostra esperienza sulla classificazione molecolare del Medulloblastoma basata sul PMD.

MATERIALI E METODI: Sono stati selezionati 54 pazienti (28 Maschi, 26 Femmine) affetti da Medulloblastoma. L'analisi del PMD è stata effettuata tramite "Illumina Infinium HD Methylation Assay Protocol". I risultati sono stati ottenuti utilizzando il classificatore dei tumori cerebrali (Capper D. *et al.* 2018) disponibile a: <https://www.molecularneuropathology.org/mnp>.

RISULTATI: In tutti i casi il PMD ha permesso di classificare la neoplasia, con un punteggio ottimale, in una classe di metilazione definita. Sono stati riscontrati 10 WNT, 15 SHH, 10 Gruppo 3, 19 Gruppo 4.

CONCLUSIONI: Questo studio ha realizzato la prima classificazione di Medulloblastomi diagnosticati in Italia tramite il PMD, dimostrandone l'elevata riproducibilità, precisione e accuratezza. La suddivisione molecolare della patologia, oltre al miglioramento della precisione diagnostica, fornisce importanti informazioni molecolari aggiuntive che possono guidare un trattamento sempre più mirato e personalizzato.

#### P037

##### IL PROFILO DI METILAZIONE E LA VARIAZIONE DEL NUMERO DI COPIE DEL DNA PER LA CARATTERIZZAZIONE DI LINEE CELLULARI PRIMARIE DERIVATE DA GLIOMI PEDIATRICI

E. Miele, L. Pedace, M. Vinci, G. Pericoli, G. Catanzaro, L. Abballe, F. Del Bufalo, I. Caruana, A. Ciolfi, S. Pizzi, F. Diomedei Camassei, F. Giangaspero, A. Mastronuzzi, E. Ferretti, M. Tartaglia, F. Locatelli

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Oncoematologia Terapia Cellulare e Genica dei Tumori Pediatrici, Roma, Italia*

INTRODUZIONE: I modelli *in vitro* dei gliomi pediatrici (GP) sono fondamentali per comprenderne la biologia e testare strategie terapeutiche. Le linee cellulari primarie dovrebbero essere stabilite e mantenute ricapitolando il tumore originario. In questo studio, il profilo di metilazione del DNA (PMD), insieme alla variazione del numero di copie del DNA (CNV) è stato utilizzato per caratterizzare le linee cellulari primarie derivate da GP.

METODI: Abbiamo analizzato 23 tessuti di PG con diversa istologia appaiati a colture primarie da essi derivate. Le colture sono state stabilite in condizioni bidimensionali (2D) o tridimensionali (3D), in terreno staminale o con siero. Per 4 colture cellulari l'analisi è stata eseguita longitudinalmente su passaggi precoci o tardivi. Le analisi state eseguite utilizzando IlluminaEPICarrays. I dati sono stati analizzati mediante utilizzo del classificatore dei tumori cerebrali sviluppato dai ricercatori dell'Università di Heidelberg (<https://www.molecularneuropathology.org/mnp>). L'analisi ha permesso di identificare il tipo di tumore e generare i profili CNV.

RISULTATI: 19/23 GP sono stati assegnati ad una classe di metilazione. A passaggi precoci, tutte le cellule conservavano le alterazioni genetiche e il PMD dei tumori originari, senza differenze nei metodi 2D/3D o siero nel terreno. Le linee cellulari analizzate a passaggi tardivi coltivate con siero divergevano dal GP.

CONCLUSIONI: PMD e CNV sono strumenti utili per rilevare la fedeltà delle linee cellulari primarie di GP al tumore originario. In tutti i sottogruppi testati, i risultati suggeriscono che tali modelli dovrebbero essere manipolati il meno possibile per conservare alterazioni epigenetiche/genetiche ed essere utili per studi traslazionali.

P038

**CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE BASATA SUL PROFILO DI METILAZIONE DEL DNA DEI TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE IN ETÀ PEDIATRICA: DUE ANNI DI ESPERIENZA DELL'OSPEDALE BAMBINO GESÙ**

E. Miele, L. Pedace, F. Diomedei Camassei, S. Rossi, M. Antonelli, A. Cacchione, G.S. Colafati, A. Carai, F. Giangaspero, A. Mastronuzzi, F. Locatelli

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Oncematologia Terapia Cellulare e Genica dei Tumori Pediatrici, Roma, Italia*

**INTRODUZIONE:** I tumori del sistema nervoso centrale (SNC) sono il secondo tumore pediatrico per incidenza, con il più alto tasso di mortalità fra i tumori infantili. Un'accurata diagnosi è fondamentale per la corretta stratificazione terapeutica. Dal 2017 presso il nostro centro è stato standardizzato un flusso di lavoro volto alla caratterizzazione molecolare dei tumori SNC, mediante analisi del profilo di metilazione del DNA (PMD). Questa modificazione epigenetica rappresenta "memoria" del lineage cellulare, rendendola adatta per una classificazione basata sulla cellula di origine. Il PMD permette inoltre di definire la variazione del numero di copie del DNA tumorale. Riportiamo i risultati della nostra esperienza sulla classificazione molecolare dei tumori SNC basata su PMD.

**METODI:** Abbiamo analizzato PMD di 352 campioni (203 tessuti tumorali SNC) mediante Illumina EPIC arrays e li abbiamo confrontati con quelli del classificatore dei tumori cerebrali (Capper D. *et al.* 2018) disponibile on line (<https://www.moleculareuropathology.org/mnp>).

**RISULTATI:** Nell'86% dei casi il PMD ha permesso di classificare la neoplasia, con uno score significativo, confermando la diagnosi istologica. Nel 6% dei casi ha permesso di orientare la diagnosi in una delle classi di metilazione; nell'8% dei casi la neoplasia è risultata inclassificabile.

**CONCLUSIONI:** Nella nostra esperienza PMD si è rivelato uno strumento utile per la diagnosi dei tumori SNC in età pediatrica. Tale classificazione sta contribuendo a definire marcatori critici per la prognosi e il trattamento ottimale del paziente pediatrico affetto da tumore SNC con un sostanziale miglioramento della precisione diagnostica e la possibilità di ottenere informazioni molecolari aggiuntive.

P039

**TRATTAMENTO CON EVEROLIMUS NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMI DI BASSO GRADO NON-TSC, BRAF V600-WT**

A. Cacchione, E. Miele, M. Lodi, F. Diomedei Camassei, S. Rossi, G.S. Colafati, A. Carai, F. Locatelli, A. Mastronuzzi

*IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*

**INTRODUZIONE:** I pazienti affetti da gliomi di basso

grado (pLGG) rappresentano il tumore cerebrale più comune in età pediatrica. La maggior parte risulta caratterizzata dall'iperattivazione della via di mTOR (mammalian target of rapamycin). Everolimus è un analogo della rapamicina in grado di inibire il complesso mTOR 1.

**METODI:** Presso il nostro centro abbiamo analizzato una casistica di pazienti con: età tra 1-18 anni, diagnosi istologica di pLGG, progressione radiologica e/o clinica di malattia. Tutti i tessuti tumorali dei pazienti sono stati valutati per l'attivazione della via PI3K/mTOR e per 10 casi è stato analizzato il profilo di metilazione del DNA. Everolimus è stato somministrato per via orale ad una dose di 2,5 mg al giorno o 5 mg in base al peso corporeo.

**RISULTATI:** 16 pazienti sono stati arruolati presso il nostro centro da Febbraio 2016 a Gennaio 2019. L'età mediana era di 7,5 anni. Tutti i tumori hanno mostrato positività immunoistochimica per mTOR e P-mTOR. Tutti i pazienti hanno sperimentato un evento avverso di grado 2 tra: tossicità gastrointestinale, alterazioni del metabolismo lipidico, astenia, artralgie migranti. Un paziente ha sospeso il trattamento per tossicità grado 4 (stomatite ulcerosa ed astenia). La durata mediana di trattamento è stata di 21 mesi (4-57 mesi). In termini di risposta al trattamento è stata evidenziata alla RMN stabilità di malattia in 11 pazienti, risposta parziale in 2 pazienti e progressione di malattia in 3 pazienti.

**CONCLUSIONI:** Everolimus si è rivelato un trattamento ben tollerato ed efficace in termini di stabilità di malattia nei pazienti pediatrici affetti da gliomi di basso grado non TSC, BRAFv600e WT.

P040

**ANALISI DELL'ETEROGENEITÀ INTER E INTRATUMORALE NEI GLIOMI PEDIATRICI DI ALTRO GRADO ATTRAVERSO L'APPLICAZIONE DELLA CITOMETRIA DI MASSA**

L.L. Petrilli<sup>1</sup>, G. Pericoli<sup>1</sup>, N. Maestro<sup>1</sup>, S. Rossi<sup>2</sup>, F. Diomedei Camassei<sup>2</sup>, A. Cacchione<sup>1</sup>, F. Locatelli<sup>1</sup>, A. Carai<sup>3</sup>, A. Mastronuzzi<sup>4</sup>, C. Fuoco<sup>5</sup>, G. Cesareni<sup>5</sup>, M. Vinci<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma; <sup>2</sup>Unità di Patologia, Dipartimento dei Laboratori, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma; <sup>3</sup>Unità di Neurochirurgia Oncologica, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma; <sup>4</sup>Unità di Neuro-oncologia, Dipartimento di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma; <sup>5</sup>Dipartimento di Biologia, Università di Roma Tor Vergata, Roma, Italia

I gliomi pediatrici di alto grado (pHGG), incluso il glioma diffuso intrinseco del ponte (DIPG), sono tumori del sistema nervoso centrale caratterizzati da un'elevata eterogeneità intertumore, dal punto di vista clinico, molecolare e di sede anatomica, e intratumore, data la presenza di sottopopolazioni cellulari geneticamente e fenotipicamente distinte che coesistono tra loro. Lo

scopo di questo studio è di dissezionare l'eterogeneità tumorale a livello degli effettori ultimi cellulari, le proteine, mediante l'utilizzo della citometria di massa. Questa è una delle più avanzate tecnologie nell'era "OMICS" che, servendosi di anticorpi coniugati a metalli pesanti, consente di misurare a livello di singola cellula e simultaneamente fino a 40 marcatori di membrana ed intracellulari. Per questo studio sono state utilizzate 8 linee cellulari primarie derivate da pazienti con pHGG/DIPG, di cui si dispone di campioni provenienti da sedi diverse dello stesso tumore o prelevati a tempi diversi. Utilizzando il CyTOF2 ed un pannello di 14 anticorpi, direttamente coniugati ai metalli o customizzati per il riconoscimento specifico di varianti istoniche mutate in questi tumori, abbiamo rilevato una significativa eterogeneità intertumorale tra le linee appartenenti a sottogruppi distinti. Inoltre si è messa in evidenza eterogeneità intratumorale a livello dei singoli marcatori nelle linee considerate individualmente (molecole di adesione o di recettori tirosin-chinasici), e nel tempo, confrontando campione biotico ed autoptico (con selezione di popolazioni "stem cell-like" all'autopsia). Questa piattaforma ci consentirà ora di studiare l'eterogeneità nei pHGG/DIPG modulata dalla risposta a terapia ed i meccanismi di resistenza che ne derivano.

#### P041

### **CARATTERIZZAZIONE ISTOLOGICA E MOLECOLARE DI NEOPLASIE CEREBRALI DI ALTO GRADO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE PER LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA CON REGIMI DI CONDIZIONAMENTO CHE INCLUDEVANO IRRADIAZIONE CORPOREA TOTALE E CHEMIOTERAPIA AD ALTE DOSI**

E. Miele, D. Pagliara, L. Pedace, F. Diomedei Camassei, A. Cacchione, G.S. Colafati, A. Carai, A. Mastronuzzi, F. Locatelli

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Oncoematologia Terapia Cellulare e Genica dei Tumori Pediatrici, Roma, Italia*

**INTRODUZIONE:** Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) trova sempre più applicazione nel trattamento delle neoplasie infantili. E' tuttavia segnalato un numero crescente di neoplasie secondarie a TCSE. In particolare, la combinazione di irradiazione corporea totale (TBI) e chemioterapia ad alte dosi (HD-CT) utilizzate nei regimi di condizionamento è considerato un fattore di rischio per lo sviluppo di tumori secondari. Presentiamo i casi di quattro pazienti sottoposti a TCSE per leucemia linfoblastica acuta (LLA) con regimi di condizionamento che includevano TBI e HD-CT che hanno sviluppato una neoplasia cerebrale di alto grado. Abbiamo analizzato le caratteristiche istologiche e molecolari dei tumori.

**METODI:** Istologicamente i tumori sono stati valutati per: presenza di mitosi, necrosi e proliferazione vascolare; espressione di ki67, marcatori neuronali e gliali, p53, target terapeutici. Abbiamo analizzato il Profilo di

metilazione del DNA (PMD) dei tumori mediante IlluminaEPICarrays e confrontato con il classificatore dei tumori cerebrali.

**RISULTATI:** Morfologicamente due casi venivano definiti come tumori embrionali con differenziazione glioneuronale, due casi come glioblastomi. Sulla base del PMD tutti i casi sono risultati appartenere alla classe di metilazione "glioblastoma, IDH wildtype, subclass midline", ipermutanti, gain del cromosoma 1q e perdita 1p. Due casi hanno mostrato amplificazione PDGFRA. I pazienti sono stati trattati con terapia combinata Temozolomide e radioterapia +/- Bevacizumab. Alla progressione tre pazienti sono stati trattati con inibitori di PD1/PDL1.

**CONCLUSIONI:** Il miglioramento della precisione diagnostica e la possibilità di ottenere informazioni molecolari è fondamentale nella decisione terapeutica dei tumori cerebrali e ancora di più nelle neoplasie secondarie a trattamenti antitumorali. Il PMD si è rivelato strumento utile da affiancare alla caratterizzazione istologica dei tumori.

#### P042

### **ASSOCIAZIONE VINCRISTINA, IRINOTECAN E PAZOPANIB IN BAMBINI ED ADOLESCENTI AFFETTI DA SARCOMA RECIDIVATO O REFRATTARIO**

I. Russo, A. Di Giannatale, E. Miele, A. Mastronuzzi, A. Cacchione, A. Serra, M.P. Cefalo, G. Del Baldo, F. Del Bufalo, D. De Pasquale, A. Crocoli, I. Alessi, G.M. Milano

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*

**INTRODUZIONE:** La prognosi dei pazienti con sarcoma refrattario/recidivante rimane infausta, rendendo necessari nuovi approcci terapeutici. Presentiamo i risultati dell'associazione vincristina, irinotecan e pazopanib (VIPaz).

**METODI:** Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati dei pazienti affetti da sarcoma recidivato/refrattario trattati secondo schema VIPaz ad uso compassionevole. Diciassette pazienti (età mediana 14 anni) hanno ricevuto una mediana di 6 cicli VIPaz (range 1-17). La scheda di 21 giorni prevedeva irinotecan 50 mg/m<sup>2</sup>/die (5 giorni), vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup>/die (giorno 1 ed 8), Pazopanib 450 mg/m<sup>2</sup>/die os (21 giorni).

**RISULTATI:** Abbiamo riscontrato tossicità gastrointestinale G2 in 17/117 cicli (14,5%); neutropenia G3 in 35/117 (29,9%) cicli. Un paziente ha presentato neutropenia G4. Un paziente con ipotiroidismo G2 ed uno con iperbilirubinemia G2. In 4/17 pazienti la dose di Pazopanib è stata ridotta del 25% per neutropenia G ≥3. Dopo 2 cicli VIPaz 1 paziente ha presentato una risposta completa, 7 una risposta parziale, 4 malattia stabile e 5 progressione. Il tasso di risposta obiettiva era 47% (95% CI, 16%-68%) ed il controllo tumorale 70% (95% CI, 38%-88%). Il tempo di progressione e la sopravvivenza a 6 mesi erano 45,8% (95% CI, 21%-67%) e 76,5% (95% CI, 48%-90%), rispettivamente. Ad un follow-up medio di 9 mesi (range: 2-28), 4/17 pazienti (23,5%) sono vivi in remissione completa ed 1 vivo, con malattia.

**CONCLUSIONI:** Il regime VIPaz si è dimostrato effi-

cace e tollerabile nella popolazione pediatrica con sarcoma recidivato/refrattario. Per quanto promettenti, tali dati, necessitano una validazione in una popolazione più ampia.

#### P043

### VALIDAZIONE PRECLINICA DELL'UTILIZZO DI CELLULE T GENETICAMENTE MODIFICATE CON IL CAR.GD2 DI TERZA GENERAZIONE PER IL TRATTAMENTO DEL SARCOMA

A. Camera

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*

L'uso delle cellule T geneticamente modificate con un CAR hanno dimostrato un'elevata efficacia soprattutto nelle neoplasie ematologiche. Il Disialoganglioside-2 (GD2), è considerato un ottimo candidato per approcci di immunoterapia in quanto è espresso ad alti livelli nei tessuti tumorali dei pazienti con sarcoma: Ewing, Rhabdomyosarcoma (RMS) alveolari e Osteosarcomi (OS). Abbiamo valutato in modelli preclinici di sarcoma l'attività di cellule T trasdotte con il vettore retrovirale GD2.CD28.4-1BB.zeta, attualmente impiegato nel nostro studio clinico accademico nell'ambito del neuroblastoma metastatico (NCT03373097). Studi di citotossicità, mediante co-cultura, dimostrano un significativo controllo tumorale da parte delle cellule T CAR.GD2.CD28.4-1BB.zeta sulla linea di RMS rispetto alle cellule T di controllo ((6.02%±9.40% vs 66.07%±13.86% di residuo tumorale (cellule RD), rispettivamente; p=0.0005)). Analogamente abbiamo riscontrato una significativa attività antitumorale delle cellule CAR T sulla linea di OS (13.2%±12.71% vs 69.25%±10.00% di residuo tumorale (cellule 143B) rispettivamente, p=0.00005)). Le CAR.GD2 hanno confermato la potente attività antitumorale anche quando piastrate a rapporti alti di tumore/CAR-T ((16:1) (58.06%±23.98% vs 84.55%±7.73% di residuo tumorale (RD) rispettivamente; p=0.02) e (38.26%±23.18% vs 75.64%±11.54%; di residuo tumorale (143B) rispettivamente p=0.003)). Nel modello murino metastatico dei sarcomi RMS, le cellule T CAR.GD2 hanno un'attività antitumorale e persistenza superiore alle T di controllo con una riduzione significativa della bioluminescenza del tumore al giorno 50 (5,7x10<sup>9</sup> vs 2,6x10<sup>7</sup>, rispettivamente, p=0.05) e aumentata sopravvivenza globale dei topi trattati con il CAR.GD2 (40% vs 0%, a 75 giorni, p=0.023). Sulla base di questi risultati le cellule T CAR.GD2.CD28.4-1BB.zeta, sono la piattaforma d'elezione per una traslazione clinica di tale terapia nel sarcoma.

#### P044

### INNOVATIVA STRATEGIA DI POTENZIAMENTO DELLA TERAPIA ONCOLITICA ADENOVIRALE CONTRO IL NEUROBLASTOMA

L. Antonucci<sup>1</sup>, E. Carcarino<sup>1</sup>, G. Weber<sup>1</sup>, F. Ferrandino<sup>1</sup>, F. Nazio<sup>1</sup>, A. Di Giannatale<sup>1</sup>, M. Carinci<sup>1</sup>, A. Galardi<sup>1</sup>, C.M. Arnone<sup>1</sup>,

T. Belardinilli<sup>1</sup>, V.A. Polito<sup>1</sup>, R. Crisantielli<sup>1</sup>, R. De Vito<sup>2</sup>, A. Castellano<sup>1</sup>, B. De Angelis<sup>1</sup>, C. Quintarelli<sup>1</sup>, F. Del Bufalo<sup>1</sup>, F. Locatelli<sup>1,3</sup>, I. Caruana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRCSS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Ematologia/Oncologia e Terapia Cellulare e Genica, Roma; <sup>2</sup>IRCSS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento dei Laboratori, Unità di Patologia, Roma; <sup>3</sup>Dipartimento di Ginecologia/Ostetricia e Pediatria, Università la Sapienza, Roma, Italia

Il neuroblastoma (NB) è il tumore solido maligno extracranico più comune dell'infanzia. Nonostante i progressi ottenuti con gli approcci multimodali, i pazienti ad alto rischio (HR-NB) mantengono una prognosi sfavorevole. Per questi bambini nasce la necessità di individuare una nuova strategia d'intervento. L'immunoterapia con Adenovirus Oncolitici (AO) ha mostrato risultati promettenti in vari studi pre-clinici ma subottimali, con sole risposte locali e transitorie, in clinica. Studi di amplificazione virale mostrano una correlazione inversa tra la capacità cellulare di replicazione virale e l'espressione dell'enzima Heparanase. Questo enzima digerisce l'Heparin-solfato presente nella matrice extracellulare, contribuendo al processo di metastatizzazione, ed è cruciale nell'assemblaggio dei capsidi virali. Abbiamo analizzato l'espressione di Heparanase in 32HR-NB, mostrando un incremento significativo dell'enzima (immunoistochimica e RT-qPCR)(p<0.001), confermato anche dall'analisi di banche dati pubbliche. Inoltre, l'espressione di Heparanase correla negativamente con l'outcome dei pazienti. Abbiamo quindi trattato due linee di NB, CHLA255 e SKNAS, Heparanase+, con OA, rivelandone una significativa resistenza (p<0,05). Abbiamo quindi silenziato l'enzima nelle due linee tramite lentivirus codificanti diversi sh-Heparanase, mostrando un abbattimento dell'espressione enzimatica e una significativa riduzione dell'attività metabolica, di produzione di esosomi e di proliferazione delle cellule tumorali, confermata anche da studi *in vivo*. In seguito a infezione con OA, le cellule silenziate risentono dell'effetto citopatico (p<0.01), producono una maggiore quantità di VP(p=0.001), mostrano un blocco dell'autofagia e una down-regolazione di geni pro-tumorali. In conclusione, la modulazione di Heparanase è una strategia promettente per implementare le terapie oncolitiche virali in pazienti affetti da NB ma anche in quelli con infezioni croniche attive.

#### P045

### ANALISI RADIOMICA E SUPERVISED DEEP LEARNING PER DISCRIMINARE IL SOTTOGRUPPO MOLECOLARE DEI MEDULLOBLASTOMI MEDIANTE RM MULTIPARAMETRICA

G.S. Colafati<sup>1</sup>, I.P. Voicu<sup>2</sup>, P. Chiacchiaretta<sup>3</sup>, E. Miele<sup>2</sup>, A. Carai<sup>4</sup>, M. Vinci<sup>2</sup>, S. Rossi<sup>5</sup>, F. Diomedei Camassei<sup>5</sup>, A. Carboni<sup>1</sup>, A. Cacchione<sup>2</sup>, A. Mastronuzzi<sup>6</sup>, P. Tomà<sup>7</sup>, F. Locatelli<sup>2</sup>, M. Caulo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Diagnostica per Immagini, SS Neuroradiologia Oncologica, Ospedale Pediatrico

Bambino Gesù, Roma; <sup>2</sup>Dipartimento di Oncoematologia, terapia cellulare e genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia; <sup>3</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Istituto di tecnologie Avanzate Biomediche, ITAB, Università "G. D'Annunzio", Chieti; <sup>4</sup>Dipartimento di Neuroscienze e neurorabilitazione, SS Neurochirurgia Oncologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>5</sup>Dipartimento dei Laboratori, Unità di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>6</sup>Dipartimento di Oncoematologia, terapia cellulare e genica, SS Neuro-oncologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>7</sup>Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

**SCOPO DEL LAVORO:** Utilizzare features radiomiche per discriminare tra i sottogruppi molecolari di medulloblastoma (MB): Wingless [WNT], Sonic Hedgehog [SHH], e non WNT- non SHH [Gruppo 3 e Gruppo 4]. Analizzare preventivamente la riproducibilità delle features radiomiche al variare dell'annotazione (segmentazione) delle lesioni.

**MATERIALI E METODI:** Analisi retrospettiva di 45 pazienti (25 M, 20 F, età media: 7.6 anni) con istologia di MB e profilo di metilazione noto, che hanno eseguito RM preoperatoria presso il nostro Centro. Per ogni paziente sono state analizzate le sequenze T2, FLAIR, ADC e MPRAGE dopo mdc. Dopo preprocessing standardizzato comprendente correzione dell'intensità d'immagine e coregistrazione con una combinazione degli algoritmi/programmi N4, White Stripes eAFNI, i volumi tumorali sono stati segmentati semiautomaticamente. Per ogni sequenza sono state estratte 107 features con il programma PyRadiomics. Le features più stabili sono state selezionate analizzando l'Intraclass Correlation Coefficient (ICC) tra segmentazione originaria ed "erosa" di 2 mm, (cutoff: ICC>0.9). I pazienti sono stati randomicamente allocati in un gruppo di training e di validazione con rapporto 2:1. Le features predittive più rilevanti sono state selezionate con Boruta (R). L'accuratezza delle predizioni è stata valutata con analisi ROC. Le analisi sono state effettuate con Python ed R (versione 3.4.3).

**RISULTATI:** L'ICC è risultato essere >0.9 in 85/107 features di MPRAGE, 80/107 features in FLAIR, 88/107 features in ADC, 75/107 features in T2. I restanti risultati sono in corso di elaborazione.

**CONCLUSIONI:** Il modello radiomico proposto può risultare promettente nel decodificare preoperatoriamente il fenotipo tumorale nei pazienti con medulloblastoma.

#### P046

### LA SESSUALITÀ NEI PAZIENTI ADOLESCENTI CON TUMORE: UNO STUDIO DEL PROGETTO GIOVANI DI MILANO PER INDAGARE COSA PENSANO I RAGAZZI IN CURA

E. Pagani Bagliacca, M. Silva, G. Sironi, L. Veneroni, C.A. Clerici, M. Terenziani, R. Luksch, M. Casanova, F. Spreafico, C. Meazza, M.G. Podda, V. Biassoni, E. Schiavello, S. Chiaravalli, N. Puma, L. Bergamaschi, G. Gattuso, M. Massimino, A. Ferrari

Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Italia

**INTRODUZIONE:** Le trasformazioni fisiche/psicologiche legate alla diagnosi di cancro e alle terapie in adolescenza impattano sulla sessualità, un'area cruciale di normalità per i ragazzi malati. Obiettivo dello studio è capire quali aree della sessualità risultano essere importanti e/o problematiche per i ragazzi, per pianificare interventi mirati.

**METODI:** Lo studio è stato sviluppato all'interno del Progetto Giovani dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, attraverso la somministrazione di un questionario anonimo (22 domande a scelta multipla). Sono state indagate aree relazionali, personali, funzionali e di comunicazione.

**RISULTATI** Hanno preso parte allo studio 66 pazienti (28F, 38M; età 16-24 anni), 38% in trattamento e 62% in follow-up. Difficoltà a relazioni sentimentali erano riferite nel 18% dei casi prima della malattia e nel 53% durante le cure. Nella metà dei casi, l'eventuale relazione sentimentale pre-esistente si è interrotta con la diagnosi di tumore. Solo nel 31% dei casi, i pazienti hanno potuto confrontarsi con qualcuno circa la possibilità di avere rapporti sessuali. Il 23% dei pazienti ha avuto rapporti sessuali nel periodo delle cure. Circa problemi funzionali, 18% e 5% dei maschi hanno riferito problemi di erezione e dolore, 36% e 21% delle ragazze secchezza vaginale e dolore. La malattia e le cure hanno avuto un impatto negativo sull'immagine corporea (il 56% si considerava meno attraente). Il 79% dei ragazzi ritiene che la sessualità sia un'area che necessita di maggior considerazione.

**DISCUSSIONE:** La sessualità è un aspetto rilevante per i ragazzi in cura e necessita di maggiore attenzione da parte dello staff curante.

#### P047

### STUDIO DI FASE I SULLA COMBINAZIONE DI BINIMETINIB ED ENCORAFENIB IN PAZIENTI ADOLESCENTI AFFETTI DA MELANOMA NON RESECABILE O METASTATICO CON MUTAZIONE DI BRAF V600

L. Bergamaschi<sup>1</sup>, S. Chiaravalli<sup>1</sup>, S. Vallero<sup>2</sup>, F. Fagioli<sup>2</sup>, M. Maio<sup>3</sup>, P.A. Ascierto<sup>4</sup>, A.M. Grimaldi<sup>4</sup>, M. Reddy<sup>5</sup>, R. Chavira<sup>6</sup>, C. Thomas<sup>6</sup>, M. Casanova<sup>1</sup>, A. Ferrari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.C. Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia; <sup>2</sup>Pediatria Oncoematologica, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Azienda Ospedaliera Infantile Regina Margherita, Torino, Italia; <sup>3</sup>U.O.C. Immunoterapia Oncologica, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia; <sup>4</sup>S.C. Oncologia Medica e Terapie Innovative, Istituto Nazionale Tumori, IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli, Italia; <sup>5</sup>Clinical Pharmacology, Array Biopharma, Boulder, Colorado, USA; <sup>6</sup>Clinical Development, Array Biopharma, Cambridge, Massachusetts, USA

**BACKGROUND:** Il melanoma in età pediatrica è una

patologia rara (ma con incidenza progressivamente crescente nell'età adolescenziale) e presenta caratteristiche cliniche e biologiche in genere sovrapponibili al melanoma dell'adulto. Numerosi studi hanno consentito di registrare diversi nuovi farmaci a bersaglio molecolare di provata efficacia per gli adulti, tra cui di recente la combinazione di Binimetinib (MEK inibitore) ed Encorafenib (BRAF inibitore). Nella popolazione pediatrica, invece, la rarità dei melanomi BRAF-mutati ha determinato importanti difficoltà di arruolamento.

**METODI:** ARRAY-162-115 è uno studio multicentrico internazionale di fase 1b (sponsorizzato da Array Biopharma) che valuta la combinazione di Binimetinib ed Encorafenib in pazienti adolescenti (12-17 anni) affetti da melanoma non resecabile o metastatico con mutazione di BRAFV600. Per massimizzare le possibilità di arruolamento sono stati coinvolti sia centri pediatrici che dell'adulto. Il trial comprende una fase preliminare di sicurezza (arruolamento minimo di 6 pazienti), seguita da una fase di espansione (ulteriori 12 pazienti). Binimetinib ed Encorafenib vengono somministrati per via orale continuativamente in cicli di 28 giorni fino a progressione o tossicità inaccettabile. L'obiettivo primario è la determinazione della farmacocinetica dei due farmaci; i secondari comprendono la valutazione di sicurezza/tollerabilità ed efficacia del trattamento.

**RISULTATI E CONCLUSIONI:** Questo studio rende disponibile per la prima volta una combinazione di BRAF e MEK inibitori per pazienti pediatrici affetti da melanoma avanzato/metastatico, offrendo una nuova opportunità terapeutica a questi pazienti. Scopo di questa presentazione è informare il network AIEOP dell'esistenza dello studio, per favorire l'eventuale centralizzazione dei casi.

#### P048

### STUDIO RANDOMIZZATO DI FASE 2 DELLA COMBINAZIONE DI VINCRISTINA ED IRINOTECAN CON O SENZA TEMOZOLOMIDE IN BAMBINI E ADULTI AFFETTI DA RABDOMIOSARCOMA RECIDIVATO O REFRATTARIO

M. Casanova<sup>1</sup>, A.S. Defachelles<sup>2</sup>, S. Chiaravalli<sup>1</sup>, L. Bergamaschi<sup>1</sup>, G.M. Milano<sup>3</sup>, L. Amoroso<sup>4</sup>, S. Asaifei<sup>5</sup>, M.C. Affinita<sup>6</sup>, E. Bogart<sup>2</sup>, H. Merks<sup>7</sup>, G. Calareso<sup>1</sup>, S. Gallego Melcon<sup>8</sup>, S. Gatz<sup>9</sup>, M.C. Le Deley<sup>2</sup>, K. McHugh<sup>10</sup>, A. Probst<sup>2</sup>, E. Barzanò<sup>1</sup>, N. Rocourt<sup>2</sup>, R.R. van Rijn<sup>11</sup>, K. Wheatley<sup>9</sup>, V. Minard-Colin<sup>12</sup>, G. Bisogno<sup>6</sup>, A. Ferrari<sup>1</sup>, J. Chisholm<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia; <sup>2</sup>Centre Oscar Lambret, Lille, France; <sup>3</sup>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia; <sup>4</sup>IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia; <sup>5</sup>Ospedale Regina Margherita, Torino, Italia; <sup>6</sup>Università di Padova, Padova, Italia; <sup>7</sup>Princess Maxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Netherlands; <sup>8</sup>University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; <sup>9</sup>University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; <sup>10</sup>Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; <sup>11</sup>Academic Medical

Center, Amsterdam, Netherlands; <sup>12</sup>Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>13</sup>The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, United Kingdom

**BACKGROUND:** Nonostante la chemioterapia con Vincristina e Irinotecan (VI) sia efficace nei pazienti con RMS recidivato, l'outcome rimane sfavorevole. Questo studio valuta l'aggiunta di Temozolomide a VI (VIT).

**METODI:** Il trial VIT-0910, studio randomizzato di fase 2 EpSSG-ITCC, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di VI e VIT in pazienti affetti da rhabdomyosarcoma recidivato o refrattario. I pazienti hanno ricevuto Vincristina 1,5 mg/mq (giorni 1 e 8), Irinotecan 50 mg/mq/die (giorni 1-5) +/- Temozolomide 125 mg/mq/die (giorni 1-5); 150 mg/mq/die dal ciclo 2 in assenza di tossicità di grado >2 (cicli di 21 giorni).

**RISULTATI:** 120 pazienti (60 VIT, 60 VI) con età mediana di 11 anni (range 0.75-46) sono stati arruolati in 37 centri europei (03/2012-04/2018). L'89% dei pazienti era affetto da RMS recidivato. L'objective response rate è stato 44% (24/55) per VIT e 31% (18/58) per VI (adjusted odds ratio=0.50, 95%CI 0.22-1.12, p=0.09). I risultati sono stati migliori per VIT sia in termini di sopravvivenza libera da malattia (adjusted hazard ratio=0.65, 95% CI 0.43-0.97, p=0.036) che di sopravvivenza globale (HR=0.53, 95% CI 0.33-0.83, p=0.005). Gli eventi avversi di grado ≥3 sono stati più frequenti nel braccio VIT rispetto a VI, soprattutto in termini di tossicità ematologica (81% con VIT, 59% con VI, odds ratio=1.36, 95% ci 1.06-1.76, P=0.02).

**CONCLUSIONI:** L'aggiunta di Temozolomide a VI migliora la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale nei pazienti con RMS recidivato o refrattario. VIT è attualmente considerato in Europa il trattamento standard per i pazienti affetti da rhabdomyosarcoma recidivato.

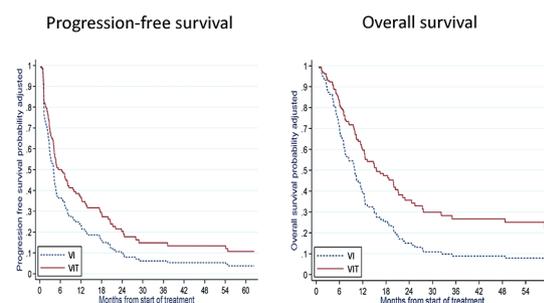


Figura 1.

#### P049

### UTILITÀ DEL PROFILO DI METILAZIONE DEL DNA NELLA DEFINIZIONE DIAGNOSTICA DEI SARCOMI INDIFFERENZIATI IN ETÀ PEDIATRICA

E. Miele, L. Pedace, C. Nardini, R. De Vito, F. Diomedei Camassei, G.M. Milano, I. Russo, A. Di Giannatale, R. Alaggio, F. Locatelli

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Oncoematologia Terapie Cellulari e Geniche dei Tumori Pediatrici, Roma, Italia

**INTRODUZIONE:** I sarcomi pediatrici ed in particolare i sarcomi indifferenziati, rappresentano spesso una sfida diagnostica. Le indagini molecolari sono fondamentali sia ai fini diagnostici che terapeutici. Negli ultimi anni lo studio dei profili di metilazione del DNA (PMD) si è rivelata di ausilio nella classificazione molecolare dei tumori, rappresentando “l'impronta digitale” del lineage cellulare da cui il tumore può avere avuto origine. Sono state, infatti, elaborate diverse piattaforme finalizzate alla classificazione dei tumori sulla base dei PMD.

**METODI:** Abbiamo analizzato il PMD di 10 sarcomi indifferenziati (in un caso è stato analizzato sia tumore primitivo che recidiva) mediante Illumina EPIC arrays e li abbiamo confrontati con quelli del classificatore dei sarcomi sviluppato dai ricercatori dell'Università di Heidelberg (<https://www.moleculareuropathology.org/mnp>).

**RISULTATI:** In 6 casi il PMD ha permesso di caratterizzare con maggiore precisione la neoplasia, identificando un sarcoma con alterazioni in BCOR (sia sulla lesione primitiva che sulla recidiva), un sarcoma con alterazioni in CIC, un sarcoma a cellule fusate con mutazione in DICER1 a localizzazione cerebrale, un condrosarcoma a localizzazione renale, ed un rabdomiosarcoma embrionale. In 3 casi ha permesso di orientare la diagnosi verso i sarcomi alveolari; un solo caso è risultato inclassificabile.

**CONCLUSIONI:** Nella nostra esperienza il PMD si è rivelato uno strumento utile per la definizione diagnostica di sarcomi indifferenziati in età pediatrica.

#### P050

### MODALITÀ D'INVASIONE NEI GLIOMI DI ALTO GRADO PEDIATRICI: ANALISI MOLECOLARE E FUNZIONALE

R. Ferretti<sup>1</sup>, A. Palma<sup>2</sup>, S. Levi Mortera<sup>3</sup>, G. Pericoli<sup>1</sup>, N. Maestro<sup>1</sup>, L. Putignani<sup>3</sup>, M. Pezzullo<sup>4</sup>, A. Moore<sup>5</sup>, A. Montero Carcaboso<sup>6</sup>, F. Diomedei Camassei<sup>7</sup>, S. Rossi<sup>7</sup>, A. Carai<sup>8</sup>, A. Mastronuzzi<sup>9</sup>, F. Locatelli<sup>1</sup>, M. Vinci<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; <sup>2</sup>Dipartimento di Biologia, Università di Roma Tor Vergata, Roma; <sup>3</sup>Unità di Microbioma Umano, Area of Genetica e Malattie Rare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; <sup>4</sup>Laboratori di Ricerca, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; <sup>5</sup>Istituto Diamantina, Università del Queensland, Brisbane, Australia; <sup>6</sup>Istituto di Ricerca San Joan de Deu, Barcelona, Spagna; <sup>7</sup>Unità di Patologia, Dipartimento dei Laboratori, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; <sup>8</sup>Unità di Neurochirurgia Oncologica, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; <sup>9</sup>Unità di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia

I gliomi di alto grado pediatrici (pHGG) sono i tumori

più aggressivi del sistema nervoso centrale. Questi comprendono un insieme di neoplasie eterogenee per età d'insorgenza, sede anatomica e profilo mutazionale, tutte però caratterizzate da un'elevata capacità infiltrativa associata alla resistenza ai trattamenti, e in gran parte causa di fallimento terapeutico. L'obiettivo di questo progetto è quello di individuare i meccanismi molecolari alla base dei processi invasivi dei pHGG. A tale scopo è stato utilizzato un pannello (n=13) di linee cellulari tumorali primarie derivate da pazienti, comprendenti vari sottogruppi per sede anatomica (emisferici, linea mediana, pontini) e mutazionale (H3WT, H3.3G34R/V, H3.3K27M, H3.1K27M/ACVR1). Mediante saggi d'invasione in 3D *in vitro*, si è osservato che cellule primarie di pHGG hanno modalità di invasione eterogenee: ramificata (23%), a singola cellula (8%), mista (54%) e espansiva (15%). Dati preliminari ottenuti dall'analisi di espressione genica delle cellule invadenti, tramite RNAseq, ha evidenziato una spiccata diversità nei profili di espressione tra tumori emisferici *versus* pontini, e che cellule con simile modalità d'invasione tendono a raggrupparsi. Un'analisi proteomica è in corso su tessuto tumorale derivante dagli stessi pazienti di cui disponiamo cellule primarie. A tale scopo, tessuti provenienti da aree differenti (core tumorale, fronte d'invasione e stroma circostante), e a tempi diversi (esordio/recidiva, biopsia/autopsia), sono stati processati tramite la tecnica della cattura a microdissezione laser. I risultati di tali analisi saranno integrati con quelli di espressione genica per l'individuazione di pathways e potenziali target molecolari specificatamente attivi nei processi di invasione dei pHGG.

#### P051

### EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DELLA WINDOW THERAPY CON TEMOZOLOMIDE+IRINOTECAN PER 2 CICLI IN PAZIENTI CON SARCOMA DI EWING METASTATICO TRATTATI SECONDO PROTOCOLLO ISG/AIEOP EW-2

N. Puma<sup>1</sup>, S. Asaftei<sup>2</sup>, M. Petrazz<sup>3</sup>, M. Podda<sup>1</sup>, A. Prete<sup>4</sup>, A. Tamburini<sup>5</sup>, G. Grignani<sup>6</sup>, L. Coccoli<sup>7</sup>, G.M. Milano<sup>8</sup>, C. Manzitti<sup>9</sup>, F. De Leonardis<sup>10</sup>, E. Palmerini<sup>11</sup>, A. Longhi<sup>11</sup>, P. Picci<sup>12</sup>, C. Morosi<sup>13</sup>, F. Fagioli<sup>2</sup>, R. Luksch<sup>1</sup>

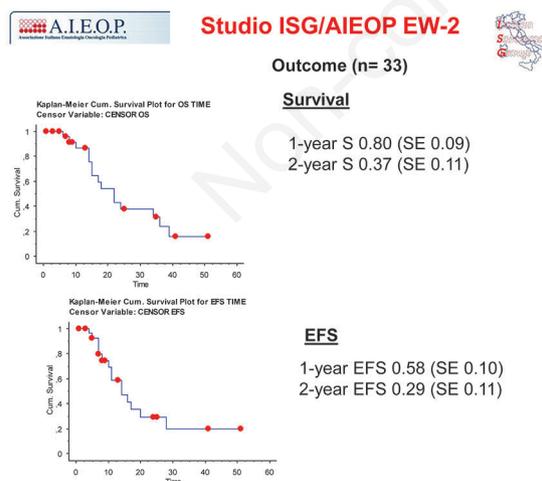
<sup>1</sup>S.C. Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; <sup>2</sup>S.C. Oncologia Pediatrica, Città della Salute e della Scienza, Ospedale Infantile “Regina Margherita”, Torino; <sup>3</sup>SSD Radiologia Pediatrica, Città della Salute e della Scienza, Ospedale Infantile “Regina Margherita”, Torino; <sup>4</sup>Dipartimento di Pediatria, Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Sant'Orsola Malpighi, Bologna; <sup>5</sup>Oncoematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze; <sup>6</sup>Dipartimento di Oncologia Medica, Istituto di Candiolo -FPO IRCCS, Torino; <sup>7</sup>Unità di Oncologia Pediatrica, Ospedale Universitario S. Chiara, AOUP, Pisa; <sup>8</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>9</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale

*Pediatrico Istituto G. Gaslini, Genova;* <sup>10</sup>*Dipartimento di Pediatria, Ospedale Universitario, Bari;* <sup>11</sup>*Unità di Chemioterapia, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna;* <sup>12</sup>*Italian Sarcoma Group, San Lazzaro di Savena (BO);* <sup>13</sup>*S.S. Radiologia Pediatrica, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia*

**BACKGROUND:** La prognosi per sarcoma di Ewing multifocale rimane severa. Temozolomide e irinotecan sono farmaci finora utilizzati alla ricaduta.

**METODI:** Nel periodo 2012-2018 nei casi con metastasi extrapolmonari (escluse metastasi alla sola pleura e lesione scheletrica unica) è stata introdotta una window therapy con 2 cicli temozolomide 100 mg/mq/die + irinotecan 50 mg/mq/die (TEMIRI) per 5 giorni ogni tre settimane seguiti dal piano di cura secondo protocollo ISG/AIEOP EW2. È stato previsto un disegno di studio di Simon a due step. Obiettivo principale è valutare l'attività di TEMIRI in termini di risposte RECIST. Obiettivi secondari comprendono valutazione di tossicità e tollerabilità.

**RISULTATI:** Sono stati arruolati 38 pazienti in 10 centri, 28 maschi e 10 femmine, età mediana 17 anni. Su 49 cicli sono stati riscontrati: neutropenia G4 (4 cicli), diarrea/tossicità gastrointestinale (6 cicli), infezioni (3 casi), FUO (2 casi), necessità di ricovero (10 casi), trasfusioni di emazie (2 casi). La valutazione radiologica centralizzata ha mostrato risposte parziali nel 60% di 33 pazienti valutabili, mentre quelli con localizzazioni scheletriche multiple senza estensione alle parti molli non sono valutabili. L'LDH patologico si è normalizzato nel 73% dei casi e nel 75% dei pazienti sintomatici si è avuta scomparsa/riduzione del dolore con ECOG/Lansky (score >0/<100) migliorato in 19/23 pazienti. L'OS a due anni è 37% (SE 0.11) e l'EFS a 2 anni è del 29% (SE 0.11).



**Figura 1. Studio ISG/AIEOP EW-2.**

**CONCLUSIONI:** La combinazione TEMIRI in front-line è ben tollerata e merita di essere testata in modo prospettico in prima linea anche nel setting non multifocale. Per i pazienti con malattia multifocale è necessario testare nuovi farmaci.

## P052

### INNOVATIVO MODELLO TRIDIMENSIONALE PER LO SVILUPPO DI COLTURE PRIMARIE DERIVANTI DA TUMORI CEREBRALI PEDIATRICI: UNA NUOVA PIATTAFORMA PER STUDI PRECLINICI DI IMMUNOTERAPIA

T. Belardinilli<sup>1</sup>, I. Caruana<sup>1</sup>, C. Arnone<sup>1</sup>, A. Mastronuzzi<sup>1</sup>, A. Cacchione<sup>1</sup>, A. Carai<sup>2</sup>, V.A. Polito<sup>1</sup>, F. Diomedei Camassei<sup>3</sup>, C. De Stefanis<sup>4</sup>, C. Quintarelli<sup>1</sup>, B. De Angelis<sup>1</sup>, F. Locatelli<sup>1,5</sup>, F. Del Bufalo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Oncoematologia e Terapie Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma;* <sup>2</sup>*Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma;* <sup>3</sup>*Dipartimento dei Laboratori e Diagnostica Immunologica, Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma;* <sup>4</sup>*Laboratori di Ricerca, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma;* <sup>5</sup>*Università "La Sapienza", Roma, Italia*

Le neoplasie solide sono caratterizzate da un'elevata complessità strutturale e da un microambiente tumorale difficilmente riproducibile *in vitro* con i comuni sistemi bidimensionali (2D). Per replicare tale complessità e ottenere un modello più rappresentativo, abbiamo sviluppato una piattaforma 3D a base di hydrogel di fibrina peggilata. Tale modello è stato utilizzato per la realizzazione di colture primarie di Gliomi di Basso Grado (LGG), difficili da mantenere in coltura convenzionale a causa dell'attivazione dei pathways di senescenza. Ad oggi sono state ottenute con successo 37 colture (2D e/o 3D) da campioni di pazienti pediatrici seguiti presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (coltura media: 177±13 giorni). Le linee sono state sottoposte ad analisi di identità tramite Short tandem repeats (STR) e caratterizzazione mediante immunohistochimica/immunofluorescenza (H&E, Ki67, marker tumorali e di differenziazione). Rispetto alle colture 2D, i modelli 3D rivelano fenotipo, organizzazione cellulare e rate proliferativo simili a quanto osservato nel campione dell'esordio. I livelli di senescenza analizzati mediante saggio della β-galattosidasi risultano significativamente più bassi nelle colture 3D rispetto alle 2D (12,28%±4,3% vs 50,69%±18,46%, rispettivamente; p=0,008). Infine, la valutazione mediante saggio MTS delle risposte a radioterapia, chemioterapia e approcci più innovativi di immunoterapia, quale l'adenovirus oncolitico, dimostrando che le cellule in coltura 2D risultano più sensibili al trattamento rispetto al 3D. Questi dati suggeriscono che la piattaforma 3D è in grado di ricreare strutture di LGG più rappresentative del campione reale, con un migliore potere predittivo di risposta ai trattamenti, offrendo un modello innovativo per studi biologici e terapeutici.

P054

### EFFICACIA E PROFILO DI SICUREZZA DI LAROTRECTINIB IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA TUMORI CON TRASCRITTI DI FUSIONE DEI GENI NTRK

L. Bergamaschi<sup>1</sup>, S. Chiaravalli<sup>1</sup>, N. Puma<sup>1</sup>, E. Barzanò<sup>1</sup>, C.M. van Tilburg<sup>2</sup>, S.G. DuBois<sup>3</sup>, C.M. Albert<sup>4</sup>, N. Federman<sup>5</sup>, R. Nagasubramanian<sup>6</sup>, B. Georger<sup>7</sup>, D. Orbach<sup>8</sup>, S.S. Bielack<sup>9</sup>, N.N. Shukla<sup>10</sup>, B. Turpin<sup>11</sup>, S.L. Spunt<sup>12</sup>, H. Qamoos<sup>13</sup>, S. Nanda<sup>14</sup>, B.H. Childs<sup>14</sup>, M.C. Cox<sup>13</sup>, A.S. Pappo<sup>15</sup>, T.W. Laetsch<sup>16</sup>, L. Mascarenhas<sup>17</sup>, M. Casanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.C. Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italia; <sup>2</sup>Hopp Children's Cancer Center Heidelberg (KiTZ), Heidelberg University Hospital and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany; <sup>3</sup>Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Boston, MA, USA; <sup>4</sup>Seattle Children's Hospital, University of Washington, Fred Hutchinson Cancer Research Center Seattle, Seattle, WA, USA; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA; <sup>6</sup>Nemour's Children's Hospital, Orlando, FL, USA; <sup>7</sup>Gustave Roussy Department of Pediatric and Adolescent Oncology, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Villejuif, France; <sup>8</sup>Institut Curie, SIREDO Oncology Center (Care, Innovation and research for children and AYA with cancer), PSL Research University, Paris, France; <sup>9</sup>Pediatrics 5 (Oncology, Hematology, Immunology), Klinikum Stuttgart-Olgahospital, Stuttgart, Germany; <sup>10</sup>Marie-Josée and Henry R. Kravis Center for Molecular Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; <sup>11</sup>Division of Pediatric Hematology/Oncology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA; <sup>12</sup>Pediatric Oncology Unit, Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA, USA; <sup>13</sup>Loxo Oncology Inc., South San Francisco, CA, USA; <sup>14</sup>Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc., Whippany, NJ; <sup>15</sup>Loxo Oncology, Inc., South San Francisco, CA, USA; <sup>16</sup>University of Texas, Southwestern Medical Center/Children's Health, Dallas, TX, USA; <sup>17</sup>Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles, CA, USA

**BACKGROUND:** Trascritti di fusione di NTRK vengono identificati in varie neoplasie pediatriche e dell'adulto. Larotrectinib, inibitore orale di TRK altamente selettivo, ha una buona tollerabilità e una promettente attività in pazienti affetti da neoplasie con fusioni di TRK.

**METODI:** Nell'analisi sono stati inclusi pazienti con neoplasie con fusioni di TRK arruolati in due studi (NCT02637687, NCT02576431) escludendo pazienti con tumori del SNC. Larotrectinib è stato somministrato fino a chirurgia completa, progressione, tossicità inaccettabile.

**RISULTATI:** Sono stati arruolati 38 pazienti, età mediana di 2.3 anni (range 0.1-14.0), 14 (37%) <1 anno: 18 (47%) con fibrosarcoma infantile, 15 (39%) altri sarco-

mi dei tessuti molli, 2 tumori della tiroide, 1 GIST, 1 melanoma, 1 nefroma mesoblastico (50% con malattia metastatica, 50% localmente avanzata); 18(47%) avevano traslocazioni di NTRK1, 2(5%) NTRK2, 18(47%) NTRK3. 26 pazienti (68%) pretrattati e 6 "naive" da trattamenti (mediana linee precedenti 1; range 0-4). Si è ottenuta una risposta obiettiva nel 94% dei casi (34 valutabili): 12 RC, 18 RP confermate, 2 RP da confermare, 2 SD. La durata mediana della risposta non è stata raggiunta (range 1.6+/26.7+ mesi); nell'84% dei casi >1 anno. Al momento dell'analisi 28 pazienti (74%) erano in trattamento; 4 avevano interrotto dopo una chirurgia, 4 per progressione (2 dopo una risposta). Gli eventi avversi erano principalmente di grado 1-2.

**CONCLUSIONI:** Larotrectinib ha ottenuto un alto tasso di risposte prolungate in pazienti pediatriche affette da neoplasie con fusioni di TRK con un profilo di sicurezza favorevole. La ricerca delle fusioni di NTRK dovrebbe essere raccomandata in contesti diagnostici appropriati.

#### Duration of Treatment (N=38)\*

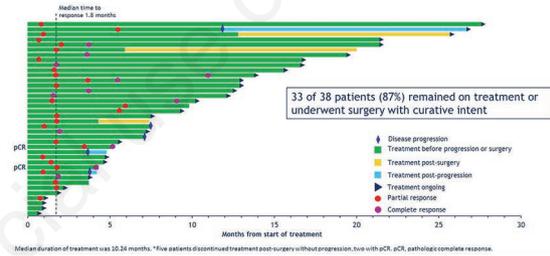


Figura 1.

P055

### LO SCREENING DI PRIMO LIVELLO COME STRUMENTO ESSENZIALE PER UNA PRONTA E MIRATA DIAGNOSI NELLE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

M. Comini<sup>1</sup>, A. Beghin<sup>1</sup>, F. Boldà<sup>1</sup>, G. Carracchia<sup>2</sup>, E. Soncini<sup>2</sup>, V. Pintabona<sup>2</sup>, G. Baresi<sup>2</sup>, I.C. Conforti<sup>2</sup>, A. Soresina<sup>3</sup>, F. Porta<sup>2</sup>, A. Lanfranchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Dipartimento di Diagnostica dei Laboratori, ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>2</sup>Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>3</sup>Immunologia e Reumatologia Pediatrica, Ospedale dei bambini, ASST Spedali Civili, Brescia, Italia

Lo screening di primo livello comprende test d'inquadramento necessari per una rapida e precisa diagnosi. Il nostro centro rappresenta uno dei pochi in Italia di riferimento per le diagnosi di malattia granulomatosa cronica (CGD), SCID-ADA e SCID-PNP. La diagnosi di SCID-ADA si basa su: diminuzione/assenza dell'attività dell'enzima ADA (screening enzimatico), diminuzione dei linfociti T, B e NK, aumento dei livelli di metaboliti tossici. Se i test cellulari risultano positivi, si prosegue con la diagnosi molecolare. Riportiamo il caso di una paziente diagnosticata molto precocemente (2 mesi):

• Dosaggio enzimatico: 0.43 U/gHb (0.8-2.5 U/gHb) • AXP: 1.6 umol/ml RBC (0.8-1.6 umol/ml RBC); dAXP: 1.8 umol/ml RBC (<0.005 umol/ml RBC);% dAXP: 52.79% (<0.5%) La diagnosi molecolare successiva (ADA p.(Gly31Trpfs\*41) in omozigosi) ci ha confermato il dato di primo livello. La diagnosi di SCID-PNP è sospettata in base al deficit funzionale dei linfociti T, associato ad ipouricemia grave e diminuzione o assenza dell'attività dell'enzima PNP. I due pazienti SCID-PNP, diagnosticati presso il nostro centro, hanno mostrato entrambi attività enzimatica pari a 0 U/gHb e la diagnosi molecolare: p.Glu89Lys in omozigosi per un paziente, e Leu18Valfs4+p.Leu105Pro(eterozigosi composta) per l'altro ha confermato la diagnosi di primo livello. La diagnosi cellulare di CGD avviene mediante valutazione della funzionalità granulocitaria e del burst ossidativo (test DHR123 o NBT). Riportiamo l'esempio di una paziente con test DHR123 positivo e CGD confermato dalla mutazione p.Arg102\*+Gly327Wfs\*16. I test di primo livello vengono completati da successivi test molecolari di approfondimento, ma rappresentano il primo, veloce ed imprescindibile step diagnostico.

#### P056

##### CONOSCERE PER RICONOSCERE: IL DEFICIT DI PURINA NUCLEOSIDE FOSFORILASI

G. Baresi<sup>1</sup>, E. Soncini<sup>1</sup>, G. Carracchia<sup>1</sup>, V. Pintabona<sup>1</sup>, I.C. Conforti<sup>1</sup>, A. Beghin<sup>2</sup>, M. Comini<sup>2</sup>, F. Boldà<sup>2</sup>, R. Badolato<sup>3</sup>, F. Porta<sup>1</sup>, A. Lanfranchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>2</sup>Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Dipartimento di Diagnostica dei Laboratori, ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>3</sup>Università degli Studi di Brescia, Italia

Il Deficit di Purin Nucleoside Fosforilasi (PNP) è un'immunodeficienza severa combinata (SCID-PNP), a trasmissione autosomica recessiva. Si manifesta con linfopenia, infezioni ricorrenti, ritardo dello sviluppo, ipotonia e spasticità, patologie autoimmuni (anemia, trombocitopenia, neutropenia, lupus sistemico). Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) è l'unica terapia possibile. 122 pazienti sono stati screenati per SCID-PNP presso il nostro centro; dopo analisi enzimatica e molecolare, degli 8 casi clinicamente più suggestivi, 2 ne sono risultati affetti. M.L. ha ricevuto diagnosi a 28 mesi. Sottoposto a HSCT da MUD con condizionamento mieloablativo a 32 mesi, ha presentato malattia da Graft-versus-Host-Disease (GvHD) cutanea ed epatica moderate, risoltesi. L'attecchimento a 10 anni dal trapianto è risultato del 100% donatore. C.E. ha ricevuto diagnosi a 30 mesi. Sottoposto a 31 mesi a HSCT da fratello HLA-identico senza condizionamento per infezione da VRS a rapido peggioramento, non ha presentato GvHD. L'attecchimento a 1 mese è risultato 97.8% donatore su CD3+ e autologo su PMN. In entrambi i pazienti, i valori enzimatici di PNP post-HSCT sono nella norma. I risultati confermano quanto già noto per HSCT in SCID da

difetto metabolico non sottoposti a condizionamento. Gli effetti citotossici d'accumulo inibiscono l'attività dell'RNA-reduttasi favorendo l'apoptosi cellulare e creando spazio per l'attecchimento delle cellule del donatore, i cui linfociti sofferiscono la quota difettiva con risultati terapeutici anche nei casi di chimerismo misto. La SCID-PNP è una malattia rara, con meno di 100 pazienti descritti, con elevata varietà sintomatologica associata a ritardo diagnostico, per cui il trapianto costituisce un intervento salvavita, correttivo del difetto e preventivo delle complicanze.

#### P057

##### EMOFILIA LIEVE: UNA SFIDA DIAGNOSTICA

P.C. Corallo, G. Lassandro, A. Amoroso, V.V. Palmieri, V. Palladino, C. Pastore, P. Giordano

*U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti", Università degli Studi di Bari "A. Moro", Bari, Italia*

L'emofilia è una coagulopatia emorragica ereditaria caratterizzata dal deficit di fattore VIII (emofilia A) o IX (emofilia B), trasmessa con modalità X-linked recessiva. Si distingue in lieve, moderata e grave a seconda del livello di fattore deficitario, che generalmente correla con la severità e la precocità dei sintomi. Presentiamo il caso di G., con anamnesi personale muta fino ai quattro anni, quando viene sottoposto a immobilizzazione dell'arto superiore sinistro per frattura post-traumatica con successivo ciclo di fisioterapia. A sette anni viene ricoverato per tumefazione bilaterale delle ginocchia e progressiva difficoltà nella deambulazione. Vengono effettuati esami ematochimici, ecografia e RMN delle articolazioni coinvolte che concludono per sospetta artrite pauciarticolare idiopatica giovanile; si avvia pertanto terapia immunosoppressiva. Dopo tre anni di follow-up reumatologico, per il persistere della sintomatologia vengono effettuati nuovamente esami ematochimici incluso, per la prima volta, lo screening coagulativo con riscontro di PTT ratio 1.62. Condotta presso il nostro centro di Ematologia Pediatrica, si documenta un livello di fVIII pari al 21%, confermato a un secondo prelievo. Le indagini genetiche estese al ramo materno della famiglia avvalorano la diagnosi di emofilia A lieve. Dopo sei mesi viene impostata una profilassi secondaria con fattore VIII ricombinante. L'ultimo controllo ecografico non evidenzia segni di emartro a carico delle ginocchia e delle altre articolazioni. La diagnosi di emofilia può dunque essere ardua per le forme lievi con manifestazioni sfumate e comportare ritardi nell'inizio del trattamento, con conseguenze rilevanti sulla salute e sulla qualità di vita del paziente e di tutto il nucleo familiare.

#### P058

##### DOLORE LOMBOSACRALE IN ETÀ PEDIATRICA: BUON SANGUE NON MENTE, A CASE REPORT

F. Bonvicini<sup>1</sup>, A. Pancaldi<sup>1</sup>, G. Russo<sup>1</sup>, E. Bigi<sup>2</sup>, F. Lami<sup>3</sup>, G. Palazzi<sup>2</sup>, I. Mariotti<sup>2</sup>, M.C. Cano Garcinuno<sup>2</sup>, M. Cellini<sup>2</sup>, L. Iughetti<sup>2,3</sup>

*Scuola di Specializzazione in Pediatria Università degli studi di Modena e Reggio Emilia, Italia*

A, maschio, 7 anni, condotto in PS per dolore lombare acuto ingravescente. In anamnesi non traumatismi, episodi ricorrenti di dolore osteo-articolare. Madre di origini albanesi e padre di origini brasiliane. Riscontro di anemia microcitica (9.6 g/dl), LDH aumentate (702 U/L) ed indici di flogosi negativi. Per il persistere del dolore nonostante terapia antalgica eseguiva RX rachide lombosacrale, torace ed ecografia addominale (nella norma). Si eseguiva pertanto RMN rachide in toto che rivelava diffusa alterazione di segnale a carico di multipli somi del tratto dorsale e lombosacrale in assenza di crolli somatici ed analogo alterazione a carico di entrambe le ali iliache. Allo striscio di sangue midollare non segni di patologia linfoproliferativa; sierologia suggestiva per infezione recente da Parvovirus B19. In terza giornata peggioramento dell'anemia (Hb 8.7 g/dl) con aumento di reticolociti (6.40%) e LDH (1512 U/L). All'elettroforesi dell'emoglobina riscontro di doppia eterozigosi per varianti emoglobiniche HbSC, per cui eseguiva trasfusione con miglioramento della sintomatologia dolorosa. L'indagine genetica ha evidenziato doppia eterozigosi SC con delezione alfa (- $\alpha$ 3.7). Pertanto le lesioni ossee evidenziate in risonanza risultano ascrivibili a infarti ossei da crisi vasocclusive in paziente con variante emoglobinica SC e anemizzazione da concomitante Parvovirus B19. La rachialgia è infrequente in età pediatrica e va sempre considerata con sospetto, specialmente nel bambino <5 anni, per escludere eziologia organica di natura infettiva (osteomielite, spondilodiscite), infiammatoria (spondiloartrite, CRMO), traumatica (fratture, M. di Scheuermann) od oncoematologica (neoplasie, leucemia, drepanocitosi). La RMN va considerata nel dolore spinale persistente nonostante terapia antidolorifica, con risvegli notturni o associato a febbre, stipsi di recente insorgenza e sintomi neurologici.



Figura 1.

**P059**

### **LA SINDROME DA Iper IgG4: NUOVA PATOLOGIA IN PEDIATRIA**

M. Meli, M. La Spina, G. Bertuna, S. D'Amico, R. Soma, N. Li Volsi, G. Russo, A. Di Cataldo

*Policlinico Gaspare Rodolico, Catania, Italia*

La sindrome da iperIgG4 (IgG4-RD) è una malattia infiammatoria recidivante-remittente ad eziologia sconosciuta ed incidenza maggiore oltre i 50 anni. E' una sindrome sistemica che può coinvolgere pancreas, ghiandole salivari, orbita, polmoni, retroperitoneo. Può anche manifestarsi come linfadenopatia. Non è raro il riscontro occasionale. E' caratterizzata da infiltrazione tissutale di IgG4 e fibrosi. Viene trattata con steroidi e immunosoppressori. Descriviamo 2 casi pediatrici con localizzazione linfonodale. 1. Maschio, 14 anni, linfadenopatia sottomandibolare di 3 cm, persistente dopo due cicli di antibiotico-terapia. Dagli esami ematologici emerge solo l'aumento della sottoclasse IgG-4. La TC total body ha escluso la presenza di linfadenopatie in altre sedi. La biopsia escissionale ha permesso di porre la diagnosi di IgG4-RD. 2. Maschio, 16 anni, in seguito a due episodi critici ha eseguito una TC encefalo risultata negativa e un prelievo ematochimico che mostrava aumento degli indici di flogosi, delle IgG e anemia lieve. Un'ecografia addome, eseguita senza concreta indicazione, evidenziava multiple linfadenopatie mesenteriali con diametro massimo di 5 cm. La biopsia escissionale ha permesso di porre diagnosi istologica di IgG4-RD. Entrambi i pazienti hanno eseguito follow-up ecografico e dopo 1 anno non presentavano alcuna linfadenomegalia. La IgG4-RD è una sindrome di recente scoperta la cui diagnosi potrebbe essere sottostimata in età pediatrica. In letteratura, per l'età pediatrica vi sono solo case reports, uno solo dei quali con localizzazione linfonodale. La somiglianza del quadro istologico con quello delle sindromi di Rosai-Dorfman e Castleman, maggiormente note, potrebbe essere alla base della sottostima dei casi con questa sindrome.

**P060**

### **SINDROME LINFOPROLIFERATIVA AUTOIMMUNE ASSOCIATA A DEFICIT DI ADA2**

E. Ricci<sup>1</sup>, S. Montalto<sup>1</sup>, A. Grossi<sup>2</sup>, F. Fioredda<sup>3</sup>, E. Palmisani<sup>3</sup>, M. Calvillo<sup>3</sup>, C. Micalizzi<sup>3</sup>, R. Caorsi<sup>4</sup>, I. Ceccherini<sup>2</sup>, C. Dufour<sup>3</sup>, M. Gattorno<sup>4</sup>, M. Miano<sup>3</sup>

<sup>1</sup>DINO GMI, Università degli Studi di Genova; <sup>2</sup>UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>3</sup>UOC Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>4</sup>UOC Clinica Pediatrica e Reumatologia, Centro per le Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

Paziente con anemia emolitica autoimmune esordita a 5 anni, associata a linfoproliferazione, linfadenopatia e citopenia, inquadrata nel contesto della sindrome autoimmune linfoproliferativa (ALPS). A 24 anni

riscontro occasionale di ipertensione polmonare secondaria ad embolia polmonare. Negli anni sviluppava anemia iporigenerativa ed ipogammaglobulinemia con necessità di somministrazione di eritropoietina, emotrasfusioni e immunoglobuline sostitutive. A 25 anni veniva valutata per la prima volta presso il Nostro Centro dove veniva confermata la diagnosi di ALPS (secondo i criteri NIH 2009); vista la scarsa risposta alle precedenti terapie, veniva avviato inibitore di mTOR. Lo studio Next-Generation-Sequencing (NGS) dei geni associati ad ALPS/ALPS-like ed immunodeficit evidenziava varianti a carico di CECR1 (Leu188Pro, Thr187Pro) e mutazione somatica patogenica a carico di STAT3 (Lys658Arg). Mutazioni a carico di CECR1 sono associate a deficit di ADA2, quadro caratterizzato da vasculite e immunodeficienza, mentre mutazioni di STAT3 sono associate a un quadro ALPS-like. Lo studio funzionale dell'attività di ADA2 ha confermato la patogenicità delle varianti. Risulta verosimile che entrambi i difetti abbiano contribuito all'insorgenza del fenotipo riscontrato. Dopo poche settimane dalla diagnosi la paziente è deceduta in seguito a vasculite polmonare complicata da trombosi cardiaca. In presenza di un'aplasia eritroide pura nel contesto d'immunodisregolazione e vasculite è quindi importante pensare ad un difetto di ADA2. Inoltre, visto il fenotipo eterogeneo, l'inquadramento di difetti associati ad ALPS dovrebbe includere anche geni correlati a patologie ALPS-like o altri immunodeficit, visto che più mutazioni geniche possono coesistere.

#### P061

### **SINDROME DI EVANS COME MANIFESTAZIONE D'ESORDIO DI IMMUNODEFICIENZA COMBINATA GRAVE (SCID) DA DEFICIT DI PURINA-NUCLEOSIDE FOSFORILASI (PNP) DA DELEZIONE IN ETEROZIGOSI c.51\_52delTC, CON EFFETTO SU P.LEU18VALFS\*4 NELL'ESONE2 DI PNP**

E. Giraldi<sup>1</sup>, M. Provenzi<sup>1</sup>, M. Lattuada<sup>1</sup>, F. Bruni<sup>1</sup>, L. Cavalleri<sup>1</sup>, C. Barboni<sup>1</sup>, C. Foglia<sup>1</sup>, L. Rubaga<sup>1</sup>, R. Algeri<sup>1</sup>, B. Togni<sup>1</sup>, E. Ravasio<sup>1</sup>, V. Abate<sup>1</sup>, R. Badolato<sup>2</sup>, L. D'Antiga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncoematologia Pediatrica, ASST Papa Giovanni XXIII; <sup>2</sup>Clinica Pediatrica, ASST Spedali Civili di Brescia, Italia

**INTRODUZIONE:** La Sindrome di Evans (SE) è una rara patologia autoimmune caratterizzata da citopenia coinvolgente almeno due linee cellulari e da un decorso cronico con alternanza di esacerbazione e remissione. Come terapia di I linea impiegati, da soli/in combinazione, steroidi e immunoglobuline; per la II linea previsti rituximab, micofenolato mofetile, ciclosporina e/o splenectomia. Si distinguono forme primitive da quelle secondarie a patologie autoimmuni (LES, epatiti), linfoproliferative (ALPS) ed immunodeficienze, più comunemente la CVID, SCID late onset del deficit ADA e da deficit PNP (SCID-PNP), che possono rendersi evidenti più tardivamente. SCID da deficit-PNP, enzima coin-

volto nel metabolismo delle purine, è molto raro (80 casi in letteratura), a trasmissione autosomico-recessiva, caratterizzato dalla marcata T-linfocitopenia associata ad ipouricemia. Si manifesta con infezioni ricorrenti (virus/germi opportunistici) ad insorgenza dal primo anno di vita e disturbi neurologici (ritardo psicomotorio, atassia, tetraparesi spastica, tremori); si associa ad un aumentato rischio di disordini autoimmuni. Il riscontro di T-linfocitopenia+ipouricemia può orientare verso la sua diagnosi, confermata dal dosaggio di PNP+indagini sul genePNP, 14q11.2. La prognosi è infausta e l'unica terapia efficace è l'HSCT allogenico che, se eseguito precocemente, sembra arrestare la progressione anche del danno neurologico.

**CASO CLINICO:** Bambino di 2a si presenta con grave anemia isolata (Hb 39 g/L), iporigenerativa (reticolociti 35200/mmc), Coombs-negativa, in prima ipotesi riconducibile, sulla base del quadro midollare, ad eritroblastopenia transitoria infantile; collateramente evidenziato lieve ritardo psicomotorio. Un mese dopo riacutizzazione di anemia emolitica, Coombs-negativa, associata a severa trombocitopenia (1000/mmc). Escluse ALPS e CVID, diagnosticata SE ed eseguiti boli steroidei, seguiti, per mancata risposta, da Immunoglobuline-ev. Ottenuta remissione stabile, dopo 4 mesi di steroide recidiva di SE trattata con steroide+Ig-ev ed, a seguire, Rituximab (375 mg/mq/sett/4settimane). Osservata all'esordio di SE severa T-linfopenia (L<500/mmc; T-CD3+ 3/mmc, CD3+/CD4+ 2/mmc, CD3+/CD8+ 1/mmc)+ipouricemia (0.1mg/dl), nel sospetto di SCID-PNP è stato inviato presso Centro-Immunologia-Pediatria-Brescia, dove il riscontro dell'assenza di PNP (0 U/gHb) e di delezione in eterozigosi c.51\_52delTC, con effetto su p.Leu18Valfs\*4 nell'esone2 di PNP, ne ha confermato la diagnosi. Riscontrata inoltre variazione missense c.314T>C. A 2a7m, dopo 8m da SE, il bambino è stato sottoposto, senza condizionamento, ad HSCT da fratello-HLA-identico con esclusiva immunosoppressione (CSA) senza complicanze di rilievo a +2m.

**CONCLUSIONI:** La SE può rappresentare la manifestazione d'esordio di un'immunodeficienza severa inizialmente del tutto silente sul versante infettivologico. In caso di citopenia/SE refrattarie una valutazione immunologica di I livello, prima dell'avvio di immunosoppressione, può indirizzare verso una corretta diagnosi di immunodeficienza. Il nostro paziente nei primi 2 anni di vita non ha presentato episodi infettivi significativi suggestivi di SCID. Anche il ritardo psicomotorio era lieve. Per il difficile controllo di SE associato a persistente T-linfocitopenia+ipouricemia è stata sospettata una SCID-PNP confermata dall'assente PNP+delezione in eterozigosi c.51\_52delTC, descritta per la prima volta e compatibile con deficit-PNP. La variazione missense c.314T>C, con effetto su p.Leu105Pro nell'esone4 (frequenza <0.01 nella popolazione) non è noto essere associata al deficit-PNP e rimane d'incerto significato patogenetico. Una diagnosi precoce di SCID atipiche tra cui il deficit di PNP rimane fondamentale per un corretto approccio terapeutico che riesca ad arrestare l'evoluzione.

**P062****POLICITEMIA VERA CON MUTAZIONE SULL'ESONE 12 DI JAK, SINDROME MIELOPROLIFERATIVA DI RARO RISCONTRO IN ETÀ PEDIATRICA**

R. Giorgio<sup>1</sup>, M. Maruzzi<sup>2</sup>, R. Canestrone<sup>1</sup>, S. Siena<sup>1</sup>, A. Maggio<sup>2</sup>, R. De Santis<sup>2</sup>, L. Miglionico<sup>2</sup>, A. Spirito<sup>2</sup>, A. Ciliberti<sup>2</sup>, A. Locatelli<sup>2</sup>, M. Pettoello-Mantovani<sup>1</sup>, D. Colaizzo<sup>3</sup>, E. Grandone<sup>3</sup>, S. Ladogana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia; <sup>2</sup>U.O.C. Oncoematologia Pediatrica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); <sup>3</sup>UO di Emostasi e trombosi IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia

La Policitemia vera è una malattia mieloproliferativa cronica. L'età media di insorgenza è di 60 anni. La sintomatologia è legata al progressivo aumento della massa eritrocitaria, la diagnosi viene posta una volta escluse le più frequenti forme di policitemia secondaria. È possibile un'evoluzione in leucemia acuta e/o mielofibrosi. Ragazzo di 17 anni giungeva per riscontro occasionale di eritrocitosi. Riferita cefalea e scotomi da un mese. Anamnesi familiare e personale negativa per emopatie. Il paziente presentava cute e mucose rossastre, congiuntive congeste ed epatosplenomegalia. All'emocromo: Hb 20.3 g/dl, HCT 78.1% e GR 11.860.000/mcl, iperuricemia, ipoferritinemia. Test emocoagulativi negativi come pure i fattori genetici trombofilici ad eccezione dell'omocisteina plasmatica. Nel sospetto di sindrome mieloproliferativa cronica, eseguiva dosaggio dell'eritropoietina sierica (1 mU/ml), ricerca della mutazione JAK2 negativa per V617F esone 14. La biopsia osteomidollare confermava quadro di policitemia vera con marcata iperplasia eritroblastica. Le culture cellulari evidenziavano una crescita spontanea esagerata delle colonie cellulari. BCR/ABL e cariotipo su midollo negativi. Si ricercavano quindi mutazioni dell'esone 12 di JAK2 con riscontro della delezione N542-E543E e presenza in eterozigosi della mutazione p.K539L, responsabile del quadro di policitemia vera. Dopo iniziale controllo della emopatia con Idrossiurea, la policitemia ha necessitato di numerosi salassi prima di una stabilizzazione della stessa e una dilazione della salassoterapia. La policitemia vera è una emopatia legata nel 95% a mutazione V617F sull'esone 14 del gene JAK2. Nel nostro caso clinico tale patologia si è riscontrata in un ragazzo di 17 anni con mutazione sull'esone 12, di eccezionale riscontro in Pediatria.

**P063****DIAGNOSI E TRATTAMENTO DI UN PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME DA ATTIVAZIONE DI PI3KDELTA**

L. Luti, E. De Marco, M. Menconi, S. Bernasconi, G. Casazza

U.O. Oncoematologia Pediatrica AOUP, Pisa, Italia

Kristina, 13 anni giunge a visita per splenomegalia e

linfadenomegalia (aumento dei linfonodi angolomandibolari, parotidi, milza all'ombelicale, linfonodi addominali e visibili e palpabili). Vengono eseguiti esami ematici (lieve anemia normocromica con Coombs debolmente positivo, VES 54mm/1<sup>h</sup>, Ipergammaglobulinemia, B12 elevata) Rx torace (lieve slargamento del mediastino) ed ecografia Total body che mostra un aumento di volume dei linfonodi in tutti i distretti (in addome 6,5 cm di diametro i mesenteriali) e conferma la splenomegalia e l'aumento di volume delle ghiandole salivari ad ecostruttura disomogenea. Alla RMN cranio pansinusite e otomastoidite con ispessimento dei tessuti linfatici rinofaringei. Una biopsia linfonodale e successivamente parotide ad osteomidollare mostrano un quadro compatibile con linfonodo reattivo, infiltrazione linfocitaria della parotide, si esclude una sindrome da iperIgG4; coltura e ricerca di Mycobatteri risultavano negative. L'immunofenotipo linfocitario mostra un basso valore dei linfociti totali; DNT leggermente aumentati; diminuzione delle cellule T CD4+ e CD8+ naive e emigranti timici CD4+, diminuzione cellule T memoria. Linfociti B totali e naive diminuiti e aumento cellule B class switched, B transazionali e CD21low. La ricerca di mutazioni geniche associate a malattia linfoproliferativa mostra mutazione di PI3KCD. Nel sospetto di malattia linfoproliferativa associata a immunodeficienza viene iniziata terapia con Rapamicina alla quale fa seguito una netta risposta clinica nel primo mese. L'alta incidenza di malattie linfoproliferative associate alla mutazione del gene PI3K pone l'indicazione al Trapianto di cellule staminali che Kristina ha eseguito sei mesi fa. Attualmente in buone condizioni generali, chimerismo full donor, assenza di GVHD.

**P064****UNA RARA ASSOCIAZIONE: ENCEFALOMIELE ACUTA DISSEMINATA IN SINDROME DI FISHER EVANS (PTI+AEA)**

A. Maggio<sup>1</sup>, A. Spirito<sup>1</sup>, G. Giannatempo<sup>1</sup>, R. Giorgio<sup>2</sup>, M. Maruzzi<sup>1</sup>, R. Canestrone<sup>2</sup>, S. Siena<sup>2</sup>, R. De Santis<sup>1</sup>, L. Miglionico<sup>1</sup>, A. Ciliberti<sup>1</sup>, A. Locatelli<sup>1</sup>, M. Pettoello-Mantovani<sup>2</sup>, S. Ladogana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Oncoematologia Pediatrica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia, Italia

L'ADEM (encefalomielite acuta disseminata) è una rara malattia acuta demielinizzante multifocale del SNC. La patogenesi non è nota, l'ipotesi più accreditata è l'origine immunomediata, (72-77% dei casi post infettiva). Il decorso in genere è monofasico. Presentiamo il caso di una bambina di 5 anni, con emiparesi sn e disturbi del linguaggio da sofferenza perinatale, seguita per PTI e Anemia emolitica autoimmune, che in corso di terapia steroidea a basse dosi ha manifestato stanchezza, ipotonia, cefalea, vomito seguiti da alterazione dello stato di coscienza incontinenza sfinteriale e disfagia. Ha eseguito TC encefalo negativa, EEG con rallentamenti sulle regioni posteriori, RM encefalo e midollo con riscontro di multiple lesioni demielinizzanti sottocorticali. La

Puntura lombare evidenziava 40 cellule/mm<sup>3</sup>, proteine 58mg/dl, glucosio 54mg/dl; assenza di bande oligoclonali. Esami colturali e autoimmunità negativi. Le caratteristiche cliniche deponevano per un quadro di ADEM insorto in corso di trattamento steroideo a basse dosi. È stata iniziata terapia con Metilprednisolone a 30mg/kg/die per 5 con immediato miglioramento clinico, seguito da ciclo di steroide a basse dosi per bocca. La RM encefalo di rivalutazione dimostrava un importante miglioramento del quadro fino alla negativizzazione. Attualmente la piccola ha iniziato terapia con Micofenolato per una recidiva di AEA. La tempestività nella diagnosi di ADEM è cruciale per ottenere la massima efficacia terapeutica e il miglior outcome. Le patologie autoimmuni del sistema nervoso possono associarsi ad altre condizioni autoimmuni. In letteratura sono segnalati pochissimi casi di associazione tra ADEM e AEA, sarà determinante il follow up di questi pazienti per valutare l'eventuale comparsa di altre condizioni autoimmuni.

#### P065

#### L'UTILIZZO DI MICOFENOLATO MOFETILE E SIROLIMUS IN BAMBINI AFFETTI DA CITOPENIE IMMUNI PRIMITIVE E SECONDARIE REFRAITARIE: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

C. De Fusco, R. Colantuono, F. Menna, A. De Matteo, V. Melone, G. Menna

*S.C. Oncoematologia, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italia*

Il trattamento di prima linea delle citopenie immuni è rappresentato da steroidi e immunoglobuline endovena, spesso poco tollerati ed efficaci. Studi retrospettivi hanno mostrato una risposta al trattamento delle forme refrattarie, con farmaci di seconda linea quali il Micofenolato Mofetile (MMF) e il Sirolimus, del 65-75%. Tra il 2014 e il 2019 sono stati osservati 10 pazienti, (M: 5; F: 5) di cui 5 con Trombocitopenia immune (PTI), 1 con Anemia emolitica autoimmune (AIHA), 3 con Sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS/ALPS-like), 1 con Sindrome di Evans (ES), non responsivi ai trattamenti di prima linea (prednisone e immunoglobuline). Tutti hanno necessitato di una terapia di seconda linea in un mediana di tempo di 3 mesi dalla diagnosi. Il MMF (500 mg x 2/die) è stato somministrato in 5 pazienti di cui 4 affetti da PTI e 1 da ALPS-like e il Sirolimus (2 mg/m<sup>2</sup>/die) è stato somministrato in 5 pazienti di cui 1 affetto da PTI, 1 da AIHA, 2 da ALPS/ALPS-like e 1 da ES. Una risposta completa è stata raggiunta in 7/10 pazienti di cui 3 trattati con MMF e 4 con Sirolimus, rispettivamente in una mediana di tempo di 1.5 mesi e 1 mese. Il trattamento è stato ben tollerato, si è osservato un caso di tossicità epatica con il Sirolimus.

**CONCLUSIONI:** I farmaci immunosoppressori utilizzati in questo studio si sono dimostrati non solo efficaci ma anche sicuri, confermando di rappresentare una valida alternativa nel trattamento di seconda o ulteriori linee delle citopenie immuni refrattarie.

#### P066

#### GRAVE QUADRO DI SINDROME EMOFAGOCITICA VIRUS-INDOTTA

S. Siena<sup>1</sup>, M. Maruzzi<sup>2</sup>, R. Giorgio<sup>1</sup>, R. Canestrone<sup>1</sup>, A. Maggio<sup>2</sup>, R. De Santis<sup>2</sup>, L. Miglionico<sup>2</sup>, A. Spirito<sup>2</sup>, A. Ciliberti<sup>2</sup>, A. Locatelli<sup>2</sup>, M. Pettoello-Mantovani<sup>1</sup>, S. Ladogana<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia; <sup>2</sup>U.O.C. Oncoematologia Pediatrica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia*

La sindrome emofagocitica (HLH) è una condizione morbosa rara caratterizzata da severa infiammazione e disregolazione citochinica. Si differenzia in forma primaria (familiare/genetica: FHL) e forma secondaria, più comunemente associata a infezioni virali. Il trattamento prevede steroidi, immunosoppressori, trapianto di CSE. Bambina di 10 anni si ricovera per febbre persistente. Esami ematochimici: ipertransaminasemia, iperferritinemia e ipertrigliceridemia, assenza di pancitopenia. Aspirato midollare: fenomeni di emofagocitosi. Iniziava steroide e, acquisita la positività CMV/DNA (>8000 copie), iniziava Ganciclovir. Posta diagnosi di emofagocitosi secondaria. Dopo iniziale beneficio clinico ripresa febbrile, incremento marcato della ferritina (>40000 ng/ml) e di CMV/DNA (>60000 copie). Praticava boli di steroide e introduceva Ciclosporina. Miglioramento clinico, laboratoristico e microbiologico. Sospendeva steroide e antivirale. In corso di terapia con Ciclosporina riscontro di piastrinopenia, riattivazione di CMV/DNA (29300 copie), non segni di infiammazione. Aspirato midollare (PTI). Iniziava Ig ev con buona risposta. Riprendeva Ganciclovir con RC. La genetica per FHL rilevava "presenza di varianti genomiche c.272C>T nel gene PRF1 e c.3334A>G nel gene LYST, entrambe in eterozigosi, determinando a livello proteico le varianti p.Ala91Val e p.Ile112Val". La bambina è in buone condizioni cliniche, in terapia con Ciclosporina. È noto come la variante p.Ala91Val nel gene PRF1 sia associata a FHL, sebbene con significato controverso se in eterozigosi. La variante p.Ile112Val nel gene LYST non è riportata in letteratura, può essere considerata a significato incerto, ovvero variante con effetti funzionali e clinici indefiniti. Lo studio familiare e indagini biologiche identificanti duplicazioni/delezioni di singoli esoni, multiesoniche, dell'intero gene e riarrangiamenti genomici, potranno chiarire questo complesso quadro.

#### P067

#### DISPNEA COME ESORDIO DI UNA SINDROME IPEREOSINOFILA

D. Rizzo, L. Fanciullo, V. Simone, F. Rizzo, A. Civino, A. Cocciolo, A. Tornesello

*Ospedale "Vito Fazzi", Lecce, Italia*

Riportiamo il caso di un bambino di 4 anni, arrivato in pronto soccorso per distress respiratorio severo. In anamnesi dermatite atopica nei primi mesi di vita; non succes-

sive manifestazioni allergiche. Agli esami ematici iperleucocitosi (GB 73.000/mm<sup>3</sup>) con prevalente ipereosinofilia (53.290/mm<sup>3</sup>). La radiografia del torace mostra accentuazione dell'interstizio peribroncovascolare. Gli esami di laboratorio risultano negativi e l'aspirato midollare esclude patologie tumorali. E' stata posta diagnosi di Sindrome ipereosinofila ed intrapresa tempestivamente terapia steroidea con risposta completa a distanza di 1 settimana. E' stato quindi eseguito tapering dello steroide e sospensione dopo 30 giorni. Nei primi 3 mesi di follow up l'emocromo è rimasto nella norma. La Sindrome ipereosinofila è una condizione rara (54 su 100.000 bambini/anno). L'esordio clinico è caratterizzato nella maggior parte dei casi da interessamento cutaneo e gastrointestinale, più raramente respiratorio. Il prednisone resta la terapia di prima linea e deve essere intrapreso prontamente soprattutto in presenza di un danno d'organo. La risposta è favorevole nell'80-85% dei casi. Non esistono linee guida sulla durata del trattamento, che attualmente è guidato fondamentalmente dalla conta degli eosinofili. Non sono riportate in letteratura indicazioni chiare relative al follow-up, né in relazione alla frequenza dei controlli né in relazione alla durata. E' tuttavia segnalato il rischio di trasformazione maligna, a distanza variabile di mesi o anni. Il caso clinico riportato è stato spunto di revisione della letteratura soprattutto in relazione alla valutazione dell'evoluzione del quadro clinico e del rischio leucemico.

## P068

### ENTEROPATIA TARDIVA RESPONSIVA AD ABATACEPT IN PAZIENTE CON DEFICIT DI LRBA

R. Maggiore, A. Grossi, F. Fioredda, E. Palmisani, P. Terranova, E. Cappelli, T. Lanza, F. Pierri, D. Guardo, M. Calvillo, C. Micalizzi, A. Beccaria, S. Arrigo, C. Dufour, I. Ceccherini, M. Miano

Università degli Studi di Genova, IRCCS Giannina Gaslini; UOC Ematologia; UOC Genetica Medica; UOC Gastroenterologia Pediatrica, Genova, Italia

Negli ultimi anni la conoscenza delle sindromi da immuno-disregolazione è migliorata grazie all'identificazione di numerose cause monogeniche che si esprimono con fenotipi estremamente variabili, rendendo stimolante la diagnosi. Nel 2012 sono state descritte mutazioni germinali di LRBA in pazienti con CVID (immunodeficienza comune variabile)-like, autoimmunità ed enteropatia. Successivamente sono state riportate mutazioni di LRBA in famiglie di consanguinei con CVID associata ad infezioni e diarrea cronica. E' interessante notare che alcuni casi di mutazione di LRBA condividono aspetti con quadri ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome)-like, come già osservato in pazienti con CVID che possono presentare un'espansione dei linfociti T doppi negativi (DNT). Recentemente è stato dimostrato che il prodotto di LRBA previene la degradazione lisosomiale di CTLA4, una proteina espressa sui linfociti T regolatori e memory, inibendo la risposta immune. I pazienti con deficit sia di LRBA che di CTLA4 generalmente presentano immuno-disregolazione caratterizzata da autoim-

munità e linfoproliferazione. Poste queste considerazioni, l'Abatacept, una proteina di fusione che mima l'azione di CTLA4, è stato impiegato come trattamento, inibendo la risposta immune mediata dai linfociti T. In questo case report descriviamo un paziente con esordio atipico di deficit di LRBA da mutazione Arg655Ter (c.1963C>T), caratterizzato da ALPS (linfadenomegalia ed epatosplenomegalia cronica, espansione dei DNT, resistenza all'apoptosi FAS-mediata, aumento di vitamina B12, IL-10 e IL-18) epatite autoimmune, micobatteriosi epatica e linfonodale, infezioni ricorrenti. Dopo un iniziale trattamento con steroide, Micofenolato Mofetile e Sirolimus, per la comparsa di enteropatia tardiva resistente a tali farmaci è stato avviato trattamento off label con Abatacept con beneficio.

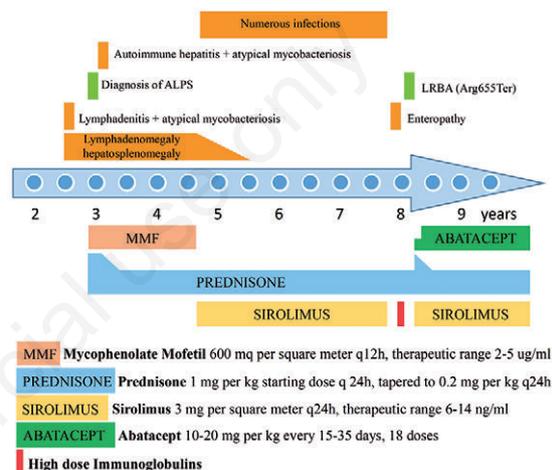


Figura 1.

## P069

### USO DEL PREDNISONE NEL TRATTAMENTO DELL'INIBITORE IN EMOFILIA A LIEVE: CASE REPORT

V.V. Palmieri<sup>1</sup>, G. Lassandro<sup>2</sup>, A. Amoruso<sup>1</sup>, P.C. Corallo<sup>1</sup>, V. Palladino<sup>1</sup>, C. Pastore<sup>3</sup>, P. Giordano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "A. Moro"; <sup>2</sup>U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti", Università degli Studi di Bari "A. Moro"; <sup>3</sup>Università degli Studi di Bari "A. Moro", Bari, Italia

Lo sviluppo dell'inibitore rappresenta la complicanza più grave nel trattamento dell'emofilia A. L'inibitore del FVIII si manifesta prevalentemente nell'emofilia A grave; solo un 10% di emofilia non grave sviluppa inibitore, presentando nella maggior parte dei casi manifestazioni emorragiche caratteristiche della forma grave. L'immunotolleranza (ITI) è un trattamento volto ad eradicare l'inibitore nei casi di emofilia A; tuttavia questa strategia risulta più efficace nell'emofilia grave. Le opzioni terapeutiche per la gestione delle manifestazioni emorragiche nell'emofilia lieve/moderata, complicata da inibitore, sono il fattore VII ricombinante attivato (FVIIa) o la desmopressina (DDAVP). Recentemente

sono descritti in letteratura approcci terapeutici basati sull'uso di immunosoppressivi come rituximab o corticosteroidi; non ci sono tuttavia ancora dati certi su quali siano i regimi ottimali da utilizzare per l'eradicazione dell'inibitore nei pazienti con emofilia e per il trattamento delle emorragie. Presentiamo il caso di un bambino, 10 anni maschio, affetto da emofilia A lieve, che ha sviluppato manifestazioni emorragiche severe (ematomi, ematuria macroscopica) dopo 11 giorni di esposizione al trattamento per un emarto. Gli esami ematochimici mostrano un decremento del FVIII basale da >5% a <1% associato alla comparsa di inibitore (8 BU/ml). Inizialmente il bambino è stato trattato con FVIIa ev alla dose di 2 mg, senza una significativa remissione della sintomatologia emorragica e con un incremento dell'inibitore (8.4 BU/ml). Dopo 7 giorni dalla comparsa dell'inibitore inizia terapia orale con corticosteroidi (Prednisone 1mg/kg/die). Quest'ultimo approccio ha garantito una rapida riduzione dell'inibitore, con significativa remissione della sintomatologia clinica. Dopo 5 mesi di follow-up, il titolo dell'inibitore è ancora negativo.

#### P070

##### **DUE CASI DI CITOPENIA AUTOIMMUNE, UNA CAUSA ... "COMUNE"!**

G. Tessarin<sup>1</sup>, S. Giliani<sup>2</sup>, L. Gazzurelli<sup>3</sup>, M. Baronio<sup>3</sup>, D. Moratto<sup>4</sup>, R. Badolato<sup>3</sup>, A. Plebani<sup>3</sup>, V. Lougaris<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia; <sup>2</sup>Sezione di Citogenetica e Genetica Molecolare, Laboratorio Centrale di Analisi Chimico Cliniche, ASST-Spedali Civili di Brescia e Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslocazione, Università di Brescia;

<sup>3</sup>Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia; <sup>4</sup>Laboratorio Centrale di Analisi Chimico Cliniche, ASST-Spedali Civili di Brescia, Italia

Paziente #1, dall'età di due anni presenta piastrinopenia cronica; a otto anni episodio di anemia emolitica autoimmune Coombs-positiva (AIHA-CP) responsiva a terapia steroidea. Giunge a dodici anni alla nostra attenzione in sospetta sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS). Agli accertamenti immunologici: ipogammaglobulinemia, inversione del rapporto CD4/CD8, ridotti CD4 di recente generazione, nel comparto B CD21<sup>lo</sup> elevati con scarse cellule di recente migrazione e switched memory; NGS per immunità anticorpale negativo. Paziente #2, a sei anni episodio di AIHA-CP; due mesi dopo piastrinopenia inizialmente responsiva a Immunoglobuline Endovena (IgEV), poi refrattaria anche a steroide. A undici anni infusione di Rituximab 375mg/mq; negli anni seguenti persiste ipogammaglobulinemia e riduzione dei linfociti CD20<sup>+</sup>. Giunge a tredici anni per valutazione in sospetto immunodeficit farmaco-indotto: all'immunofenotipo penia dei linfociti B con assenza di switched memory e plasmacellule; NGS per immunità anticorpale negativo. Per entrambe le pazienti è stata posta diagnosi di Immunodeficienza Comune Variabile (CVID) per cui vengono trattate

mensilmente con IgEV, mantenendo una conta piastrinica pre-IgEV >20'000/mmc senza ulteriori episodi di AIHA. Sebbene la CVID possa presentarsi con citopenia autoimmune, questa si caratterizza per un blocco maturativo dei linfociti B cui si associano ipogammaglobulinemia e suscettibilità a infezioni, mentre l'ALPS si caratterizza per un difetto di apoptosi linfocitaria. Le citopenie autoimmuni sono manifestazioni comuni ad entrambe, mentre l'analisi della differenziazione dei linfociti B e dei linfociti TCR+/CD4-/CD8- consentono di porre la diagnosi corretta. In molti casi, il trattamento delle citopenie può richiedere oltre alla terapia sostitutiva con IgEV l'utilizzo di steroidi sistemici, farmaci immunomodulanti o biologici.

#### P071

##### **UN CASO DI TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE DA DONATORE MUD IN PAZIENTE AFFETTA DA IMMUNODEFICIENZA LRBA**

V. Pintabona<sup>1</sup>, E. Soncini<sup>1</sup>, G. Carracchia<sup>1</sup>, G. Baresi<sup>1</sup>, I.C. Conforti<sup>1</sup>, A. Beghin<sup>2</sup>, M. Comini<sup>2</sup>, F. Boldà<sup>2</sup>, R. Badolato<sup>3</sup>, A. Lanfranchi<sup>2</sup>, F. Porta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>2</sup>Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Dipartimento di Diagnostica dei Laboratori, ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>3</sup>Università degli Studi di Brescia, Italia

L'immunodeficienza da deficit LRBA (lipopolysaccaride-reattiva e beige-like) è una rara condizione caratterizzata da autoimmunità multipla, tipicamente enteropatia ed epatite autoimmuni e discrasie ematologiche, associata ad ipogammaglobulinemia. Il ruolo biologico dell'LRBA nella malattia immunologica non è noto, la sua omologia alle proteine del traffico intracellulare suggerisce una possibile attività regolatrice su CTLA4. Il trattamento più efficace di questi casi è risultato dall'utilizzo di immunosoppressori ed immunoglobuline endovena. Data la qualità di vita degli affetti e l'accesso a regimi di condizionamento più modulabili, il trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) costituisce un approccio curativo efficace in sostituzione alle terapie sin ora in uso. Presentiamo il caso di una bambina di 8 anni, affetta da deficit di LRBA diagnosticato all'età di cinque anni per una storia di ipogammaglobulinemia, infezioni invasive batteriche e fungine associate ad anemia emolitica, piastrinopenia severa con necessità di splenectomia, mielite trasversa, epatite autoimmune ed enteropatia scarsamente controllata con Abatacept e Sirolimus. La bambina presenta inoltre deficit di leptina in terapia sostitutiva. Giunge alla nostra osservazione per osteomielite multifocale secondaria a sepsi da MRSA. A causa delle gravi condizioni, una volta estinta la malattia infettiva, la piccola viene sottoposta ad HSCT da MUD dopo condizionamento a intensità ridotta. L'engraftment è risultato del 100% donatore, il trapianto è stato eseguito senza complicanze. Da allora la paziente ha mostrato buon

miglioramento clinico con netta riduzione degli episodi infettivi e di attività di malattia autoimmune. Persiste terapia sostitutiva con Leptina per il quadro di severa lipodistrofia.

**P072**

**TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE DA DONATORE MUD IN PAZIENTI PEDIATRICI DOPO SELEZIONE DI CELLULE STAMINALI CD34+ E ADBACK DI LINFOCITI T CD3+**

G. Carracchia<sup>1</sup>, E. Soncini<sup>1</sup>, V. Pintabona<sup>1</sup>, G. Baresi<sup>1</sup>, I.C. Conforti<sup>1</sup>, M. Maffei<sup>1</sup>, R. Ceresoli<sup>1</sup>, A. Beghin<sup>2</sup>, M. Comini<sup>2</sup>, F. Bolda<sup>2</sup>, A. Lanfranchi<sup>2</sup>, F. Porta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>2</sup>Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Dipartimento di Diagnostica dei Laboratori, ASST Spedali Civili, Brescia, Italia

Solo il 25% dei pazienti ha un fratello HLA-identico: in assenza, un donatore HLA-identico da registro internazionale (MUD) rappresenta una buona fonte alternativa per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). La selezione CD34+, solitamente applicata in setting aploidentico, garantisce un buon attecchimento e un rischio molto ridotto di GvHD. Questo approccio, però, è descritto ritardare la ricostituzione immunologica, aumentando il rischio di infezioni virali e fungine. Riportiamo i dati di 90 pazienti pediatriche che hanno ricevuto 92 trapianti MUD (2 pazienti hanno ricevuto 2 HSCT) tra il 2001 e il 2018 nell'Ospedale dei Bambini di Brescia. I trapianti sono stati realizzati con selezione CD34+ con addback di linfociti T CD3+ di 30x10<sup>6</sup>/kg. Come fonte di cellule staminali sono state utilizzate midollo (65%) e aferesi (35%). L'età mediana dei pazienti è stata di 2 anni (range 2.6 mesi-17 anni) ed il numero medio di cellule infuse è stato: 11.5x10<sup>6</sup>/kg CD34+ e 32.5x10<sup>6</sup>/kg CD3+ nel midollo, 18.2x10<sup>6</sup>/kg CD34+ e 30x10<sup>6</sup>/kg CD3+ nell'aferesi. L'incidenza di GvHD è stata bassa: 8.9% (8/90) di grado III-IV e 3.3% (3/90) cronica. Nessuna complicanza d'organo, né infettive e la ricostituzione immunologica completa è avvenuta entro i 12 mesi, con un numero di CD3+ superiore a 300cells/ul a 4 mesi dal trapianto. La sopravvivenza a 10 anni è 78%. I risultati ottenuti mostrano come sia possibile garantire una buona infusione di cellule staminali CD34+ e un numero controllato di linfociti CD3+ capace di velocizzare la ricostituzione immunologica e nel contempo di non causare GvHD.

**P073**

**TRAPIANTO APOLOIDENTICO ALFA/BETA/CD19+ DEPLETO IN UN PAZIENTE AFFETTO DA MEVALONICO ACIDURIA**

A. Beccaria<sup>1</sup>, S. Giardino<sup>2</sup>, E. Ricci<sup>1</sup>, F. Pierri<sup>2</sup>, L. Giannoni<sup>2</sup>, S. Volpi<sup>3</sup>, P. Terranova<sup>2</sup>, M. Podestà<sup>4</sup>, E. Lanino<sup>2</sup>, M. Faraci<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, IRCCS Istituto G. Gaslini, Università degli Studi di Genova; <sup>2</sup>U.O.S.D. Centro Trapianto di Midollo Osseo, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova; <sup>3</sup>U.O. Pediatria II - Clinica pediatrica e reumatologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova; <sup>4</sup>Laboratorio Cellule Staminali post natali e Terapie Cellulari, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, Italia

La Mevalonico Aciduria (MA) rappresenta il fenotipo più severo di deficit di Mevalonato Kinasi (MKD) dipendente da un difetto enzimatico completo (<1%) con esordio clinico precoce prenatale (idrope, ritardo di crescita intrauterino) o postnatale (febbre ricorrente, epatosplenomegalia, vomito/diarrea, deterioramento neurologico progressivo, dismorfismi cranici, interessamento oculare) e prognosi spesso infausta (specie se forme omozigoti). Il riscontro di livelli elevati di acido mevalonico urinario orientano alla diagnosi. Il trattamento con farmaci anti-IL1 (Anakinra/Canakinumab) permette un buon controllo della malattia infiammatoria ma non del quadro neurologico. Sono attualmente riportati in letteratura 5 pazienti con MA sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogenico (allo-Tcse) con controllo della malattia in 4 casi (un decesso per complicanze trapianto-correlate) (Tabella 1). Il razionale del Tcse è inibire definitivamente la risposta infiammatoria e fornire una popolazione cellulare con corredo enzimatico normale. M.J., secondogenita di genitori consanguinei, affetta da MA ad esordio precoce (Tabella 1), trattata dal secondo mese di vita con Anakinra.

Tabella 1. Revisione della letteratura e caso presentato.

Caso	Mutazione MK gene	Clinica	Terapia pre-Tcse	Tipo Tcse, fonte	Condizionamento	Profilassi GvHD	GvHD e complicanze Tcse correlate	Outcome	Ultimo follow-up
1 anno, maschio (Dvorak et al 2007)	G318R (D318G)	Epitopomielografia, epatite, anemia, piastrinopenia, ipercalcemia, rigori, sistema acido urico	Estrogeni, Acido folico (>5 di Tcse)	Allo Tcse, cordone, CSE midollo, 26.2 x 10 <sup>6</sup> CD34+/kg	Basilone Cidofanidina	CSA, MMF	TAM	Chimerismo 100% Livelli di attività MKD<1/2 pre-Tcse, Riduzione dei livelli di ALU	>15 mesi Viva No sintomi/signi infettivi, nessun episodio neurologico
8 anni, maschio (Miyamoto et al 2009)	polimerorfismo gene MDR24	Epitopi di febbre ricorrente severa	Agonisti, Prednisolone, CSA, Analgesici, Farmaci	Allo Tcse, cordone, CSE midollo, Cellulite non usata	Non noto	CSA, Tacrolimus, sirolimus	GvHD acuta e cronica con infusione virale (Adenovirus, BK virus, VZV)	Chimerismo 100% Livelli MK non noti	>16 mesi Viva No sintomi/signi infettivi
15 giorni, femmina (Dvorak et al 2012)	883 TCG (S287T) + 928 GAG (D192V) in omozigote	SGA, nuova oncosi retrovirale, febbre ricorrente, digiuno ossessivo, ganglioni ingrossati, eruzione su tronco, disidrosi pruriginosa a 4 anni	Sulfamidici, MMF, steroidi come immunosoppressori post-trapianto	Allo Tcse (S, 3 mesi di età), MUD, CSE periferico, 6 x 10 <sup>6</sup> CD34+/kg	Basilone Fludarabina	Tacrolimus, MMF	Superfite GvHD cronica con infusione CMV	Chimerismo 99% Livelli MK non noti	>13 mesi Viva No sintomi/signi infettivi, nessun episodio neurologico
10 giorni, maschio (Elder et al 2010)	G386D	Epitopomielografia, acido	Cortisone D, Prednisolone, Ciclosporina	Allo Tcse, cordone, CSE midollo, Cellulite non usata	Non noto	Non noto	Seppi	Chimerismo 100% Riduzione dei livelli di ALU	>15 mesi Decesso per sepsi
2 anni, maschio (Dvorak et al 2010)	G320A/G388D mutazione in omozigote	Febbre ricorrente, epatite, piastrinopenia, anemia, disidrosi pruriginosa, eruzione su tronco, disidrosi pruriginosa, rigori	Ibuprofene, Prednisolone, Analgesici	Allo Tcse, MUD, CSE cordone, 6.6 x 10 <sup>6</sup> CD34+/kg	Basilone Cidofanidina	CSA, ATG	GvHD acuta con (Viremi + ECP), Mononucleosi e RIES	Chimerismo 100% Livelli MK non noti Riduzione dei livelli di ALU	>8 anni Viva No sintomi/signi infettivi, nessun episodio neurologico
8 anni, femmina (case presentata)	G386D (da 18 mesi) mutazione in omozigote	Febbre, rash multiforme, vomito, ipertensione, stitichezza, stitichezza, rigori	Analgesici	Allo Tcse (da madre) +B220+ depleto, CSE periferico, 18.8 x 10 <sup>6</sup> CD34+/kg	Thiotepa, Treosulfano e Fludarabina	ATG, Tacrolimus in vivo	nessuna	Chimerismo 100% a +40 giorni	>40 giorni Viva No sintomi/signi infettivi, miglioramento neurologico

Per parziale risposta del quadro infiammatorio, a 8 mesi di vita è stata sottoposta a Tcse da donatore aploidentico alfa/beta/CD19+ -depleto (madre) dopo condizionamento con Thiotepa (8mg/Kg), Treosulfano (10mg/m<sup>2</sup> x3) e Fludarabina (40mg/m<sup>2</sup> x4). L'attecchimento dei granulociti neutrofili è avvenuto a +13 giorni dal Tcse. Dopo 60 giorni dal Tcse la paziente è in buone condizioni, non presenta complicanze trapianto-correlate né episodi infiammatori secondari alla MA. L'attecchimento è stabile con chimerismo completo del donatore. Il caso riportato conferma il ruolo terapeutico del allo-Tcse nei pazienti affetti da MKD e rappresenta il primo caso di Tcse aploidentico alfa/beta/CD19+ -depleto in MA.

## P074

## STUDIO DI UNA FAMIGLIA BETA-TALASSEMICA MEDIANTE NGS

Y. Barbanera, F. Arcioni, C. Cerri, G. Gurdo, I. Capolsini, M. Qatawneh, P. Grammatico, C. Matteucci, M. Caniglia, C. Mecucci, P. Gorello

Università degli Studi di Perugia, Italia

**INTRODUZIONE:** Variazioni geniche concomitanti alle mutazioni beta, (es. geni alfa globinici, geni regolatori BCL11A, HBG2, HBS1L-MYB), possono modulare il fenotipo clinico. L'analisi NGS offre la possibilità di identificare nuovi geni e nuove variazioni coinvolte nella modulazione del fenotipo.

**MATERIALI E METODI:** Lo studio è stato condotto su 2 fratelli affetti da Beta Talassemia Major, diversa espressività fenotipica, identico genotipo beta -29 A>G /cod8 (-AA) e geni alfa normali. Abbiamo sviluppato un pannello NGS (SOPHiA GENETICS) per lo studio dei geni HBB, HBA1, HBA2, HBD, BMP6, BMP2, ERFE, FTL, HAMP, HFE, HJV, SLC11A2, SLC40A1, TFR2, TMPRSS6, PKLR, KFL1, BCL11A.

**RISULTATI:** Sono state identificate 44 varianti nel pt.1 e 45 del pt.2. Quattro varianti sono presenti solo nel pt.1 (1 in ERFE in eterozigosi, 1 in SLC40A1 in eterozigosi, 2 in TMPRSS6 in omozigosi) e due solo nel pt.2 (1 in SLC40A1 in eterozigosi e 1 in TMPRSS6 in eterozigosi). Inoltre 9 varianti comuni (1 in ERFE, 2 in BCL11A e 6 in TMPRSS6) presentavano differenze nell'assetto genotipico (omozigote/eterozigote). Il pt 1 presenta regime trasfusionale più intenso (2 GRC/settimana vs 1 GRC/settimana) senza sovraccarico marziale RM2\* (deferasirox). Il paziente 2 presenta moderato sovraccarico cardiaco ed epatico, ferritinemia elevata (deferasirox cpr rivestite, pregressa idiosincrasia epatica a deferasirox dispersibile e agranulocitosi con deferiprone).

**CONCLUSIONI:** La caratterizzazione genomica individuale rappresenta sempre più una necessità per ottenere una correlazione tra genotipo/fenotipo e una potenziale stratificazione prognostica e terapeutica. I nostri dati, seppur preliminari, mostrano che 6 varianti segregano diversamente nei due fratelli.

## P075

## CARATTERIZZAZIONE CLINICA, IMMUNOFENOTIPICA E BIOLOGICO-MOLECOLARE DELLE CITOPENIE IMMUNI DELL'ETÀ PEDIATRICA PER L'IDENTIFICAZIONE DI SOTTOSTANTI IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

M. Moratti<sup>1</sup>, M.E. Cantarini<sup>1</sup>, F. Conti<sup>2</sup>, R. Rondelli<sup>1</sup>, D. Zama<sup>1</sup>, B. Rivalta<sup>1</sup>, R. Masetti<sup>1</sup>, E. Facchini<sup>1</sup>, A. Prete<sup>1</sup>, A. Pession<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncologia, Ematologia e Trapianto di CSE "Lalla Seragnoli", UO Pediatria, Policlinico di Sant'Orsola, Università di Bologna; <sup>2</sup>Immunoreumatologia, UO Pediatria, Policlinico di Sant'Orsola, Università di Bologna, Italia

Le citopenie immuni si distinguono in forme idiopatiche e secondarie, tra cui figurano quelle correlate ad

immunodeficienze primitive (PID). Abbiamo realizzato uno studio retrospettivo su pazienti pediatriche affette da una o più citopenie immuni persistenti/recidivanti (tempo medio dall'esordio: 7.0 anni, 0.2-24.9 anni) finalizzato allo sviluppo di un percorso diagnostico mirato all'identificazione precoce di PID. Sono stati arruolati 47 pazienti e, in base alla presenza/assenza di una PID associata, abbiamo comparato 2 gruppi (PID+ e PID-). Nel gruppo PID+, formato da 19/47 individui (40%), rientrano: Immunodeficienza Comune Variabile (9/19, 47%), Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune (4/19, 21%) e PID non classificate (6/19, 32%). La ricorrenza di PID tra i soggetti con piastrinopenia, anemia, neutropenia e Sindrome di Evans è rispettivamente del 42%, 64%, 36% e 62%. Sono risultate significativamente associate alla presenza di PID le seguenti variabili: 1. Familiarità per autoimmunità e/o neoplasie e/o PID; 2. Storia di infezioni invasive o sostenute da funghi e/o parassiti, di immuno-disregolazione cutaneo-mucosa o polmonare o di linfo-splenomegalia; 3. Test di Coombs positivo, linfopenia T o B, riduzione di T naïve, B memory switched, plasmablasti, immunoglobuline od incremento di T effector/central memory o di B CD21low. Concludendo, il nostro studio corrobora l'associazione riportata in letteratura tra PID e citopenie immuno-mediate persistenti/recidivanti. L'approccio diagnostico a quest'ultime dovrebbe mirare all'esclusione di un'immunodeficienza sottostante, possibilmente prima dell'inizio di trattamenti immunosoppressivi/immunomodulanti, attraverso una gestione condivisa tra ematologo ed immunologo a due step: tipizzazione linfocitaria estesa, immunoglobuline sieriche, risposte vaccinali specifiche (I livello), sequenziamento di geni PID-relati (II livello).

**Tabella 1. Variabili con una differenza statisticamente significativa tra i gruppi "PID+" e "PID-" fra tutte quelle analizzate sul versante infettivo, immuno-disregolatorio (autoimmunità, linfoproliferazione cronica non maligna, allergie, neoplasie), immunologico e terapeutico nei pazienti con citopenie immuni persistenti/recidivanti.**

Variabili qualitative (clinica e anomalie immunologiche)	"PID+"		"PID-"		P-value	Fisher
	Pazienti (/19)	Prevalenza (%)	Pazienti (/28)	Prevalenza (%)		
Familiarità per autoimmunità	10	52.63	6	21.43	0.027	0.034
Familiarità per neoplasie	7	36.84	2	7.14	0.011	0.021
Familiarità per PID	4	21.05	0	0.00	0.011	0.022
Infezioni invasive	10	52.63	4	14.29	0.005	0.009
Infezioni funginee/parassitarie	6	31.58	2	7.14	0.029	0.047
Immunodisregolazione cutaneo-mucosa	13	68.42	8	28.57	0.007	0.016
Immunodisregolazione polmonare	7	36.84	0	0.00	0.000	0.001
Linfosplenomegalia	18	94.74	11	39.29	0.000	0.000
Linfadenopatia	10	52.63	0	0.00	0.000	0.000
Splenomegalia	17	60.71	11	39.29	0.001	0.001
Coombs positivo	8	53.33	4	16.00	0.013	0.030
Linfopenia	8	42.11	2	7.14	0.004	0.009
↓CD4 naive %	11	61.11	1	6.25	0.001	0.001
↑CD4 effettori di memoria %	9	50.00	0	0.00	0.001	0.001
↓CD8 naive %	5	27.78	0	0.00	0.022	0.046
↓T-reg %	13	72.22	4	26.67	0.009	0.015
↓B di memoria switched %	7	38.89	0	0.00	0.005	0.008
↑B CD21low %	8	44.44	0	0.00	0.002	0.003
Ippogramoglobulinemia (almeno 1 classe)	17	89.47	9	36.00	0.000	0.001
Ippogramoglobulinemia (almeno 2 classi)	13	68.42	3	12.00	0.000	0.000
Variabili quantitative (assetto immunologico)						
	Media	CI 95%	Media	CI 95%	T-test	Student
Linfociti	1545.00	(1216.70-1873.29)	2487.45	(2085.48-2909.43)	0.001	0.001
CD4	663.33	(485.06-841.61)	979.23	(788.75-1169.70)	0.007	0.007
CD8	440.44	(360.49-520.39)	674.04	(540.28-807.81)	0.004	0.004
CD19	191.00	(115.99-266.01)	444.50	(311.53-577.47)	0.002	0.002
CD4 naive %	30.80	(20.00-41.59)	61.50	(55.77-67.23)	0.000	0.000
CD4 centrali di memoria %	41.21	(33.17-49.25)	25.56	(20.26-30.87)	0.002	0.002
CD4 effettori di memoria %	26.97	(18.59-35.34)	10.44	(7.44-13.43)	0.001	0.001
CD8 naive %	30.50	(21.11-39.90)	51.19	(45.53-56.84)	0.000	0.000
CD8 centrali di memoria %	9.31	(6.12-12.50)	5.86	(4.11-7.59)	0.055	0.055
CD8 effettori di memoria %	35.76	(27.91-43.62)	21.19	(16.57-25.80)	0.002	0.002
CD19 %	12.65	(9.45-15.85)	17.48	(14.19-20.78)	0.004	0.004
B di memoria switched %	2.55	(1.01-4.09)	10.19	(7.98-12.45)	0.000	0.000
B CD21low %	12.59	(6.44-18.73)	3.89	(2.87-4.90)	0.009	0.009
Plasmablasti %	0.70	(0.42-0.98)	1.56	(0.79-2.33)	0.036	0.036
IgG	653.53	(475.30-831.75)	969.04	(859.95-1078.13)	0.002	0.002
IgA	74.53	(34.27-114.78)	150.76	(103.79-191.73)	0.010	0.010
IgM	48.63	(32.72-64.54)	92.00	(75.07-108.93)	0.000	0.000

P076

### VIRUS GASTROINTESTINALI EMERGENTI: POSSIBILE RUOLO IN EMATOLOGIA

M.C. Barbini, D. Simoncini, C. Piccolo, G. Robustelli, M. Agosti, M. Marinoni

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi dell'Insubria, ASST dei Sette Laghi, Varese, Italia*

Dall'introduzione del vaccino anti-Rotavirus, i Norovirus sono emersi come il più comune enteropatogeno virale pediatrico. Anche i Sapovirus, grazie anche alle più sensibili tecniche di biologia molecolare, vengono identificati sempre più spesso come responsabili di gastroenterite. Descriviamo due casi di gastroenterite acuta causati da virus emergenti, caratterizzati dall'associazione con anemia. Caso 1: M.E. 2 anni, inviata all'ambulatorio di ematologia pediatrica per anemia microcitica (Hb 7,5 g/dl) riscontrata in occasione dell'esecuzione di accertamenti diagnostici per alvo diarroico da 4 settimane. Indagini effettuate: VES 120 mm/h, PCR, profilo marziale e studio catene emoglobiniche nella norma, indici di emolisi, SOF, screening per celiachia, coproculture, sierologie virali negativi. Riscontro di Sapovirus-RNA positivo su feci. A distanza di 7 giorni ulteriore riduzione del valore di Hb a 5,5 gr/dl, reticolociti 4000/mmc. Normale la restante crasi ematica. Effettuato aspirato midollare con evidenza di elementi immaturi della linea eritroide. Caso 2: F.M. 1 anno e 8 mesi, condotto presso il PS per vomiti, alvo diarroico e febbre. Agli esami ematici Hb 7,4 gr/dl, LDH 1384 U/L, bilirubina 2.37 mg/dl. Stick urine: Hb +++. Test di Coombs diretto positivo per C3d (negativo per IgG). VTEC negativo. Posta diagnosi di anemia emolitica da anticorpi freddi. Gli accertamenti eseguiti durante la degenza hanno evidenziato positività per Norovirus-RNA su feci. Sapovirus e Norovirus potrebbero aver svolto la funzione di trigger provocando nel primo caso un'anemia iporigenerativa, nel secondo un'anemia emolitica autoimmune. I casi descritti ci permettono di ipotizzare la possibile associazione dei virus gastrointestinali emergenti con manifestazioni cliniche extraintestinali, quali l'anemia.

P077

### POLIMORFISMO Ile232Thr DEL RECETTORE FCGR2B E RISPOSTA ALLE IMMUNOGLOBULINE NELLA PIASTRINOPENIA AUTOIMMUNE

I. Giraud<sup>1</sup>, V. Daprà<sup>1,2</sup>, G. Del Borrello<sup>1</sup>, L. Farinasso<sup>3</sup>, M. Bergallo<sup>1,2</sup>, P. Saracco<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scuola di specializzazione di Pediatria, Università degli Studi di Torino; <sup>2</sup>Laboratorio di Pediatria Specialistica, OIRM, Città della Salute e della Scienza, Torino; <sup>3</sup>Ematologia Pediatrica, OIRM, Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia

Recenti evidenze (TIKI study, 2018) sulla piastrinopenia autoimmune (PTI) riportano differenti risposte al trattamento con immunoglobuline (Ig) in relazione al polimorfismo Ile232Thr (rs1050501) del recettore FCGR2B: l'omozigosi ma non l'eterozigosi per questo polimorfismo predirebbe una minore risposta a sette giorni dall'inizio

della terapia. Abbiamo avviato presso l'Ospedale Infantile Regina Margherita uno studio retrospettivo/prospettivo per valutare la frequenza del polimorfismo nella popolazione del centro affetta da PTI sia all'esordio che in follow-up e l'associazione con una differente risposta precoce alle Ig (<7 giorni). Sono stati inclusi tutti i pazienti affetti da PTI afferiti al centro (n=60) tra dicembre 2018 e marzo 2019. La frequenza del polimorfismo, indagata mediante PCR real-time MAMA, è risultata 11,7% per gli eterozigoti e 1,7% per gli omozigoti, sovrapponibile a quella caucasica (1-2%). La risposta alle Ig è stata indagata considerando tutti i pazienti eterozigoti e wild-type (WT) trattati esclusivamente con Ig alla prima manifestazione di PTI (n=38). I due gruppi non presentavano differenze prima del trattamento; tre pazienti WT tuttavia presentavano familiarità per LES e/o anticorpi LES correlati. Sono stati confrontati: il tempo tra l'inizio della terapia ed il primo controllo, la proporzione di risposte parziali (incremento  $\geq 20'000$  PLT/ $\mu$ l) e complete ( $>100'000$  PLT/ $\mu$ l). Il modesto vantaggio dei WT non è risultato ad oggi significativo.

**CONCLUSIONI:** La risposta alle Ig nelle primissime fasi di trattamento sembra sovrapponibile tra eterozigoti e WT. Lo studio proseguirà per aumentare la numerosità campionaria, valutare la risposta degli omozigoti ed indagare altri polimorfismi sia in pazienti all'esordio che cronici in follow-up.

**Tabella 1. Risposta alle Ig: eterozigoti vs WT.**

	ETEROZIGOTI (FCGR2B 232 Ile/Thr)	WT (FCGR2B 232 Ile/Ile)	Totale	OR (CI 95%)	p
<b>BASELINE</b>					
n	4	34	38	-	-
M/F (ratio)	2/2 (50% tot M)	15/19 (44,1% tot M)	17/21 (44,7% tot M)	1,27 (0,16; 10,1)	-
Paz. Poliautoimmuni <sup>1</sup> (ratio)	1/3 (25% tot)	15/19 (45,5% tot) <sup>2</sup>	16/22 (42,1% tot)	0,40 (0,04; 4,48)	-
Età (aa)	6,6 (3,6)	6,76 (4,2)	6,76 (4,3)	-	0,91*
Dose cumulative Ig (g/kg)	0,8 (0,62 - 1,24)	0,8 (0,61 - 1,66)	0,8 (0,61 - 1,66)	-	0,15**
Piastrine iniziali (pL/ $\mu$ l) <sup>3</sup>	5 10 <sup>3</sup> (4 10 <sup>3</sup> - 7 10 <sup>3</sup> )	4,5 10 <sup>3</sup> (0 - 37 10 <sup>3</sup> )	5 10 <sup>3</sup> (0 - 37 10 <sup>3</sup> )	-	0,69*
<b>RESPOSTA</b>					
Tempo al controllo (gg)	3 (2 - 3)	2 (1 - 6)	2 (1 - 6)	-	0,32*
Piastrine al controllo (pL/ $\mu$ l) <sup>4</sup>	51,5 10 <sup>3</sup> (30 10 <sup>3</sup> - 205 10 <sup>3</sup> )	56,5 10 <sup>3</sup> (4 10 <sup>3</sup> - 251 10 <sup>3</sup> )	56,5 10 <sup>3</sup> (4 10 <sup>3</sup> - 251 10 <sup>3</sup> )	-	0,18*
Risposta parziale (ratio)	2/2 (50% tot)	20/34 (58,8% tot)	22/36 (57,9% tot)	0,70 (0,09; 5,59)	-
Risposta completa (ratio)	1/3 (25% tot)	9/25 (36,5% tot)	10/28 (35,9% tot)	0,93 (0,09; 10,09)	-

<sup>1</sup>Almeno una altra malattia autoimmune già diagnosticata oltre alla piastrinopenia

<sup>2</sup>3 pazienti presentano familiarità al gruppo per LES o autoanticorpi LES correlati

<sup>3</sup>Test di Student per campioni indipendenti

<sup>4</sup>Test esatto di Fisher

<sup>5</sup>I due gruppi sono stati suddivisi entrambi in classi di 10'000 PLT/ $\mu$ l e ne è stata confrontata la distribuzione

P078

### I PAZIENTI CON MALATTIA DI GAUCHER MOSTRANO UN QUADRO DI IMMUNO-DISREGOLAZIONE SECONDARIO A UN DEFICIT DELL'APOPTOSI FAS-MEDIATA

M. Miano<sup>1</sup>, A. Madeo<sup>2</sup>, E. Cappelli<sup>1</sup>, E. Palmisani<sup>1</sup>, F. Fioredda<sup>1</sup>, P. Terranova<sup>1</sup>, T. Lanza<sup>1</sup>, R. Vene<sup>3</sup>, C. Vernarecci<sup>1</sup>, A. Beccaria<sup>1</sup>, R. Maggiore<sup>1</sup>, D. Guardo<sup>1</sup>, C. Dufour<sup>1</sup>, C. Micalizzi<sup>1</sup>, M. Di Rocco<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>2</sup>UOSD Malattie Rare, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>3</sup>UOC Oncologia Molecolare e Angiogenesi, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

**INTRODUZIONE:** La malattia di Gaucher (GD) è una patologia congenita secondaria a mutazione del gene GDA che causa un deficit dell'enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasi, con accumulo di glucocerebrosidasi nel sistema reticolo-endoteliale e conseguente infiammazione cronica. I pazienti possono mostrare epato-splenomegalia, citope-

nie, infiltrazione ossea e deficit dei linfociti B-T-NK. Pertanto i sintomi-spesso subdoli-possono talvolta simulare la Sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS). OBIETTIVI: Valutare gli aspetti immunologici, i biomarker specifici di ALPS (CD3+TRCαβ+CD4-CD8“doppi-negativi”, CD3+TRCαβ+CD4-CD8-B220, linfociti B-memory, T-reg/HLA-DR ratio, IL-10, IL-18, sFASL, Vit.B12) e la funzionalità della via apoptotica Fas-mediata in una coorte di pazienti con GD. METODI: Sono stati studiati in 41 pazienti con GD in cura presso l’Istituto Gaslini. Nei pazienti che hanno mostrato un’ immunodisregolazione ALPS-like è stata studiata l’apoptosi Fas-mediata su linee cellulari seguita dall’analisi Western Blot di CASP10,CASP8 E PARP. RISULTATI: In 10/41 (24%) pazienti sono state riscontrate alterazioni immunologiche ALPS-like, più frequenti in pazienti con esordio precoce (p=0.010) e non trattati (p=0.003). 7/10 pazienti sono stati ulteriormente studiati e tutti hanno mostrato un difetto di apoptosi Fas-mediata e di attivazione delle caspasi (Figura 1). CONCLUSIONI: I pazienti con GD con esordio precoce e non trattati presentano un quadro di immunodisregolazione secondaria al deficit apoptotico simile ai soggetti con ALPS. I risultati suggeriscono di prendere in considerazione l’overlap clinico/biochimico delle due patologie durante il work-up diagnostico di entrambe. Ulteriori studi sono necessari per valutare il possibile ruolo dell’alterazione dei lipidi di membrana sulla struttura del recettore Fas come causa della sua anomala funzionalità.

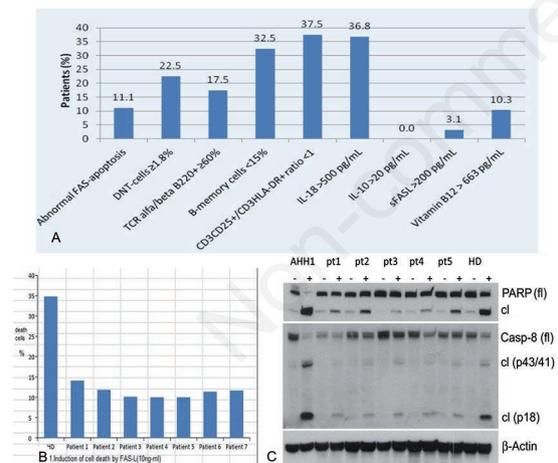


Figura 1. Immuno-disregolazione ALPS-like in pazienti con GD (A), morte cellulare (B) e compromissione del pathway delle caspasi (C) dopo stimolazione con FAS-L.

**P079**

**CINETICA IN VIVO CON FATTORE VIII RICOMBINANTE E PERSONALIZZAZIONE DELLA PROFILASSI IN PAZIENTI CON EMOFILIA A GRAVE-MODERATA: L'ESPERIENZA DEL CENTRO DI EMATOLOGIA PEDIATRICA DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA**

A. Meneghin<sup>1</sup>, V.M. Folsi<sup>2</sup>, C. Perrotti<sup>1</sup>,

R. Abaribi<sup>1</sup>, A. Viola<sup>1</sup>, G. Martini<sup>3</sup>, C. Gorio<sup>2</sup>, E. Berton<sup>2</sup>, F. Porta<sup>2</sup>, L.D. Notarangelo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, Brescia; <sup>2</sup>U.O. Oncoematologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini, ASST-Spedali Civili, Brescia; <sup>3</sup>Centro Emostasi Laboratorio, ASST-Spedali Civili, Brescia, Italia

INTRODUZIONE: La profilassi con fattore carente rappresenta la cura standard nei pazienti emofilici A gravi/moderati. La valutazione della cinetica *in vivo* garantisce una copertura ottimale basata su livelli pre-infusione del farmaco (through level) e tempi di dimezzamento protettivi.

OBIETTIVI: Personalizzazione della profilassi con fattore VIII ricombinante.

PAZIENTI E METODI: 9 pazienti inclusi (8 gravi, 1 moderato); di questi, 5 in profilassi con fattore a emivita prolungata (Efmoroctocog alfa, Elocta), 3 con Lonoctocog alfa (Afstyla), 1 con Octocog alfa (Kovaltry). I livelli di fattore VIII sono valutati ai tempi: 0, 1, 9, 24, 48, 72 e 96 ore (metodo one-stage).

RISULTATI: Le cinetiche sono riportate nella Figura 1. 3 su 5 pazienti trattati con Efmoroctocog infondono 2 volte/settimana (ogni 72-96 ore), gli altri 2 infondono ogni 72 ore. I pazienti in terapia con Lonoctocog infondono 3 v/settimana; il soggetto con picco a 1h pari al 34% infonde con posologia non adeguata, tuttavia a 48h mantiene un through level dell’1,4%. Il bambino (emofilia moderata) in profilassi con Octocog per attività agonistica infonde 2 volte/settimana. Nessun paziente ha presentato sanguinamenti o comparsa di inibitori.

CONCLUSIONI: I risultati mostrano nei pazienti trattati con Efmoroctocog una riduzione delle infusioni settimanali rispetto al precedente schema di profilassi (prodotto emivita standard). In due pazienti in terapia con Lonoctocog vi è un’adeguata copertura anche a 72 ore, verrà quindi proposta una riduzione del numero di infusioni. Lo studio della cinetica *in vivo* ha permesso quindi di personalizzare la profilassi definendo tempi e posologia di infusione, garantendo reali livelli protettivi.

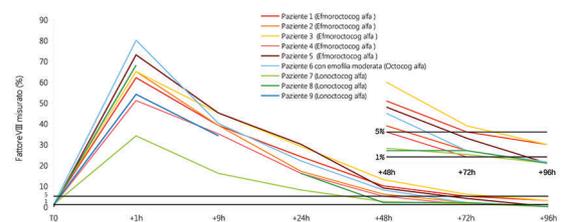


Figura 1.

**P080**

**TIMING DELLA DIAGNOSI MOLECOLARE NELLE PID CANDIDATE A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI: PRIMA LA CLINICA**

E. Soncini<sup>1</sup>, G. Carracchia<sup>1</sup>, V. Pintabona<sup>1</sup>, G. Baresi<sup>1</sup>, I.C. Conforti<sup>1</sup>, M. Maffei<sup>1</sup>, R. Ceresoli<sup>1</sup>, A. Beghin<sup>2</sup>, M. Comini<sup>2</sup>, F. Boldà<sup>2</sup>, F. Porta<sup>1</sup>, A. Lanfranchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo

Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>2</sup>Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Dipartimento di Diagnostica dei Laboratori, ASST Spedali Civili, Brescia, Italia

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, rappresenta, ad oggi, l'unica possibile terapia curativa per le immunodeficienze primitive gravi. Dal 1991 al 2019 sono stati sottoposti a trapianto 229 bambini affetti da SCID e CID; in più del 50% dei casi il trapianto è stato effettuato senza conferma diagnostica con analisi molecolare. Seguendo la stratificazione SCID/CID proposta dalle attuali linee guida EBMT/ESID i pazienti risultano così suddivisi: 118 SCID e 111 CID (di cui 17 senza classificazione di appartenenza, 8 deficit di MHC di classe II, 4 Immunodeficit, 6 LAD, 17 Sindrome di Omenn, 21 Osteopetrosi e 38 WAS). I pazienti sono stati sottoposti a trapianto da donatore HLA-identico familiare(47/231), da MUD(102/231) e da donatore parzialmente compatibile(82/231, di cui 5 trapianti in utero). Nel gruppo dei trapianti HLA-identici circa il 40% dei trapianti è stato effettuato con mutazione nota, nel gruppo dei trapianti MUD la percentuale sale al 50%, così come di poco superiore (54%) è nei trapianti aploidentici. I trapianti in utero sono stati tutti eseguiti con mutazione nota, ad eccezione di un paziente affetto da SCID T- B- NK+ diagnosticata mediante funicolocentesi. La nostra esperienza dimostra che laddove il sospetto clinico e i dati immunologici siano suggestivi per una immunodeficienza grave, il dato molecolare non ha un ruolo critico nella decisione clinica di una terapia trapiantologica. Inoltre, l'attesa del risultato molecolare potrebbe compromettere la prognosi. L'avvento delle nuove piattaforme di analisi NGS, nella nostra realtà, non ha ridotto i tempi in modo così significativo da giustificare l'attesa dell'esame molecolare.

#### P081

### LA STIMOLAZIONE DEL RECETTORE CANNABINOIDE DI TIPO 2 RIPRISTINA LE PROPRIETÀ ANTI-INFIAMMATORIE ED IMMUNOREGOLATORIE DELLE MSC IN BAMBINI CON ITP

F. Rossi, C. Tortora, G. Palumbo, F. Punzo, M. Argenziano, M. Casale, A. Di Paola, F. Locatelli, S. Perrotta

*Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania Luigi Vanvitelli Dipartimento di Ematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*

La ImmunoTrombocitopenia (ITP) è la piastrinopenia più frequente dell'età pediatrica ed è dovuta ad una distruzione immunomediata delle piastrine. Nei pazienti con ITP le cellule mesenchimali stromali (MSC)- note per le loro importanti proprietà anti-infiammatorie ed immunomodulatorie -sono fortemente compromesse, presentando, in particolare, un elevato grado di apoptosi ed una ridotta capacità di inibire la proliferazione delle cellule T. Mediatore delle proprietà anti-infiammatorie

e immunomodulatorie delle MSC umane è stato recentemente dimostrato essere il recettore Cannabinoide di tipo 2 (CB2). Obiettivo del nostro studio è stato, quindi, valutare se la stimolazione farmacologica del recettore CB2 potesse interferire sulla sopravvivenza e sulle capacità immunosoppressive delle MSC in bambini con ITP. Per tale motivo, abbiamo allestito colture cellulari di MSC isolate da midollo osseo di pazienti con ITP e co-culture di MSC e linfociti T, e successivamente trattate con JWH-133, agonista del CB2, e Desametasone (Dexa), da soli e in combinazione. I nostri risultati dimostrano che JWH-133 e Dexa sono in grado di ridurre la percentuale di MSC apoptotiche, diminuendo Bcl-2 e ripristinano la capacità delle MSC di inibire la proliferazione delle cellule T. Questo studio, oltre confermare il ruolo del recettore CB2 come mediatore delle proprietà anti-infiammatorie ed immunomodulatorie delle MSC, apre la strada a futuri e nuovi scenari terapeutici nella ITP dell'età pediatrica.

#### P082

### CARATTERIZZAZIONE FUNZIONALE DELLA VARIANTE c.2778+83C>G DEL GENE FANCA: UN'INUSUALE MUTAZIONE DI SPLICING RESPONSABILE DELL'ANEMIA DI FANCONI

I. Persico<sup>1</sup>, R. Bottega<sup>2</sup>, A. Savoia<sup>1,2</sup>, T. Lanza<sup>3</sup>, E. Cappelli<sup>3</sup>, C. Mosa<sup>4</sup>, A. Guarina<sup>4</sup>, P. Farruggia<sup>4</sup>, C. Dufour<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>Department of Medical Science, University of Trieste, Trieste; <sup>2</sup>Institute for Maternal and Child Health - IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste; <sup>3</sup>Clinical and Experimental Hematology Unit, "G. Gaslini" Children's Hospital, Genova; <sup>4</sup>Pediatric Hematology and Oncology Unit, A.R.N.A.S. Ospedale Civico, Palermo, Italia*

Nell'anemia di Fanconi (AF) sono possibili numerose mutazioni private, e ciò, se non vengono rilevate varianti chiaramente patogenetiche, può complicare la diagnosi molecolare. Presentiamo il caso della transversione, nota ma dal significato incerto, c.2778+83C>G, il cui ruolo patogenetico è stato indagato tramite analisi di due pazienti italiani. Gli studi funzionali hanno dimostrato come, tramite l'attivazione di un sito criptico donatore di splicing dell'introne 28 di FANCA, la trans versione c.2778+83C>G esiti nell'espressione sia di trascritto wild-type che di trascritto con ritenzione dei primi 83 nucleotidi intronici, preservando tuttavia una parziale sintesi di proteina FANCA. L'analisi dell'RNA ha inoltre identificato, esclusivamente nella linea linfoblastoide di un paziente, l'inserzione *de novo* c.2778+86insT, interpretata come "mutazione compensatoria" poiché potenzialmente capace sia di ridurre il potere di riconoscimento del sito che di ripristinare un fisiologico pattern trascrizionale. Coerentemente, solo le cellule recanti c.2778+86insT hanno mostrato una produzione di FANCD2 mono-ubiquitinata e un pattern wild-type di sopravvivenza alla mitomicina C. Sulla base di questi dati e del fenotipo clinico "mild" riscontrato nei pazienti in esame, non è comunque possibile escludere una funzionalità ipomorfa della mutazione

c.2778+83C>G. L'associazione di un fenotipo cellulare wild-type con l'inserzione c.2778+86insT ha però permesso di determinare il ruolo compensatorio di quest'ultima, verificata nelle colture cellulari e capace di offrire un esempio di terapia genica "naturale". Indagini più approfondite sul comportamento delle varianti ipomorfe o ad effetto compensatorio nei pazienti con AF potrebbero in futuro permettere, in linea teorica, di ritardare o addirittura evitare il ricorso all'HSCT.

### P083

#### **STUDIO PROSPETTICO DEI MECCANISMI IMMUNOLOGICI DELL'INDUZIONE DELLA TOLLERANZA IMMUNOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA EMOFILIA A GRAVE CON INIBITORE: ANALISI PRELIMINARE DI UNO STUDIO LONGITUDINALE MULTICENTRICO**

A. Amoroso<sup>1</sup>, G. Lassandro<sup>2</sup>, D. Matino<sup>3</sup>, F. Fallarino<sup>3</sup>, A. Iorio<sup>4</sup>, P.C. Corallo<sup>1</sup>, V. Palladino<sup>1</sup>, V.V. Palmieri<sup>1</sup>, C. Pastore<sup>5</sup>, P. Giordano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "A. Moro", Bari, Italia;* <sup>2</sup>*U.O.C. Pediatria Generale e Specialistica "B. Trambusti", Università degli Studi di Bari "A. Moro", Bari, Italia;* <sup>3</sup>*Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Perugia, Italia;* <sup>4</sup>*McMaster University Hamilton, Canada;* <sup>5</sup>*Università degli Studi di Bari "A. Moro", Bari, Italia*

L'immunotolleranza (ITI) è una forma di trattamento basata sulla somministrazione endovenosa a lungo termine di alte dosi di fattore VIII (FVIII) ai pazienti affetti da emofilia A grave con inibitore. E' la strategia terapeutica più valida che mira alla eradicazione dell'inibitore contro il fattore VIII e al raggiungimento della tolleranza immunologica verso il FVIII esogeno. I meccanismi immunologici risultano parzialmente definiti e poco ancora si conosce sui fattori determinanti il successo o fallimento dell'ITI. Vi presentiamo uno studio multicentrico, osservazionale, prospettico, tuttora in corso. Sono stati arruolati pazienti affetti da emofilia A grave con inibitore candidati all'immunotolleranza e sottoposti a prelievi ematici in specifici time-points prima e durante l'ITI fino al completamento della stessa. Dal processamento dei campioni di sangue abbiamo ottenuto plasma e cellule mononucleate periferiche (PBMCs); quest'ultime utilizzate per creare colture cellulari in cui le cellule sono state stimulate con lo stesso FVIII adoperato in corso di ITI. L'obiettivo dello studio è comprendere quali siano i processi di attivazione e di regolazione della risposta immune al FVIII nei pazienti in corso di ITI e confrontare gli eventi immunologici che si verificano in coloro che eradicano con successo l'inibitore a quelli che non raggiungono la tolleranza immunologica al FVIII. L'analisi dei supernatanti delle colture cellulari ha evidenziato una produzione di citochine differenti in risposta al FVIII nelle cellule ottenute da pazienti con risposta immunitaria sostenuta anti-FVIII rispetto a quelli che sviluppano una tolleranza specifica per il FVIII.

### P084

#### **PROFILASSI ANTITROMBOTICA CON ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI IN PAZIENTI PEDIATRICI CON CARDIOPATIA A RISCHIO TROMBOEMBOLICO: ANALISI DI FATTIBILITÀ DI UNO STUDIO CONTROLLATO CON EDOXABAN PRESSO UN CENTRO DI TERZO LIVELLO**

G.M. Brach del Prever<sup>1</sup>, G. Del Borrello<sup>1</sup>, A. Carpino<sup>1</sup>, F. Del Monte<sup>1</sup>, I. Giraud<sup>1</sup>, R. Cillario<sup>1</sup>, L. Deorsola<sup>2</sup>, C. Riggi<sup>2</sup>, G. Agnoletti<sup>2</sup>, C. Pace Napoleone<sup>2</sup>, P. Saracco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Pediatric and Public Health Sciences, University of Torino;* <sup>2</sup>*Pediatric Cardiac Surgery and Cardiology, Regina Margherita Children's Hospital, Torino, Italia*

Il rischio di eventi tromboembolici (TE) in pazienti pediatrici affetti da cardiopatie è aumentato soprattutto se in condizioni critiche, postchirurgici, con CVC e con fisiologia univentricolare (incidenza 1-30%). La profilassi antitrombotica con warfarin è problematica nel bambino richiedendo controlli ravvicinati dell'INR e l'incidenza di TE è elevata nonostante la profilassi (10-15%). I nuovi anticoagulanti orali diretti (DOAC) hanno il vantaggio di dose fissa senza necessità di monitoraggio; studi di efficacia e sicurezza sono in corso anche nei bambini. In previsione di uno studio osservazionale randomizzato con Edoxaban in profilassi primaria e secondaria in bambini cardiopatici, è stata eseguita presso il nostro centro un'analisi di fattibilità, valutando i bambini con cardiopatia a rischio TE, in profilassi antitrombotica primaria e/o secondaria, consecutivamente diagnosticati tra 2013-2017. I pazienti selezionati sono risultati 77 (con un potenziale arruolamento/anno di 13-20), 45 maschi e 32 femmine, 64 con cardiopatia congenita (età media 20 mesi), 13 acquisita (età media 64 mesi); 72 in profilassi primaria (56 con ASA, 16 con anticoagulanti) e 5 in profilassi secondaria dopo TE (3 intracardiaci, 2 venosi sistemici -TVS, 1 coronarico). 6/72 hanno presentato TE (8%) con elevata incidenza (67%) di recidiva, con un totale di 16 TE (6 intracardiaci, 7 TVS, 2 coronarici, 1 cerebrale). I dati confermano la necessità di attenzione alle problematiche tromboemboliche dei pazienti pediatrici cardiopatici. Nella popolazione analizzata l'incidenza di TE è risultata significativa con elevato rischio di recidiva. Si ritiene indispensabile l'avvio di nuove ricerche sui DOAC, oggi utilizzati negli adulti con risultati soddisfacenti.

### P086

#### **I PATHWAY DI HIPPO E DELLA NECROPTOSI SONO COINVOLTI NEL DIFETTO DI CRESCITA CELLULARE IN MODELLI DELLA MALATTIA DI GAUCHER**

A. Astolfi, S. Stocchi, D. Messelodi, S.N. Bertuccio, A. Taddia, D. Leardini, S. Serravalle, J. Bandini, A. Pession, D. Grifoni, A. Pession

<sup>1</sup>Centro Interdipartimentale di Ricerche sul Cancro "Giorgio Prodi", Università di Bologna; <sup>2</sup>Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Italia

La malattia di Gaucher è un disordine monogenico caratterizzato dal deficit dell'enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasi, codificato dal gene GBA. I meccanismi molecolari alla base della degenerazione neuronale presente nelle forme neuronopatiche e dell'attivazione aberrante di processi infiammatori sono ancora poco conosciuti. Di recente alcuni studi hanno riportato il coinvolgimento di alcune vie di segnalazione, fra cui il pathway di Hippo e della necroptosi, nella morte cellulare indotta dall'infiammazione. Il pathway di Hippo è stato analizzato nel modello di *Drosophila*, dove l'inattivazione di GBA mediante silenziamento (GBA-KD) o knock-out completo (GBA-KO) determina un fenotipo Gaucher-like. In entrambi i modelli si osservano degenerazione e difetto di crescita neuronale, associate al silenziamento dei target di Yorkie, inibiti dall'attivazione di Hippo. Il silenziamento di Ex, CycE, dIAP e MYC è indicativo della deregolazione del pathway di Hippo e può contribuire al deficit di crescita osservato. L'attivazione aberrante dei meccanismi infiammatori è stata analizzata nel modello macrofagico umano ottenuto mediante differenziazione verso monociti/macrofagi di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) derivate da pazienti e donatori sani. Le iPSC di paziente Gaucher differenziate verso macrofagi CD11b/CD14/CD163 hanno mostrato un deficit di crescita rispetto ai controlli sani sia in coltura liquida che semi-solida. L'effetto è stato confermato anche su cellule da donatore trattate con l'inibitore della  $\beta$ -glucocerebrosidasi. Contestualmente è stata osservata l'attivazione del pathway della necroptosi nel modello Gaucher rispetto ai controlli, con significativa induzione di RIPK3 e MLKL. Tali risultati supportano il ruolo dei pathway di Hippo e della necroptosi come potenziali target terapeutici nel Gaucher.

#### P088

##### ATTIVAZIONE DELLA PI3K IN ROSAI-DORFMAN CON INFEZIONE CRONICA DA EBV E IMMUNOFENOTIPO SUGGERITIVO DI APDS

V.A. Monno<sup>1</sup>, P. Muggeo<sup>1</sup>, V. Lougaris<sup>2</sup>, R. Angarano<sup>1</sup>, M. Cervellera<sup>1</sup>, B. Martire<sup>1</sup>, N. Santoro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico - AOU Policlinico Consorziale di Bari; <sup>2</sup>Clinica Pediatrica e Laboratorio di Medicina Molecolare "A. Nocivelli", Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italia

La malattia di Rosai-Dorfman (RDD) è una istiocitosi a cellule "non Langerhans" con linfadenopatia cervicale massiva. Recenti studi suggeriscono che le vie di trasduzione Ras, PI3K e il complesso mTORC1 sono

coinvolti nella patogenesi della malattia. Nel 2012 giungeva alla nostra attenzione Michele, di cinque anni, per la comparsa da tre mesi di una tumefazione laterocervicale bilaterale con caratteristiche cliniche ed ecografiche suggestive di malattia linfoproliferativa, e infezione recente da EBV (IgM e IgG anti-VCA positivi, IgG anti-EBNA negativi). L'esame istologico descriveva un quadro di linfadenopatia iperplastica morfologicamente coerente con infezione protratta da EBV. Dopo 7 anni, il paziente tornava alla nostra osservazione con un pacchetto linfonodale laterocervicale destro, duro, poco mobile, un linfonodo sovraclaveare di 2 cm e pattern sierologico anti-EBV invariato. L'esame istologico del linfonodo risultava diagnostico per RDD. Lo studio dell'immunofenotipo linfocitario documentava una riduzione dei linfociti T helper CD4+ e delle cellule B memory (CD19+/CD27+) e un aumento dei linfociti B transizionali, che insieme alla presenza di infezione cronica da EBV, poneva il sospetto di APDS (Activated PI3K $\delta$  Syndrome). I livelli della proteina pS6K valutati nei linfociti CD4+ senza e dopo stimolazione con anti-CD3+CD28 risultavano significativamente più alti nel nostro paziente rispetto al controllo sano, indicando un'iperattivazione della via PI3K/Akt/pS6K/mTOR come da mutazione GOF di PI3K $\delta$ . A nostra conoscenza non sono descritti in letteratura casi di associazione di RDD e APDS. L'analisi genetica attualmente in corso potrà confermare l'associazione delle due condizioni patologiche o indicare l'implicazione della via PI3K nella patogenesi della Rosai-Dorfman.

#### P089

##### ACCESSO AL PRONTO SOCCORSO: UNA SURVEY TRA I PAZIENTI CON MALATTIA DREPANOCITICA SEGUITI PRESSO I CENTRI AIEOP

G. Russo, P. Samperi, L. Sainati\*, N. Maserà<sup>o</sup>, E. Cannata, F. Arcioni\*\*, L.D. Notarangelo<sup>oo</sup>, D. Cuzzubbo\*<sup>o</sup>, M. Casale\*\*<sup>o</sup>, V. Munaretto\*, F. Giona<sup>oo\*</sup>, R. Burnelli\*\*<sup>oo</sup>, R. Colombatti\*

per il Gruppo di Lavoro Patologie del Globulo Rosso  
*Onco-Ematologia Pediatrica, Azienda Policlinico Vittorio Emanuele, Università di Catania, Italia*

La malattia drepanocitica (SCD) è una anemia emolitica cronica, che si manifesta con crisi acute (vaso-occlusive, infettive, acute chest syndrome, stroke etc), per le quali i pazienti, abitualmente seguiti presso un Centro di Riferimento per la SCD, si rivolgono, in emergenza, al Pronto Soccorso (PS). Scopo di questa survey è di valutare, dalle esperienze dei pazienti, il grado di soddisfazione dei servizi ricevuti al PS. Un questionario con 10 items, in italiano, inglese o francese è stato somministrato ai pazienti (o ai genitori) seguiti presso 9 Centri AIEOP dedicati alla cura della SCD, dal 1 al 30 Maggio 2019. I questionari sono stati raccolti in forma anonima e le risposte sono state elaborate in un unico database. Sono stati raccolti 102

questionari, compilati da pazienti (età mediana 11 anni, range 1-54) e/o genitori. Il codice di priorità assegnato era bianco nel 7%, verde nel 38%, giallo nel 53% e rosso nel 2%. L'attesa è stata <30 minuti nel 57%. E' stato misurato il dolore nel 74%. Il medico mostrava di conoscere la SCD nel 75%, ha chiamato il centro di Riferimento in cui il paziente era in cura nel 78%. Il PS è stato valutato adeguato nell'82%. Questi dati preliminari indicano che gli utenti con SCD valutano in maniera complessivamente soddisfacente l'accoglienza al PS. Emergono tuttavia delle criticità comuni a livello nazionale, come la mancanza di misurazione del dolore e l'attesa >30 minuti, che lasciano spazio per iniziative formative sinergiche presso il personale che opera in PS.

#### P090

### FATTORI PREDITTIVI DI CRONICITÀ NELLA ITP PEDIATRICA: L'ESPERIENZA DELLA CLINICA PEDIATRICA DI MONZA

P. Scali, M. Spinelli, M. Jankovic

*Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, Italia*

La PTI cronica ha un impatto maggiore sul bambino malato e la sua famiglia rispetto alla PTI acuta. In questo studio abbiamo analizzato le caratteristiche e i fattori predittivi di cronicizzazione di una casistica monocentrica con l'obiettivo di apportare un contributo alle raccomandazioni da seguire nel management e nel trattamento di questa patologia. Il campione in studio è composto da 258 pazienti pediatrici, 130 maschi e 128 femmine, diagnosticati come PTI in età ≤18 anni e seguiti presso l'U.O. Pediatrica dell'Ospedale San Gerardo di Monza tra gennaio 2009 e dicembre 2016 (circa 30 pazienti/anno). Sono stati considerati i seguenti fattori: conta piastrinica alla diagnosi e post-terapia, diatesi emorragica, eventuale infezione o vaccinazione recente, esecuzione ed esito dell'aspirato midollare, terapia di prima ed eventualmente seconda linea. È stata eseguita un'analisi multivariata con l'obiettivo di comprendere se esistessero fattori predittivi di cronicizzazione di malattia. Abbiamo individuato 3 fattori statisticamente significativi, presentanti un p-value <0,05, associati ad una riduzione del rischio di cronicizzazione, ovvero età compresa tra 1 e 9 anni (OR 0,37), anamnesi positiva per infezione recente, contratta nei 2 mesi precedenti (OR 0,26) e terapia con prednisone per os (OR 0,34). Nel follow-up di una PTI di nuova insorgenza la presenza di anamnesi positiva per infezione recente, età <10 anni e risposta alla terapia steroidea sono criteri significativi per una risoluzione spontanea della piastrinopenia entro 12 mesi dall'esordio, con conseguente suggerimento ad un atteggiamento "wait and see" se non vi è una importante diatesi muco-cutanea (bleeding score >2).

Tabella 1.

Analisi multivariata		
Fattori	Odds Ratio	p-value
<b>Età</b>		
<1 anno	0.35	0.10
1-9 anni	0.37	<b>0.001</b>
≥10 anni	1	
<b>Infezione recente</b>		
Sì	0.26	<b>0.001</b>
No	1	
<b>Vaccinazione recente</b>		
Sì	0.28	0.25
No	1	
<b>Piastrine alla diagnosi</b>		
<20 x 10 <sup>9</sup> /L	0.90	0.75
≥20 x 10 <sup>9</sup> /L	1	
<b>Terapia</b>		
Immunoglobuline ev	0.48	0.07
Prednisone po	0.34	<b>0.04</b>
Metilprednisolone ev	0.77	0.53
Wait and see	1	

#### P091

### UN RARO CASO DI PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA FAMILIARE A PATOGENESI IMMUNOMEDIATA

E. Rotondo, D. Onofrillo, A. Sau, S. Pascale, O. Iuliani, C. Passeri, F. Esattore, D. Bruno, A.M. Lombardi, P. Accorsi, A. Spadano

*Clinica Pediatrica, Ospedale Clinicizzato "Ss Annunziata" Chieti; UOSD Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Civile di Pescara; UOC di Immunoematologia-Med. Trasfusionale-Lab di Ematologia, Ospedale Civile di Pescara; Fisiopatologia dell'Emostasi Primaria, UOC Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Italia*

La porpora trombotica trombocitopenica (PTT), è una condizione di trombocitopenia ed anemia microangiopatica, associata o meno ad interessamento neurologico e renale. La patologia è causata da un deficit di ADAMTS13, nella maggioranza dei casi a patogenesi autoimmune, nel 5-10% dei casi è secondaria a mutazione congenita del gene ADAMTS13. Riportiamo il caso di M., giunta presso il servizio di Ematologia Pediatrica all'età di 11 anni per accertamenti in merito a trombocitopenia lieve. Agli esami ematici riscontro di elevata conta reticolocitaria con normali livelli di emoglobina e LDH aumentati; eseguiti test di Coombs e test EPN, negativi. Nelle settimane successive, normalizza-

zione dell'emocromo senza necessità di terapia. Ricomparsa di trombocitopenia dopo 3 mesi (PLT 10000/mcl), associata a segni clinici di anemia emolitica microangiopatica, presenza di schistociti allo striscio venoso periferico, aptoglobina indosabile e LDH elevato (1651 U/l). L'attività di ADAMTS13 è risultata <5% e gli anticorpi anti ADAMTS13 elevati (IgG 73 U/ml), senza mutazione del gene al sequenziamento Sanger del DNA. La paziente è stata sottoposta a 5 procedure di plasma exchange e terapia steroidea con remissione completa. Dall'anamnesi familiare è emerso che il nonno materno a 39 anni, nel 1989, ha presentato PTT con grave compromissione neurologica e successiva recidiva mortale. La nostra paziente ha avviato follow-up mensile con dosaggio della attività e degli anticorpi ADAMTS13 per i primi sei mesi, attualmente effettua controlli ogni due mesi. Il caso riportato rappresenta una forma di PTT familiare a patogenesi immunome-diata; allo stato attuale solo altri 2 casi sono stati descritti in letteratura.

#### P092

### IDENTIFICAZIONE PRECOCE DEL DANNO RENALE IN PAZIENTI PEDIATRICI ED ADOLESCENTI AFFETTI DA DREPANOCITOSI. RUOLO DELLA CISTATINA-C

E. Bigi<sup>1</sup>, U. Cattini<sup>2</sup>, M. Lodi<sup>3</sup>, A. Pancaldi<sup>2</sup>, B. Predieri<sup>4</sup>, M. Varani<sup>5</sup>, F. Fontana<sup>6</sup>, S. Cantatore<sup>4</sup>, G. Palazzi<sup>1</sup>, L. Iughetti<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia; <sup>3</sup>Ospedale Pediatrico Bambin Gesù di Roma; <sup>4</sup>Unità Operativa di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena; <sup>5</sup>Laboratorio CORE Lab Nuovo Ospedale Sant'Agostino Estense di Baggiovara, AUSL di Modena; <sup>6</sup>Unità Operativa di Nefrologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Italia

**OBIETTIVI:** I pazienti con drepanocitosi (SCD) presentano un rischio elevato di complicanze renali. Scopo dello studio è valutare la prevalenza di alterazioni della funzionalità renale e di albuminuria (MAU) in pazienti pediatrici con SCD utilizzando la Cistatina-C (Cys-C) come marker precoce di danno renale.

**MATERIALI E METODI:** Nei pazienti con SCD sono stati valutati misure antropometriche, Hb, funzionalità renale, Cys-C e MAU. Il GFR è stato stimato con 8 equazioni diverse basate solo su Cys-C, solo su creatinina o su entrambe. Dallo studio sono stati esclusi pazienti con comorbilità che possono alterare i parametri di funzionalità renale.

**RISULTATI:** Dei 55 pazienti analizzati (10,6±5,7 anni) il 12,24% presenta MAU (albuminuria >30 mg/g creatinina). I valori di MAU correlano negativamente con i valori di Cys-C (R -0.38, p <0.05). I pazienti HbSS presentano valori di eGFR più alti e valori di Cys-C (0.7±0.1 vs 0.9±0.1, p <0.05) più bassi rispetto ai pazienti HbSC. La stima di GFR ottenuta con tutte le

equazioni presenta una correlazione negativa con i valori di Cys-C ed una positiva con MAU. I valori medi di GFR stimati con diverse equazioni risultano tutti statisticamente differenti indipendentemente dalla formula utilizzata.

**CONCLUSIONI:** La MAU nei pazienti con SCD compare prima della riduzione del GFR. La correlazione della Cys-C sia con MAU sia con eGFR dimostra il potenziale ruolo di questo marker nel monitoraggio del danno renale. La scintigrafia renale con DTPA potrebbe aiutare ad identificare le equazioni con migliore sensibilità e specificità nella stima del GFR.

#### P093

### IMPIEGO DELL'AGONISTA DEL RECETTORE DELLA TROMBOPOIETINA (ELTROMBOPAG) A DOSE SOVRAMASSIMALE NEL TRATTAMENTO DELLA PTI REFRAATTARIA

C.M. Pini<sup>1</sup>, E. Del Tufo<sup>1</sup>, M.V. Micheletti<sup>1</sup>, C. Iurato<sup>1</sup>, M. Nardi<sup>2</sup>, L. Luti<sup>2</sup>, E. De Marco<sup>2</sup>, G. Casazza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Pisa, Scuola di Specializzazione Pediatria, Pisa; <sup>2</sup>UO Oncoematologia Pediatrica, Pisa, Italia

**INTRODUZIONE:** Descriviamo 2 pz. affetti da TPI cronica, refrattaria a più linee di trattamento, con risposta piastrinica parziale e persistente a Eltrombopag a dosaggio 100mg/die.

**CASE REPORT:** 1) L., 14aa, F. Diagnosi di TPI a 3 anni. PLT persistentemente <10.000/mmc, manifestazioni emorragiche grado 3-4 sec. Buchanan. Trattata con IGIV e PDN con risposta parziale e transitoria. Non risposta a Rituximab, Micofenolato, Sirolimus, Azatioprina. Splenectomia a 5 aa, senza risposta. Ha effettuato trattamento con Eltrombopag (50-75 mg/die per 4mesi) e successivamente con Romiplostim (10 mcg/kg/sett x 6 mesi) senza risposta. A ottobre 2018, dato il persistere di piastrinopenia severa, sintomatica (grado 3 sec. Buchanan con menorragie importanti) ha ripreso terapia con Eltrombopag ad alte dosi (100 mg/die), con risposta parziale (PLT 40-50.000/mmc) e duratura, senza necessità d'associazione, ad oggi, con altre terapie. 2) F., 12 aa, M. Diagnosi di PTI a 10 anni. Necessità nel primo anno dalla diagnosi di IGIV o PDN mediamente ogni 2 settimane per PLT persistentemente <10000/mmc associate a manifestazioni emorragiche grado 2-3. Trattato con Eltrombopag 50 mg/die, poi aumentato a 75 mg/die, senza risposta. Ulteriore aumento ad aprile 2019 a 100 mg/die con risposta parziale (20-30.000/mmc) e necessità di una sola somministrazione di IVIG durante le prime settimane. Nessuno dei 2 pazienti ha mostrato tossicità epatica o altri effetti collaterali.

**DISCUSSIONE E CONCLUSIONI:** Eltrombopag è approvato per il trattamento della PTI cronica alla dose massima di 75 mg/die; mancano al momento evidenze in letteratura circa l'impiego di un dosaggio maggiore, specie in pediatria. Tuttavia è dimostrato l'effetto dose dipendente del farmaco; l'utilizzo nell'anemia aplastica ha dimostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità

a dosaggi maggiori. E' possibile ipotizzare l'impiego di Eltrombopag ad alta dose (100 mg/die) nei bambini con PTI cronica non rispondenti al dosaggio convenzionale.

#### P094

##### ALTERAZIONI IMMUNO-EMATOLOGICHE NEI PAZIENTI CON SINDROME DI RUBINSTEIN TAYBI

F. Saettini<sup>1</sup>, G. Ottaviano<sup>1</sup>, M. Cortesi<sup>2</sup>, A. Morreale<sup>2</sup>, S. Ricci<sup>3</sup>, R. Herriot<sup>4</sup>, E. Dominguez Garrido<sup>5</sup>, I. Romaniouk<sup>6</sup>, G. Fazio<sup>7</sup>, G. Cazzaniga<sup>7</sup>, V. Lougaris<sup>2</sup>, A. Biondi<sup>1,7</sup>, F. Cardinale<sup>8</sup>, I. Tricarico<sup>8</sup>, E. Bodrero<sup>9</sup>, D. Montin<sup>9</sup>, C. Gervasin<sup>10</sup>, R. Badolato<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza (MB), Italia; <sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Spedali Civili, Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italia; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, Ospedale dei Bambini Meyer, Firenze, Italia; <sup>4</sup>Immunology Department, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK; <sup>5</sup>Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Fundación Rioja Salud, Centro de Investigación Biomédica de La Rioja, Logrono, Spagna, Italia; <sup>6</sup>Servicio de Nefrología, Hospital el Bierzo, Ponferrada, León, Spain, Italia; <sup>7</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza (MB), Italia; <sup>8</sup>UOC Pediatria Generale e Allergologia, Ospedale Giovanni XXIII, Bari, Italia; <sup>9</sup>Dipartimento di Pediatria, Ospedale Regina Margherita, Torino, Italia; <sup>10</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

**BACKGROUND:** La sindrome di Rubinstein-Taybi (RSTS) è caratterizzata da anomalie congenite (microcefalia, facies caratteristica, pollici e alluci larghi e ritardo della crescita postnatale), bassa statura, disabilità cognitiva e disturbi comportamentali. Scopo di questo studio è indagare l'associazione RSTS e alterazioni immuno-ematologiche.

**METODI:** Abbiamo ricercato in Pubmed "Rubinstein Taybi Syndrome" e identificato i pazienti pubblicati dal 2000 ad oggi. Abbiamo contattato i corresponding authors di tutte le pubblicazioni pertinenti per ottenere dati immuno-ematologici e informazioni cliniche aggiornate. Abbiamo inoltre contattato colleghi immunologi ed ematologi per identificare ulteriori pazienti.

**RISULTATI:** Abbiamo identificato 22 pazienti con RSTS. Di 11 abbiamo raccolto i dati dalle pubblicazioni, mentre abbiamo ottenuto un update clinico e laboratoristico di ulteriori 11 pazienti. Tredici pazienti hanno ricevuto una diagnosi molecolare, i rimanenti clinica. L'età media all'ultimo follow-up è 14 anni (range, 2-46 anni). Infezioni ricorrenti o gravi sono presenti nel 86.4%; fenomeni autoimmuni nel 22.7%, linfoproliferazione benigna nel 18.2%. In un caso è stato diagnosticato un tumore neuroendocrino (4.5%). Sette pazienti non hanno mostrato alterazioni immuno-ematologiche (31.8%). Difetti B e anticorpali sono risultati maggioritari (40.9%), cinque pazienti mostrano un fenotipo compatibile con immunodeficienza combinata o severa (22.7%). In nove pazienti è stata avviata terapia sostitutiva con immunoglobuline (40.9%), in 7 profilassi anti-

biotica o antifungina. In un caso di Omenn syndrome è stato effettuato un trapianto di midollo.

**CONCLUSIONI:** Le alterazioni immuno-ematologiche (immunodeficienza, autoimmunità, linfoproliferazione) sono frequenti nei pazienti con RSTS. Un completo work-up immuno-ematologico è pertanto mandatorio per identificare i pazienti che possono beneficiare di specifiche terapie di supporto.

#### P095

##### ESPANSIONE CLONALE T E LINFOPROLIFERAZIONE NEI PAZIENTI CON DEFICIT DI ADA2 (DADA2)

F. Saettini<sup>1</sup>, G. Fazio<sup>2</sup>, M. Quadri<sup>2</sup>, P. Corti<sup>1</sup>, D. Moratto<sup>3</sup>, S. Masneri<sup>3</sup>, S. Giliani<sup>3</sup>, L. Imberti<sup>4</sup>, A. Sottini<sup>4</sup>, F. Penco<sup>5</sup>, R. Badolato<sup>3</sup>, M. Gattorno<sup>5</sup>, G. Cazzaniga<sup>2</sup>, A. Biondi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza (MB); <sup>2</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza (MB); <sup>3</sup>Laboratorio Nocivelli, Spedali Civili, Università degli Studi di Brescia, Brescia; <sup>4</sup>Laboratorio di Biologia e Radiobiologia, Spedali Civili di Brescia, Brescia; <sup>5</sup>Centro Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze, U.O.C. Pediatria II, Reumatologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

**BACKGROUND:** Varianti in omozigosi o eterozigosi composta nel gene CECR1 sono associate al deficit di ADA2 (DADA2), caratterizzato da vasculopatia, autoinfiammazione, autoimmunità, immunodeficienza e splenomegalia. In letteratura sono stati riportati 3 pazienti con espansione clonale T, in due di questi associata a leucemia linfocitica granulosa a grandi cellule T (T-LGL). Riportiamo il caso di 2 fratelli (Pt1 e Pt2) affetti da DADA2 con espansione clonale T e in un caso linfoproliferazione.

**METODI:** Abbiamo effettuato il seguente work up immuno-ematologico: immunofenotipo T e B, proliferazione cellulare T, analisi molecolare per varianti associate a difetti B cellulari, interferon signature, test di apoptosi con annessina, analisi del riarrangiamento del recettore T, imaging radiologico (torace, addome e encefalo).

**RISULTATI:** Entrambi i fratelli presentano una eterozigosi composta per varianti di CECR1. Essendo una delle due varianti non riportata nei principali database di popolazione il dato è stato confermato dall'assenza dell'attività della proteina. Le cellule B di entrambi mostrano incremento di apoptosi. Pt2 presenta un fenotipo DADA2 completo (linfopenia con deficit B, panipogammaglobulinemia, psoriasi, splenomegalia, linfadenopatie mediastiniche) con alti livelli di interferon signature (in assenza di autoinfiammazione). Pt1 presenta leucopenia e persistente deficit di IgM. Indagando possibili cause di linfoproliferazione abbiamo dimostrato l'espansione clonale delle cellule che esprimono TCRBV3 e TCRBV24 in Pt2 e di TCRBV21 in Pt1. Al momento in nessuno dei 2 pazienti risultano soddisfatti i criteri per T-LGL.

**CONCLUSIONI:** L'espansione clonale T nei pazienti con DADA2, anche asintomatici, può essere associata a linfoproliferazione e potrebbe precedere evoluzione verso forme di leucemia con T-LGL.

#### P096

### RISULTATI PRELIMINARI DEGLI STUDI PROSPETTICO E RETROSPETTIVO (OEP 2015-01 E 2015-02) SULL'ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE DEL BAMBINO DI NUOVA DIAGNOSI

S. Ladogana<sup>1</sup>, R. Colombatti<sup>3</sup>, S. Perrotta<sup>4</sup>, A. Maggio<sup>1</sup>, M. Maruzzi<sup>1</sup>, A. Ciliberti<sup>1</sup>, P. Samperi<sup>2</sup>, M. Casale<sup>4</sup>, P. Giordano<sup>5</sup>, G.C. Del Vecchio<sup>5</sup>, B. Martire<sup>5</sup>, G. Boscarol<sup>6</sup>, L.D. Notarangelo<sup>7</sup>, T. Casini<sup>8</sup>, M. Miano<sup>9</sup>, S. Fasoli<sup>10</sup>, P. Corti<sup>11</sup>, N. Maserà<sup>11</sup>, A. Guarina<sup>12</sup>, F. Arcioni<sup>13</sup>, A. Sau<sup>14</sup>, F. Giona<sup>15</sup>, G. Palumbo<sup>16</sup>, P. Saracco<sup>17</sup>, A. Petrone<sup>18</sup>, F. Verzegnassi<sup>19</sup>, C. Piccolo<sup>20</sup>, S. Cesaro<sup>21</sup>, G. Russo<sup>2</sup>, per il GdS Anemia Emolitica Autoimmune del GdL AIEOP Patologie del Globulo Rosso

*San Giovanni Rotondo, Padova, Napoli, Catania, Bari, Bolzano, Brescia, Firenze, Genova, Mantova, Monza, Palermo, Perugia, Pescara, Roma, Torino, Trento, Trieste, Varese, Verona, Catania, Italia*

L'anemia emolitica autoimmune (AEA) è una emopatia rara in età pediatrica nella quale i criteri diagnostici e le strategie terapeutiche non sono ancora ben standardizzate. Il GdL AIEOP "Patologie del globulo rosso" ha affrontato tali problematiche producendo un documento, fruibile sul sito AIEOP dal 1 Novembre 2013, che possa essere di aiuto nella gestione della patologia e ha dato inizio ad uno Studio sia retrospettivo che prospettico multicentrico di raccolta dati, per valutare se e come le indicazioni fornite possano aver cambiato la gestione dell'emopatia. Vengono presentati i risultati preliminari riguardanti 159 bambini, 48 con diagnosi precedente il 1 Novembre 2013 e 111 con diagnosi successiva. I pazienti, 56%M e 44%F, con un'età mediana alla diagnosi di 47 mesi, sono stati reclutati da 21 Centri AIEOP. Alla diagnosi, nel 20,8% dei pazienti, si è riscontrata la presenza di patologie immunologiche e/o ematologiche precedenti o concomitanti l'AEA mentre nel 15,1% era documentata un'infezione isolata. Il valore medio di Hb era 6,1 grammi, quasi tutti i pazienti presentavano segni di emolisi. Nella Tabella 1 sottostante sono riportate le indagini immunoematologiche. Il trattamento nelle AEA, escludendo le forme da IgM fredde, è stato iniziato in 140/146 pz (95,9%) ed ha previsto il PDN a dosaggi convenzionali nel 94,4%. Il 51,4% ha trasfuso Emazie concentrate, il 59,7% HD di PDN, il 49,7% HD di Immunoglobuline, l'1,4% PlasmaExchange. Il 9,5% dei pazienti ha necessitato di terapie alternative già nelle prime 4 settimane. La Remissione Completa è stata raggiunta dal 55,4% dei pazienti al 21° giorno, dal 20,9% al 28° giorno, dal 9,4% al 42° giorno mentre il 14,3% era in RP o Resistente al 42° giorno. La

differenza più significativa tra lo studio prospettico e quello retrospettivo è stata la durata della terapia di prima linea: 6 mesi o più (per steroidodipendenza) nel 71,6% dei pazienti dello studio prospettico verso il 52,3% del retrospettivo (p=0.037) e la percentuale di recidive: 5,5% vs 29,8%. Quest'ultimo dato, anche se significativo, è da valutare nel tempo. Nel follow up nel 10,4% dei pazienti sono comparse patologie immunitarie e/o oncoematologiche.

**Tabella 1. Indagini Immunoematologiche nei 159 bambini con AEA ed incidenza delle varie forme cliniche.**

Forme cliniche	Incidenza	DAT	Classe Ig
AEA da Anticorpi caldi	61,6%	IgG+ or IgG+/C3d	IgG
AEA da Anticorpi freddi	8,1%	Neg. or C3d	IgM
AEA da Emoglobinuria Parossistica a frigore	5%	Neg or C3d	IgG biphasic
AEA mista	3,1%	IgG+ or IgG+/C3d o C3d	IgG/IgM
Altro	22%	prevalentemente C3d	

#### P097

### TROMBOCITOPENIA IDIOPATICA CRONICA: COSA PUO' NASCONDERE?

M. Di Palma, M. Santopietro, L. Cardarelli, G. Palumbo, T. Di Pippo, D. De Benedictis, N. Monaco, M.L. Moleti, A.M. Testi, F. Giona

*Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma, Italia*

Circa il 30% di bambini con trombocitopenia idiopatica (ITP) sviluppa una forma cronica, di entità variabile anche nella sintomatologia emorragica. Per diagnosticare una eventuale forma ereditaria, abbiamo approfondito le indagini in 11 pazienti con ITP (età mediana alla diagnosi: 7 anni, range 2-16) e con una durata mediana della piastrinopenia di 12 anni, resistenti a più linee di trattamento, 4 dei quali con sintomatologia emorragica. Di 5 pazienti abbiamo valutato anche i familiari. Complessivamente, abbiamo studiato 20 soggetti (11 pazienti e 9 familiari) con metodica NGS che hanno evidenziato una o più mutazioni in eterozigosi dei geni che regolano lo sviluppo e la funzione delle piastrine. Abbiamo completato lo studio in 3 delle 5 famiglie: in una famiglia è stata riscontrata la mutazione FLNA, in un'altra le mutazioni ABCG8, ETV6 e WAS, e nella terza famiglia, un genitore presenta, oltre la mutazione ANRKD26, presente nel paziente, anche le mutazioni GP1BA e NBAL2. Dei 6 pazienti, di cui è in corso lo studio familiare, 4 presentano mutazioni associate alle forme familiari di ITP (SLFN14, ABCG8, ETV6, NBEAL2), 2 non presentano mutazioni. Dei 3 pazienti con mutazioni del gene NBEAL2: uno ha un fenotipo compatibile con sindrome delle piastrine grigie; negli altri la valutazione è in corso. In sintesi, i geni e le mutazioni possibilmente coinvolte nelle ITP familiari è ampio ed il loro significato clinico è ancora da chiarire. È quindi necessario condurre un'indagine genetica nei bambini affetti da ITP cronica ed estenderla alla fami-

glia per una corretta gestione delle forme di trombocitopenia.

**P098**

**NEUTROPENIA AUTOIMMUNE SECONDARIA: MALATTIA O EPIFENOMENO? DATI PRELIMINARI DELLO STUDIO RETROSPETTIVO/PROSPETTICO DELLE NEUTROPENIE CRONICHE ITALIANE**

F. Fioredda, P. Farruggia, F. Dagliano, A. Beccaria, A. Guarina, A. Trizzino, M. Pillon, L. Notarangelo, L. Luti, T. Lanza, I. Ceccherini, L. Porretti, A. Grossi, F. Verzegnassi, A. Barone, G. Russo, M. Miano, C. Dufour

Unità di Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

**INTRODUZIONE:** La neutropenia autoimmune secondaria (NAS) è definita come riduzione cronica dei neutrofilici assoluti con anticorpi antineutrofilo positivi, spesso associata a stimate extra-ematologiche ed a markers di autoimmunità.

**SCOPO DELLO STUDIO:** Descrivere il fenotipo, le caratteristiche biologiche e genetiche, ove disponibili, dei soggetti affetti da NAS Registrati nello Studio Retrospectivo/Prospettico Italiano Neutropenic (SRPIN).

**PAZIENTI E METODI:** I dati dei pazienti sono stati raccolti dal data base dello SRPIN previo consenso informato.

**RISULTATI:** Sono risultati eligibili 40 pazienti (26 femmine, 65%) di età mediana alla diagnosi di 140 mesi (0-258 mesi) con follow-up mediano di 17 mesi (0-159 mesi). Nella metà dei casi 21/40 (52%) la neutropenia è stata identificata in modo casuale e solo in 4/40 è regredita (10%). Concomitante alla neutropenia nell'88% (36/40) dei casi era presente anche leucopenia; anemia emolitica in 5/40 (12%) e piastrinopenia in 14/40 (35%). Tre quarti dell'intera coorte presentavano sia sintomi che markers di autoimmunità. In 24/40 (60%) soggetti sono state descritte infezioni di diversa entità e gravi in 5/40 (12.5%). Dodici/32 (37%) soggetti erano linfocitopenici. Il 68% presentava un deficit di cellule NK (anche in assenza di linfocitopenia). In 4/16 soggetti studiati attraverso tecnica di Next Generation Sequencing si rilevavano varianti dei geni: TAC1, TINF2, CASP8, CASP10, PI3K, CARD11.

**CONCLUSIONI:** La NAS sembra un epifenomeno di un disturbo complesso caratterizzato da un fenotipo ed aspetto biologico peculiari (età insorgenza, quadro infettivo, deficit immunità cellulare) che può associarsi a mutazioni di geni responsabili di immunodeficienza/disimmunità.

**P099**

**LA TALASSEMIA INTERMEDIA: QUANTE DIAGNOSI MANCATE?**

K. Cattivelli<sup>1,4</sup>, V. Folsi<sup>1</sup>, S.I. Tripodi<sup>2</sup>, A. Mani<sup>2</sup>, M. Ginammi<sup>2</sup>, M.S.S. Cosentino<sup>2</sup>, E. Neufeld<sup>3</sup>, F. Porta<sup>1</sup>, L.D. Notarangelo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Oncoematologia Pediatrica, ASST Spedali Civili di Brescia, Italia; <sup>2</sup>Clinica Pediatrica, ASST Spedali Civili di Brescia, Italia; <sup>3</sup>St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA; <sup>4</sup>Unità di Pediatria e Patologia Neonatale, Ospedale di Manerbio, ASST Garda, Manerbio (BS), Italia

La Talassemia Intermedia (TI) presenta fenotipo e necessità di supporto trasfusionale variabili. Il genotipo è costituito da mutazioni bialleliche del gene per le catene  $\beta$  o, più raramente, da varianti monoalleliche  $\beta$  associate a triplicazioni/quadruplicazioni dei geni  $\alpha$  o mutazioni causanti emoglobina instabile. Descriviamo 19 pazienti (età mediana 12,12 anni, range 1,63-38,15) a esordio pediatrico, con follow-up mediano di 5,73 anni (range 0,42-30,23). L'analisi molecolare è avvenuta mediante sequenziamento automatico e Multiplex Ligation dependent Probe Amplification. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati i test t student e Mann Whitney. L'età mediana alla diagnosi era 3,26 anni (range 0-32,45) e solo il 26% presentava segni clinici (pallore/ittero, bassa statura, splenomegalia); nei restanti casi la diagnosi è stata casuale o per familiarità. I genotipi sono riportati nella Tabella 1. Vi è stato un ritardo diagnostico significativo in 5 pazienti con genotipo  $\beta(0)$  e triplicazione/quadruplicazione dei geni  $\alpha$  (età mediana alla diagnosi 19,51 *versus* 1,78 anni,  $p=0,001$ ) e diagnosi pregresse di trait talassemico (2 casi), anemia sideroblastica (2 casi) e sferocitosi (1 caso); 3/5 pazienti hanno subito una splenectomia per la quale, a posteriori, non vi era indicazione. 8/19 pazienti pediatrici eseguono regolarmente trasfusioni.

**Tabella 1: Mutazioni  $\beta$ -talasemiche dei pazienti in studio.**

Paziente N°	Mutazione (HbVar)	Risultato della mutazione sull'espressione della catena $\beta$ -globinica	Paese di provenienza	Paziente N°	Mutazione (HbVar)	Risultato della mutazione sull'espressione della catena $\beta$ -globinica	Paese di provenienza
1	IVS1-110 (G>A)	$\beta^+$	Italia	2	-29 (A>G)	$\beta^+$	Guinea
	$\beta$ -talassemia siciliana	( $\beta\beta^0$ )			-29 (A>G)	$\beta^+$	
3	-101 (C>T)	$\beta^+$ (silente)	Italia	4	IVS1-110 (G>A)	$\beta^+$	Albania
	IVS-4-6 (T>C)	$\beta^+$			Hb Lepore-Hollandia	Hb Lepore	
5	-29 (A>G)	$\beta^+$	Costa d'Avorio	6	IVS-4-6 (T>C)	$\beta^+$	Egitto
	IVS-II-448 (C>A)	$\beta^+$			IVS-4-6 (T>C)	$\beta^+$	
7	IVS-4-6 (T>C)	$\beta^+$	Egitto	8	-101 (C>T)	$\beta^+$ (silente)	Italia/Romania
	IVS-4-6 (T>C)	$\beta^+$			IVS-4-1 (G>A)	$\beta^+$	
9	codon 39 (C>T)	$\beta^+$	Albania	10	codon 30 (G>C)	$\beta^+$	Bangladesh
	IVS-4-6 (T>C)	$\beta^+$			HbE G>A	HbE	
11	codon 30 (G>C)	$\beta^+$	Bangladesh	12	codoni 41/42 (-TTCT)	HbE	Bangladesh
	HbE G>A	HbE			HbE G>A	HbE	
13	Hb Durham wild type	$\beta^+$ (Hb instabile)	Italia	14*	codon 39 (C>T) wild type	$\beta^+$	Italia
15**	codon 39 (C>T) wild type	$\beta^+$	Italia, Irlanda	16**	codon 39 (C>T) wild type	$\beta^+$	Italia, Irlanda
17**	IVS-II-1 (G>A) wild type	$\beta^+$	Grecia	18**	IVS-II-1 (G>A) wild type	$\beta^+$	Grecia
19	nuova mutazione (HGVS: c.444A>C)	$\beta^+$ (Hb instabile)	USA				

I pazienti 1-14 sono seguiti presso il Day Hospital di Oncoematologia Pediatrica degli Spedali Civili di Brescia; i pazienti 15-19 sono seguiti presso il Dana Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Boston, USA. HbVar: database Human Hemoglobin Variants and Thalassemias. HGVS: Human Genome Variation Society. \*Paziente che presenta una mutazione  $\beta$  in eterozigosi e una triplicazione delle catene  $\alpha$ . \*\*Pazienti che presentano una mutazione  $\beta$  in eterozigosi e una quadruplicazione delle catene  $\alpha$ .

**CONCLUSIONI:** La TI può offrire difficoltà diagnostiche. Una diagnosi tempestiva è fondamentale per iniziare un eventuale regime trasfusionale in età pediatrica e prevenire le complicanze (scarsa crescita, trombosi, sovraccarico marziale anche nei soggetti non trasfusi). In soggetti portatori di mutazioni  $\beta$  in singola dose con diagnosi incerta è necessario escludere la presenza di triplicazione/quadruplicazione dei geni  $\alpha$ .

### P100

#### SCREENING CITOFUORIMETRICO PER LA DIAGNOSI DELLA LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA FAMILIARE: REPORT DAL REGISTRO ITALIANO

M.L. Coniglio<sup>1</sup>, M. Da Ros<sup>1</sup>, D. Balasco<sup>1</sup>, V. Brizzi<sup>1</sup>, F. Dell'Acqua<sup>2</sup>, C. De Fusco<sup>3</sup>, A. Todesco<sup>4</sup>, F. Timeus<sup>5</sup>, C. Micalizzi<sup>6</sup>, C. Favre<sup>1</sup>, E. Sieni<sup>1</sup>  
per il gruppo di lavoro istiocitosi AIEOP

<sup>1</sup>Oncoematologia Pediatrica, A.O.U A. Meyer, Firenze;  
<sup>2</sup>Oncoematologia Pediatrica, FMBBM, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB); <sup>3</sup>Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Santobono-Pausilipon Napoli;  
<sup>4</sup>Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova;  
<sup>5</sup>Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Regina Margherita, Torino; <sup>6</sup>Oncoematologia Pediatrica, I.G. Gaslini, Genova, Italia

**INTRODUZIONE:** L'espressione intracitoplasmatica di perforina e del marcatore di superficie CD107a sulla membrana delle cellule citotossiche rappresentano uno strumento rapido per l'identificazione di pazienti affetti da linfoistiocitosi emofagocitica familiare (FHL).

**SCOPO:** Valutare specificità, sensibilità e accuratezza diagnostica dei test citofluorimetrici come strumento di screening per la diagnosi della FHL.

**RISULTATI:** Dal 2012 ad oggi il test funzionale è stato eseguito su 503 pazienti riferiti al Registro Italiano per HLH. Età media 11,12 (range 0-81 anni); 266 maschi, 237 femmine. Ogni test è stato effettuato contemporaneamente con un controllo sano. Un totale di 354/378 e 323/381 pazienti analizzati sono risultati valutabili per espressione di perforina e CD107a, rispettivamente. L'espressione di perforina è risultata assente in 18 pazienti: 14 FHL2, 2 monoallelici, 2 wild type; parzialmente ridotta in 92: 5 FHL2, 32 monoallelici, 55 wild type e normale in 244: 1 FHL2 (omozigote A91V), 17 monoallelici, 56 wild type, 170 analisi genetica non eseguita. L'espressione di CD107a è risultata assente in 28 pazienti: 10 FHL, 6 monoallelici, 12 wild type; parzialmente ridotta in 83: 4 FHL, 18 monoallelici, 61 wild type e normale in 212: 0 FHL, 14 monoallelici, 36 wild type, 162 analisi genetica non eseguita (Figura 1). Sensibilità e specificità *versus* la diagnosi genetica sono risultate rispettivamente 95% e 73% per l'analisi di perforina; 100% e 69% per il test di degranulazione.

**CONCLUSIONI:** I risultati ottenuti confermano l'elevata accuratezza diagnostica degli strumenti citofluorimetrici per lo screening funzionale della FHL in un'ampia coorte di pazienti riferiti al Registro Italiano HLH.

ESPRESSIONE PRF (N=354)	Totale	FHL-2	MONOALLELICHE	WT	Non sequenziati
ASSENTE	18	14	2	2	0
DEFICIT PARZIALE	92	5	32	55	0
NORMALE	244	1 (A91V omozigote)	17	56	170

ESPRESSIONE CD107a (N=323)	Totale	FHL	MONOALLELICHE	WT	Non sequenziati
ASSENTE	28	10	6	12	0
DEFICIT PARZIALE	83	4	18	61	0
NORMALE	212	0	14	36	162

Figura 1.

### P101

#### LA PIASTRINOPENIA TI STANCA? (STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO IN COLLABORAZIONE CON AIEOP)

G. Lassandro<sup>1</sup>, D. Noviello<sup>1</sup>, V. Palladino<sup>1</sup>, A. Amoroso<sup>1</sup>, P.C. Corallo<sup>1</sup>, V.V. Palmieri<sup>1</sup>, P. Farruggia<sup>2</sup>, M. Gabelli<sup>3</sup>, S. Ladogana<sup>4</sup>, A. Marzollo<sup>3</sup>, G. Russo<sup>5</sup>, P. Giordano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Unità Operativa "B. Trambusti", Università di Bari "Aldo Moro", Bari; <sup>2</sup>A.R.N.A.S. Ospedali Civico Di Cristina e Benfratelli, Palermo; <sup>3</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera, Università di Padova; <sup>4</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica Ospedale IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG); <sup>5</sup>Unità di Oncoematologia Pediatrica, AUO Policlinico Vittorio Emanuele, Catania, Italia

L'ITP cronica (cITP) è associata alla fatigue in un numero significativo di bambini presentando una correlazione inversamente proporzionale alla conta piastrinica ed incidendo significativamente sulla qualità di vita dei pazienti (HRQoL). L'obiettivo del nostro studio è stato quantificare mediante il test PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale (MFS) il grado di fatigue nei pazienti pediatrici con cITP. L'MFS è composto da tre domini specifici (affaticamento generale, legato al sonno e cognitivo) e comprende un'autovalutazione per il bambino ed una per i caregivers. Punteggi più alti indicano migliore HRQoL, punteggi più bassi ne indicano una maggiore compromissione. Abbiamo raccolto 92 questionari (Luglio 2018-Gennaio 2019), dei quali

41 dei pazienti e 51 dei caregivers. Il punteggio medio nei pazienti era 68,19 ( $\pm 20,72$ ) nell'affaticamento generale, 62,7 ( $\pm 19,45$ ) nell'affaticamento legato al sonno e 73,2 ( $\pm 21,14$ ) nell'affaticamento cognitivo. I pazienti con età tra i 13 e i 18 anni presentavano una maggior riduzione in tutte le capacità funzionali. Non sono state evidenziate differenze significative tra i due sessi. I punteggi medi dei nostri pazienti erano significativamente più bassi se confrontati con quelli del gruppo controllo formato da bambini sani. Anche nei caregivers si è osservata una riduzione statisticamente significativa dei punteggi medi nei tre domini rispetto al gruppo controllo. Il nostro studio dimostra che nei bambini affetti da cITP vi è una riduzione delle capacità fisiche generali, della qualità/quantità del sonno e delle capacità cognitive rispetto alla popolazione sana, indicando la presenza di fatiche.

### P102

#### LE INSIDIE DI UNA OSTEOMIELETTITE ...

D. Di Carlo, M. Chinello, M. De Bortoli, A. Zaccaron, V. Vitale, E. Bonetti, R. Balter, S. Cesaro

*Ospedale della Donna e del Bambino, AOUI Verona, Italia*

Bambino di 16 mesi valutato per febbre intermittente (tre mesi), rifiuto della deambulazione (un mese) e calo ponderale di 1,5 kg. L'emocromo mostrava anemia microcitica (Hb 6,9 g/dL, MCV 79 fL) con piastrine, leucociti, neutrofili normali; LDH 2046; l'esame morfologico dello striscio di sangue periferico mostrava anisopoichilocitosi delle emazie, non blasti. L'aspirato midollare da cresta iliaca era nella norma. La RMN arti inferiori suggeriva un'osteomielite cronica per la presenza di foci di alterata intensità a livello di tibia e femore bilateralmente. Evidente inoltre linfadenopatia al cavo popliteo sinistro. Durante il ricovero, venivano riscontrati testicoli patologici per dimensione e consistenza. L'istologia su biopsia osteomidollare della cresta iliaca sinistra, del linfonodo popliteo, del testicolo destro deponavano per sarcoma mielocitico (SM) (CD45+, CD56+, CD33+, CD34-, CD117+/-, CD15+, CD14-, CD4+). La ripetizione di un secondo aspirato (piatto tibiale sinistro, cresta iliaca) mostrava una minima infiltrazione blastica confermata all'immunofenotipo. La citogenetica su sangue midollare mostrava cariotipo complesso per anomalie di struttura e numero dei cromosomi. Il SM si manifesta generalmente come massa extramidollare di blasti mieloidi a localizzazione prevalente cutanea e orbitaria. Le manifestazioni dipendono dall'organo coinvolto cui possono essere associati segni e sintomi sistemici (febbre, dolore osseo, anemia). L'originalità di questo caso risiede nella prevalente sintomatologia ossea associata all'interessamento testicolare successivo, con minimo interessamento midollare. Il percorso diagnostico inizialmente insidioso ha permesso di evidenziare l'importanza della diagnostica differenziale ed in particolare dell'analisi istologica in caso di lesioni dubbie ossee, per evitare terapie inappropriate.

### P103

#### PROFILASSI ANTIFUNGINA IN INDUZIONE DI LLA O PRECAUZIONI AMBIENTALI? UN CASO EMBLEMATICO

G.Z. Trapletti<sup>1</sup>, C. D'Ippolito<sup>2</sup>, V.M. Folsi<sup>2</sup>, S. Ghetti<sup>1</sup>, W. Accini<sup>1</sup>, L.D.Z. Redaelli<sup>3</sup>, M. Berlucchi<sup>3</sup>, L. Pinelli<sup>4</sup>, M. Crotti Partel<sup>5</sup>, F. Schumacher<sup>2</sup>, F. Porta<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, ASST Spedali Civili Brescia; <sup>2</sup>UO di Oncoematologia Pediatrica, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>3</sup>UO di Otorinolaringoiatria ad indirizzo pediatrico, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>4</sup>UO di Neuroradiologia, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>5</sup>Coordinatore Infermieristico, UO di Oncoematologia Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia, Italia

L'Aspergillosi invasiva è una delle complicanze più temute nel bambino oncologico immunodepresso con mortalità del 69-85%. Diagnosi rapida, trattamento antimicotico precoce e chirurgia sono fondamentali per ottenere una buona risposta; la sospensione temporanea della chemioterapia tuttavia comporta il rischio di progressione della malattia di base. Descriviamo il caso di un bimbo di 2 anni, esordito presso altro centro europeo con LLA preB, severa anemia (3.5 gr/dl di Hb) in iperleucocitosi. Giungeva al nostro Centro al giorno 7 della Prefase. Arruolato al protocollo AIEOP LLA2017 veniva posto in profilassi con ambisome, pur non essendo alto rischio. Al termine dell'induzione IA comparsa di importante mucosite ulcerativa in apressia seguita da edema palpebrale rapidamente progressivo. Gli accertamenti neuroradiologici, microbiologici e biotipici ponevano diagnosi di Aspergillosi invasiva da *Aspergillus flavus*, con estensione orbitaria ed intracranica. Si associava all'ambisome (dose terapeutica fino a 10 mg/Kg) la Fluorocitosina secondo antimicogramma; dato il peggioramento neuroradiologico della componente intracranica, si passava a Voriconazolo con stabilizzazione dell'infezione. Il puntato midollare, negativo al giorno 33, dopo due mesi dalla sospensione della chemioterapia mostrava positività ( $7,9 \times 10^{-4}$ ). Essendo stabili le condizioni cliniche ed assente la progressione dell'infezione fungina, si riprendeva chemioterapia con mantenimento ad Interim. La profilassi antifungina in induzione va prevista in caso di importante anemizzazione all'esordio poiché spia di neutropenia prolungata; una scarsa precauzione ambientale può tuttavia comprometterne l'efficacia.

### P104

#### QUANDO L'IPERCALCEMIA È L'UNICO INDIZIO

M. Meli, M. La Spina, L. Lo Nigro, E. Cannata, F. Bellia, G. Russo, A. Di Cataldo

*Policlinico Gaspare Rodolico, Catania, Italia*

L'ipercalcemia è un'alterazione metabolica potenzialmente fatale. Tra le cause: aumentato riassorbimento osseo (iperparatiroidismo, sindrome paraneoplastica,

metastasi ossee) o gastrointestinale, ridotta escrezione renale, altre cause (malattie granulomatoze, insufficienza surrenalica e renale). La terapia: diuretici dell'ansa, iperidratazione, bifosfonati, steroide, calcitonina e soprattutto la rimozione della causa. Bambino di 10 mesi ricoverato per ipercalcemia (18mg/dl) con sintomatologia ingravescente caratterizzata da vomito, irritabilità, perdita di peso e disidratazione. Al prelievo ematico: PTH inferiore alla norma, vitamina D e calcitonina nella norma, anemia lieve, piastrine e leucociti entro i valori normali; non si evidenziavano cellule leucemiche in citofluorimetria. RX e TC total body mostravano diffuse aree osteolitiche. L'aspirato midollare evidenziava metaplasia linfoide per il 24% con immunofenotipo preB CD19-. E' stato avviato trattamento secondo protocollo Interfant-6 con normalizzazione dei valori di calcio in 4 giorni. L'ipercalcemia paraneoplastica è rara nel bambino. L'incidenza in corso di leucemia acuta è 0,6-4,8%. L'età mediana di presentazione è 8 anni. In letteratura sono riportati solo 3 casi con esordio precoce (9, 24 e 24 mesi) e immunofenotipo PreB CD10+, CD34+, CD19-, analogamente al caso descritto. L'ipercalcemia non sembra essere un fattore modificante la prognosi della leucemia. In caso di ipercalcemia e/o lesioni osteolitiche di non chiara origine in età pediatrica, anche in presenza di emocromo normale, è indicata l'esecuzione di un aspirato midollare per escludere la diagnosi di leucemia.

#### P105

### INSORGENZA PRECOCE DI LINFOMA NON-HODGKIN EBV CORRELATO DOPO TRAPIANTO DI FEGATO E POLMONE IN MUCOVISCIDOSI

E. Giraldi<sup>1</sup>, M. Provenzi<sup>1</sup>, F. Bruni<sup>1</sup>, N. Sansotta<sup>2</sup>, M. Lattuada<sup>1</sup>, L. Norsa<sup>2</sup>, L. Cavalleri<sup>1</sup>, E. Nicastro<sup>2</sup>, V. Casotti<sup>2</sup>, C. Foglia<sup>1</sup>, L. Rubaga<sup>1</sup>, M. Bravi<sup>2</sup>, P. Stroppa<sup>2</sup>, B. Togni<sup>1</sup>, R. Algeri<sup>1</sup>, V. Abate<sup>1</sup>, A. Gianatti<sup>3</sup>, L. D'Antiga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oncoematologia Pediatrica; <sup>2</sup>Epatologia e Gastroenterologia Pediatrica e dei Trapianti; <sup>3</sup>Anatomia Patologica, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia

**INTRODUZIONE:** Le PTLD rappresentano un ampio spettro di disordini linfoproliferativi insorgenti dopo terapia immunosoppressiva (IS) per trapianto d'organo o HSCT. Si distinguono in earlyPTLD (<12 mesi da trapianto), ad istologia benigna (early lesions, sd. similmnonucleosica) rispondenti alla sola modulazione IS ed in latePTLD (>12m), solitamente morfiche/monoclonali, ad andamento aggressivo (scarso performance status-PS, LDH aumentato) che necessitano di immunoterapia+/-chemioterapia in aggiunta alla modulazione IS. E' eccezionale la diagnosi di monomorphicPTLD nei primi mesi post-trapianto. Per una corretta diagnosi/stadiazione di PTLD, in caso di interessamento multisistemico, sono necessarie biopsie multiple potendo coesistere forme diverse nelle diverse sedi. Il trattamento dipende oltre che dalla istologia dal PS, dalla completa resecabilità,

dall'interessamento multisistemico, midollare e/o SNC, dall'LDH, dalla mancata risposta di PTLD-benigne alla modulazione IS. Essendo la chemioterapia in questi pazienti gravata da elevata morbilità/mortalità, in caso di monomorphicPTLD localizzata, resecabile completamente, buon PS e basso LDH, l'iniziale terapia prevede l'aggiunta di l'anticorpo monoclonale anti-CD-20 (Rituximab) alla modulazione IS.

**CASO CLINICO:** Descriviamo un caso di Linfoma a grandi cellule-B/CD20+/EBER+ insorto a soli 3 mesi dal trapianto di fegato/polmoni per fibrosi cistica in una ragazza di 16a. Alla laparotomia esplorativa eseguita d'urgenza nel sospetto di appendicopatia acuta riscontro di massa ileale che è stata asportata completamente. All'esame istologico PTLDmonomorfa con margini di resezione+linfonodi perilesionali indenni. L'EBV-DNA pari a 23.636U/ml ed LDH massimo di 280 U/L. Alla PET-TAC total-body versamento pleurico bilaterale+plurime linfoadenopatie sovra/sottodiaframmatiche di cui alcune, addominali, di dimensioni/captazione patologiche (linfoma?infezione/infiammazione?). Gli esami citologico/morfologico/citofluorimetrico rispettivamente su liquido pleurico/linfonodo inguinale/sangue midollare hanno escluso il coinvolgimento multisistemico sospettato all'imaging. Considerata l'asportazione completa della massa addominale, il buon PS+basso LDH oltre che della precocità di esordio (+3m) è stata iniziata terapia con Rituximab (375mg/m2/settimanax4) in aggiunta alla modulazione di IS (riduzione del 25%+terapia steroidea), riservando l'aggiunta di chemioterapia all'eventuale mancata risposta/progressione dopo le prime due dosi del farmaco. Per ridurre il rischio di rigetto d'organo, particolarmente elevato nel doppio trapianto di recente esecuzione, non essendo il Rituximab correlato con effetto immunosoppressivo, dopo 3 settimane di modulazione IS, il tacrolimus è stato prontamente riportato al limite inferiore auspicato in base all'epoca del trapianto (7-8 ng/ml). Dopo 2 dosi di Rituximab si è osservato miglioramento della PET-TAC total-body con raggiungimento della remissione completa (RC) dopo 4 dosi. L'immunoterapia è stata proseguita secondo uno schema di mantenimento che ha previsto altre due dosi di Rituximab a distanza di 21 gg l'una dall'altra. La ragazza è attualmente in RC, senza segni di rigetto d'organo.

**CONCLUSIONI:** L'insorgenza di PTLD monomorfa, monoclonale nella nostra paziente è stata eccezionalmente precoce (nei primi 3 mesi dal trapianto), contrariamente a quanto si riscontra usualmente. In caso di PTLD monomorfa/monoclonale localizzata e resecabile completamente, con buon PS e basso LDH, si conferma il ruolo dell'immunoterapia associata a riduzione della IS nel controllo della malattia. Essendo il Rituximab privo di effetto immunosoppressivo, correlato invece ai trattamenti chemioterapici, al fine di evitare il rigetto d'organo, è di fondamentale importanza, dopo un'iniziale riduzione della IS, riportare rapidamente l'IS a livelli adeguati in base all'epoca del trapianto.

P106

### ANALISI DELLA CORRELAZIONE TRA L'INSORGENZA DI PATOLOGIE PSICHIATRICHE E MECCANISMI DI DIFESA IN SURVIVORS ADULTI A NEOPLASIE INSORTE IN ETÀ PEDIATRICA

A. Petralia, N. Bucolo, E. Bisso, A. Maglito,  
I. Concas, M.S. Signorelli, A. Di Cataldo, E. Aguglia

*Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale,  
Università degli Studi di Catania, Italia*

I recenti progressi nel campo dell'oncoematologia pediatrica hanno determinato negli ultimi anni un aumento dei tassi di sopravvivenza e di guarigione, portando conseguentemente ad un incremento dei soggetti survivors che clinicamente guariti, giungono fino all'età adulta.

SCOPO DEL LAVORO: Molteplici studi presenti in letteratura tra cui Harter (2001) hanno evidenziato come nei pazienti neoplastici si verifichi un incremento significativo dell'incidenza di patologie psichiatriche quali ad es. disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, PTSD etc. rispetto alla popolazione generale. Altri studi sembrano inoltre suggerire come alla base dell'insorgenza di tali quadri psicopatologici nei pazienti neoplastici siano sottesi determinati meccanismi/strategie di difesa quali la negazione, la proiezione, la regressione, che possono indurre ad esempio lo sviluppo di sintomi depressivi con somatizzazioni (Moore 2003), difficoltà attentive e comportamentali (Meyer 2002), PTSD (Roy 2000). Il nostro studio, si propone di verificare se a seguito di neoplasie insorte in età pediatrica vi è un aumento dell'incidenza di patologie psichiatriche in survivors adulti clinicamente guariti, e se è possibile evidenziare un particolare pattern di associazione tra tali patologie ed i meccanismi di difesa attuati.

MATERIALI E METODI: Il campione, ancora in corso di reclutamento, è composto da soggetti di età maggiore di 18 anni con anamnesi di patologia neoplastica insorta in età infantile e clinicamente guarita al momento dello studio, afferenti per visite di follow up all'ambulatorio di Oncoematologia pediatrica del Policlinico di Catania. Previa raccolta anamnestica e colloquio psichiatrico, sono stati sottoposti i seguenti test: SCL-90 (Self-Report Symptom Check List Revised), DMI (Defense Mechanisms Inventory), DTS (Davidson Trauma Scale). La SCL-90 consente di indagare le dimensioni sottese alla maggior parte patologie psichiatriche, includendo Somatizzazione, Ossessività-Compulsività, Impersensibilità interpersonale, Depressione, Ansia, Ostilità, Ansia fobica, Ideazione paranoide, Psicoticismo, disturbi dell'appetito e del sonno. La DMI permette di valutare i meccanismi di difesa attuati dal soggetto secondo 5 stili difensivi, mentre la DTS di sondare la presenza di sintomi correlati a PTSD.

RISULTATI: Dal confronto tra i primi risultati parziali e i dati di letteratura sulla popolazione generale, emerge un aumento dell'incidenza di disturbi psichiatrici nel campione considerato, in particolare per le dimensioni

attinenti ai disturbi depressivi, d'ansia, e da somatizzazione. Non sembra evidenziarsi invece un aumento significativo del PTSD. Gli stili difensivi emersi dal DMI più frequentemente associati all'insorgenza di disturbi psichiatrici sono Proiezione (attribuzione ad altri di comportamenti negativi nei propri confronti), Aggressività (diretta o indiretta); Rivolgimento verso sé stessi (comportamenti autopunitivi).

CONCLUSIONI: Sebbene i dati siano ancora in fase di acquisizione, dai risultati preliminari estrapolati da un campione di 32 soggetti, si può concludere che determinati stili difensivi sembrano costituire il BACKGROUND personologico che può predisporre pazienti oncologici pediatrici a sviluppare successivamente patologie psichiatriche nell'età adulta. La ricerca di tali pattern nei soggetti oncologici pediatrici potrebbe essere utile per predire il futuro rischio di sviluppare disturbi psichiatrici permettendo di attuare misure di prevenzione secondaria.

P107

### OUTBREAK DI INFEZIONE DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE IN UN REPARTO DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

B. Giannico, P. Muggeo, R.M. Daniele,  
R. Angarano, F. De Leonardis, G. Arcamone,  
N. Santoro

*UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo  
Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziale di Bari,  
Italia*

L'infezione da *Clostridium difficile* (CDI) è una causa di diarrea infettiva nei pazienti immunodepressi, quali quelli oncoematologici, in cui il fattore di rischio legato alla malattia di base influisce sull'andamento dell'infezione. Dagli anni 2000 è stato riportato un incremento dell'incidenza della CDI, per l'insorgenza di focolai infettivi e ceppi resistenti, con aumento di morbilità e letalità. Riportiamo un outbreak di CDI verificatosi nella nostra degenza. Da gennaio a Giugno 2019 sono stati rilevati 12 episodi di diarrea da CDI (definita come n. di scariche >3 in 24h) su 243 ricoveri in 81 pazienti affetti da patologie Ematologiche ed Oncologiche (5% dei ricoveri). I 12 episodi hanno interessato 8 pazienti: 3 F e 5 M, età mediana 6 anni, 4 LLA, 1 rec LLA, 1 LNH, 1 OS e 1 RMS. In 2 casi la diarrea era associata a neutropenia severa ed in 1 caso anche a febbre. In 4 pazienti la CDI è stata ricorrente. Gli episodi di diarrea, di intensità moderata, si sono protratti in media 5 giorni e sono stati trattati con Vancomicina p.o. La risoluzione è avvenuta in circa 7 giorni. Nella nostra limitata esperienza, la diarrea da CDI, pur non avendo avuto andamento letale, ha mostrato un rischio di ricorrenza, ha interessato maggiormente pazienti affetti da leucemia e linfoma e ha richiesto un'attenzione particolare in termini di prevenzione ambientale e trattamento, al fine di limitare l'insorgenza di ulteriori focolai che avrebbero comportato un ritardo nel prosieguo della terapia per la patologia di base.

**P108****OSTEONECROSI IN BAMBINI CON LLA TRATTATI SECONDO PROTOCOLLI AIEOP LLA 2009 E AIEOP LLA 2017 OSSERVAZIONALE: ESPERIENZA DEL CENTRO AIEOP DI BARI**

V.A. Monno, M. Grassi, P. Muggeo, R.M. Daniele, A. Nicolardi, R. Angarano, G. Arcamone, N. Santoro

*UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziale di Bari, Italia*

**INTRODUZIONE:** L'osteonecrosi (ON) complica il trattamento della LLA pediatrica con incidenza in precedenti studi AIEOP riportata tra 1.1% e 4.6%. Sono dibattuti patogenesi, possibilità di prevenzione e ottimale management diagnostico-terapeutico.

**MATERIALI E METODI:** Abbiamo valutato retrospettivamente casi di ON in 99 bambini con LLA diagnosticati tra 2012 e 2019, trattati con protocolli AIEOP LLA 2009 e LLA 2017.

**RISULTATI:** In 12/99 pazienti (12%) (8 M, 4 F; 10 LLA B, 2 LLA T), età mediana 11 aa (5-17), è stata diagnosticata ON dopo comparsa di dolore, anche lieve, e RMN del segmento osseo coinvolto, ad una mediana di 13 mesi (5-45) dall'esordio di LLA. La diagnosi è stata posta in mantenimento in 7/12 (58%) casi ed è avvenuta mediamente dopo 33 giorni (1-123) dall'insorgenza dei sintomi. Maggiore frequenza è stata osservata nei pazienti di età >10 aa ( $p < 0.01$ ) e ad alto rischio ( $p < 0.05$ ), che avevano ricevuto dosi maggiori di desametasone ( $p < 0.01$ ); ha riguardato rispettivamente sedi multiple e sedi bilaterali nel 50% dei pazienti; il ginocchio è stato la sede più interessata (41%). Terapia conservativa è stata seguita in tutti i pazienti. Ulteriori dati in Tabella 1.

**Tabella 1. Fase e sedi di esordio, terapia e follow up dei casi di ON.**

<b>Fase di esordio ON</b>	
mantenimento	58% (7/12)
reinduzione	25% (3/12)
stop therapy	16% (2/12)
<b>Sedi ON</b>	
ginocchio	41% (5/12)
caviglia	33% (4/12)
coxo-femorale	25% (3/12)
piede	25% (3/12)
scapolo-omeroale	8% (1/12)
<b>Terapia</b>	
divieto di carico	75% (9/12)
vitamina D e calcio	58% (7/12)
Integratori antinfiammatori e per microcircolo	50% (6/12)
fisioterapia	8% (1/12)
<b>Valutazione clinica al follow up (mediana 7 mesi; min 1 – max 55)</b>	
sintomi severi	33% (4/12)
sintomi lievi	33% (4/12)
assenza di sintomi	33% (4/12)
<b>Valutazione strumentale al follow up (mediana 7 mesi; min 1 – max 55)</b>	
peggioramento	25% (3/12)
miglioramento	16% (2/12)
stazionarietà	50% (6/12)
risoluzione	9% (1/12)

**CONCLUSIONI:** I dati confermano maggiore frequenza di ON nei pazienti alto rischio ed età >10 aa. La nostra incidenza sembrerebbe maggiore rispetto ai dati AIEOP, probabilmente per il ricorso all'imaging anche in casi di dolore lieve con conseguente diagnosi di casi paucisintomatici e a decorso favorevole. Ulteriori studi sono necessari per meglio definire tale complicità e la migliore strategia diagnostico-terapeutica.

**P109****LEUCOENCEFALOPATIA POSTERIORE REVERSIBILE IN DUE PAZIENTI TRATTATI SECONDO PROTOCOLLO AIEOP LLA 2009: POSSIBILE RUOLO DELLA PEG-ASPARAGINASI**

A. Nicolardi, M. Grassi, G. Arcamone, T. Perillo, C. Novielli, V.A. Monno, N. Santoro

*UOC Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Oncoematologico - AOU Policlinico Consorziale di Bari.*

**INTRODUZIONE:** La leucoencefalopatia posteriore reversibile (PRES) è tra i possibili eventi avversi associati alla chemioterapia per LLA pediatrica; sono segnalati casi in corso di terapia con Asparaginasi nativa. Presentiamo due casi di PRES in bambini trattati per LLA secondo protocollo AIEOP LLA 2009 e correlabili a PEG-Asparaginasi (PEG-Asp). Caso 1. LLA B common, F, 7 aa, rischio intermedio, random prot. II ASP+, ha presentato, in mantenimento, 7 giorni dopo 8° dose di PEG-Asp, episodi di cefalea e vomito. Alla RM encefalo alterazione diffusa di segnale nelle sequenze T2 della sostanza bianca periventricolare e sottocorticale posteriore, bilateralmente: edema vasogenico della sostanza bianca. EEG nella norma. Cellularità e parametri liquorali nella norma. Caso 2. LLA B common, M, 4 anni, rischio intermedio, random prot. II ASP+, ha presentato alterato stato mentale in reinduzione IIA, al g+34, alcune ore dopo la somministrazione della 3° dose di PEG-Asp. Alla RM encefalo alterazione diffusa di segnale della sostanza bianca periventricolare posteriore, sottocorticale in regione fronto-parietale e a livello dei centri semiovali bilateralmente. Entrambi i pazienti non presentavano ipertensione arteriosa, né alterazioni ematochimiche e coagulative; hanno presentato miglioramento clinico rispettivamente in 2 e 15 gg, senza terapia medica specifica; quadro RM gradualmente migliorato con esiti minimi rispettivamente dopo 2 aa e 5 aa. In entrambi è stata sospesa definitivamente terapia con PEG-Asp.

**CONCLUSIONI:** I nostri pazienti non presentavano ulteriori fattori che avrebbero potuto determinare PRES, per cui il loro quadro potrebbe essere correlabile alla somministrazione di PEG-Asp. Dati ulteriori sono necessari per confermare la nostra osservazione.

**P110****GESTIONE MULTIDISCIPLINARE INTEGRATA DEL DOLORE PROCEDURALE IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA**

F. Borrometi, R. Capasso, L. Celentano, A. Ferrigno, I. Varsi

*Centro di Terapia del Dolore e Cure Palliative*

*Pediatriche AORN "Santobono-Pausilipon", Napoli, Italia*

**INTRODUZIONE:** Le procedure dolorose onco-ematologiche rappresentano per il paziente/genitore un momento di forte stress nel percorso terapeutico. Diversi studi condotti descrivono, secondo un modello bio-psico-sociale, come numerosi fattori influenzino il disagio correlato a queste procedure: paura, comportamento dei genitori, ambiente ospedaliero, ecc. In linea con tale concezione multidimensionale, nel nostro Centro questa attività viene svolta in sedo-analgesia da un'equipe multidisciplinare: anestesista, infermiere, psicologo, musicoterapista.

**OBIETTIVI:** Descrivere l'efficacia dell'intervento integrato durante le procedure onco-ematologiche in sedo-analgesia.

**MATERIALI E METODI:** **Assessment:** la valutazione dell'anestesista si integra con quella dello psicologo per scegliere il migliore approccio, farmacologico e non, in base all'età, temperamento ed all'ansia del bambino. **Informazione:** vengono fornite al paziente ed ai genitori notizie relative alla sedazione e raccolto il consenso informato. **Accoglienza:** il paziente ed i genitori vengono accolti con l'obiettivo di creare un clima rassicurante con l'utilizzo di attività ludico-espressive (bolle di sapone, musica, cartoni animati), invitando poi il bambino a scegliere una essenza per profumare la mascherina del Protossido. La sedoanalgesia: i farmaci utilizzati sono protossido d'azoto, midazolam, fentanyl, ketamina.

**RISULTATI:** Tra maggio 2004-maggio 2019 sono state eseguite circa 18.000 sedazioni per circa 22.000 procedure (rachicentesi, aspirato midollare, biopsia ossea). La gestione delle procedure in sedo-analgesia, integrata con interventi psicologici, ha consentito un buon controllo del dolore ed è stata ben accettata dai pazienti e dai genitori, favorendo la compliance tra familiari ed equipe.

**CONCLUSIONI:** L'approccio multidisciplinare al dolore procedurale descritto consente, attraverso una valutazione globale del paziente, di offrire un supporto sempre più personalizzato ed efficace.

#### **P111**

##### **UN CASO DI LINFOMA PLASMABLASTICO IN PAZIENTE AFFETTA DA ADENOSINA DEAMINASI IN TERAPIA SOSTITUTIVA DALLA NASCITA**

A. Beghin<sup>1</sup>, M. Comini<sup>1</sup>, F. Bolda<sup>1</sup>, G. Carracchia<sup>2</sup>, E. Soncini<sup>2</sup>, V. Pintabona<sup>2</sup>, G. Baresi<sup>2</sup>, I.C. Conforti<sup>2</sup>, A. Lanfranchi<sup>1</sup>, F. Porta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Dipartimento di Diagnostica dei Laboratori, ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>2</sup>Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia, Italia

L'immunodeficienza combinata grave da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID) rappresenta il 10-15% di tutte le SCID ed è causata dalla mutazioni del gene ADA che coinvolge la maturazione linfocitaria, ma che

presenta anche complicanze sistemiche extra-immunitarie da accumulo di metaboliti tossici. Oggi, la prognosi è migliorata grazie allo screening neonatale che consente rapidi interventi terapeutici salvavita quali la terapia enzimatica sostitutiva (ERT), il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o la terapia genica autologa. Nel nostro centro sono stati diagnosticati 29 pazienti ADA, di cui tre sono stati trattati con ERT dalla diagnosi. Portiamo il caso di una ragazza di 21 anni, affetta da ADA-SCID diagnosticata in utero, in ERT dai 15 giorni di vita. Alla diagnosi, più di 20 anni fa, la terapia genica non era una terapia consolidata e, in assenza di donatore familiare compatibile, ERT sembrava l'opzione terapeutica migliore. La paziente, in continuo monitoraggio presso il nostro centro, giunge alla nostra osservazione per riscontro di massa addominale per cui viene sottoposta ad intervento d'asportazione ed esame istologico con riscontro di Linfoma non Hodgkin B plasmablastico a coinvolgimento osteomidollare, raro linfoma B diffuso a grandi cellule, altamente associato ad infezioni da HIV e Esptein-Barr(EBV) a manifestazione extranodale. Sino ad oggi sono riportati solo otto casi di malattia in pazienti ADA-SCID, tutti associati ad elevata mortalità. Per la paziente è stato avviato ciclo di chemioterapia R-CHOP associato ad infusione di Bortezomib. La ragazza dovrà quanto prima essere sottoposta a trapianto di cellule staminali ematopoietiche all'ottenimento della remissione.

#### **P112**

##### **I PAZIENTI TRATTATI IN ETÀ PEDIATRICA CON RADIOTERAPIA NON CRANIALE HANNO DA ADULTI UNA FUNZIONE TESTICOLARE PEGGIORE RISPETTO AI PAZIENTI TRATTATI CON CHEMIOTERAPIA, DA SOLA O IN ASSOCIAZIONE A RADIOTERAPIA CRANIALE**

Y. Duca, A. Di Cataldo, G. Russo, E. Cannata, A. Alamo, G. Burgio, M. Compagnone, R.A. Condorelli, S. La Vignera, A.E. Calogero

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, Italia*

Alterazioni dei parametri seminali, ipogonadismo e infertilità rappresentano potenziali sequele a lungo termine nei pazienti trattati con chemio- e/o radioterapia in età pediatrica. E' stato dimostrato che alte dosi di agenti alchilanti e l'irradiazione testicolare possono provocare ipogonadismo primario mentre l'irradiazione dell'encefalo con dosi >22 Gy può causare ipogonadismo secondario da danno ipotalamo-ipofisario. Obiettivo del nostro studio è stato valutare la funzione gonadica di giovani adulti di sesso maschile sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia e/o trapianto di midollo in età infantile. A tal scopo, 98 pazienti di età compresa tra i 16 e i 38 anni afferenti all'Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica del Policlinico Universitario "Gaspere Rodolico" di Catania, dichiarati liberi da malattia da almeno 5 anni, sono stati sottoposti ad ecografia testicolare, dosaggio di LH, FSH e testosterone totale e valutazione dei parametri spermatici. Complessivamente, il

33% dei pazienti ha mostrato un volume testicolare ridotto; il 33% valori di testosterone totale <3.5 ng/mL; il 40% una concentrazione spermatica ridotta. Tutti i pazienti sottoposti a trapianto di midollo presentavano un quadro di testicolopatia primitiva (volume testicolare ridotto, elevati valori di FSH e azoospermia). La funzione testicolare dei pazienti sottoposti a chemioterapia+radioterapia craniale non differiva statisticamente da quelli trattati solo con chemioterapia, mentre i pazienti trattati con radioterapia in altre sedi presentavano valori di gonadotropine significativamente più elevati e volume testicolare più basso sia rispetto ai pazienti trattati con sola chemioterapia che rispetto ai pazienti sottoposti anche a radioterapia craniale.

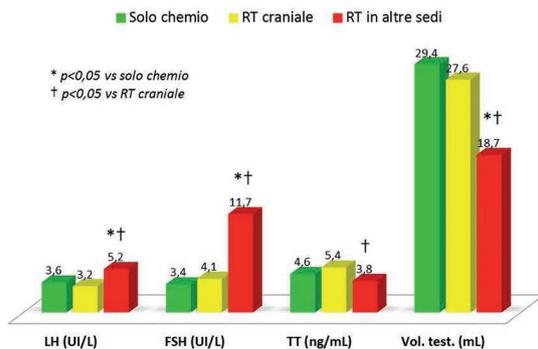


Figura 1. Valori ormonali e volume testicolare medi.

### P113

#### TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE APOLOIDENTICO CON CICLOFOSFAMIDE POST IN UN PAZIENTE CON LEUCEMIA LINFATICA ACUTA IN SINDROME DI NIJMEGEN. QUALE REGIME DI CONDIZIONAMENTO?

A. Beccaria<sup>1</sup>, E. Ricci<sup>1</sup>, R. Scicchitano<sup>1</sup>, D. Guardo<sup>2</sup>, F. Pierri<sup>3</sup>, L. Giannoni<sup>3</sup>, S. Giardino<sup>3</sup>, C. Dufour<sup>4</sup>, C. Micalizzi<sup>4</sup>, A. Savoia<sup>5</sup>, E. Lanino<sup>3</sup>, M. Faraci<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, IRCCS Istituto G. Gaslini, Università degli Studi di Genova; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Ematologia, Università degli Studi di Genova; <sup>3</sup>U.O.S.D. Centro Trapianto di Midollo Osseo, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova; <sup>4</sup>U.O.C. Ematologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova; <sup>5</sup>S.C. Laboratorio di Genetica, IRCCS Burlo Garofalo, Università degli Studi di Trieste, Italia

Paziente di 8 anni affetto da Leucemia Linfoblastica Acuta T-alto rischio trattata in Ucraina con protocollo ALL-IC-BFM 2002 e in Italia con protocollo AIEOP osservazionale 2017. Presente microcrania, parametri auxologici nella norma, macchie caffè-latte. Severa tossicità ematologica, enterocolite emorragica, stomatite ulcerativa e shock settico durante la chemioterapia. Posta indicazione al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) per la leucemia, è stato scelto un TCSE aploidentico con Ciclofosfamide post. Nel pre-

trapianto, il DEB risultava negativo su linfociti ma positivo su fibroblasti, mentre l'analisi molecolare evidenziava mutazione patogenetica per Sindrome di Nijmegen (NBS). Alla luce della diagnosi molecolare, il regime di condizionamento (RC) (Tiotepa, Treosulfano, Fludarabina) e la profilassi GVHD venivano modificati riducendo la Fludarabina (40 mg/mq per 3 giorni) e la Ciclofosfamide post (25 mg/kg per 2 giorni) e inserendo il siero anti-linfocitario. Nel post trapianto il paziente sviluppava mucosite (grado IV), GvHD acuta intestinale (grado IV) resistente alla terapia di prima linea ma responsiva ad Etanercept, cistite emorragica (grado II) BKV-correlata. A +120 giorni dal TCSE si documenta una remissione completa della leucemia, assenza di GVHD e completo chimerismo del donatore. La NBS è una patologia rara a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da instabilità cromosomica, alterazioni fenotipiche peculiari, immunodeficienza con elevato rischio di infezioni respiratorie ricorrenti, predisposizione allo sviluppo di neoplasie linfoidi ed elevata sensibilità alla terapia radiante e alla chemioterapia. La diagnosi precoce in pazienti con fragilità cromosomica è fondamentale per le scelte terapeutiche e in particolare per il RC.

### P114

#### TRATTAMENTO CON TKI DI TERZA GENERAZIONE DI UNA SECONDA CRISI BLASTICA LINFOIDE, DOPO 2 TRAPIANTI ALLOGENICI DI CSE, IN UN GIOVANE ADULTO

A. Spirito<sup>1</sup>, S. Raffaele<sup>2</sup>, A. Maggio<sup>1</sup>, R. Giorgio<sup>3</sup>, M. Maruzzi<sup>1</sup>, R. Canestrà<sup>3</sup>, S. Siena<sup>3</sup>, A. Locatelli<sup>1</sup>, R. De Santis<sup>1</sup>, L. Miglionico<sup>1</sup>, A. Ciliberti<sup>1</sup>, M. Pettoello-Mantovani<sup>3</sup>, N. Cascavilla<sup>2</sup>, S. Ladogana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Oncoematologia Pediatrica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); <sup>2</sup>UOC di Ematologia IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); <sup>3</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia, Italia

La target therapy con farmaci inibitori della tirosin-chinasi(TKI) ha cambiato la prognosi di pazienti con LMC e LLA Ph+. GG, 10 anni, diagnosi: LMC Ph+, p210, iperleucocitaria (GB>500000). Inizia Imatinib dopo citoriduzione con buona risposta clinica e molecolare. TMO da madre HLA compatibile con remissione morfologica e molecolare. Recidiva come CB linfoide Ph+ dopo 7 anni, trattato con protocollo ESpHALL+Imatinib e sottoposto a secondo TMO allogeneico sempre dalla madre. Ai controlli successivi, RC morfologico-molecolare di malattia. Dopo 5 anni (2017, paziente di 22 anni) nuova CB linfoide Ph+ resistente a Imatinib, sostituito con Dasatinib con RC morfologica; MRM sul midollo dopo 5 mesi positiva, ha praticato 4 infusioni di linfociti allogenici a dosi crescenti e rachicentesi medicate. Dopo 1 anno riscontro di recidiva molecolare di LMC. Il paziente, ormai adulto, non ha considerato una nuova procedura trapiantologica

ed ha iniziato, in ambulatorio congiunto adulto/Pediatrico, trattamento con Ponatinib, TKI di terza generazione utilizzato in adulti resistenti/intolleranti a dasatinib/nilotinib o con mutazione T315I. Lo studio mutazionale non ha documentato mutazioni di BCR-ABL associate a resistenza a TKI, tuttavia ha evidenziato polimorfismo E499E (variante allelica 40.3%) non associato a resistenze note. BCR/ABL con progressiva riduzione e negativizzazione in 10 mesi. Il paziente, in buone condizioni cliniche e l'ultimo controllo ha mostrato remissione completa dell'emopatia con negatività molecolare. Il caso descritto di paziente pluritrattato e resistente a terapie con TKI di prima e seconda generazione, ha dimostrato l'efficacia del Ponatinib che ha permesso una nuova remissione dando al paziente nuove possibilità di cura.

#### P115

### L'ELASTOSONOGRAFIA NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE LINFADENOPATIE IN ETÀ PEDIATRICA

R. Rana<sup>1</sup>, T. Perillo<sup>1</sup>, F. De Leonardi<sup>1</sup>, V.O. Palmieri<sup>2</sup>, F. Diomedea<sup>1</sup>, B. Martire<sup>1</sup>, N. Santoro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziale di Bari; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Clinica Medica "A. Murri", AOU Policlinico Consorziale di Bari, Italia

La diagnostica radiologica delle linfadenopatie di sospetta natura neoplastica prevede l'utilizzo dell'ecografia con valutazione dei criteri B-Mode ed ecodoppler. L'elastasonografia è una tecnica ecografica che dà informazioni sulla durezza (stiffness) dei tessuti. Largamente impiegata nello studio dei noduli mammari e tiroidei e del fegato, è anche utilizzata nelle linfadenopatie degli adulti: una stiffness >1,5 è indicativa di malignità. Abbiamo analizzato le caratteristiche ecografiche e la stiffness di 21 linfonodi sovraclavari, di dimensioni >2 cm, in pazienti di età compresa tra 4 e 18 anni giunti presso il nostro ambulatorio di Pediatria ad indirizzo Oncoematologico da Gennaio a Dicembre 2017. I risultati sono stati comparati con il dato istopatologico (ottenuto in 11 casi mediante agobiopsia del linfonodo, in 4 casi mediante agoaspirato midollare) o con il dato clinico (4 pazienti avevano una monucleosi infettiva, 2 un'adenite aspecifica). 10/21 pazienti sono risultati affetti da neoplasia (6 Linfomi di Hodgkin, 4 Leucemie linfoblastiche acute); tra questi la stiffness era >1,5 in 6/10, mentre l'ecografia risultava positiva (cioè mostrava almeno 2 dei seguenti criteri indicativi di malignità: assenza dell'ilo, vascolarizzazione periferica, diametro longitudinale/trasverso >2, ipoecogenicità) in 7/10; i dati ecografici e la stiffness erano entrambi positivi solo in 4/10 pazienti oncologici. Degli 11 pazienti sani, 9/11 presentavano elastasonografia positiva, solo 2/11 negativa. Al contrario, l'ecografia risultava negativa in 7/11 casi. Nel nostro studio, l'ecografia ha rivelato una sensibilità del 70% e una speci-

rità del 63%; l'elastasonografia una sensibilità del 66% ma una specificità del 18%.

#### P116

### EFFICACIA DEL PEG-IFN $\alpha$ -2a IN UN CASO DI POLICITEMIA VERA PEDIATRICA

C. Ficorilli, M. Santopietro, G. Palumbo, L. Cardarelli, N. Monaco, M.L. Moleti, A.M. Testi, F. Giona

Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione Sapienza Università di Roma, Italia

Il PEG-IFN $\alpha$ -2a si è dimostrato efficace in pazienti adulti affetti da PV, patologia rarissima in età pediatrica. Riportiamo il caso di una bambina con diagnosi di PV a 9 anni e pre-trattata con Interferon, che si è rivolta al nostro Centro per comparsa di effetti collaterali IFN-correlati. Alla prima osservazione presentava splenomegalia, eritrocitosi associata a leucocitosi neutrofila e piastrinosi. Confermata la diagnosi di PV, JAK2V617F, ha iniziato terapia con idrossiurea ottenendo il controllo dell'ematocrito e della splenomegalia per circa un anno. Successivamente, per rialzi dell'ematocrito associati a cefalea, ha iniziato ad eseguire salassi periodici in associazione alla terapia con idrossiurea. Una rivalutazione, eseguita dopo dieci anni, mostrava un incremento della splenomegalia, in assenza di fibrosi midollare, mentre l'indagine molecolare con NGS e metodica Sanger per un pannello di 27 geni mieloidi ha evidenziato una mutazione driver aggiuntiva JAK2-G301R e una mutazione non driver, TET2-F662L. Per la comparsa di eritromelalgia agli arti, incremento della splenomegalia e scarso controllo dei valori dell'ematocrito con peggioramento della qualità di vita è stato iniziato trattamento con PEG-IFN $\alpha$ -2a al dosaggio iniziale di 90  $\mu$ g, progressivamente aumentato fino a 180 $\mu$ g due volte a settimana. Il dosaggio settimanale complessivo di 360  $\mu$ g ha portato ad un controllo dell'ematocrito senza necessità di salassi, che erano stati sporadicamente necessari con un dosaggio inferiore. Il PEG-IFN $\alpha$ -2a, che si è dimostrato efficace ad un dosaggio elevato (360  $\mu$ g) nell'indurre una risposta ematologica in un caso di PV, può rappresentare una valida terapia nei bambini e adolescenti con PV.

#### P117

### LLA CONGENITA

M. Carboni, E. Barisone, F. Carraro, V. Camelli, F. Parola, S. Balbo, E. Abrigo, E. Colantonio, I. Bini, S. Vallerio, M. Bianchi, F. Fagioli

Ospedale Infantile Regina Margherita, Università degli studi di Torino, Italia

Nata a termine, parto cesareo per sofferenza fetale, Apgar 9/9, riscontro di ecchimosi, pallore, gemito respiratorio. Iperleucocitosi, piastrinopenia (GB 193360/mmc Hb 9.6g/dl, PLT 18000/mmc). Striscio periferico 96% linfoblasti, fenotipo compatibile LLAProB. Rx Torace, ecografia encefalo, ecocardiografia di norma. Ecografia addominale: epatosplenomegalia. Inizio Prednisone con dosi modulate per iperleu-

cocitosi (secondo protocollo Inferfant06). Liquor positivo. RMN encefalo: focolai emorragici e lesioni ascrivibili a malattia. Citogenetica con riarrangiamento gene MLL (11q23). Nei giorni successivi progressiva diminuzione della conta leucocitaria; al giorno +8 GB 5670/mmc striscio periferico con 0.12% blasti. Proseguita chemioterapia con desametasone, citarabina, daunorubicina, vincristina e rachicentesi medicate. Dosaggio chemioterapico ridotto vista l'età neonatale ed il peso inferiore <5kg. In 13esima giornata di vita per quadro clinico-strumentale compatibile con NEC ed emocoltura positiva per *Pseudomonas Aeruginosa* è stata sospesa chemioterapia ed alimentazione, con controllo ristagni tramite SNG, ed è stata somministrata terapia antibiotica empirica con meropenem, gentamicina, metronidazolo, teicoplanina, amphotericinaB. In seguito il miglioramento clinico-strumentale ha permesso una ripresa dell'alimentazione e della chemioterapia. Attualmente la paziente deve concludere la fase di induzione. Midollo ad 1 mese di vita 0.004% blasti, liquor negativo. La LLA congenita è una condizione rara caratterizzata da iperleucocitosi, epatosplenomegalia, leucemia cutis, gravata da aumentata mortalità da malattia, tossicità da chemioterapia ed alta incidenza di recidiva. Risultati protocollo Interfant99: su 482 bambini il 6% (30) esordio <1 mese di vita, EFS a 2 anni del 20% contro il 54.2% nei bambini tra 1-12 mesi. Possibilità miglioramento dell'outcome: posologia ed intensità terapeutiche personalizzate con ottimizzazione terapia di supporto.

#### P118

### LOCALIZZAZIONE EXTRAMIDOLLARE DI LAM IN ETÀ PEDIATRICA: IL RUOLO DI UNA CORRETTA E TEMPESTIVA DIAGNOSI

S. Bianchi, M.A. Limongiello, M. Di Palma, G. Tartaglia, G. Palumbo, M.L. Moleti, F. Giona, A.M. Testi

*UO Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università "Sapienza", Policlinico Umberto I, Roma, Italia*

Le localizzazioni extramidollari di leucemia mieloide acuta (LAM) in età pediatrica rappresentano un'entità rara (23% delle LAM). Riportiamo il caso di un bambino di 11 anni, che giungeva al Pronto Soccorso Pediatrico per dorsalgia, associata a ritenzione urinaria grave e paraparesi spastica degli arti inferiori, con riferito trauma lombo-sacrale. Gli esami ematochimici erano nella norma eccetto lieve citopenia bilineare (Hb 10,3 g/dl, PLTs 123.000/mmc); la RMN colonna vertebrale mostrava lesione a sviluppo epidurale da T1-T2 a T9-T10, repertata come ematoma. Si procedeva ad intervento urgente di decompressione midollare. All'esame macroscopico si apprezzava tessuto giallogrigiastro non compatibile con ematoma che veniva totalmente asportato. In terza giornata post-operatoria, compariva pancitopenia, per cui veniva richiesta consulenza ematologica. L'aspirato midollare evidenziava una sostituzione del 70% di blasti, CD34+, CD117+,

HLA-DR+, CD13+, CD33+, CD56+, MPO+; positivo il trascritto di fusione AML-ETO. Si poneva diagnosi di LAM e si iniziava chemioterapia secondo protocollo AIEOP-LAM-2013. L'esame istologico del tessuto epidurale mostrava localizzazione di neoplasia dei precursori mieloidi. Il bambino ha ottenuto la remissione ematologica morfologica e all'immunofenotipo, e ha completato il protocollo. La chemioterapia sistemica e intratecale ha subito ritardi a causa della deiscenza della ferita chirurgica. Nel nostro caso l'urgenza neurologica non ha permesso di approfondire il quesito di diagnosi differenziale con patologie oncoematologiche. Il protocollo LAM-2013 non pone indicazioni specifiche per le localizzazioni extramidollari; tuttavia, una diversa strategia terapeutica di attacco, con alte dosi di citarabina potrebbe consentire una rapida riduzione del tessuto neoplastico, evitando interventi chirurgici demolitivi, ritardi terapeutici e esiti funzionali permanenti.



Figura 1.

#### P119

### METODOLOGIA PER L'ATTIVAZIONE DI UN CENTRO TRAPIANTI PEDIATRICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE IN MIDDLE INCOME COUNTRIES: UN MODELLO ESPORTABILE?

M. Verna<sup>1</sup>, A.M. Rovelli<sup>1</sup>, V. Conter<sup>1</sup>, M. Canesi<sup>1</sup>, L. Russo<sup>1</sup>, A. Biondi<sup>1</sup>, J. Noguera<sup>2</sup>, M.L. Benitez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi Milano Bicocca, Milano, Italia;

<sup>2</sup>Universidad del Pacifico, Asuncion, Paraguay

**INTRODUZIONE:** Attivare un Centro trapianti pediatrico di cellule staminali emopoietiche (CTMOP) in un paese emergente è una procedura complessa; è importante identificare modelli di sviluppo efficaci ed esportabili in realtà differenti.

**MATERIALI E METODI:** Nel 2016 è stato avviato un progetto formativo multidisciplinare in Kurdistan, con il contributo di professionisti italiani e l'elaborazione di numerosi protocolli adattati alla situazione locale per

vari aspetti, quali la diagnostica di laboratorio e strumentale, la profilassi e la terapia della GVHD e l'irradiazione degli emoderivati. Nel 2018, rispondendo ad una richiesta dell'Ospedale Pediatrico di Asuncion, è stato avviato un progetto per l'attivazione del primo CTMOP in Paraguay, utilizzando la stessa metodologia. **RISULTATI:** Il centro trapianti del Kurdistan Iracheno è attualmente autonomo e ha effettuato 40 trapianti pediatrici (con una EFS nei talassemici superiore al 90%) e 85 nell'adulto. In Paraguay il percorso formativo è iniziato con un corso intensivo e un percorso formativo che hanno già riscosso grande interesse e motivazione estesa di tutti gli stakeholders locali, che permetterà di eseguire il primo TMO allogeneico nel 2019. **DISCUSSIONE:** La valutazione rigorosa dei requisiti essenziali (supporto istituzionale, responsibility tree, la formazione del personale e la sostenibilità da parte del paese beneficiario) e una metodologia di lavoro basata sul training on the job e sullo staggered approach delle patologie da trapiantare con procedure e trattamenti adattati alla situazione locale sono elementi fondamentali per l'attivazione di CTMOP in middle income countries (MIC). **CONCLUSIONI:** La metodologia utilizzata in questi progetti si è dimostrata efficace per l'attivazione di CTMOP in MIC e replicabile in contesti differenti.

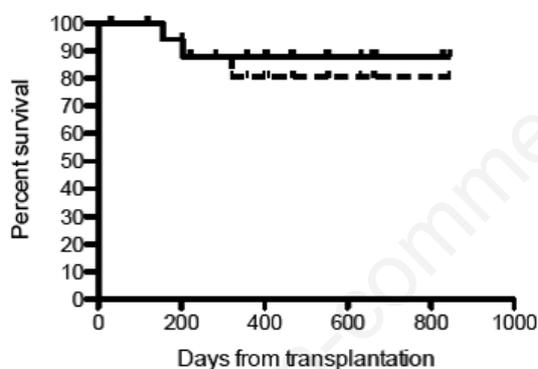


Figura 1.

#### P120

##### **STUDIO PRELIMINARE SUL PROFILO EMOTIVO DI UN CAMPIONE DI BAMBINI GUARITI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA**

G. Rampoldi, M. Jankovic, N. Masera, F. Nichelli, A. Biondi, S. Ardenghi, S. Motta, M.G. Strepparava

*Dipartimento di Scienze Umane per la Formazione "Riccardo Massa", Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano; Dipartimento di Pediatria, Fondazione Monza Brianza per il Bambino e la sua Mamma (MBBM), Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano; Unità di Psicologia Clinica, Ospedale San Gerardo, ASST-Monza, Italia*

**INTRODUZIONE:** Nella letteratura internazionale, l'interesse per la salute emotiva e psicologica dei bambini guariti da Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) è pro-

gressivamente aumentato anche a seguito della significativa diminuzione del tasso di mortalità. Uno dei fattori psicologici che maggiormente promuove il benessere emotivo nei bambini è la loro capacità di riconoscere e regolare le proprie emozioni.

**SCOPO:** Lo scopo di questo studio è quello di confrontare il profilo emotivo di un campione italiano di bambini guariti da LLA con i valori di riferimento della popolazione generale.

**PARTECIPANTI:** Lo studio ha coinvolto un campione di 70 bambini italiani (44 maschi e 26 femmine) di età compresa tra i 6 e i 17 anni (M=11.6, DS=2.58), guariti da LLA almeno da due anni.

**METODI:** In occasione di una visita di follow up, ai partecipanti è stato chiesto di compilare tre questionari: (1) l'Emotion Awareness Questionnaire (EAQ), (2) l'Emotion Regulation Questionnaire for Children and Adolescents (ERQ-CA) e (3) il Positive and Negative Affective Schedule - Children (PANAS-C).

**RISULTATI:** I bambini guariti da LLA, rispetto alla popolazione generale, mostrano livelli significativamente maggiori nelle sottoscale Bodily Awareness of Emotion (EAQ) e Cognitive Suppression (ERQ-CA), mentre punteggi significativamente minori nella sottoscala Cognitive Reappraisal (ERQ-CA). Nessuna differenza è emersa relativamente ai punteggi medi delle dimensioni del PANAS-C.

**CONCLUSIONI:** I bambini guariti da LLA, confrontati con la popolazione generale di riferimento, mostrano una maggiore capacità di riconoscere il proprio vissuto emotivo attraverso le sensazioni corporee e di prediligere strategie di regolazione emotiva di evitamento piuttosto che di riformulazione cognitiva.

#### P121

##### **CARATTERIZZAZIONE CITOFLUORIMETRICA DELL'ASSE CD9-CXCR4-CXCR7 NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA B-LINEAGE PEDIATRICA**

P. Bonaccorso, V. Iachelli, M. La Rosa, N. Andriano, E. Cannata, C. Meli, A. Di Cataldo, G. Russo, L. Lo Nigro

*Laboratorio di Citogenetica-Citofluorimetria-Biologia Molecolare del Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico-OVE, Università di Catania, Italia*

**INTRODUZIONE:** I geni CD9, CXCR4 e CXCR7 sono coinvolti nelle attività delle cellule staminali ematopoietiche normali e leucemiche all'interno della nicchia del midollo osseo. Abbiamo studiato la loro espressione alla diagnosi di B-LLA pediatrica.

**MATERIALI E METODI:** Abbiamo analizzato 14 casi di B-LLA diagnosticati e trattati presso il nostro Centro. L'analisi in Citofluorimetria è stata eseguita mediante FacsCantoII (Becton Dickinson) definendo le sottopopolazioni dei Blasti, Linfociti B-normali (Linfo-B), Linfociti T-normali (Linfo-T). Come controllo negativo abbiamo utilizzato l'FMO (Fluorescence Minus One).

**RISULTATI:** Il recettore CXCR4 è risultato overespresso

in circa l'80% dei pazienti; nei Linfo-B, in maniera omogenea, mentre nei Linfo-T la sua espressione appare più eterogenea. La differenza tra Linfo-B e Linfo-T è statisticamente significativa. Abbiamo osservato una forte correlazione tra l'espressione di CD9 e quella del CXCR4. La nostra coorte mostra una elevata espressione in 13 dei 14 pazienti arruolati: a causa del ridotto numero di casi non abbiamo potuto valutare l'impatto prognostico di questo dato. L'espressione di CXCR7 è risultata eterogenea in tutte e tre le sottopopolazioni. Sorprendentemente, 4 dei 7 pazienti con valori di CXCR7 superiori alla media hanno presentato una recidiva di malattia (Figura 1), supportando l'ipotesi che l'overespressione di CXCR7 potrebbe essere associata ad una prognosi sfavorevole. CONCLUSIONI: I nostri dati preliminari suggeriscono che (i) sia i blasti B-LLA sia i Linfo-B mostrano una overespressione di CXCR4, ponendo dei dubbi sulla sua specificità come target terapeutico; (ii) CXCR7 potrebbe rappresentare un potenziale marker prognostico di malattia.

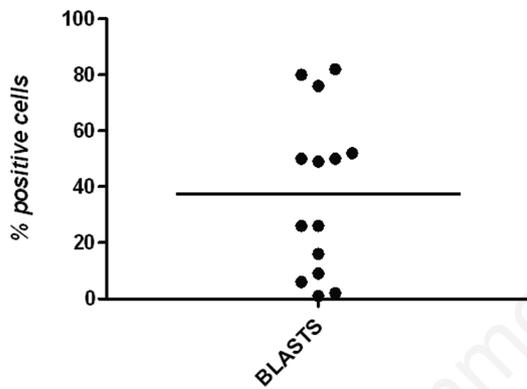


Figura 1. Espressione del CXCR7 in 14 bambini affetti da B-lineage LLA.

## P122

### PREVALENZA DI ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE SESSUALE IN GIOVANI ADULTI DI SESSO MASCHILE SOPRAVVISSUTI A PATOLOGIE ONCOEMATOLOGICHE DELL'ETÀ PEDIATRICA

Y. Duca, A. Di Cataldo, G. Russo, E. Cannata, M. Compagnone, R.A. Condorelli, S. La Vignera, A.E. Calogero

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, Italia

Progressi studi hanno dimostrato che i pazienti sopravvissuti a neoplasie insorte in età pediatrica hanno da adulti una funzione sessuale peggiore rispetto ai controlli e che il rischio di disfunzione erettile è di 2.6 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. La presenza di concomitanti sintomi depressivi sembrerebbe aumentare il rischio di disturbi della sfera sessuale. Allo scopo di valutare la prevalenza di disfunzione erettile nei long-term survivors a patologie oncoematologiche dell'infanzia, abbiamo somministrato a 40 pazienti di età compresa tra i 18 e i 38 anni, liberi da malattia oncoematologica da almeno 5 anni, il questionario

International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5). Per valutare la prevalenza di eiaculazione precoce, a 30 pazienti è stato sottoposto anche il questionario Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT). Il 20% dei pazienti (8/40) ha riportato un punteggio dell'IIEF-5 compatibile con la diagnosi di disfunzione erettile, lieve (7/8) o moderata (1/8). Nessun paziente è risultato affetto da disfunzione erettile grave. Il 13.3% dei pazienti (4/30) ha riportato punteggi del PEDT deponenti per eiaculazione precoce, certa (3/4) o probabile (1/4). Il 27.5% dei pazienti (11/40) ha dichiarato di non aver avuto rapporti sessuali nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione del test. Nel nostro campione abbiamo riscontrato una prevalenza relativamente bassa di disfunzione erettile e di eiaculazione precoce ma un'elevata percentuale di pazienti che non ha rapporti sessuali. Questi dati sono in accordo con recenti studi che dimostrano un'alta prevalenza di disturbi della sfera relazionale nei pazienti di sesso maschile sopravvissuti a patologie oncoematologiche dell'età pediatrica.

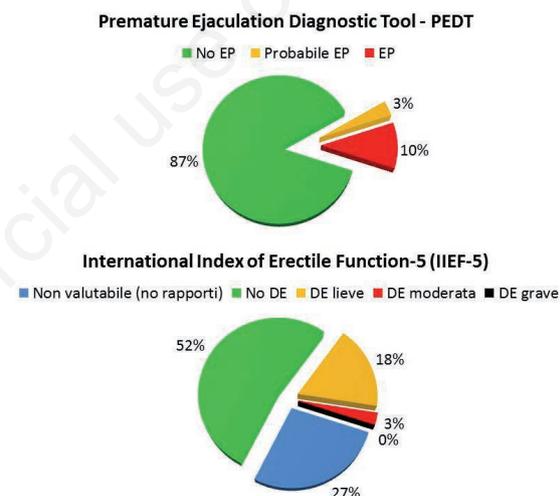


Figura 1.

## P123

### EFFICACIA DEL FIBROSCAN-CEUS NELLA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE DI LESIONI NODULARI EPATICHE NEL FOLLOW UP DI SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE CRONICHE IN ETÀ PEDIATRICA

R. De Santis<sup>1</sup>, R. Canestrone<sup>2</sup>, S. Siena<sup>2</sup>, R. Giorgio<sup>2</sup>, M. Maruzzi<sup>1</sup>, L. Miglionico<sup>1</sup>, A. Spirito<sup>1</sup>, A. Maggio<sup>1</sup>, A. Locatelli<sup>1</sup>, A. Ciliberti<sup>1</sup>, M. Pettoello-Mantovani<sup>2</sup>, S. Ladogana<sup>1</sup>, F. Terracciano<sup>3</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Oncoematologia Pediatrica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia; <sup>3</sup>UO di Gastroenterologia ed endoscopia Digestiva IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia

BACKGROUND: L'iperplasia nodulare focale (FNH) è una lesione epatica benigna di eziologia sconosciuta.

Sebbene non comune in età pediatrica, in letteratura è riportata un'aumentata incidenza nei pazienti oncologici a fine trattamento. La diagnosi differenziale con lesioni epatiche di altra natura è spesso difficile.

**PAZIENTI E METODI:** Abbiamo analizzato 32 pazienti affetti da Linfoma di Hodgkin (LH) trattati secondo Protocollo LH 2004 e 11 pazienti affetti da Linfoma non Hodgkin (LNH) trattati con Protocollo LNH 97 B. L'età media alla diagnosi era di 12,9 anni. I pazienti erano seguiti c/o Ambulatorio Oncoematologia pediatrica IRCSS Casa Sollievo della Sofferenza dal 2004 al 2017. **RISULTATI:** 5 pazienti (4 femmine, 1 maschio) hanno sviluppato una lesione focale epatica durante il follow-up, 3 affetti da LH (9.4%) e 2 da LNH (18.2%). L'intervallo mediano dall'inizio della chemioterapia al primo riscontro di FNH è stato di 8 anni e 5 mesi (range 3 anni e 4 mesi - 14 anni e 6 mesi). La diagnosi di FNH è stata confermata attraverso tecnica Fibrosan-CEUS. Solo in 1 caso si è reso necessario RMN addome per biopsia percutanea.

**CONCLUSIONI:** Il Fibrosan è un sistema di misurazione non invasivo della "rigidità" del tessuto epatico utile a quantificare il grado di fibrosi. Il suo utilizzo ha permesso di ridurre l'avvio a procedure invasive quali biopsia, orientando il follow-up con metodica poco costosa, ripetibile e con ottima compliance da parte del paziente. Nella nostra esperienza Fibrosan associato a CEUS (ecografia con contrasto di II generazione) ha consentito di porre diagnosi differenziali in tempi reali, in modo non invasivo e senza utilizzare radiazioni ionizzanti con macchine "pesanti" (TAC, RMN).

#### P124

### **PREDISPOSIZIONE ALLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PEDIATRICA: OTTIMIZZAZIONE DEL PERCORSO DI RICONOSCIMENTO DI SINDROMI ASSOCIATE, FAMILIARITÀ E ANALISI DI VARIANTI GENETICHE**

G. Cazzaniga, G. Fazio, C. Saitta, S. Maitz, A. Biondi  
*Università di Milano Bicocca e Centro Ricerca Tettamanti, Monza (MB); Clinica Pediatrica Università di Milano Bicocca, Fondazione MBBM/ASST-Monza, Monza (MB), Italia*

Nonostante i progressi nella comprensione di eventi genetici somatici alla diagnosi e dei meccanismi molecolari che guidano la trasformazione leucemica, le cause della leucemia linfoblastica acuta pediatrica rimangono ignote. Sebbene sia riconosciuta l'origine multistep, la LLA è stata considerata a lungo non ereditabile e non sono stati approfonditi eventi genetici predisponenti. Per identificare condizioni associate ad aumentato rischio di contrarre LLA, nel protocollo AIEOP-BFM ALL2017 è stato predisposto un semplice questionario ('scheda diagnosi 2') con lo scopo di eseguire un'anamnesi familiare dedicata e valutare se riferire il paziente a consulenza genetica ed eventuali test genetici. Da un lato, identificare sindromi genetiche associate a LLA consente di riconoscere nuovi geni associati anche all'insorgenza di LLA. L'anamnesi familiare è invece volta ad identificare

famiglie con LLA e ricorrenza di tumori in età giovanile (<45 anni), casi con tumori multipli o con eccessiva tossicità per la chemioterapia, condizioni possibilmente associate a varianti geniche rare. Altrettanto importante è lo studio retrospettivo di famiglie con gli stessi criteri riferite dagli emato-oncologi della rete AIEOP. L'impatto della raccolta sistematica di informazione è molteplice: sulla conoscenza scientifica, su eventuali modifiche terapeutiche, sulla comunicazione del rischio e in futuro per pianificare la possibilità di strategie preventive. Ad oggi, è stato eseguito whole exome sequencing dei membri significativi di tre famiglie con ricorrenza di LLA e tumori, incluso un caso con tumori multipli, di oltre lo studio è in corso. L'analisi bioinformatica completa verrà presentata, insieme con la descrizione accurata del percorso diagnostico associato al protocollo AIEOP-BFM ALL2017.

#### P125

### **OSTEONECROSI IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE: INCIDENZA, FATTORI DI RISCHIO, TRATTAMENTO E OUTCOME. L'ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO**

G. Prunotto<sup>1</sup>, D. Colombo<sup>1</sup>, A. Cossio<sup>2</sup>, E. Brivio<sup>1</sup>, D. Borra<sup>2</sup>, D. Silvestri<sup>3</sup>, M.G. Valsecchi<sup>4</sup>, A. Biondi<sup>1</sup>, A. Balduzzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica dell'Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB); <sup>2</sup>Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Ospedale San Gerardo, Università Milano-Bicocca, Monza (MB); <sup>3</sup>Università Milano-Bicocca, Milano; <sup>4</sup>Centro di Biostatistica per l'Epidemiologia Clinica, Università Milano-Bicocca, Milano, Italia

L'osteonecrosi (ON) è una complicanza frequente e grave nei bambini sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Nel nostro centro, da Marzo 2012 a Dicembre 2017, 181 pazienti sono stati trapiantati per patologie maligne e non. Quarantacinque hanno sviluppato osteonecrosi. Diciotto sono stati diagnosticati pre-trapianto e 27 post-trapianto. L'incidenza cumulativa di ON a 5 anni tra i pazienti senza ON pre-trapianto è risultata 17.5% (Figura 1). Età al trapianto >10 anni (p<0.001), TBI (p<0.001) e GvHD acuta (p=0.01) sono risultati fattori di rischio significativi per lo sviluppo di ON (Figura 2); come patologia di base la Leucemia Linfoblastica Acuta (p=0.002) sembra essere correlata con una maggiore gravità delle lesioni. Le classificazioni di Niinimäki e Steinberg sono state confrontate e, mentre la prima ha il vantaggio di classificare ogni sito affetto, la seconda dà maggiori informazioni sulla prognosi dei pazienti. L'ON ha interessato soprattutto le articolazioni del ginocchio, seguito da anca e caviglia; le superfici convesse sembrano essere coinvolte maggiormente e con una maggiore gravità. Lo screening pre-trapianto sembra migliorare la prognosi, dato che i pazienti che non lo hanno eseguito hanno avuto un'evoluzione peggiore. Sedici pazienti sono stati operati, principalmente mediante core decompression. Il ginocchio è risultato

essere la sede più frequentemente operata. Cinque su 12 pazienti di cui era disponibile il follow-up clinico riferiscono assenza di dolore dopo la chirurgia. Il nostro studio sottolinea quindi l'alto rischio di ON nei pazienti trapiantati, i possibili fattori di rischio e l'importanza di uno screening precoce per prevenirne l'evoluzione.

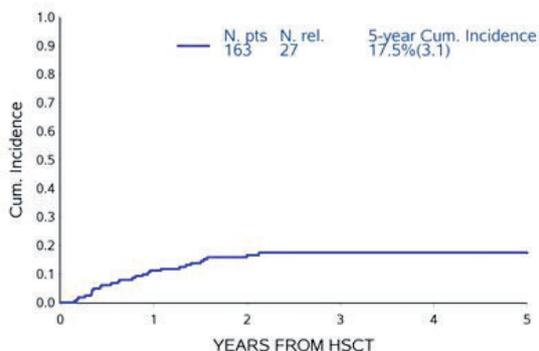


Figura 1. 5-years cumulative incidence of AVN diagnosed after HSCT.

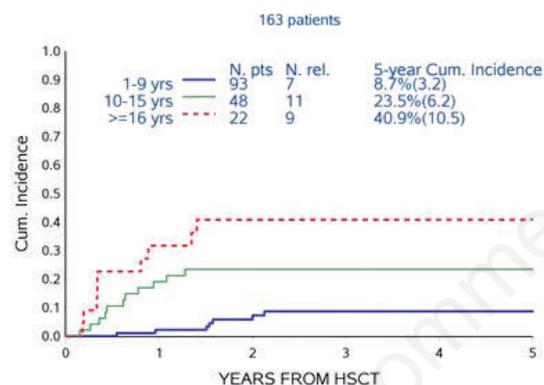


Figura 2. 5-years cumulative incidence of AVN after HSCT according to age.

**P126**

**LAL Ph+ IN ETÀ PEDIATRICA: VALUTAZIONE DELLA MALATTIA MINIMA RESIDUA E RUOLO DELLA TERAPIA CON INIBITORI DELLA TIROSIN-CHINASI**

S. Bianchi, M.A. Limongiello, G. Tartaglia, M. Di Palma, G. Palumbo, L. Cardarelli, M.L. Moleti, F. Giona, A.M. Testi

UO Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università "Sapienza", Policlinico Umberto I, Roma, Italia

La Leucemia Linfoblastica Acuta Philadelphia+ (LLA-Ph+) rappresenta il 3-5% di tutte le LLA del bambino. Riportiamo il caso di un paziente di 3 anni, LLA-Ph+, non iperleucocitario, senza alterazioni citogenetiche aggiuntive, trattato con protocollo ESPHALL-2004, alto rischio perché Prednisione-Poor-Responder. La valutazione molecolare al giorno+15 mostrava BCR-ABL(p190)=0,33%, riarrangiamento Ig:

VH4JH4=4.0x10<sup>-2</sup>, Vd2Dd3=3.4x10<sup>-2</sup>; al giorno+33 riarrangiamento Ig: VH4JH4=1.0x10<sup>-2</sup>, Vd2Dd3 negativo; al giorno+78 entrambi negativi. Il bambino iniziava Imatinib alla dose di 200mg/die e, avendo i genitori rifiutato il trapianto allogenico, ha proseguito la chemioterapia per un totale di 2 anni. L'Imatinib è stato continuato fino al luglio 2014, quando, per incremento quantitativo del trascritto e comparsa di mutazioni al test di resistenza, sostituiva Imatinib con Nilotinib (250 mg/die). Il bambino si è mantenuto in remissione completa morfologica e all'immunofenotipo. Lo studio del riarrangiamento delle Ig è risultato costantemente negativo (6 anni). Il monitoraggio della malattia minima residua (MMR), eseguito tramite BCR-ABL(p190) ha mostrato risposta molecolare profonda costante (MR-4). Dopo 8 anni di terapie continuative, il bambino sospendeva l'inibitore per effetti collaterali. Lo studio della MMR tramite BCR-ABL(p190) su sangue venoso periferico e midollare, evidenziava incremento del trascritto nei primi mesi senza trattamento, per poi decrescere costantemente e stabilmente a 6 mesi dalla sospensione. Il caso riapre la questione della durata della terapia con tirosin-chinasi (TKI) nei pazienti LAL-Ph+ in età pediatrica e del significato della persistenza del trascritto BCR-ABL in assenza di riarrangiamento delle Ig: nei pazienti con possibile patologia "chronic-mielyd-leukemia-like", quanto bisogna continuare il trattamento? Quel metodica migliore per il monitoraggio della MMR?

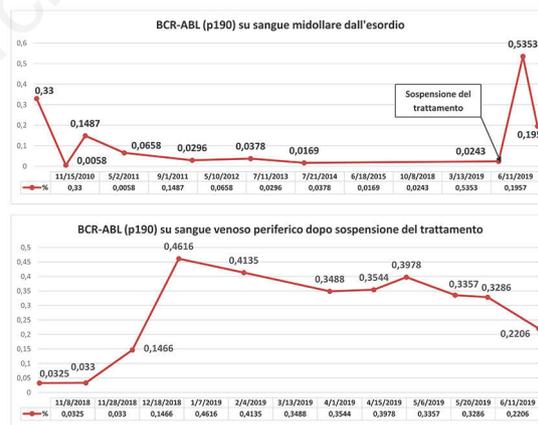


Figura 1.

**P127**

**IL PROGETTO DI RICERCA SPORT-THERAPY: ESERCIZIO DI PRECISIONE IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON LEUCEMIA O LINFOMA E SOTTOPOSTI A TRAPIANTO**

F. Lanfranconi, M. Jankovic, W. Zardo, E. Villa, F. Nichelli, L. Pollastri, T. Moriggi, G. Redaelli, F. Paoletti, E. Bottes, A. Biondi, A. Balduzzi  
Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano Bicocca, Fondazione MBBM/Ospedale San Gerardo, Monza, Italia

INTRODUZIONE E SCOPO: Ospedalizzazione,

immobilità e allettamento protratti provocano progressiva perdita di massa muscolare, forza e capacità motoria. Questo studio prospettico ha lo scopo di valutare gli effetti sulla tolleranza all'esercizio di bambini e adolescenti affetti da emopatie maligne o trapiantati di un programma personalizzato di allenamento di precisione misto (aerobico, forza, flessibilità e equilibrio) volto a migliorare l'efficienza della catena di trasporto ed utilizzo dell'O<sub>2</sub>.

**PAZIENTI E METODI:** Lo staff si compone di pediatri, fisiologi dello sport, scienziati motori, psicologi. Gli allenamenti personalizzati sono di 50 minuti in palestra o al letto per 3 volte/settimana (60' lavoro aerobico, 60' esercizi di forza, 15' equilibrio/coordinazione, 15' flessibilità). Bambini e adolescenti con leucemia o linfomi sono arruolati all'esordio o all'avvio al trapianto.

**RISULTATI:** I tests "up and down stairs", "6 min walking", "yo yo adapted shuttle" e "1 repetition maximum leg extension" sono valutati all'inizio, per la valutazione della capacità residua, e alla fine di ciascun ciclo di 12 settimane. Sui primi 143 pazienti trattati l'aderenza al progetto (frequenza >25%) è stata 83%. I tests "up and down stairs", "6 min walking", "yo yo adapted shuttle" e "1 repetition maximum leg extension" hanno mostrato un miglioramento della performance ( $P < 0.005$ ). La QoL migliora significativamente per pazienti e genitori; punteggio VAS di soddisfazione risulta >9/10 per pazienti e genitori.

**CONCLUSIONI:** Questo studio dimostra che l'allenamento personalizzato in bambini ed adolescenti fragili con emopatie maligne e/o trapiantati migliora l'efficienza degli organi che supportano il metabolismo ossidativo e la forza muscolare.

#### P128

### **RICERCA DI BIOMARCATORI NEL LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE PEDIATRICO: ISOLAMENTO E CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DEGLI ESOSOMI PLASMATICI**

F. Lovisa<sup>1,2</sup>, E. Gaffo<sup>2,3</sup>, P. Di Battista<sup>1,2</sup>, A. Garbin<sup>1,2</sup>, S. Bortoluzzi<sup>3</sup>, C. Damanti<sup>1,2</sup>, I. Galligani<sup>1,2</sup>, M. Pizzi<sup>4</sup>, E.S.G. d'Amore<sup>5</sup>, E. Carraro<sup>1</sup>, A. Biffi<sup>1</sup>, M. Pillon<sup>1</sup>, L. Mussolin<sup>1,2</sup> per il GdL LNH

<sup>1</sup>Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova; <sup>2</sup>Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova, Padova; <sup>4</sup>Anatomia Patologica Generale e Citopatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova; <sup>5</sup>Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italia

**INTRODUZIONE:** Gli attuali protocolli terapeutici consentono la guarigione in oltre il 70% dei casi di linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL), ma la prognosi dei pazienti resistenti/ricaduti è ancora sfavorevole. Nel campo della biopsia liquida, sempre maggiori evidenze suggeriscono l'importanza degli esosomi come biomarcatori tumorali e messaggeri inter-cellula-

ri, attivamente coinvolti nel processo tumorigenico. **OBIETTIVI:** Analizzare il ruolo degli esosomi plasmatici nella tumorigenesi e progressione di malattia nei pazienti pediatrici con ALCL.

**PAZIENTI E METODI:** Gli esosomi plasmatici sono stati isolati dal plasma alla diagnosi di 20 ALCL e 5 controlli sani. L'RNA esosomiale è stato estratto e processato tramite RNA-seq su piattaforma Illumina. I dati sono stati analizzati utilizzando il software miR&more e DESeq2. La validazione di specifici sRNAs è stata eseguita mediante real-time PCR.

**RISULTATI:** Le analisi dei dati di RNA-seq hanno mostrato una signature caratteristica di sRNAs esosomiali negli individui sani, pazienti ricaduti e in remissione. In particolare, il miR-122-5p, coinvolto nella preparazione della nicchia pre-metastatica in alcuni tumori solidi dell'adulto, è risultato significativamente più abbondante negli esosomi plasmatici dei pazienti metastatici (adj  $p < 0.1$ ). Il miR-146a-3p, noto per il suo ruolo regolatorio nella polarizzazione macrofagica, è risultato arricchito negli esosomi dei pazienti ricaduti (adj  $p < 0.1$ ). Studi funzionali (saggi di clonogenicità, invasione, migrazione) sono in corso per definire il ruolo di questi due miRs.

**CONCLUSIONI:** L'identificazione di biomarcatori esosomiali ci consentirà una precisa caratterizzazione del profilo biologico del tumore, con il fine ultimo di arrivare a una terapia sempre più "mirata" e quindi più efficace.

#### P129

### **LA NUTRIZIONE ENTERALE COME STRATEGIA PROTETTIVA NEI CONFRONTI DELLE INFEZIONI NEL PAZIENTE PEDIATRICO SOTTOPOSTO A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (TCSE) ALLOGENICO**

E. Muratore, D. Zama, F. Vendemini, B. Rivalta, R. Rondelli, M.L. Forchielli, E. Biagi, J. Fiori, M. Candela, A. Prete, R. Masetti, A. Pession

*Università di Bologna, Ospedale di Sant'Orsola, Italia*

**INTRODUZIONE:** La tipologia di nutrizione in corso di TCSE è stata associata all'esito della procedura stessa. Pochi studi confrontano la nutrizione enterale (NE) e la nutrizione parenterale (NP) in questo setting, riportando un vantaggio della NE in termini di mortalità precoce, durata dell'ospedalizzazione, incidenza di aGvHD.

**MATERIALI E METODI:** Sono stati valutati i pz sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) presso il nostro Centro dal 2016 al 2019 alimentati con NE o NP e l'associazione tra il regime nutrizionale e gli outcome trapiantologici.

**RISULTATI:** 10 e 25 pz hanno ricevuto NE e NP rispettivamente, senza profilassi antibiotica e decontaminazione intestinale. I due gruppi sono risultati comparabili per caratteristiche generali e del trapianto. Nei pz in NE si è osservata una riduzione ( $p = 0,01$ ), di episodi di ipofosfatemia ( $p = 0,02$ ) e un maggiore BMI al giorno +35 ( $p = 0,02$ ). Evidente un trend nel gruppo NE

in termini di più precoce rialimentazione per os ( $p=0,05$ ) e minore durata del supporto nutrizionale ( $p=0,07$ ). L'analisi degli Short Chain Fatty Acids fecali ha evidenziato una maggiore quantità relativa di acetato al take nel gruppo NE ( $p=0,06$ ) e una maggiore ricostruzione post take del butirrato ( $p=0,03$ ).

**CONCLUSIONI:** Nella nostra casistica, seppur limitata, il regime NE in corso di TCSE è risultato fattibile e significativamente associato a riduzione delle batteriemie. La NE appare potenzialmente protettiva da un punto di vista infettivologico sia per un profilo di SCFA riducente le traslocazioni batteriche sia per il mantenimento di una maggior eubiosi del microbiota intestinale che necessità di essere confermata da futuri studi funzionali.

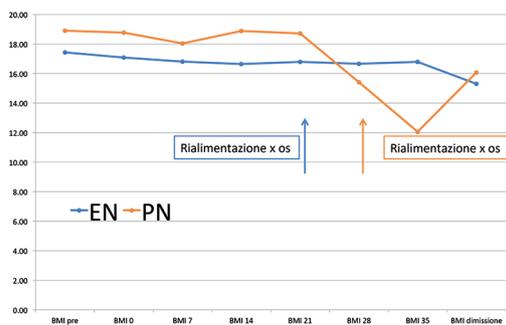


Figura 1. Stato nutrizionale.

### P130

#### STUDIO RETROSPETTIVO SULL'UTILIZZO DEL POSACONAZOLO COMPRESSE IN PAZIENTI PEDIATRICI ONCOEMATOLOGICI

V. Baretta, A. Colombini, D. Zama, K. Perruccio, M.R. D'Amico, E. Calore, F. Carraro, P. Muggeo, S. Cesaro

*Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Ospedale Donna Bambino, Verona; Oncoematologia Pediatrica, Ospedale San Gerardo, Monza; Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; Oncoematologia Pediatrica, Ospedale S.M. della Misericordia, Perugia; Oncoematologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova; Oncoematologia Pediatrica, Divisione Trapianto di cellule staminali e Terapia cellulare, AOU Città della Salute e della Scienza, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari; Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Ospedale Donna Bambino, Verona, Italia*

**INTRODUZIONE:** Il posaconazolo è un farmaco antifungino ad ampio spettro utilizzato nel paziente adulto, tuttavia i dati relativi all'utilizzo nel paziente pediatrico sono limitati.

**METODI:** Raccolta dati retrospettiva su 28 pazienti di età mediana 15 anni (range 5-18) affetti da patologie oncoematologiche che hanno ricevuto il posaconazolo compresse nel periodo 10/2015-03/2019.

**RISULTATI:** I dati raccolti sono stati analizzati sulla base del tipo di trattamento (profilassi vs terapia) e dell'età ( $\leq 12$  anni vs  $> 12$  anni). Il posaconazolo è stato utilizzato come profilassi in 21 pazienti e come terapia in 7. Il dosaggio medio nei pazienti in profilassi è pari a 5,5mg/Kg/die, nei pazienti in terapia 4mg/Kg/die. Nei pazienti in profilassi sono state eseguite 26 determinazioni (TDM) con un valore medio di concentrazione plasmatica (PPC) pari a 1,4 $\mu$ g/mL; nei pazienti in terapia sono state eseguite 14 TDM, con un valore medio di PPC di 1,8 $\mu$ g/mL. In base all'età, il dosaggio medio nei pazienti  $\leq 12$  anni ( $N=6$ ) è pari a 6,35mg/Kg/die, mentre nei pazienti di età  $> 12$  anni ( $N=22$ ) è 5mg/Kg/die. I valori medi di PPC sono stati rispettivamente 1,6 $\mu$ g/mL (15 TDM) e 1,21 $\mu$ g/mL (25 TDM). Non sono stati riportati eventi avversi significativi, eccetto un caso di ipertransaminasemia di grado 3 (ALT max 100U/L). Nei pazienti in profilassi non si sono verificate infezioni fungine.

**CONCLUSIONI:** Il posaconazolo compresse, nonostante non sia una formulazione studiata per l'età pediatrica, ha mostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità ottenendo valori di PPC ottimali. Pertanto, in casi selezionati, può rappresentare un'alternativa al voriconazolo anche se ulteriori studi sono necessari per definire la posologia e la farmacocinetica nei pazienti di età  $\leq 12$  anni.

### P131

#### CARATTERIZZAZIONE DELLA DNA REPAIR MACHINERY (FANCONI ANEMIA PATHWAY) IN SOTTOGRUPPI BIOLOGICI DI LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA PEDIATRICA

N. Andriano, V. Iachelli, P. Bonaccorso, M. La Rosa, E. Cannata, P. Samperi, C. Meli, A. Di Cataldo, G. Russo, L. Lo Nigro

*Laboratorio di Citogenetica-Citofluorimetria-Biologia molecolare per le Malattie Emato-Oncologiche, Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Azienda Policlinico - OVE, Catania, Italia*

**INTRODUZIONE:** La leucemia mieloide acuta (LMA) è associata ad instabilità cromosomica e il ruolo dei geni della DNA repair machinery è sconosciuto. Abbiamo caratterizzato l'espressione di BRCA1 e BRCA2, e lo status di NBS1, FANCD2 e PALB2 in specifici sottogruppi biologici di LMA pediatrica.

**MATERIALI E METODI:** Abbiamo analizzato la diagnosi e la remissione in 22 pazienti con LMA: 4 casi con t(8;21), 1 t(16;21), 3 inv(16), 1 t(9;11), 3 t(5;11), 2 t(6;9), 4 t(15;17), 1 t(6;11), 1 t(5;12), 1 t(9;11) ed 1 NPM1 positivo. Abbiamo utilizzato Real-time PCR, sequenziamento diretto e MLPA.

**RISULTATI:** Abbiamo riscontrato alla diagnosi una over-espressione statisticamente significativa di BRCA1 e BRCA2 rispettivamente: in 12/22 pazienti ( $p < 0.0001$ )

e in 11/22 pazienti ( $p < 0.0274$ ). NBS1 ha mostrato una mutazione missenso (G>C;Glu185Gln;rs1805794) sia alla diagnosi sia in remissione (stop therapy) in 5 pazienti e in un caso solo alla diagnosi [inv(16)]. FANCD2 è risultato deletato nell'esone 1 (Delta-1) in 9/22 pazienti alla diagnosi; 10/22 casi hanno mostrato una duplicazione (esoni 1-10-12): 9 di questi pazienti mostravano una concomitante (Delta-1). PALB2 è risultato deletato (esoni 2-3-5-12) in 10 pazienti; in 9 è stata riscontrata una duplicazione (esoni 2-3-6-11). PALB2 è risultato wild-type in remissione in tutti tranne che in un paziente con t(8;21) che presentava una duplicazione di PALB2 nell'esone 9 diversa dalla diagnosi e la delezione di FANCD2 alla diagnosi/remissione.

**CONCLUSIONI:** I nostri risultati confermano il coinvolgimento dei geni del DNA repair nella LMA del bambino e forse nella predisposizione genetica alla sua insorgenza.

### P132

#### LINFOADENOPATIA IgG4-CORRELATA IN ETÀ PEDIATRICA: ENTITÀ RARA E DI DIFFICILE DIAGNOSI SPESSO ASSOCIATA A DISORDINI AUTOIMMUNI E LINFOPROLIFERATIVI

C. Mainardi, M. Pizzi, P. Farruggia, A. Marzollo, E. Carraro, M.P. Boaro, L. Mussolin, D. Massano, D. Onofrillo, S. Cesaro, M.C. Putti, C. Mosa, G. Biddeci, R. Alaggio, A. Biffi, E.S.G. d'Amore, M. Pillon

per i Centri AIEOP, Italia

La IgG4-related disease si caratterizza per lesioni tissutali multiple con numerose plasmacellule IgG4-positivo (IgG4/IgG ratio >40%) e frequente aumento delle IgG4 nel siero. La IgG4-related adenopathy (IgG4-RA) è entità rara e di difficile diagnosi in quanto (i) sono stati descritti diversi pattern istologici e (ii) molti disordini immunologici si associano ad aumento non-specifico delle plasmacellule linfonodali IgG4-positivo. Ad oggi in età pediatrica sono noti 36 casi di IgG4-RD ma nessun caso di IgG4-RA. In Tabella 1 sono riportati i primi 9 casi di IgG4-RA mai riportati in pediatria, identificati in Italia nel periodo 2012-2019. Dati clinico-laboratoristici salienti: età mediana alla diagnosi 15.4 anni, mediana di follow-up 2.7 anni, linfadenopatia significativa in tutti, esami ematochimici nella norma in tutti eccetto elevate IgG e IgA in 1 paziente e elevate IgG4 in 5 pazienti, comorbidità in 5 pazienti (2 allergie significative, 1 diabete mellito, 1 meningoccefalite virale, 1 positività di anticorpi anti-tireoglobulina). Istologia: progressiva trasformazione dei centri germinativi in 5, iperplasia follicolare in 3, diffuse aree di sclerosi con infiltrato di linfoistiociti, granulociti e plasmacellule in 1; IgG4/IgG ratio >40% in tutti e plasmocitosi dei centri germinali in 8/9. Terapia: prednisone e, dopo successivo sviluppo di ALPS, sirolimus (1/9) o wait and see (8/9); fra questi 8 casi, in corso di follow-up successivo, osservazione di: malattia stabile (5/8), sviluppo di linfoma di Hodgkin a prevalenza linfocitaria con RC dopo chemioterapia (1/8), Sindrome di Evans (ITP+AHA) e

successivo inquadramento come "disordine primitivo dell'immunità di origine sconosciuta" (1/8), sviluppo di ALPS.

Tabella 1.

Sesso	Età a diagnosi (anni)	Anamnesi	Clinica a esordio	Diagnosi successiva	IgG4 nel siero (g/L)	Istologia	Terapia	Follow up
F	15.9	Diabete tipo 1	LN interovale	Nessuna	3.66	Iperplasia follicolare	Nessuna	Asintomatico (3.3 aa)
M	15.4	Allergie	LN interovale	ALPS	3.19	Iperplasia follicolare	Steroidi, Sirolimus (per ALPS)	Iniziale RC con terapia a base di steroidi ma ricaduta della LN dopo sospensione dello stesso (3 aa)
M	11.8	Meningoccefalite	LN interovale	Linfoma di Hodgkin	0.0435	TPCG	Chemioterapia	Vivo in RC (2.6 aa)
M	18.3	Allergie	LN interovale e segmentoculare	ALPS	2.65	TPCG	Nessuna	LN ricorrente (3.3 aa)
M	13.7	PTGC	LN inguinale	Disordine primitivo dell'immunità di origine sconosciuta	0.33	TPCG	Steroidi, IGEV, micofenolato	Sindrome di Evans (AHA, ITP) responsiva a immunosoppressori (3.3 aa)
F	17.5	Muta	LN interovale	Nessuna	2.5	Iperplasia follicolare	Nessuna	Asintomatico (0.2 aa)
F	11.4	Antitireoglobulina +	LN interovale	Nessuna	N.N.	Diffuse aree di sclerosi con infiltrato di linfoistiociti, granulociti e plasmocellule	Nessuna	Asintomatico (0.8 aa)
M	18.8	Muta	LN sottomandibolare	Nessuna	1.69	TPCG	Nessuna	Asintomatico (1.9 aa)
F	12.6	Muta	LN sottomandibolare	Nessuna	0.53	TPCG	Nessuna	Asintomatico (2.1 aa)

LN: linfadenopatia; TPCG: trasformazione progressiva dei centri germinativi; RC: remissione completa; ALPS: autoimmune lymphoproliferative disease; AHA: anemia emolitica autoimmune; ITP: trombocitopenia immune; N.N.: non noto

### P133

#### CARATTERISTICHE CLINICO-PATOLOGICHE DEL LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO DELL'ETÀ PEDIATRICA

M. Pizzi<sup>1</sup>, S. Tazzoli<sup>2</sup>, E. Carraro<sup>2</sup>, D. Massano<sup>2</sup>, F. Lovisa<sup>3</sup>, A. Garbin<sup>3</sup>, I. Galligani<sup>3</sup>, C. Damanti<sup>3</sup>, L. Mussolin<sup>2,3</sup>, A. Todesco<sup>2</sup>, E.S.G. d'Amore<sup>4</sup>, A. Biffi<sup>2</sup>, M. Pillon<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unità di Patologia Generale e citopatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova; <sup>2</sup>Clinica di Oncoematologia Pediatrica di Padova, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Padova; <sup>3</sup>Istituto di Ricerca Pediatrica, Fondazione Città della Speranza, Padova; <sup>4</sup>Istituto di Patologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italia

Il linfoma di Hodgkin classico (cHL) è una delle più frequenti neoplasie dell'età pediatrica/adolescenziale. L'impatto prognostico dell'istologia è stato oggetto di rari studi negli adulti. Il presente studio ha l'obiettivo di valutare le caratteristiche clinico-patologiche di un'ampia coorte di pazienti con cHL, la frequenza e distribuzione di fenotipi aberranti, il possibile impatto prognostico di parametri istologici. La caratterizzazione fenotipica delle cellule Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) è stata condotta su tissue microarray mediante analisi immunohistochimica e ibridazione *in situ* in 96 casi di cHL pediatrici trattati presso l'Onco-ematologia Pediatrica di Padova. La coorte presentava rapporto M:F del 1.13, età media 14 anni. Il 55% dei pazienti presentava stadio III/IV e mediastino bulky (63%). La OS e PFS a 5 anni erano rispettivamente 94% e 81%. Istologicamente, il 96% dei casi presentava varietà sclero-nodulare. In tutti i casi le cellule HRS erano positive diffusamente per CD30, debolmente per PAX5 e variabilmente per CD15. L'espressione aberrante di marcatori T era del 26% (CD2 e CD4 erano i più frequenti). L'aberrante positività per marcatori B era del 21%, prevalentemente limitata a CD20 e CD79a. Il 19%, 13% e

15% dei casi era rispettivamente positivo per Bcl2, p53 e EBER. Non è stata documentata alcuna associazione tra prognosi e presenza di fenotipi istologici aberranti. A differenza di quanto riportato nell'adulto, il cHL pediatrico con espressione aberrante di uno o più marcatori T è più frequente e l'espressione di p53, Bcl2 e di antigeni T o B da parte delle cellule HRS non correla con la prognosi.

#### P134

##### **UTILIZZO DI TERAPIA ANTIFUNGINA COMBINATA IN CASO DI INFEZIONI FUNGINE INVASIVE IN PAZIENTI PEDIATRICI CON PATOLOGIE ONCO-EMATOLOGICHE: DATI DI UNA CASISTICA TRATTA DALLA VITA REALE**

B. Longhi<sup>1</sup>, A. Peri<sup>2</sup>, M. Verna<sup>1</sup>, A. Colombini<sup>1</sup>, L. Bettini<sup>1</sup>, S. Biffi<sup>3</sup>, L. Alagna<sup>2</sup>, M.G. Migliorino<sup>3</sup>, S. Foresti<sup>3</sup>, A. Bandera<sup>2</sup>, A. Rovelli<sup>1</sup>, A. Gori<sup>2</sup>, C. Rizzari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ematologia Pediatrica/Centro Trapianti di Midollo Osseo, Fondazione MBBM, Università degli Studi di Milano-Bicocca; <sup>2</sup>UO Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Interna, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano; <sup>3</sup>UO Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale S. Gerardo, ASST Monza, Italia

Le infezioni fungine invasive (IFI) rappresentano una importante causa di morbidità e mortalità in pazienti pediatrici con patologie oncoematologiche, spesso associate a scarsi risultati clinici nonostante l'uso di farmaci efficaci. Persistono controversie, prevalentemente legate al profilo di sicurezza, sul beneficio dei trattamenti antifungini combinati in questa popolazione. Descriviamo una casistica di 13 pazienti affetti da patologia emato-oncologica e con diagnosi di IFI, trattati con terapia antifungina combinata (TAC) come terapia di prima linea o di salvataggio, nel periodo 2011-2016 presso il centro di ematologia pediatrica di Monza. 5 pazienti presentavano una IFI documentata (2 rino-orbito-cerebrale da *Absidia Corymbifera* e da *Mucorales*, 1 rino-cerebrale e polmonare da *Aspergillus flavus*, 1 aspergilloso disseminata con coinvolgimento epato-splenico e polmonare, 1 fusariosi disseminata), 5 pazienti probabile aspergilloso (polmonare, epatica, cerebrale), 3 pazienti possibile aspergilloso polmonare. 10 pazienti erano in trattamento chemioterapico e 3 erano stati sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche; tutti i pazienti erano neutropenici e in terapia corticosteroidica. Tutti i pazienti sono stati trattati con amfotericina-B-liposomiale associata a caspofungina (5), posaconazolo (4) o voriconazolo (4) per una durata media di 40 giorni. La risposta terapeutica a 12 settimane dalla diagnosi è stata del 69,2%, con risposta completa (6/13) o parziale (3/13). 4/13 pz sono deceduti, 2 per progressione dell'IFI e 2 per progressione della malattia di base. Nessun paziente ha presentato tossicità significativa ( $\leq$  grade 2 CTCAE). Nella nostra esperienza l'utilizzo di TAC sembra dare risultati promettenti

con un buon profilo di sicurezza; è auspicabile che tale dato venga confermato con studi clinici futuri.

#### P135

##### **RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSI E LA GESTIONE DI CONDIZIONI SINDROMICHE PREDISPONENTI ALLO SVILUPPO DI SINDROMI MIELODISPLASTICHE/MIELOPROLIFERATIVE IN AMBITO PEDIATRICO**

L. Pedace, K. Girardi, S. Pizzi, A. Ciolfi, F. Vendemini, T. Coliva, M. Zecca, R. Masetti, M. Tartaglia, F. Locatelli

Dipartimento di Onco Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

**INTRODUZIONE:** Le sindromi mielodisplastiche (MDS) sono un gruppo eterogeneo di disordini ematopoietici clonali caratterizzati da ematopoiesi inefficace, citopenia e rischio di sviluppare leucemia mieloide acuta (AML). Rappresentano disordini rari in età pediatrica con un'incidenza annuale di 1-4 casi per milione. In più di un terzo di questi pazienti lo sviluppo della malattia è riconducibile alla presenza di una mutazione costituzionale predisponente. Negli ultimi anni sono state identificate sempre più mutazioni che concorrono allo sviluppo di MDS e che definiscono le così dette sindromi genetiche predisponenti all'insorgenza delle MDS.

**METODI:** All'interno del gruppo di lavoro delle MDS dell'AIEOP verranno redatte delle raccomandazioni diagnostiche per l'identificazione di sindromi genetiche predisponenti allo sviluppo delle MDS. Un modulo per la raccolta delle informazioni anamnestiche, cliniche e della storia familiare del paziente sarà condiviso e verrà offerta a tutti i centri su base nazionale uno screening molecolare mirato alla ricerca di mutazioni in geni di predisposizione alle MDS. L'analisi verrà eseguita su DNA estratto da sangue midollare del paziente mediante sequenziamento massivo parallelo con l'utilizzo di un pannello custom di geni OMIM associati ad MDS.

**RISULTATI:** Queste raccomandazioni guideranno il clinico al riconoscimento di pazienti pediatrici affetti da sindromi genetiche predisponenti allo sviluppo di MDS e all'identificazione di familiari portatori della mutazione in fase pre-clinica.

**CONCLUSIONI:** L'inquadramento del paziente in una specifica sindrome genetica predisponente all'insorgenza di MDS permetterà di garantire la gestione diagnostica e terapeutica più appropriata del probando e dei familiari potenziali portatori della mutazione.

#### P136

##### **GENERAZIONE DI UN PROTOCOLLO GMP-GRADE AUTOMATIZZATO ED IN UN SISTEMA CHIUSO PER L'ESPANSIONE DI CELLULE T- $\gamma\delta$ POLICLONALI CON FENOTIPO MEMORY PER UNA BANCA CELLULARE THIRD-PARTY**

V.A. Polito, R. Cristantielli, G. Weber, T. Belardinilli, C.M. Arnone, L. Antonucci, A. Petretto, F. Ferrandino,

A. Pitisci, B. De Angelis, C. Quintarelli, F. Del Bufalo, F. Locatelli, I. Caruana

*IRCSS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Ematologia/Oncologia e Terapia Cellulare e Genica, Roma, Italia*

I linfociti-T  $\gamma\delta$  (T- $\gamma\delta$ ) sono cellule del sistema immunitario con proprietà intermedie fra la componente innata e quella adattativa. La loro potente attività citotossica contro batteri, virus e tumori, insieme con la loro assente allo-reattività e capacità di riconoscere gli antigeni in maniera HLA indipendente li rendono attraenti per una traslazione clinica, soprattutto nella prospettiva una banca cellulare T third-party. Sfortunatamente, le T- $\gamma\delta$  sono una piccola porzione della popolazione linfocitaria e pertanto richiedono un'espansione *in vitro* per l'applicazione clinica. In questo studio, abbiamo sviluppato un protocollo per espandere manualmente e automaticamente in un sistema chiuso un numero elevato di cellule di memoria T- $\gamma\delta$  policlonali, con possibilità di modifica genetica per migliorarne l'attività anti-tumorale. Cellule artificiali presentanti l'antigene (aAPC) esprimenti CD86/41BBL/CD40L e l'antigene del citomegalovirus-pp65 sono state utilizzate per l'espansione delle T- $\gamma\delta$ . Per implementare la sicurezza, le aAPCs sono state ulteriormente modificate con un gene suicida inducibile (Caspasi-9). Le aAPCs sono in grado di indurre un'espansione di  $240 \pm 109$  volte (giorno +21). Le T- $\gamma\delta$  mostrano l'espressione di marcatori di attivazione, di memoria e un fenotipo policlonale con predominanza V $\delta$ 1. L'ampia attività anti-tumorale di questa popolazione è stata dimostrata *in vitro* con diverse linee tumorali e blasti leucemici ( $p < 0,01$ ) ed *in vivo* in un modello leucemico xenografo. In nessun caso si è evidenziata alloreattività. Studi di fosfoproteomica e di gene-expression rivelano caratteristiche a cavallo tra T- $\alpha\beta$  e cellule NK con capacità di poter operare come APC. La selezione ed espansione nel sistema chiuso Prodigy conserva tutte le caratteristiche osservate *in vitro*.

### P137

#### **MONITORAGGIO FARMACOLOGICO E CLINICO IN BAMBINI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA TRATTATI NELLA FASE IA DEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM LLA 2009 CON UN PRODOTTO DI PEG-ASPARAGINASI (PEG-ASPATERO™) DI PRODUZIONE EXTRA EUROPEA**

A. Colombini, M. Zucchetti, S. Barzaghi, C. Matteo, M. Ceruti, A. Amoroso, G.M. Ferrari, F. Dell'Acqua, V. Conter, A. Biondi, C. Rizzari

*Università degli Studi Milano-Bicocca, Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, ASST Monza; Unità di Farmacologia Clinica Antitumorale, Dipartimento di Oncologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano, Italia*

**INTRODUZIONE:** Il farmaco PEG-ASP commercializzato in Europa con il nome di ONCASPAR™ è il prodotto di prima scelta nel protocollo AIEOP-BFM LLA 2009. Tra fine 2018 ed inizio 2019 una transitoria

carezza del farmaco a livello europeo ha indotto AIFA ad autorizzare l'importazione di farmaci prodotti e commercializzati anche fuori dall'Europa. PEG-ASPATERO™, prodotto e commercializzato in India, è stato usato in dieci pazienti che sono stati sottoposti allo stesso monitoraggio farmacologico (MF) (attività asparaginasi sierica: AAs) e clinico previsto routinariamente dal protocollo anche per il prodotto ONCASPAR™. **MATERIALI E METODI:** PEG-ASPATERO™ è stato somministrato alla dose di 2.500 UI/sqm e.v. nei giorni 12 e 26 della fase IA in 10 pazienti con LLA (7 BCP e 3 TCP) di età compresa tra 2 e 15 anni. L'AAS è stata dosata ai gg 19, 26 (pre-2a-dose), 33, 40 e comparata con i valori ottenuti negli stessi punti con Oncaspar™. **RISULTATI:** reazioni allergiche: 2/10 pazienti (grado III) dopo la seconda dose; tossicità epatica di grado III (N=3) e di grado IV (N=1). Pancreatite e trombosi: nessuno. AAP < 100 U/L (silent inactivation): N=2. AAS media (U/L) di PEG-ASPATERO™ vs Oncaspar™ al g. 19:  $999 \pm 193$  vs  $1380 \pm 394$ ; al g. 26:  $355 \pm 184$  vs  $774 \pm 458$ ; al g. 33:  $761 \pm 664$  vs  $1885 \pm 710$ ; al g. 40:  $199 \pm 146$  vs  $928 \pm 404$ . **CONCLUSIONI:** Pur con la limitazione del non elevato numero di pazienti studiati PEG-ASPATERO™ ha inaspettatamente determinato un'elevata reattività immunologica clinica-subclinica ed una AAS media più bassa rispetto ad ONCASPAR™.

### P138

#### **VALUTAZIONE DELL'EFFETTO DI ATTIVINA A SULLA VESCICOLAZIONE DA PARTE DELLE CELLULE DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DI TIPO B**

G. Cricri<sup>1</sup>, L. Pergoli<sup>2</sup>, F. Portale<sup>1</sup>, A. Fallati<sup>1</sup>, G. Bedini<sup>1</sup>, N. Di Marzo<sup>1</sup>, A. Biondi<sup>1</sup>, V. Bollati<sup>2</sup>, E. Dander<sup>1</sup>, G. D'Amico<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza; <sup>2</sup>Laboratorio EPIGET (Epidemiologia, Epigenetica e Tossicologia), Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, "Clinica del Lavoro L. Devoto", Milano, Italia*

Nonostante il tasso di cura della Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) superi l'85%, questa rimane una delle principali cause di morte infantile. È stato dimostrato come nel midollo, le cellule stromali e leucemiche comunicano attraverso vescicole extracellulari (VE) che riprogrammano lo stroma a favore delle cellule leucemiche sostenendole e proteggendole dalla chemioterapia. Nel contesto della LLA, abbiamo dimostrato che AttivinaA regola positivamente il calcio citosolico, meccanismo con cui avviene la formazione delle VE. Lo scopo del nostro studio è stato quello di investigare l'effetto di AttivinaA sulla vescicolazione cellulare. Abbiamo ottimizzato un protocollo per isolare e caratterizzare le VE da una linea cellulare LLA (697) coltivata per 24-48h in presenza o non di AttivinaA (50 ng/mL) (n=8). I surnatanti sono stati letti al NanoSight per determinare la concentrazione e le dimensioni delle vescicole, discriminando tra esosomi (30-150 nm) e microvescicole (151-700 nm). Il trattamento con

AttivinaA ha aumentato in modo significativo la concentrazione media degli esosomi derivati dalle 697 del 60% ( $p < 0,008$ ) e 30% ( $p < 0,016$ ) a 24h e 48h, rispettivamente. La concentrazione media delle microvescicole era leggermente aumentata dopo 24h di stimolazione con AttivinaA ( $p = 0,055$ ) e questa differenza è diventata statisticamente significativa dopo 48h ( $p < 0,016$ ). Le VE, ottenute tramite ultracentrifuga, sono state marcate con il CFSE per valutare l'integrità e con specifici anticorpi per discriminare tra esosomi e microvescicole tramite citofluorimetria. In conclusione, abbiamo dimostrato che AttivinaA stimola le cellule leucemiche a rilasciare entrambe le popolazioni di VE. Ulteriori studi saranno necessari per investigare il ruolo delle VE nella nicchia leucemica.

### P139

#### **TIORIDAZINA: FARMACO EFFICACE E SELETTIVO PER LA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA CON RIARRANGIAMENTO t(6;11)**

C. Tregnago<sup>1</sup>, M. Benetton<sup>1</sup>, E. Porcù<sup>1</sup>, A. Da Ros<sup>1</sup>, G. Borella<sup>1</sup>, R. Masetti<sup>2</sup>, P. Merli<sup>3</sup>, M. Zecca<sup>4</sup>, N. Santoro<sup>5</sup>, A. Biffi<sup>1</sup>, F. Locatelli<sup>3</sup>, M. Pigazzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova; <sup>2</sup>Oncoematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; <sup>3</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>4</sup>Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Università di Pavia; <sup>5</sup>Divisione di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Bari, Italia

Nella leucemia mieloide acuta (LAM) pediatrica, la stratificazione dei pazienti in diverse classi di rischio è largamente basata sulla presenza di aberrazioni genetiche ricorrenti. Per i casi ad alto rischio, il protocollo terapeutico prevede l'impiego di chemioterapia intensiva e trapianto di midollo osseo, con alta probabilità di tossicità correlata e un rischio di recidiva di malattia. Pertanto, lo sviluppo di nuovi farmaci è fortemente auspicabile per migliorare la selettività della terapia, abbassandone la tossicità. In questo lavoro, abbiamo utilizzato uno screening su larga scala per identificare dei farmaci contro la leucemia con traslocazione t(6;11)(q27;q23) KMT2A/AFDN, un sottotipo di LAM molto aggressiva che, a oggi, presenta un tasso di sopravvivenza libera da eventi del 23%. Dei 1280 composti testati, 10 sono risultati efficaci e selettivi per questo sottotipo di LAM. In particolare abbiamo selezionato il farmaco tiordazina, antagonista dei recettori dopaminergici utilizzato nella schizofrenia, che si è dimostrato indurre apoptosi e bloccare il potenziale clonogenico delle linee cellulari e delle cellule primarie con riarrangiamento t(6;11), selettività confermata anche *in vivo*. La combinazione con il chemioterapico AraC a basse dosi si è dimostrata sinergica *in vivo*. Abbiamo identificato il meccanismo d'azione della tiordazina, che si lega all'ACTINA, modificando profondamente il citoscheletro della cellula, promuovendo l'influsso di Calcio che a valle induce una sovra-produzione

di ROS e depolarizzazione mitocondriale, eventi che avvengono nei blasti t(6;11) poiché AF6, proteina regolatrice del citoscheletro, si trova sequestrata nel nucleo. La tiordazina si candida, quindi, a entrare nella terapia della LAM t(6;11), come farmaco efficace e selettivo.

### P140

#### **INCIDENZA DELLE REAZIONI ALLERGICHE (RE.AL.) ALLA PEG-ASPARAGINASI NEI 6136 PAZIENTI TRATTATI NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2009**

C. Rizzari, a nome dello Steering Committee Internazionale del protocollo AIEOP-BFM-ALL 2009

*Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, ASST Monza, Università di Milano-Bicocca, Monza, Italia*

**OBIETTIVI:** Valutare l'incidenza di RE.AL. alla peg-asparaginasi (PEG-ASP) (Oncaspar, Servier) somministrata e.v. alla dose di 2500 UI/m<sup>2</sup> in relazione a fasce di rischio SR, MR, HR, fasi di trattamento e studi randomizzati.

**PAZIENTI E METODI:** Le fasi analizzate sono state induzione (tutti i pazienti), protocollo II (MR), protocolli III e blocchi (HR). Sono stati esaminati lo studio R2 con 1 (controllo) vs 10 (sperimentale) dosi di PEG-ASP ogni 2 settimane in protocollo I/mantenimento; e lo studio RHR con 0 (controllo) vs 4 (sperimentale) dosi settimanali di PEG-ASP nella fase IB.

**RISULTATI:** Tra 01.06.2010 e 28.02.2017, 468/6136(7,6%) pazienti hanno presentato un RE.AL., 121 (2,0%) in IA, 20 (0,3%) in IB, 140 (2,3%) nel Protocollo II, 183 (3,0%) nei blocchi, 4 (0,07%) nei Protocolli III e mantenimento. Nelle fasce di rischio finali: SR: 4,9%, MR 4,9%, HR 16,8%. R2: controllo 3,1%, sperimentale 4,3% ( $p < 0.26$ ); RHR: controllo 18,3%, sperimentale 6.1% ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSIONI:** L'incidenza di RE.AL. nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2009 è risultata più bassa rispetto ad esperienze precedenti caratterizzate dall'uso ev di ASP nativa da *E. Coli*. L'incidenza di RE.AL. nella fascia HR è risultata sensibilmente più alta rispetto alle fasce SR e MR. I pazienti RHR randomizzati al braccio sperimentale hanno presentato durante tutto il percorso terapeutico un'incidenza di RE.AL. molto più bassa (6,1%) del braccio controllo (18,3%), fenomeno da associare verosimilmente alla diversa continuità di esposizione al farmaco. Nel braccio sperimentale dell'R2 si è osservata un'incidenza solo marginalmente più elevata di RE.AL.

### P141

#### **VALUTAZIONE DELLA COMPLIANCE AL TRATTAMENTO ESTESO CON PEG-ASPARAGINASI NEGLI STUDI RANDOMIZZATI R2 ED RHR IMPLEMENTATI NEI PAZIENTI AIEOP RISPETTIVAMENTE A RISCHIO INTERMEDIO ED ALTO DEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2009**

C. Rizzari<sup>1</sup>, A. Colombini<sup>1</sup>, M.G. Valsecchi<sup>2</sup>, L. Bettini<sup>1</sup>, G.M. Ferrari<sup>1</sup>, E. Barisone<sup>3</sup>, L. Lo Nigro<sup>4</sup>, C. Micalizzi<sup>5</sup>, R. Mura<sup>6</sup>, D. Onofrillo<sup>7</sup>, R. Parasole<sup>8</sup>,

A. Pession<sup>9</sup>, P. Pierani<sup>10</sup>, C. Putti<sup>11</sup>, M. Rabusin<sup>12</sup>, L. Vinti<sup>13</sup>, D. Silvestri<sup>2</sup>, A. Biondi<sup>1</sup>, V. Conter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Università degli studi di Milano-Bicocca, Monza; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Prevenzione, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza Centri AIEOP di <sup>3</sup>Torino, <sup>4</sup>Catania; <sup>5</sup>Genova; <sup>6</sup>Cagliari; <sup>7</sup>Pescara; <sup>8</sup>Napoli Pausilipon; <sup>9</sup>Bologna; <sup>10</sup>Ancona; <sup>11</sup>Padova; <sup>12</sup>Trieste; <sup>13</sup>Roma Bambino-Gesù, Italia

**OBIETTIVO:** Analizzare la compliance al trattamento esteso con PEG-ASP nei bracci sperimentali degli studi randomizzati R2 ed RHR del protocollo AIEOP-BFM ALL 2009.

**MATERIALI E METODI:** R2 (fascia MR), braccio sperimentale: 9 extra-dosi di PEG-ASP (2500 IU/mq ev/ogni 2 settimane, totale 18 settimane, protocollo II e mantenimento). RHR (fascia HR), braccio sperimentale: 4 extra-dosi di PEG-ASP (2500 IU/mq ev/settimana, totale 4 settimane, fase IB).

**RISULTATI:** Braccio sperimentale R2: assegnati N=226, shift 9->0 dosi: N=13(5,8%) per richiesta dei genitori (9), tossicità (3), non noto (1). Dei rimanenti 208 pazienti (per 5 pazienti il numero delle dosi somministrate non è noto) che hanno ricevuto: 0 dosi: N=5(2,4%) per allergia (2), evento (1), trombosi (1), non noto (1), 1-6 dosi: N=51(24,5%) per richiesta dei genitori (15), allergia (3), pancreatite (11), trombosi (4), altre tossicità (10), inattivazione silenziosa (1), evento (5), non noto (2); ≥7 dosi: N=152 (73.1%), di cui 141 (67.8%) hanno ricevuto tutte le 9 dosi [11 no per richiesta dei genitori (4), tossicità (2), non noto (5)]. Braccio sperimentale RHR: assegnati N=145, shift 4->0 dosi: N=9 (6,7%) per richiesta dei genitori (1), allergia (1), pancreatite (2), tossicità (1), non noto (4). Dei rimanenti 135 pazienti (1 paziente è deceduto prima di iniziare la terapia) che hanno ricevuto 0-3 dosi: N=21 (15.6%) per richiesta dei genitori (2), allergia (6), pancreatite (3), tossicità (8), evento (2); 4 dosi: N=114 (84.4%).

**CONCLUSIONI:** La percentuale di pazienti shiftati dal braccio sperimentale a quello controllo è sovrapponibile nei due studi (5,8% vs 6,7%); quella di pazienti trattati con tutte le dosi previste è più alta nell'RHR (84.4% vs 67.8%); le cause della ridotta compliance sono da attribuirsi prevalentemente ad una richiesta dei genitori nell'R2 ed a tossicità/allergia nell'RHR.

#### P142

### VALUTAZIONE DELL'ADESIONE AGLI STUDI RANDOMIZZATI PER L'USO ESTESO DELLA PEG-ASP NEI GRUPPI A RISCHIO INTERMEDIO ED ALTO DEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2009

C. Rizzari<sup>1</sup>, A. Colombini<sup>1</sup>, D. Silvestri<sup>2</sup>, L. Bettini<sup>1</sup>, G.M. Ferrari<sup>1</sup>, E. Barisone<sup>3</sup>, L. Lo Nigro<sup>4</sup>, T. Mina<sup>5</sup>, R. Mura<sup>6</sup>, R. Parasole<sup>7</sup>, C. Putti<sup>8</sup>, N. Santoro<sup>9</sup>, R.F. Schumacher<sup>10</sup>, A.M. Testi<sup>11</sup>, L. Vinti<sup>12</sup>, O. Ziino<sup>13</sup>, M.G. Valsecchi<sup>2</sup>, A. Biondi<sup>1</sup>, V. Conter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Università degli studi di Milano-Bicocca, Monza; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Prevenzione, Università degli studi di

Milano-Bicocca, Monza Centri AIEOP di <sup>3</sup>Torino; <sup>4</sup>Catania; <sup>5</sup>Pavia; <sup>6</sup>Cagliari; <sup>7</sup>Napoli Pausilipon; <sup>8</sup>Padova; <sup>9</sup>Bari; <sup>10</sup>Brescia; <sup>11</sup>Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università Sapienza, Roma; <sup>12</sup>Roma Bambino Gesù; <sup>13</sup>Palermo, Italia

**OBIETTIVI:** Valutare l'adesione dei centri AIEOP agli studi randomizzati per l'uso esteso della PEG-L-ASP nei gruppi MR ed HR del protocollo AIEOP-BFM ALL 2009.

**MATERIALI E METODI:** I pazienti MR venivano randomizzati (R2) prima del protocollo II a ricevere 0 (controllo) vs 9 (sperimentale) extra-dosi di PEG-ASP(2500 IU/mq ev/2 settimane); quelli ad HR venivano randomizzati (RHR) prima della fase IB a ricevere 0 (controllo) vs 4 (sperimentale) extra-dosi di PEG-ASP(2500 IU/mq ev/settimana).

**RISULTATI:** Eleggibili a R2: N=765; adesione: N=448 (58,5%) di cui 222 braccio controllo e 226 braccio sperimentale. Mancata adesione: 317 di cui 44 (14%) per decisione medica, 230 (73%) per rifiuto genitori, 5 (2%) per errore, 28 (11%) per altro/non noto. Eleggibili a RHR: N=398; adesione: N=295 (74%) di cui 158 braccio controllo e 135 braccio sperimentale. Mancata adesione: 103 di cui 27 (26%) per decisione medica, 42 (41%) per rifiuto dei genitori, 10(10%) per errore, 24 (23%) per altro/non noto.

**CONCLUSIONI:** L'adesione agli studi randomizzati è risultata globalmente soddisfacente per RHR e meno per R2. Le decisioni di "non adesione" per scelta dei genitori (R2 230/317, 73% vs RHR 42/103, 41%) e dei medici (R2 44/317, 14% vs RHR 27/103, 26%) hanno avuto un diverso impatto nei due studi randomizzati. Il tempo intercorso tra esordio e momento della randomizzazione (breve in RHR e lungo in R2) nonché la diversa severità e prognosi della malattia individuata dalla fascia di rischio (HR->RHR, MR->R2) verosimilmente rivestono un ruolo importante nella interpretazione di tale fenomeno.

#### P143

### OSTEONECROSI IN PAZIENTI PEDIATRICI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA: STUDIO DI COORTE IN UN SINGOLO CENTRO

D. Borra<sup>2</sup>, E. Brivio<sup>1</sup>, A. Cossio<sup>2</sup>, D. Silvestri<sup>3</sup>, G. Prunotto<sup>1</sup>, A. Colombini<sup>1</sup>, M.G. Valsecchi<sup>3</sup>, A. Balduzzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica Università degli Studi di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza (MB); <sup>2</sup>UO Ortopedia e Traumatologia, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB); <sup>3</sup>Centro di Biostatistica per l'Epidemiologia Clinica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza (MB), Italia

**INTRODUZIONE:** L'osteonecrosi (ON) è una delle complicanze più debilitanti nei pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta (LLA). Non vi è consenso su incidenza, migliore classificazione e terapia.

**MATERIALI E METODI:** Sono stati analizzati 270 pazienti consecutivi arruolati nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2009 (2010-2016) in un singolo centro.

**RISULTATI:** 43 pazienti (16%) hanno sviluppato ON, con incidenza cumulativa a 5 anni di 14,2% (ES2.3) durante o dopo il protocollo di prima linea (troncamento a recidiva o trapianto) e 18,9% (ES2.7) complessivamente all'ultimo follow-up. Il rischio di ON è risultato maggiore nei pazienti ad alto rischio (HR6.3;  $p < 0.0001$ ), rispetto ai rischi standard e intermedio, e di età  $\geq 10$  anni (HR11.983;  $p < 0.0001$ ). Alla prima RM diagnostica di ON, le ginocchia sono risultate coinvolte nel 58%, caviglie nel 52%, anche nel 35%, diafisi tibiali nel 67% dei pazienti. All'ultimo follow-up il numero totale di articolazioni interessate è stato 138 (3/paziente) con 399 lesioni ON (8/paziente, range 1-22). 168 RMN (4/paziente) hanno consentito di classificare secondo Niinimaki tutte le lesioni e secondo Steinberg le lesioni delle superfici articolari convesse, che hanno causato le peggiori disabilità. 17 pazienti (39%) sono stati sottoposti a intervento di core-decompression in 1 o più sedi (9 pazienti); il ginocchio è stato il distretto più coinvolto (19 sedi operate). Specifici questionari hanno dimostrato riduzione del dolore e miglioramento dell'attività articolare.

**CONCLUSIONI:** I pazienti pediatrici con LLA ad alto rischio e  $> 10$  anni presentano elevata incidenza di ON, le più gravi delle quali interessano le superfici convesse. L'intervento di "core decompression" è risultato promettente.

#### P144

#### VALUTAZIONE DELLA MALATTIA MINIMA RESIDUA AL GIORNO +15 TRAMITE CITOMETRIA A FLUSSO NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA: STUDIO DI VALIDAZIONE

D. Padrin<sup>1</sup>, E. Varotto<sup>2</sup>, A. Pantano<sup>2</sup>, M.N. Dworzak<sup>3</sup>, A. Schumich<sup>3</sup>, D. Silvestri<sup>4</sup>, G. Gaipa<sup>4</sup>, C. Rizzari<sup>4</sup>, V. Conter<sup>4</sup>, M.G. Valsecchi<sup>4</sup>, A. Biondi<sup>4</sup>, G. Basso<sup>2</sup>, B. Buldini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Padova, Italia; <sup>2</sup>Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, UOC Oncoematologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova, Italia; <sup>3</sup>Children's Cancer Research Institute, St. Anna Kinderkrebsforschung, Vienna; <sup>4</sup>Università Milano-Bicocca, Milano, Italia

**INTRODUZIONE:** La valutazione dell'FCM-MRM al giorno +15 si è dimostrata una misura affidabile della risposta precoce alla terapia di induzione e fattore prognostico indipendente per i pazienti LLA pediatrici trattati secondo Protocollo AIEOP-BFM-ALL 2000. Abbiamo condotto uno studio di validazione su un'ampia coorte di pazienti italiani e austriaci arruolati nei protocolli AIEOP-BFM-ALL 2000/R2006 e BFM-ALL 2000/interim phase.

**PAZIENTI E METODI:** I campioni di midollo osseo di 1306 pazienti italiani e di 536 pazienti austriaci, prelevati al giorno +15 della terapia di induzione, sono stati analizzati per la presenza di MRM mediante FCM secondo le "Standard Operating Procedures  $\geq 6$ -color

FLOW-MRD detection in ALL" definite dal gruppo AIEOP-BFM FLOW Network (versione del 2010).

**RISULTATI:** 475 (36,4%) pazienti AIEOP e 201 (37,5%) pazienti BFM con FCM-MRM al giorno +15  $< 0,1\%$ , 634 (48,5%) e 260 (48,5%) con 0,1-10%, 197 (15,1%) e 75 (14,0%) con  $> 10\%$ , presentavano CIR a 5 anni rispettivamente 5,9% e 3,2%, 17,7% e 12,9%, 25,4% e 13,7%. Tale impatto prognostico si mantiene in BCP-ALL e T-ALL separatamente, pazienti M1, nei pazienti con traslocazione TEL/AML1 e all'interno dei gruppi di pazienti a medio e alto rischio secondo stratificazione finale prevista dal protocollo.

**CONCLUSIONI:** Questo studio conferma il potere prognostico della valutazione dell'FCM-MRM al giorno +15 nelle LLA pediatriche trattate secondo protocolli AIEOP-BFM, potendo differenziare pazienti con prognosi significativamente diversa.

#### P145

#### ANALISI DELLA MALATTIA MINIMA RESIDUA NELLE LEUCEMIE MIELOIDI ACUTE PEDIATRICHE IN CITOMETRIA A FLUSSO E BIOLOGIA MOLECOLARE

D. Padrin<sup>1</sup>, E. Varotto<sup>2</sup>, B. Michielotto<sup>2</sup>, P. Scarparo<sup>2</sup>, K. Polato<sup>2</sup>, M. Pigazzi<sup>2</sup>, C. Rizzari<sup>3</sup>, F. Fagioli<sup>4</sup>, A. Pession<sup>5</sup>, G. Basso<sup>2</sup>, A. Biffi<sup>2</sup>, F. Locatelli<sup>6</sup>, B. Buldini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Padova; <sup>2</sup>Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova; <sup>3</sup>Università Milano-Bicocca, Milano; <sup>4</sup>Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Università di Torino; <sup>5</sup>Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna; <sup>6</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica e Medicina TrASFusionale, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

**INTRODUZIONE:** La quantificazione della malattia minima residua (MRM) rappresenta un indicatore di risposta precoce alla terapia nelle LAM e costituisce fattore prognostico indipendente. La FCM-MRM valutata a fine induzione è inserita come criterio di stratificazione in diversi protocolli di cura. La MRM può essere, inoltre, valutata con tecniche di biologia molecolare (PCR-MRM) in LAM positive per un trascritto monitorizzabile. Abbiamo confrontato i risultati delle due metodiche nella valutazione della MRM in una coorte di pazienti, per valutare se tali risultati siano sempre comparabili e possano fornire informazioni complementari.

**PAZIENTI E METODI:** Campioni di midollo osseo di 83 pazienti arruolati nel Protocollo AIEOP LAM 2013/01 con positività per RUNX1-RUNX1T1 (n=21), inv16 (n=20), mutazioni di NPM1 (n=17), traslocazioni del gene MLL coinvolgenti diversi partners e MLL-PTD (n=25), prelevati dopo 1° (TP1) e 2° ciclo (TP2) di terapia di induzione, sono stati analizzati mediante FCM a 8-10 colori (come previsto da protocollo) e RQ-PCR.

**RISULTATI:** Complessivamente, FCM-MRM e PCR-MRM hanno fornito risultati concordanti nel 50% dei campioni al TP1 e nel 64,4% al TP2. Si è osservata concordanza del 31,6% e del 62,5% rispettivamente al TP1 e al TP2 nelle LAM con RUNX1-RUNX1T1, del 35,0% e 21,1% nelle LAM con inv16, del 45,5% e 100,0% nelle LAM con mutazioni di NPM1, del 68,2% e 85,7% nelle LAM con aberrazioni del gene MLL.

**CONCLUSIONI:** I risultati MRM forniti dalle metodiche FCM e PCR nelle LAM pediatriche esprimono un discreto grado di concordanza, in misura comunque differente secondo il marker molecolare considerato.

## P146

### IMMUNOTERAPIA ADOTTIVA CON LINFOCITI T VIRUS-SPECIFICI DEL DONATORE PER IL TRATTAMENTO DI INFEZIONI VIRALI REFRAITARIE A TRATTAMENTI FARMACOLOGICI IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO HLA-APLOIDENTICO T-ALFA/BETA E B-DEPLETO

F. Galaverna, G. Li Pira, G. Ceglie, M. Massa, E. Girolami, S. Biagini, M. Algeri, S. Gaspari, R. Carta, L. Strocchio, G. Leone, A. Meschini, A. Ruggeri, P. Merli, F. Locatelli

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

**INTRODUZIONE:** Le infezioni virali post-trapianto HLA-aploidentico T-alfa/beta e B-depleto (Haplo-HSCT) possono condizionare l'outcome clinico se refrattarie al trattamento farmacologico antivirale. L'infusione di T-linfociti virus-specifici del donatore (Vs-DLI) può contribuire al recupero di un'immunità antivirale duratura. Il rischio potenziale di sviluppare GvHD e la difficoltà della metodica rendono questo approccio ancora sperimentale.

**PAZIENTI E METODI:** Sette pazienti, sottoposti a Haplo-HSCT tra 05/2018 e 02/2019, hanno riattivato citomegalovirus (CMV, n=4)/adenovirus (ADV, n=3), ad una mediana di 36 giorni post-HSCT (range 1-101), risultando refrattari alla terapia antivirale convenzionale. Linfociti CMV-/ADV-specifici sono stati isolati da leucoferesi del donatore e infusi entro 24h dal prelievo dopo stimolazione *ex-vivo* con antigene pp65 (CMV) o Hexon-5(ADV) e selezione immunomagnetica dei linfociti secernenti interferon-gamma (IFN+). La viremia è stata monitorata tramite qRT-PCR, l'attività virus-specifica è stata studiata mediante ELISPOT a 7 e 28 giorni dall'infusione.

**RISULTATI:** La dose media di cellule CD3+ infuse è stata  $1.8 \times 10^5$ /kg, con CD3+IFN+ pari a  $1.3 \times 10^5$ /kg (63%). La mediana tra Haplo-HSCT e Vs-DLI, e tra riattivazione e Vs-DLI era 123 giorni (range 33-213) e 54 giorni (range 25-188), rispettivamente. Non sono state osservate reazioni avverse, né sviluppo di GvHD nei mesi successivi (follow-up mediano 180 giorni, range 70-228). Tutti i pazienti hanno risolto l'infezione virale con mediana di 47 giorni dall'infusione (range 16-84); un paziente con ADV-viremia ha ricevuto un'ulteriore infusione dopo 35 giorni per ottenere negativizzazione. Il monitoraggio immunologico ha dimo-

strato l'acquisizione di risposta T-linfocitaria specifica agli antigeni virali.

**CONCLUSIONI:** Le Vs-DLI si sono dimostrate sicure ed efficaci, contribuendo alla clearance virale e alla ricostituzione immunitaria virus-specifica.

**Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti e del prodotto infuso.**

Pt	Diagnosi	EB (anni)	ADV/CMV IgG Ab	Intervallo Vs → infezione (giorni)	Organi coinvolti & sintomi	Stato DLI prima di Vs-DLI	Trattamento per GVHD prima/nel momento della Vs-DLI	Intervallo Tx → Vs-DLI (giorni)	CD34/Ne (%)	CD34/Ne /kg × 10 <sup>5</sup>	CD34/Ne/kg × 10 <sup>5</sup>	Intervallo Vs-DLI → viremia negativa (giorni)
1	SCID	1	ADV +/-	1	Fegato, diarrea, viremia	-----	Nessuna	123	64%	0,8	0,38	47
2	Undifferentiated Sarcoma	2	ADV +/-	101	diarrea, viremia	Cute III	Steroidi/None	155	57%	0,91	0,29	16
3	ALL	13	CMV/+	43	Viremia, occhio (pretinite)	-----	Nessuna	176	83%	1,5	0,03	23
4	SCID	1	CMV/+	1	viremia	Cute III	Steroidi/None	33	65%	0,24	0,39	36
5	ALL	5	ADV/-	36	viremia	-----	Nessuna	61	50%	0,37	0,19	84
6	ALL	8	CMV/+	25	viremia	Cute III Intestino II	Steroidi-ECP/Razotrib	213	78%	0,78	1,5	56
7	ALL	14	CMV/+	44	viremia	-----	Nessuna	72	85%	0,79	0,7	65

SCID=immunodeficienza combinata grave, ALL=leucemia acuta linfoblastica, ADV=adenovirus, CMV=citomegalovirus, GVHD=Graft versus Host Disease, Tx= trapianto, Vs-DLI= Virus-specific Donor Lymphocyte Infusion, ECP= fotoferesi terapeutica. \* = Il Pt.5 ha ricevuto II infusione Vs-DLI.

## P147

### DECOLONIZZAZIONE INTESTINALE DA BATTERI MULTI-DRUG RESISTANT ATTRAVERSO IL TRAPIANTO DI MICROBIOTA FECALE IN CINQUE PAZIENTI PEDIATRICI AVVIATI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

M. Becilli, E. Bocchieri, F. Galaverna, S. Gaspari, R. Carta, M. Algeri, G. Del Principe, S. Lazzaro, P. Bernaschi, E. Romeo, L. Putignani, A. Ruggeri, P. Merli, F. Locatelli

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

La mortalità per infezioni sistemiche da microrganismi multi-drug resistant (MDR) dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) può superare il 30%. L'isolamento di batteri MDR su feci pre-HSCT costituisce un importante fattore di rischio. Il trapianto di microbiota fecale (FMT) viene proposto come mezzo di decolonizzazione intestinale pre-HSCT. Cinque pazienti pediatrici candidati a HSCT con isolamento di batteri MDR su feci (figura 1) sono stati sottoposti a FMT pre-HSCT tra 10/2018 e 03/2019 da donatore di feci third-party. L'emulsione di feci è stata infusa nel duodeno tramite esofago-gastroduodenoscopia ad una mediana pre-HSCT di 14 giorni (range 12-16). La caratterizzazione del microbiota è stata eseguita tramite sequenziamento del rRNA 16s a diversi time-point post-infusione (follow-up mediano 163 giorni). Sono stati registrati eventi avversi lievi in 3 pazienti post-procedura (nausea, dolore addominale, meteorismo); non si sono registrati eventi avversi severi. La decontaminazione è stata raggiunta entro 1 settimana in 4 pazienti (80%) e dopo 1 mese di follow-up nell'ultimo paziente. Tra quelli ricolonizzati (n=4) uno ha sviluppato una sepsi in corso di aplasia dal germe colonizzatore, risolta con antibiotico-terapia massimale. La caratterizzazione del microbiota ha mostrato in 3 dei 5 pazienti un profilo donor-like nei tempi avanzati di follow-up (Figura 1). L'alfa diversità (calcolata come indice inverso di Simpson), dopo iniziale calo, ha mostrato un incremento progressivo nel

tempo. Questi dati, preliminari suggeriscono che FMT nei pazienti ematologici pediatrici da avviare a HSCT è ben tollerato. L'efficacia di una singola infusione nell'ottenere la decolonizzazione non sembra ottimale.

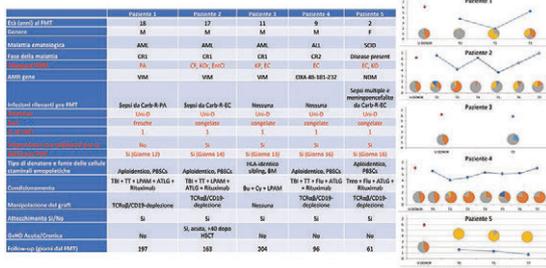


Figura 1.

**P148**

**ANALISI DEL RUOLO PROGNOSTICO DELLA DOPPIA ESPRESSIONE DI Myc e Bcl2 NEL DLBCL E NEL LINFOMA A CELLULE B AD ALTO GRADO, NOS, PEDIATRICO: STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO AIEOP**

M. Pizzi, A. Bellan, E. Carraro, S. Tazzoli, L. Vinti, R. Mura, S. Buffardi, A. Tondo, R. De Santis, P. Farruggia, M. Piglione, A. Garaventa, P. Pierani, D. Onofrillo, R. Burnelli, G. Casazza, M. Mascarin, D. Sperli, F. Porta, S. Cesaro, P. Bertolini, L. Lo Nigro, N. Santoro, M. Zecca, D. Massano, F. Lovisa, A. Biffi, E.S.G. d'Amore, L. Mussolin, M. Pillon

Per i Centri AIEOP, Italia

I linfomi diffusi a grandi cellule B (DLBCL) sono tra i più comuni tumori dell'età pediatrica. Le informazioni sulle caratteristiche clinico-patologiche dei DLBCL e dei linfomi a cellule B ad alto grado (HGBL-NOS) pediatrici sono scarse. Obiettivi dello studio sono: 1) analizzare le caratteristiche clinico-patologiche di una coorte nazionale di DLBCL e HGBL-NOS pediatrici; 2) valutare la prevalenza e l'impatto prognostico del gene e della proteina MYC/BCL2. Per 49/108 biopsie di DLBCL o HGBL-NOS registrati nell'archivio AIEOP è stato possibile eseguire ulteriori caratterizzazioni istologiche e fenotipiche ai fini dello studio. La popolazione dello studio comprendeva 30/49 maschi, età mediana alla diagnosi 12 anni. In 8/49 pazienti era presente una immunodeficienza (ID) sottostante. I casi sono stati classificati come DLBCL (32/49, 65%), HGBL-NOS (8/49, 16%), 9 istotipi rari. Il 34% dei DLBCL mostrava fenotipo centro-germinativo (GCB) e simultanea positività Myc/Bcl2. Lo stato della proteina Myc/Bcl2 e altri parametri istologici non sono risultati correlati con la prognosi. I casi associati a ID hanno rivelato più frequente morfologia anaplastica, positività CD30, fenotipo non-GCB, positività EBER (P<0.05) e una associazione agli eventi avversi. Le traslocazioni MYC erano limitate ai HGBL-NOS, mentre le traslocazioni BCL2/BCL6 erano rare in entrambi i sottotipi.

**P150**

**ESPERIENZA CON L'IMATINIB AD INTERMITTENZA NEI BAMBINI E ADOLESCENTI CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA: RISULTATI E PROSPETTIVE**

F. Giona<sup>1</sup>, M.C. Putti<sup>2</sup>, S. Ladogana<sup>3</sup>, R. Mura<sup>4</sup>, R. Burnelli<sup>5</sup>, N. Vacca<sup>6</sup>, F. Malaspina<sup>1</sup>, M.L. Moleti<sup>1</sup>, A.M. Testi<sup>1</sup>, A. Biondi<sup>7</sup>, F. Locatelli<sup>1,8</sup> R. Foà<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma; <sup>2</sup>Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova; <sup>3</sup>Departmento di Pediatria, Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG); <sup>4</sup>Unità di Emato-Oncologia pediatrica, Ospedale Regionale per le Microcitemie, Cagliari; <sup>5</sup>Unità di Emato-Oncologia pediatrica, Ospedale Sant'Anna, Ferrara; <sup>6</sup>Unità di Pediatria, Ospedale di Sassari; <sup>7</sup>Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca; <sup>8</sup>IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

Gli effetti a lungo termine (alterazioni del metabolismo osseo, ritardo della crescita e dello sviluppo puberale, alterazioni endocrine) e la compliance al trattamento sono problematiche irrisolte nei bambini e adolescenti con leucemia mieloide cronica (LMC) trattati con imatinib o altri inibitori delle tirosin-chinasi (TKI). Allo scopo di ridurre gli effetti collaterali e aumentare l'aderenza al trattamento, in 15/58 pazienti (età<18 anni alla diagnosi) con LMC in trattamento con l'imatinib continuativo, è stata iniziata una schedula ad intermittenza (3 settimane sì/una settimana no). (I) 5 pazienti erano in persistente MR4.5-MR5: tre di essi hanno interrotto con successo il trattamento, mentre 2 continuano a ricevere imatinib ad intermittenza. (II) 4 pazienti erano in MR4 ma presentavano effetti collaterali a lungo termine: due di essi hanno ottenuto una risposta molecolare più profonda (MR4.5-MR5) con la terapia ad intermittenza. (III) 6 pazienti erano in MR3 ma erano scarsamente aderenti al trattamento: due di essi hanno ottenuto una risposta più profonda (MR4-MR4.5); purtroppo, 5/6 pazienti hanno perduto la risposta molecolare durante il trattamento ad intermittenza. In tutti i pazienti è stato riscontrato un miglioramento degli effetti collaterali a lungo termine. La nostra esperienza suggerisce che l'imatinib ad intermittenza (3 settimane al mese) è efficace nel ridurre gli effetti collaterali a lungo termine e può rappresentare una valida strategia prima della sospensione del trattamento nei bambini con LMC in risposta molecolare profonda. Basandoci su questi dati, all'interno dell'I-BFM CML working group viene proposto uno studio cooperativo prospettico con TKI ad intermittenza nei bambini in risposta molecolare profonda.

**P151**

**SVILUPPO DI MODELLI PRECLINICI IN VIVO DI LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE PEDIATRICA PER LO SCREENING DI NUOVI FARMACI**

A. Da Ros<sup>1</sup>, E. Porcù<sup>1</sup>, G. Borella<sup>1</sup>, M. Benetton<sup>1</sup>, C. Tregnago<sup>1</sup>, S. Cairo<sup>2,3</sup>, B. Michielotto<sup>1</sup>, B. Buldini<sup>1</sup>, R. Masetti<sup>4</sup>, A. Mastronuzzi<sup>5</sup>, A. Biffi<sup>1</sup>, F. Locatelli<sup>5</sup>, M. Pigazzi<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Padova, Italia; <sup>2</sup>XenTech, Evry, Francia; <sup>3</sup>Istituto di Ricerca Pediatrica (IRP), Fondazione Città della Speranza, Laboratorio di Oncoematologia, Padova, Italia; <sup>4</sup>Dipartimento di Pediatria, Unità di Oncologia ed Ematologia "Lalla Seràgnoli", Università di Bologna, Bologna, Italia; <sup>5</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

Nell'ultimo decennio l'outcome dei pazienti pediatrici affetti da Leucemia Acuta Mieloide (LAM) è notevolmente migliorato anche grazie all'ampia caratterizzazione genetico-molecolare, la quale però non ha portato all'utilizzo di farmaci mirati per il trattamento di sottogruppi LAM ad alto rischio di recidiva. A questo scopo abbiamo creato modelli di LAM *in vivo* affinché nuove molecole possano essere testate per migliorare la cura di questi pazienti. Per generare dei Patient-Derived Xenografts (PDXs) abbiamo inoculato i blasti in topi immunodeficienti utilizzando diverse strategie, quali: impianto di scaffolds umanizzati, iniezione intrafemorale o iniezione intraepatica. Nonostante la percentuale di engraftment *in vivo* rimanga bassa (<50%), abbiamo ottenuto 6 PDX di LAM ad alto rischio; in particolare 3 LAM MLL-riarrangiate, 2 LAM con FLT3ITD e 1 LAM con t(5;11)NUP98-NSD, caratterizzati per immunofenotipo e genomica tramite WES e RNA-seq. Il tempo medio necessario per ottenere un modello completo (3 passaggi in topo), è stato di 12 mesi. Al fine di utilizzare il modello in tempi più brevi, grazie all'impianto degli scaffolds contenenti blasti trasdotti con luciferasi e cellule mesenchimali derivate dal paziente, abbiamo messo a punto degli screening di farmaci *in vivo* con monitoraggio della crescita tumorale in loco. Utilizzando quest'ultimo modello abbiamo valutato l'efficacia di Azacitidina, Venetoclax, I-BET151, Tioridazina e Citarabina evidenziando una ridotta proliferazione dei blasti e confermando la bontà del modello per future sperimentazioni. In conclusione, l'utilizzo dei LAM-PDX come modello preclinico costituisce la prima prospettiva concreta per poter valutare sia nuovi farmaci per curare la LAM, sia l'evoluzione clonale della malattia.

### P153

#### LE CAR-NK COME NUOVA APPLICAZIONE NELLO SVILUPPO DELLA TERAPIA GENICA E CELLULARE OFF THE SHELF PER LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A CELLULE B

S. Caruso<sup>1</sup>, C. Quintarelli<sup>1,2</sup>, S. Sivori<sup>3</sup>, S. Carlomagno<sup>4</sup>, M. Falco<sup>5</sup>, I. Boffa<sup>1</sup>, D. Orlando<sup>1</sup>, M. Guercio<sup>1</sup>, Z. Abbaszadeh<sup>1</sup>, M. Sinibaldi<sup>1</sup>, S. Di Cecca<sup>1</sup>, A. Camera<sup>1</sup>, B. Cembrola<sup>1</sup>, A. Pitisci<sup>1</sup>, M. Andreani<sup>1</sup>, L. Vinti<sup>1</sup>, F. Del Bufalo<sup>1</sup>, M. Algeri<sup>1</sup>, G. Li Pira<sup>1</sup>, A. Moseley<sup>7</sup>, B. De Angelis<sup>1</sup>, L. Moretta<sup>8</sup>, F. Locatelli<sup>1,9</sup>

<sup>1</sup>Department of Onco-Haematology and Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italia; <sup>2</sup>Federico II University of Naples,

Department of Clinical Medicine and Surgery, Naples, Italia; <sup>3</sup>University of Genoa, Department of Experimental Medicine (DIMES) and Centre of Excellence for Biomedical Research (CEBR), Genoa, Italia; <sup>4</sup>University of Genoa, Department of Experimental Medicine (DIMES), Genoa, Italia; <sup>5</sup>Istituto G Gaslini, Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, Dipartimento di Ricerca e Diagnostica, Genoa, Italia; <sup>6</sup>Research Laboratories Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italia; <sup>7</sup>Sandhill Therapeutics, Dallas Texas, USA; <sup>8</sup>Department of Immunology, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italia; <sup>9</sup>Department of Pediatrics, Sapienza, University of Rome, Italia

Il successo clinico ottenuto con la terapia cellulare CAR-T ha un enorme impatto clinico nel trattamento di neoplasie solide ed ematologiche, ma il suo utilizzo clinico ha fatto emergere numerose limitazioni relative soprattutto all'applicazione su larga scala. Per tanto, lo scopo del presente lavoro è stato quello di sviluppare una piattaforma di terapia cellulare adottiva allogenica basata su cellule NK isolate da donatori sani con un approccio che esclude l'utilizzo di feeder cellulari. Le CAR-NK mostrano un'espressione del CAR.CD19 stabile per almeno 60 giorni (38%±15%), e un fenotipo CD56+CD57-(85±13%) associato ad un'elevata capacità proliferativa (3.2 log di espansione dopo 20 giorni di coltura). Studi *in vitro* hanno mostrato una significativa attività anti-leucemica delle CAR-NK rispetto alle cellule NK-NT, sia verso linee cellulari di leucemia e linfoma CD19+ (221, DAUDI e BV173: 7%±9%, 16%±30% e 22%±16% CAR-NK vs 60±30%, 71±33% and 54±23% NK-NT, rispettivamente; p<0.05), che blasti primari CD19+ di pazienti con LAL-B (17.3%±10.8% vs 1.5%±2.6%; p=0.04). Dati *in vivo* nel modello murino di LLA-B, oltre a corroborare l'attività antileucemica delle CAR-NK, hanno dimostrato un più basso profilo di tossicità rispetto alle CAR-T; infatti topi trattati con due infusioni di CAR-NK mostrano una OS del 100% a 50 giorni rispetto al 20% dei topi che avevano ricevuto le CAR.T (p=0,01). Questo studio evidenzia come, potenziando l'attività innata delle cellule NK mediante i CAR, è possibile sviluppare un'immunoterapia cellulare adottiva con la generazione di banche allogeniche "Off the shelf" per far fronte alle esigenze di quei pazienti che non potrebbero usufruire del prodotto autologo.

### P154

#### MONITORAGGIO FARMACOLOGICO DELL'ATTIVITÀ ASPARAGINASICA DA ERWINIA C. ASPARAGINASE IN BAMBINI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DOPO REAZIONE ALLERGICA O INATTIVAZIONE SILENZIOSA IN CORSO DI PEG-ASP

M. Ceruti<sup>1</sup>, A. Colombini<sup>2</sup>, D. Silvestri<sup>3</sup>, C. Matteo<sup>1</sup>, V. Conter<sup>2</sup>, F. Falcetta<sup>1</sup>, M. Lebiu<sup>2</sup>, E. Brivio<sup>2</sup>, E. Barisone<sup>4</sup>, L. Bettini<sup>2</sup>, L. Lo Nigro<sup>5</sup>, C. Micalizzi<sup>6</sup>, R. Mura<sup>7</sup>, F. Petruzzello<sup>8</sup>, M. Rabusin<sup>9</sup>, L. Vinti<sup>10</sup>, M. Uggeri<sup>3</sup>, M.G. Valsecchi<sup>3</sup>, M. Zucchetti<sup>1</sup>, C. Rizzari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Oncologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche M. Negri, IRCCS, Milano; <sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Ospedale S. Gerardo, Monza (MB); <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università di Milano-Bicocca, Monza (MB); Centro AIEOP di: <sup>4</sup>Torino; <sup>5</sup>Catania; <sup>6</sup>Genova; <sup>7</sup>Cagliari; <sup>8</sup>Napoli Pausilipon; <sup>9</sup>Trieste; <sup>10</sup>Roma Bambino Gesù, Italia

**INTRODUZIONE:** Nei protocolli AIEOP-BFM ALL viene effettuato il monitoraggio farmacologico dell'attività asparaginasica di una formulazione di asparaginasica derivata da Erwinia Chrysanthemii (ERW-ASP). Questa formulazione viene utilizzata nei casi di reazione allergica o inattivazione silenziosa (valutata come attività enzimatica <100 UI/L in assenza di reazione allergica) osservati nel corso del trattamento di prima linea con PEG-ASP.

**METODI:** Sette dosi di ERW-ASP (20.000 UI/m<sup>2</sup>) sono state somministrate, in due ore di infusione, ad intervalli di 48/72 ore in sostituzione di una dose di PEG-ASP (2500 UI/m<sup>2</sup>). L'attività serica di ERW-ASP è stata misurata tramite test enzimatico (MAAT test, MEDAC). È stato possibile individuare tre classi di attività asparaginasica: Ottimale  $\geq 100$  UI/L, Border-line  $\geq 50$  <100 UI/L e Inadeguata <50 UI/L.

**RISULTATI:** L'attività asparaginasica valutata in 344 campioni provenienti da 48 pazienti ha mostrato alta variabilità intra-paziente ed inter-paziente, risultando Ottimale, nel 61% (136/224) (Media $\pm$ ds: 325 $\pm$ 250 UI/L), Border-line nel 25% (78 $\pm$ 13 UI/L) e inadeguata nel 14% (28 $\pm$ 15 UI/L) dei campioni ottenuti 48 ore post-dose. Nei campioni ottenuti 72 ore dopo la somministrazione, l'attività asparaginasica è risultata Ottimale solamente nel 16% dei campioni.

**CONCLUSIONI:** La sostituzione della PEG-ASP con ERW-ASP nei casi di reazione allergica o inattivazione silente, secondo le modalità suggerite dal protocollo di cura determina, 48 ore post-dose, livelli di attività asparaginasica Ottimali o Border-line nell'86% dei prelievi. L'attività Inadeguata rilevata nel 60% dei campioni a 72 ore post-dose, indica l'importanza di applicare rigorosamente quanto stabilito nel protocollo, ovvero di somministrare il farmaco ogni 48 ore.

#### P155

#### L'OSSERVATORE PSICONCOLOGO: DA ESPERIENZA PILOTA A MODALITÀ DI FORMAZIONE CONDIVISA

P. Colavero<sup>1</sup>, P. Rubbini Paglia<sup>2</sup>, A. Guido<sup>2</sup>, D. Scarponi<sup>3</sup>, M. Bertolotti<sup>4</sup>, A. Tornesello<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncoematologia Pediatrica, ASL Lecce; <sup>2</sup>Oncologia Pediatrica, Policlinico Agostino Gemelli, Roma; <sup>3</sup>Ematologia e Oncologia Pediatrica, Policlinico Sant'Orsola, Bologna; <sup>4</sup>Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italia

La formazione degli operatori in oncoematologia pediatrica è una questione fondamentale che da sempre interroga i Servizi italiani. Il progetto che qui descriviamo nasce come possibile cura della disomogeneità formativa degli

psicologi ma anche come tentativo di fare rete 'sul campo', fungendo da integrazione ad altre iniziative, quale ad esempio il progetto di supervisione via web (a cura della dott. ssa Blom) che dovrebbe a breve prendere il via. Lo psicologo consulente della Oncoematologia Pediatrica di Lecce ha trascorso un periodo di osservazione presso l'Oncologia Pediatrica del Policlinico Universitario Gemelli e quindi un secondo periodo, sempre di una settimana, presso l'Ematologia e Oncologia Pediatrica del Policlinico Universitario Sant'Orsola (attualmente è in attesa di visitare i colleghi del Regina Margherita). Il collega ha potuto partecipare alla quotidianità dei Servizi, assistendo i colleghi nella loro routine di incontri, consulenze e ricerca. Dall'esperienza si è compreso come un periodo di osservazione in differenti Servizi possa portare a sviluppare una cultura di lavoro in gruppo che vada oltre le appartenenze locali, a rinforzare la condivisione di protocolli e ricerche, e abbia intanto già permesso di 'fare rete' confrontando le differenti situazioni nazionali. Il presente abstract vuole così rappresentare un primo input affinché si sviluppino rinnovati rapporti di partecipazione tra gli psicologi afferenti ai centri AIEOP e a che si incentivino ulteriori incontri tra colleghi che permettano alla rete psicologica di crescere e di sviluppare una cultura di lavoro condivisa e quindi davvero utile per la ricerca, la vita e il futuro dei nostri ragazzi.

#### P156

#### MUSICOTERAPIA IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: MODALITÀ DI INTERVENTO NEI BAMBINI DELLA PRIMA INFANZIA

G. Catuogno, S. Gravina, M. Palumbo, B. Palmentieri, F. Camera, F. Borrometi

Centro di Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche AORN "Santobono-Pausilipon", Napoli, Italia

**INTRODUZIONE E SCOPO:** Dal 2016 presso il nostro Centro sono previste attività di Musicoterapia finalizzate a: - riduzione di ansia e stress - controllo del dolore - miglioramento della compliance alla terapia La Musicoterapia rappresenta un'attività privilegiata dove l'aspetto musicale non è il fine dell'intervento terapeutico bensì il mezzo. Può essere utilizzata per: - favorire la costruzione di relazioni - promuovere le attività riabilitative - integrare la valutazione di alcune capacità sensoriali Questo report in particolare vuole evidenziare quanto questa disciplina risulti efficace anche nei bambini più piccoli.

**METODI:** Dal 2016 numerosi bambini di 0-24 mesi d'età, affetti da patologie oncologiche, hanno svolto attività di Musicoterapia. La Musicoterapia si integra con il lavoro dello psicologo in un'ottica multidisciplinare e si articola in 3 fasi: - Incontro con il bambino e raccolta dati per l'anamnesi sonora - Sedute: che avvengono alla presenza (talvolta con coinvolgimento) del genitore - Confronto e discussione del caso con il resto dell'equipe. **RISULTATI:** La nostra esperienza ci ha mostrato come la Musicoterapia può essere utilizzata favorevolmente anche nei bambini della prima fascia d'età perché offre

loro un canale di libera espressione e sperimentazione, riducendo al contempo ansia e stress, e migliorando la compliance con le figure sanitarie. La Musicoterapia, inoltre, rafforza la relazione madre-bambino, restituendo ai genitori l'immagine del figlio come bambino ancora attivo/inter-attivo.

**CONCLUSIONI:** Prossimo obiettivo sarà la realizzazione di uno strumento ad hoc che sia in grado di valutare l'efficacia dell'intervento di musicoterapia per monitorarne e migliorarne l'efficacia.

### P157

#### **MALATTIA ONCOLOGICA E TRAUMA: ANALISI DELLE SEQUELE PSICOLOGICHE, DELL'IMPATTO NEUROBIOLOGICO E DEI MECCANISMI DI ADATTAMENTO ALLA MALATTIA IN ETÀ EVOLUTIVA**

A. Guido

*U.O. Oncologia Pediatrica Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia*

In questo studio sono stati analizzati i percorsi che compiono bambini, ragazzi e i loro genitori di fronte alle difficoltà di convivere e "crescere" con il cancro. L'attività clinica svolta presso il Servizio Psicologico della Unità Operativa di Oncologia Pediatrica della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli – IRCCS, ha portato a sviluppare un filone di ricerca sul trauma psicologico prodotto dalla malattia oncologica in età pediatrica. Lo studio condotto ha evidenziato come la malattia oncologica in età evolutiva costituisca un evento traumatico complesso che può determinare nei soggetti sequele psicologiche, emotive, relazionali, cognitive, sociali che condizionano la qualità di vita. Le aree di funzionamento coinvolte sono, dunque, molto ampie e non riguardano solo i criteri diagnostici previsti per il Disturbo Post-traumatico da stress (PTSD). Obiettivo dello studio è stato quello di osservare e valutare con test e strumenti validati e standardizzati quanto la malattia oncologica si struttura come trauma complesso con un impatto sul piano individuale ma anche sul funzionamento familiare. Esplorare cioè un campione di pazienti che da un tempo maggiore di 1 anno vive inglobato nel percorso terapeutico, per valutare l'effetto cumulativo provocato da una malattia che assume le caratteristiche di una condizione cronica. Il percorso metodologico ha previsto due diversi studi: sul bambino/adolescente oncologico (22 pazienti), sulla famiglia (33 genitori) e sulla loro relazione. Lo studio condotto ed i risultati ottenuti muovono, dunque, riflessioni interessanti sia sull'entità del trauma manifestato dai pazienti oncologici, sia sull'influenza che specifici aspetti del funzionamento familiare e genitoriale hanno sul figlio.

### P158

#### **GESTIONE DEGLI STUDI CLINICI: TRA ESIGENZE E BISOGNI INSODDISFATTI**

S. Stabile<sup>1</sup>, C. Taverniti<sup>2</sup>, I. Federici<sup>3</sup>, S. Pirondi<sup>4</sup>, A. Guarrera<sup>5</sup>, S. Testoni<sup>6</sup>, M. Monti<sup>6</sup>, C. Cagnazzo<sup>7</sup>

<sup>1</sup>SC Oncologia Falk, Niguarda Cancer Center, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano;

<sup>2</sup>Oncologia Medica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Molinette, Torino; <sup>3</sup>Clinica di Ematologia, AOU Ospedali Riuniti Umberto I, Torrette; <sup>4</sup>UOSD Oncologia, Ospedale di Sassuolo, Sassuolo; <sup>5</sup>Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale, AOU Careggi, Firenze; <sup>6</sup>Unità di Biostatistica e Sperimentazioni Cliniche, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola (FC); <sup>7</sup>Unità di Ricerca e Sviluppo Clinico S.C. Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, Torino, Italia

**RAZIONALE:** Gli studi clinici stanno diventando esponenzialmente più complessi, sia da un punto di vista procedurale che regolatorio tanto che la presenza di professionisti dedicati, come i Coordinatori di Ricerca Clinica (CRC), è ormai essenziale.

**METODI:** Il Gruppo Italiano CRC ha diffuso un questionario a tutti gli stakeholders della ricerca per catturare le esigenze insoddisfatte rispetto a questo profilo professionale.

**RISULTATI:** Il questionario è stato completato da 80 soggetti (66.3% CRC, 18.8% clinici, 14.9% altri), operanti soprattutto (53.5%) in oncologia. Tutti gli intervistati contano CRC nello staff, nel 35% dei casi in numero ritenuto insufficiente a coprire il carico di lavoro (nel 54.6% dei casi <=2, nel 37.7% 3 - 5, nel 7.8% >5). La maggior parte (86.5%), inoltre, lavora grazie a contratti atipici. La formazione del personale è quasi sempre organizzata in modalità non strutturata o self-training (81.3%), in alcuni casi (13.5%) non viene addirittura effettuata. Nel 78.8% dei casi è ritenuto fattibile il ricorso a professionisti in outsourcing, benché si ravvedano alcune criticità burocratiche.

**CONCLUSIONI:** La figura del CRC si conferma essere determinante, tuttavia il numero di professionisti in campo è quasi sempre non sufficiente a garantire alti standard di ricerca. L'altissimo turnover dovuto principalmente all'instabilità contrattuale, inoltre, porta ad un ulteriore aumento del workload e a grosse difficoltà nel garantire una continuità lavorativa e formativa. Il ricorso a professionisti in outsourcing potrebbe essere un'opzione futura in assenza di soluzioni definitive da parte delle Autorità Competenti.

### P159

#### **I COORDINATORI DI RICERCA CLINICA NEI CENTRI AIEOP**

S. Sorbara<sup>1</sup>, E. Barzanò<sup>2</sup>, E. De Luna<sup>3</sup>, C. Rosa<sup>4</sup>, E. Marrocco<sup>5</sup>, A. Affatato<sup>6</sup>, C. Rizzari<sup>5</sup>, M. Casanova<sup>2</sup>, G. Bisogno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università di Padova, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Padova; <sup>2</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; <sup>3</sup>Università degli Studi di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; <sup>4</sup>Università degli Studi di Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze; <sup>5</sup>Fondazione MBBM, AO San Gerardo, Monza; <sup>6</sup>IRST Meldola, UO Pediatria, AUSL Romagna, Meldola (FC), Italia

Il progetto di censire i coordinatori di ricerca clinica

(CRC) nasce con lo scopo di definirne la presenza nei centri AIEOP anche al fine di avviare iniziative di collaborazione e aggiornamento. Con il supporto del GdL Nuovi Farmaci è stato elaborato un questionario, successivamente inviato ai responsabili dei centri AIEOP nel periodo ottobre 2018-maggio 2019.

**RISULTATI:** Su 48 questionari inviati abbiamo ricevuto 36 risposte. In 22 centri lavorano un totale di 42 CRC, mentre in 14 questa figura non esiste. Le regioni con il maggior numero di CRC sono Lombardia 11, Lazio 7, Veneto 6, Piemonte 5 ed Emilia Romagna 4 (in figura la distribuzione regionale). L'età mediana dei CRC è 36 anni (range 27-61). Il 33.3% è iscritto ad un ordine professionale, in particolare a quello dei biologi (42%) o farmacisti (21%). Il 43% dei CRC ha svolto un master professionalizzante sulla ricerca clinica, nonostante questo il 64% dei CRC lavora con un contratto saltuario e solo il 26% ha un tempo indeterminato. L'infermiere di ricerca risulta presente nel 54% dei Centri. Alcuni centri hanno segnalato la prossima assunzione di CRC.

**CONCLUSIONI:** La figura del CRC, fondamentale per la corretta gestione degli studi clinici, è presente nella maggior parte dei centri AIEOP e appare in espansione. Dall'indagine emerge un elevato livello di competenza professionale e, tuttavia, resta la problematica di un adeguato riconoscimento contrattuale. Questo questionario rappresenta l'inizio di future collaborazioni con il GdL Nuovi Farmaci che ha incluso fra i propri componenti la figura delle CRC.



Figura 1. Distribuzione regionale dei coordinatori di ricerca clinica nei centri AIEOP.

#### P160

### CONTENERE IL TRAUMA PER ELABORARE LA MALATTIA

P. Colavero, A. Cocciolo, V. Simone, A. Tornesello  
 UOC Oncoematologia Pediatrica, ASL Lecce, Italia

Spesso i nostri ragazzi arrivano a discutere della loro esperienza di malattia solo dopo alcuni anni dalla guarigione; i volontari, dal canto loro, sono preda talvolta di un penoso senso di inutilità e confusione. L'utilità della metafora del 'contenitore mentale' viene qui discussa attraverso la descrizione di due percorsi di elaborazione dell'esperienza di malattia nei quali il bisogno primario di obliare e così 'contenere' l'esperienza stessa è letto quale premessa utile a un'auspicabile elaborazione del trauma e quindi al conseguente recupero dell'integrità mentale del soggetto. Roberta, in follow-up per linfoma, sogna alcune scatole di latta piene dei suoi ricordi traumatici: la conservazione in un luogo stagno e sicuro è stato il suo personale modo di sopravvivere al trauma mantenendolo però intatto. Il gruppo volontari produce una 'immagine parlante': un cerchio di villette colorate circonda le rovine del centro storico di Paganica, cittadina abruzzese distrutta dal terremoto del 2009. Il gruppo si ritrae come il contenitore vitale che permetterà di avvicinare e riportare alla vita l'esperienza traumatica originaria, così da poterla ricostruire e reintegrare. La conservazione in un contenitore mentale è il primo passo dell'elaborazione di quanto appare impensabile e di conseguenza traumatico; l'identità colpita dal trauma della malattia deve essere messa in sicurezza, nell'atteggiamento di poter essere ri-visitata e quindi curata. Solo così, nel dialogo continuo tra le parti, superando l'estrema necessità di contenitori stagni (Roberta) e custodendo curiosi le rovine dell'esperienza (gruppo), si può ambire a trasformare l'esperienza traumatica da intralcio alla continuità esistenziale in fattore utile alla cura.

#### P161

### COINVOLGIMENTO DELLE ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI NELLA RICERCA CLINICA ONCOLOGICA

V. Franchina<sup>1</sup>, O. Nanni<sup>2</sup>, S. Gori<sup>3</sup>, G. Procopio<sup>4</sup>,  
 F. Nicolis<sup>3</sup>, G. Tabaro<sup>5</sup>, F. Vannini<sup>6</sup>, F. Arizio<sup>7</sup>,  
 A. Di Costanzo<sup>8</sup>, C. Cagnazzo<sup>9,10</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncologia Medica AO Papardo, Messina; <sup>2</sup>Biostatistics and Clinical trial Unit, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.) S.r.l. I.R.C.C.S. Meldola (FC); <sup>3</sup>Oncologia, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR); <sup>4</sup>Struttura Semplice Oncologia Medica Genitourinaria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; <sup>5</sup>Direzione Scientifica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN); <sup>6</sup>UO Oncologia 1 e Oncologia 2, Ospedale Santa Chiara, Pisa; <sup>7</sup>Department of Oncology San Luigi Hospital, Orbassano (TO); <sup>8</sup>Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; <sup>9</sup>Unità di Ricerca e Sviluppo Clinico S.C. Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, Torino; <sup>10</sup>Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Italia

**INTRODUZIONE:** Il Regolamento 536/2014 ha proposto un maggiore coinvolgimento delle Associazioni di Pazienti nella Ricerca Clinica, definendo nuovi approcci per valutare e autorizzare le sperimentazioni.

**MATERIALI E METODI:** Tra gennaio e marzo 2019, il gruppo di lavoro AIOM Coordinatori di Ricerca ha diffuso alle associazioni oncologiche italiane una indagine composta da 16 domande a scelta multipla inerenti caratteristiche e scopi dell'associazione, attuale coinvolgimento nella Ricerca ed aspettative.

**RISULTATI:** Il sondaggio è stato completato da 46 Associazioni, molte (67.4%) specifiche per un particolare tipo di tumore e in maggioranza non coinvolte in maniera fattiva nella Ricerca Clinica (71.7%) o in gruppi di lavoro dedicati (78.3%). Un'ampia quota non ha mai svolto attività di formazione in materia di sperimentazioni (78,3%), non ha ruolo attivo nella definizione e conduzione di studi clinici (95,7%) e non ha mai cooperato con altre associazioni per definire meglio il ruolo del paziente in questo contesto (84,8%). Il 71,7% delle associazioni intervistate è a conoscenza della nuova legislazione e l'82,6% ne considera l'applicazione un punto di svolta, principalmente per centralizzare le esigenze dei pazienti (78,3%) e migliorare il loro sostegno durante la partecipazione alla sperimentazione (52,2%).

**CONCLUSIONI:** I risultati dell'indagine evidenziano un coinvolgimento molto limitato delle associazioni italiane di pazienti nelle attività di ricerca clinica oncologica e la necessità di migliorare le attività di informazione, formazione e comunicazione in questo contesto. Sarebbe interessante restringere il sondaggio alle Associazioni Pediatriche per verificare se il trend sia il medesimo.

#### P162

### EFFICACIA DELLA PROFILASSI CON FERRO ORALE PER LA PREVENZIONE DELLA CARENZA DI FERRO IN NEONATOLOGIA

E. Gasparri, B. Perrone, S. Ricci, L. Felici

*Azienda Sanitaria Unica Regionale Marche, Macerata, Italia*

La carenza di ferro nei primi anni di vita può avere effetti negativi, anche irreversibili, sulla crescita e funzione di vari organi. E' noto che il Ferro Sucrosomiale®, formulazione unica e brevettata a base di ferro pirofosfato, sucrestere e fosfolipidi, è ben assorbito e tollerato anche dai bambini, tanto da essere diventato pratica clinica comune in neonatologia. Lo studio è un multicentrico interventistico, randomizzato, controllato con placebo, doppio cieco (approvato dal Comitato Etico secondo GCP e Dichiarazione di Helsinki) il cui scopo è quello di valutare se la supplementazione di Ferro Sucrosomiale® in gocce (Sideral® Gocce, Junia Pharma srl) nei primi mesi di vita in neonati, prematuri e non, con basso contenuto di ferro alla nascita, possa contribuire alla normale formazione di emoglobina e globuli rossi al 6° mese di vita (outcome primario) e possa essere ben tollerato ed efficace in relazione alla dose (outcome secondario). I neonati normopeso sono stati randomizzati in 3 gruppi supplementati con: 0 mg (placebo), 1.4 mg/kg/giorno, 2.8 mg/kg/giorno di ferro dal 1° al 6° mese di vita. Neonati pretermine e sottopeso a termine sono stati esclusi dal gruppo placebo. Ad oggi sono stati reclutati 102 bambi-

ni e i dati raccolti sono molto incoraggianti: abbiamo osservato un trend positivo in termini di emoglobina, MCV e ferritina nei neonati supplementati con 2.8 mg/kg/giorno rispetto al placebo al 6° mese di vita (Tabella 1). Ad oggi il Sideral® Gocce è ampiamente utilizzato per la sua efficacia e tollerabilità, caratteristiche che sono confermate da questi risultati preliminari.

Tabella 1.

A 6 mesi di vita	Placebo	2.8 mg/kg/day
Emoglobina (g/L)	10.9 ± 1.2	11.9 ± 0.7
MCV (fL)	75.5 ± 7.4	76.6 ± 7.7
CHr (pg)	25.8 ± 5.5	26.8 ± 4.5
Ferro sierico (µg/dl)	38.3 ± 13.7	56.6 ± 26.2
Transferrina (mg/dl)	296.5 ± 93	250.7 ± 54.1
TSAT (%)	9.3 ± 8.0	13.5 ± 5.1
Ferritina sierica (ng/ml)	32.2 ± 25.2	73.7 ± 83.9

#### P163

### LA RETE COME RISPOSTA AI BISOGNI COMPLESSI DEL PAZIENTE PEDIATRICO ONCOEMATOLOGICO

E. Tulimieri, A. Landi, T. Oliveto, C. Armenti, S. Trabucco, R. Capasso

*Associazione Italiana Leucemie e Linfomi (AIL), Sezione Salerno, Italia*

**INTRODUZIONE E OBIETTIVI:** Il lavoro presenta una serie di riflessioni maturate all'interno della presa in carico in rete di A., un piccolo paziente di 5 anni affetto da leucemia e la sua famiglia multiproblematica. Durante il percorso terapeutico la famiglia è stata seguita attraverso progetti sostenuti dall'AIL Salerno sia presso il DH oncematologico pediatrico AUO San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona (Salerno) sia presso l'Ospedale Pausilipon (Napoli). L'approccio biopsicosociale rappresenta il modello di intervento che ha consentito il supporto continuo al paziente/famiglia. Tale caso intende evidenziare quanto il raccordo fra più figure professionali ed una presa in carico continuata/integrata, favorisca una condizione di benessere psicosociale del paziente/famiglia ad alta complessità.

**METODI:** Nel percorso assistenziale di A. il raccordo fra le figure/istituzioni coinvolte si è articolato in diverse fasi: - Servizio Psicologico di Napoli per supporto psicologico al pz/famiglia - Scuola in Ospedale - Struttura di oncologia pediatrica di Napoli e DH oncematologico pediatrico di Salerno (AIL) - Sostegno psicologico specifico rivolto alla madre/coppia(AIL) - Assistenza domiciliare integrata fornita da AIL (tutoraggio psico-educazionale) - Raccordo con Servizi Sociali - Ippoterapia (AIL) - Supporto economico e percorso di reinserimento sociale(AIL).

**RISULTATI E CONCLUSIONI:** Grazie a questo lavoro di rete è stato possibile supportare l'intero nucleo fami-

liare nell'elaborazione dei vissuti della malattia e nel reinserimento sociale. Il lavoro comune ha consentito di mantenere una coesione psicosociale in un contesto dalla forte deprivazione familiare e sociale. Tale approccio testimonia la necessità di percorsi personalizzati di cura e monitoraggio costante dei singoli interventi.

#### P164

### STUDIO SULLA VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELLA MALATTIA SUL PAZIENTE ONCOEMATOLOGICO ED IL SUO CAREGIVER

A. Pinto, A. Gelsomino, A. Grieco, A. Varonesi, R. Capasso

*AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italia*

**INTRODUZIONE E OBIETTIVI:** L'Assessment Psico-Diagnostico in oncologia pediatrica diventa oggetto di discussione in particolare se associato alla ricerca medica in una prospettiva biopsiosociale. La letteratura scientifica ci indica il percorso che un adulto affronta a seguito di diagnosi di malattia oncologica propria o di un congiunto (Kubler-Ross) e diversi studi di neuropsichiatria infantile sottolineano l'importanza di tre variabili da tener conto per valutare la reazione del bambino alla malattia organica grave acuta/cronica: • fase di sviluppo evolutivo • dinamica relazionale pregressa madre-figlio/a • carattere acuto e/o progressivo della malattia. Pertanto individuare tempestivamente indicatori di criticità può ridurre i rischi di una risposta disfunzionale/psicopatologica successiva. L'obiettivo di tale studio è valutare l'utilità di un assessment psico-diagnostico nel rilevare l'impatto del "trauma" sulla vita del paziente/caregiver.

**MATERIALI E METODI:** L'indagine preliminare condotta su 20 pazienti, valutati attraverso un assessment che prevede una fase di retest ad un anno dalla diagnosi, ricorre ai seguenti indicatori: - Rischio bio-psico-sociale (PAT) e ansia (STAI) in rapporto alla percezione della malattia da parte del caregiver e all'intensità di trattamento - Impatto della malattia sul paziente e sulle dinamiche familiari (reattivi grafici, proiettivi e TAD) e relazionali - Fasi emotive vissute dal caregiver durante il percorso di cura che si intrecciano a capacità resilienti. Ad un anno dalla diagnosi, dopo una serie di interventi clinici e ludico-espressivi, vengono somministrati: - Al paziente: test grafici e TAD - Al caregiver: PAT, STAI, Resilienza, Sovraccarico del caregiver.

**RISULTATI E CONCLUSIONI:** Tale assessment ha permesso di valutare le risposte di fronteggiamento alla condizione di malattia messe in atto dal paziente/caregiver e, attraverso una rivalutazione, di monitorare specifiche criticità emerse su cui intervenire in ottica di reinserimento sociale con eventuali ulteriori approfondimenti ambulatoriali o invii alle strutture territoriali.

#### P165

### PROGETTO SPOROTHERAPY MOV: PROTOCOLLO SPERIMENTALE DI ATTIVITÀ MOTORIA ADATTATA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO PEDIATRICO

L. Peli<sup>1</sup>, C. D'Ippolito<sup>2</sup>, V. Folsi<sup>2</sup>, E. Bertoni<sup>2</sup>,

C. Gorio<sup>2</sup>, E. Soncini<sup>2</sup>, G. Carracchia<sup>2</sup>, V. Pintabona<sup>2</sup>, R. Ceresoli<sup>2</sup>, M. Crotti Partel<sup>2</sup>, M. Gobbo<sup>3</sup>, R.F. Schumacher<sup>2</sup>, F. Porta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Associazione Bambino Emopatico (ABE), Brescia; <sup>2</sup>Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, Italia

La Children's Oncology Group raccomanda l'attività motoria nei bambini con patologia oncologica. Il progetto SPOROTHERAPY MOV in atto dal 2018 presso il nostro Reparto di Oncoematologia, nasce da quest'indicazione e finora ha arruolato pazienti di età dai 7 ai 21 anni, prediligendo la fascia adolescenziale. Il numero di pazienti seguiti pre- trapianto è 19, nel CTMO 4 e post-trapianto 3. L'obiettivo è quello di migliorare la qualità di vita del paziente lavorando sulle componenti della physical fitness (American College of Sport Medicine - ACSM - 1995): contrastare la perdita di mobilità articolare, delle capacità coordinative e condizionali attraverso il recupero dell'autonomia funzionale, l'aderenza dell'immagine corporea ed infine l'allenamento individualizzato. L'attività viene svolta partendo dalla motivazione del bambino, gli strumenti utilizzati sono il videogioco attivo (Console Nintendo Wii) e piccoli attrezzi. L'attività viene svolta a livello ludico-motorio e, ove le condizioni cliniche lo permettono, un intervento di maggiore intensità con monitoraggio di parametri e rilevazione dati. Per il protocollo rieducativo gli outcome clinici prevedono: visita cardiologica, spirometria, test psicologico, ecografia muscolare, eco-moc, valutazione nutrizionale, fisiatria e chinesiofisioterapia. I dati rilevati descrivono le modificazioni sensibili all'esercizio che contrastano le conseguenze della prolungata ipomobilità e effetti collaterali dei farmaci. E' in atto un protocollo di studio con elaborazione dati sugli effetti fisiologici e psicologici a fronte dell'introduzione dell'attività motoria durante il momento acuto della malattia. L'equipe si avvale di specialisti dei vari dipartimenti dell'Azienda e il supporto del laboratorio di Fisiologia Clinica Integrativa (FCI-LAB) dell'ateneo bresciano.

#### P166

### "Super-NOI" IL CORRIERE DEL PAUSILIPON: UN PROGETTO EDITORIALE PER GIOVANI REDATTORI

A. Gelsomino, C. Gentile, A. Varonesi, V. Carbone, M. Merrone, R. Abate, M. Caporusso

*AORN Santobono-Pausilipon, Servizio Psicologico, Associazione Campana Do.No Dolore No, Napoli, Italia*

**INTRODUZIONE E OBIETTIVI:** La malattia oncologica negli adolescenti rappresenta un momento critico della loro vita dal forte impatto psicofisico e sociale. Da anni il Servizio Psicologico del nostro Centro sostiene i pazienti durante il percorso di cura prestando attenzione alle attività in cui coinvolgerli e tenendo conto del loro sviluppo emotivo e della fase di terapia. Sulla base di ciò nasce "Super-NOI" Il Corriere del Pausilipon, un progetto editoriale, sostenuto dall'Associazione Campana Do.No

Dolore-No, che propone attività creativo-espressive e la stesura del giornalino. Tale progetto ha lo scopo di facilitare attraverso il gruppo l'adattamento al contesto ospedaliero, offrire la possibilità di sperimentarsi in uno spazio protetto nella prospettiva di un reinserimento sociale.

**METODI:** L'attività del progetto coinvolge adolescenti ricoverati nei reparti di ematologia, oncologia e DH e prevede lo svolgimento delle suddette attività e la preparazione del giornalino dei ragazzi. Il gruppo si riunisce una volta a settimana, coordinato da psicologhe, in uno spazio dedicato attrezzato. Ciascun adolescente sceglie un proprio ruolo in relazione alle competenze ed interessi personali, utilizza newsletter e partecipa a corsi di formazione con diversi esperti (fotografia, giornalismo).

**RISULTATI E CONCLUSIONI:** Tale progetto ha consentito finora la creazione spontanea di gruppi di pari mirati alla condivisione del proprio vissuto di malattia nonché lo sviluppo delle competenze di ciascuno. Inoltre il gruppo ha permesso un monitoraggio in itinere delle criticità emerse da segnalare per successivi percorsi di supporto psicologico. In prospettiva ci si propone la condivisione del progetto con altre strutture ospedaliere per una collaborazione in rete.

#### P167

##### **"TRA DONNA E CAREGIVER: LA MADRE IN ONCOLOGIA PEDIATRICA"**

A. Varonesi, V. Carbone, R. Abate, M. Merrone, F. Camera

*A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Servizio di Psiconcologia, Associazione Campana DO.NO Dolore NO Onlus, Napoli, Italia*

**INTRODUZIONE:** La malattia oncologica pediatrica colpisce il sistema paziente/famiglia determinando un coinvolgimento fisico e psicologico del caregiver che, durante l'iter terapeutico del figlio perde quegli aspetti individuali di cura e attenzione di sé, che il ruolo di caregiver lascia spesso sullo sfondo. Presso l'Ospedale Pausilipon è stato avviato da alcuni mesi un progetto rivolto alle madri in cui si propongono interventi strutturati basati su attività in gruppo.

**OBIETTIVI:** L'obiettivo è offrire loro uno spazio in cui esprimersi, alleggerendo il carico emotivo ma principalmente stimolando la cura di sé e il recupero di un'identità femminile perduta, fusa e confusa con quella di madre.

**METODI:** Il progetto, che si avvale delle pregresse esperienze portate avanti dal Servizio di Psiconcologia, utilizza il gruppo come strumento che permette la condivisione di punti di vista diversi e incrementa il sostegno reciproco rispetto ai vissuti comuni. Tale intervento, guidato dalle psicologhe del Servizio Civile Universale, si articola attraverso la creazione di uno spazio di confronto con un setting caratterizzato da due incontri settimanali della durata di 90 minuti; attività laboratoriali creativo-espressive e legate al benessere del corpo.

**RISULTATI E CONCLUSIONI:** A pochi mesi dall'avvio del progetto, è stato possibile osservare da parte delle madri una partecipazione attiva al gruppo, il riconoscimento di uno spazio proprio e intimo in cui espri-

mere emozioni e perplessità, recuperando la perdita integrità mente-corpo. Ciò restituisce al sistema famiglia un equilibrio, basato sulla capacità della madre di essere non solo caregiver ma soprattutto donna, giovane, in tal senso, al benessere del figlio.

#### P168

##### **SCREENING DEL DISTRESS PSICHICO IN FAMIGLIE CHE ACCEDONO AL DAY HOSPITAL DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA**

F. Santato, D.E. Secco, F. Bevilacqua, C. De Ranieri, T. Grimaldi Capitello, L. Vinti, A. Mastonuzzi, S. Gentile

*<sup>1</sup>UOSD Psicologia Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>2</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*

**BACKGROUND:** Il Distress vissuto durante l'esperienza di diagnosi e trattamento di una patologia oncoematologica si estende lungo un continuum che va da normali sentimenti di vulnerabilità, tristezza e paura, a problemi che possono diventare disabilitanti, come panico, isolamento sociale, crisi esistenziale e spirituale fino a diagnosi psichiatriche quali disturbo di adattamento, ansia e depressione (Mitchell *et al.*, 2011).

**OBIETTIVI:** Lo studio si propone di rilevare la presenza di sintomi di distress nelle famiglie di pazienti affetti da malattia Onco-Ematologica afferenti al Day-Hospital di Oncoematologia al fine di individuare precocemente i pazienti con maggior bisogno di supporto. **METODI:** Studio pilota trasversale su una popolazione di madri e sui loro figli (se di età >10 anni) affetti da patologia onco-ematologica. Strumenti: Termometro del Distress; Patient Health Questionnaire-9; Generalized anxiety Disorder 7-item.

**RISULTATI:** Trentasei madri e dodici bambini hanno partecipato allo studio. Delle 36 madri, il 91,6% presentavano livelli di distress sopra cut-off, l'80,5% era positivo per depressione; l'86,1% per ansia, il 75% per entrambi. Tra i 12 bambini, il 50% presentava punteggi positivi per distress, il 75% era positivo per depressione, il 66% era positivo per ansia ed il 58% per entrambi.

**CONCLUSIONI:** I questionari utilizzati risultano utili strumenti di rilevazione del distress a carico del paziente e della famiglia. Appare fondamentale la presa in carico da parte di un'equipe multidisciplinare che assuma una funzione protettiva e di cura, volta a prevenire codizioni di psicopatologia e di non aderenza alla complessità delle cure.

#### P169

##### **COMPLICANZE POLMONARI A LUNGO TERMINE VALUTATE TRAMITE STUDIO DEL LUNG CLEARANCE INDEX IN PAZIENTI CON PATOLOGIE NEOPLASTICHE INSORTE IN ETÀ PEDIATRICA**

G.F. Parisi, E. Cannata, M. Papale, N. Li Volsi, G. Russo, A. Di Cataldo, S. Leonardi

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, Italia*

**INTRODUZIONE:** La tossicità polmonare secondaria a

trattamenti oncologici viene monitorata con l'esecuzione di spirometria a cadenza annuale e TC polmonare ogni 4 anni. Il Lung Clearance Index (LCI) è un indice della disomogeneità ventilatoria che si ottiene con l'esecuzione del Multiple Breath Washout Test (MBW) che è più sensibile nell'identificare il danno polmonare rispetto alla spirometria convenzionale.

**OBIETTIVI:** Obiettivo dello studio è stato quello di indagare il ruolo dell'LCI nello studio delle complicanze polmonari nei pazienti con patologie neoplastiche insorte in età pediatrica.

**METODI:** Sono stati arruolati 47 bambini con pregressa neoplasia (età media 12.5±2.2 anni) e 50 controlli sani di pari età. Tutti sono stati sottoposti a spirometria convenzionale e studio dell'LCI durante la stessa visita.

**RISULTATI:** I pazienti con storia di patologia neoplastica non hanno presentato differenze di indici di funzionalità respiratoria, valutata sia con spirometria (FEV1 103±10% vs 105±7%; FVC 99±7% vs 103±5%) sia con MBW (LCI 6.5±0.7 vs 6.4±0.5), rispetto ai controlli. L'LCI, diversamente dal FEV1, correla con l'età alla diagnosi di tumore (r: 0.47, p<0.05) e con gli anni trascorsi dall'ultima chemioterapia (r: -0.58, p<0.01).

**CONCLUSIONI:** I pazienti sottoposti a chemio- o radioterapia mantengono buoni valori di funzionalità respiratoria. Inoltre, lo studio con il MBW consente di osservare che i valori di LCI sono migliori quando la diagnosi di tumore è stata posta nei primi anni di vita oppure quando sono trascorsi più anni dalla fine della terapia oncologica segno della peculiare capacità del polmone pediatrico di "rigenerarsi" dopo esser stato sottoposto all'azione dei chemioterapici.

#### P170

### DESCRIZIONE DI DUE PAZIENTI CON TOXOPLASMOSE CEREBRALE E LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALE PROGRESSIVA A ESORDIO TARDIVO POST TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

E. Ricci<sup>1</sup>, A. Beccaria<sup>1</sup>, G. Morana<sup>2</sup>, P. Comoli<sup>3</sup>, S. Giardino<sup>4</sup>, F. Pierri<sup>4</sup>, L. Giannoni<sup>4</sup>, E. Castagnola<sup>5</sup>, M. Faraci<sup>4</sup>

<sup>1</sup>DINOEMI, Università degli Studi di Genova, <sup>2</sup>UOC Neuroradiologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>3</sup>Laboratorio Sperimentale di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>4</sup>UOSD Centro Trapianto di Midollo Osseo, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>5</sup>UOC Malattie Infettive, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

La fase post-trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) può complicarsi con infezioni del sistema nervoso centrale (SNC). Descriviamo due pazienti che hanno sviluppato gravi infezioni del SNC post-TCSE. 1. Paziente (14 anni), affetta da microdrepanocitosi, sottoposta a TCSE da donatore familiare complicato da GvHD acuta (grado 4) refrattaria alla terapia di prima linea, grave vasculite e poor graft function per cui venivano infuse

CD34+ selezionate del donatore. Nel periodo di grave immunodepressione, sviluppava cefalea e disturbi visivi. La risonanza magnetica (RM) cerebrale evidenziava multiple lesioni sottocorticali e corticali. Vista la positività della ricerca del Toxoplasma gondii DNA su liquor e sangue, eseguiva 6 settimane di terapia con cotrimossazolo con miglioramento clinico/neuroradiologico. 2. Paziente (16 anni), affetto da immunodeficienza congenita, sottoposto a TCSE aploidentico alfa/beta/CD19 depleto complicato da GvHD cutanea (grado 2) trattata con steroide, ciclosporina e fotoafesi extracorporea. A 2 anni dal TCSE, in presenza di persistente e cronica linfopenia, il paziente presentava tremore intenzionale all'arto superiore sinistro. La RM encefalo mostrava un quadro di leucoencefalopatia multifocale progressiva, con ricerca del JCV-DNA su liquor e sangue positiva. Pertanto, in assenza di GvHD, veniva sospesa l'immunosoppressione e il paziente veniva avviato a terapia con linfociti T anti JCV del donatore. Dopo 4 infusioni progressivo miglioramento clinico e negativizzazione del JCV-DNA su sangue. Il miglioramento della diagnostica e la modifica dei regimi di condizionamento pre-TCSE rende più frequente la diagnosi di complicanze infettive rare anche riguardanti il SNC. L'introduzione di terapie innovative ha migliorato la prognosi di queste complicanze.

#### P171

### VALIDAZIONE ITALIANA DI UNO STRUMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI BISOGNI DEI GENITORI DI BAMBINI CON PATOLOGIA ONCOLOGICA

G. Zucchetti, S. Ciappina, E. Rocca, S. Vallero, M. Bertolotti, F. Fagioli

*SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino Dipartimento Pediatria e Specialità Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Italia*

Lo studio si propone di validare in italiano uno strumento volto ad esaminare i bisogni, in ottica biopsicosociale, delle famiglie con bambini che hanno avuto esperienza di malattia oncologica. Il Cancer Patients Needs Questionnaire (CPNQ), sviluppato da un gruppo di ricerca canadese, è stato tradotto in italiano attraverso un processo di forward/backward translation e proposto successivamente tramite interviste cognitive semi-strutturate ad un gruppo di genitori di bambini con diagnosi oncologica trattati presso la Struttura Complessa di Oncologia pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, per verificarne la comprensibilità. Ai fini della validazione psicometrica, la versione finale dello strumento è stata compilata da 115 genitori con un'età media di 34,64 (SD=2.25), 75% femmine, 42% con un livello di istruzione medio alto. Circa la metà del campione aveva appena iniziato il ciclo di trattamento, mentre l'altra metà è suddivisa tra coloro che erano nel pieno del loro percorso di cura e coloro che si stavano avvicinando alla fine del trattamento. L'utilizzo delle metodologie dell'analisi fattoriale (analisi delle componenti principali con rotazione di varimax) e dell'analisi di affidabilità ha consen-

tito di validare il questionario rendendo più coerenti e comprensibili alcuni item e confermando la struttura a 6 sotto dimensioni (bisogni emozionali, psicosociali, informativi, pratici, fisici e spirituali) e 44 item. I risultati dello studio hanno dimostrato che il rCPNQ è uno strumento valido e affidabile, utile al personale socio sanitario per fornire un adeguato supporto alle famiglie che sia in linea con i loro bisogni.

#### P172

### LE POTENZIALITÀ DELLE TERAPIE ALTERNATIVE E COMPLEMENTARI: PRIMA ESPERIENZA DI MOTOTERAPIA PER I BAMBINI ONCOLOGICI

G. Zucchetti, S. Ciappina, S. Bellini, N. Bertorello, S. Vigna, F. Fagioli

*SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino Dipartimento Pediatria e Specialità Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Italia*

L'obiettivo del presente studio è di valutare se la proposta di spettacoli di freestyle motocross all'interno dei reparti può essere considerata come una delle terapie alternative e complementari all'assistenza (da qui il nome mototerapia). Nello specifico sono state proposte sei sessioni di mototerapia mensili (gennaio 2019 - giugno 2019) all'interno del reparto di Oncologia Pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, che prevedevano attività che coinvolgevano i pazienti insieme a due motociclisti per circa due ore nel reparto di degenza. Ai fini di valutarne gli effetti nel breve termine è stata prevista la compilazione di questionari self report da parte dei pazienti (es. percezione del dolore tramite la Wong-Baker FACES SCALE o Scala VAS) e dei caregiver (Termometro dello stress), prima (Tempo 0) e dopo (Tempo 1) la sessione di mototerapia. Alla sperimentazione hanno partecipato circa 50 pazienti e i loro genitori. I risultati evidenziano nei pazienti una riduzione della percezione media del dolore ( $T0=3.24$  VS  $T1=1.66$ ), un aumento medio di emozioni positive (felicità:  $T0=5.52$  VS  $T1=7.74$ ; divertimento  $T0=5.28$  VS  $T1=8.28$ ) e una riduzione di emozioni negative (tristezza:  $T0=3.76$  VS  $T1=2.2$ ). Nei caregiver si mostra una riduzione della media dello stress ( $T0=6.92$  VS  $T1=4.06$ ) accompagnata dall'incremento medio di emozioni positive (felicità:  $T0=4.46$  VS  $T1=7.22$ ) e una riduzione media di emozioni negative (paura:  $T0=6.68$  VS  $T1=3.26$ ). Dati e risultati la mototerapia sembra avere le caratteristiche e le peculiarità per poter essere considerata terapia complementare all'assistenza.

#### P173

### IL SUPPORTO PSICOLOGICO AL PAZIENTE PEDIATRICO E ALLA SUA FAMIGLIA NEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE. L'ESPERIENZA DEGLI PSICOLOGI DELL'ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DELL'OIRM - AOU CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO

T. Geuna, F. Bona, G. Zucchetti, C. Peirolo, E. Vassallo, F. Saglio, F. Carraro, M. Bertolotti

*SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino Dipartimento Pediatria e Specialità Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Italia*

Dal 2015 il Protocollo Psicotrapianti prevede, oltre al sostegno psicologico per pazienti e famiglie, l'applicazione di un protocollo di monitoraggio longitudinale (pre e post trapianto) di alcuni aspetti quali ad esempio qualità di vita (QoL) del paziente e del caregiver (PedsQL; Varni *et al.*, 2001) e funzione genitoriale (PSI; Guarino *et al.*, 2008). Ad oggi sono stati inseriti nel protocollo circa 95 pazienti e loro genitori. In merito alla qualità di vita (QoL) lo stato emotivo migliora al post trapianto sia per i genitori (media  $T0=59,8$  vs media  $T1=65,7$   $\Delta=+5,9$ ) sia per i bambini (media  $T0=69$  vs media  $T1=75$   $\Delta=+6$ ). Per entrambi vi è un peggioramento nella vita sociale e relazionale ( $\Delta_{gen} = - 3.2$  e  $\Delta_{paz} = - 0.8$ ). L'unico disallineamento tra il percepito dei genitori e quello dei bambini è relativo alla salute fisica: migliore secondo i bambini ( $\Delta=+2.3$ ) e peggiorata secondo i genitori ( $\Delta = - 2.6$ ). Per quanto riguarda la funzione genitoriale, dai risultati preliminari del Parenting Stress Index l'indice totale di stress genitoriale risulta contenuto e stabile tra i due momenti. La significatività riguarda invece la scala delle risposte difensive sia al pre che al post trapianto che evidenzia come probabilmente i genitori utilizzino particolari strategie nel rispondere al fine di mostrare una migliore capacità genitoriale. Per i pazienti adolescenti l'esperienza del trapianto nel suo complesso sembra più difficilmente affrontabile rispetto ai bambini in età pre-scolare e scolare; i dati in merito verranno presentati e discussi in sede congressuale.

#### P174

### STUDIO ESPLORATIVO E PROSPETTICO SULLO STATO PSICOLOGICO DEI CAREGIVER E DEI PAZIENTI PEDIATRICI ONCOLOGICI E NEUROPSICOLOGICI

L. Nadalini, M. Zanoni, M. Pauciullo, L.A. Gozzi, M. de Bortoli, S. Cesaro

*Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italia*

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico per la sperimentazione clinica delle province di Verona e Rovigo, 12 ottobre 2015 (prot. n. 46882). Obiettivo primario dello studio che viene riportato, esplorativo e prospettico, è quello di conoscere lo stato psicologico dopo la prima diagnosi di malattia dei pazienti oncologici pediatrici con vari tipi di tumore, e quello del genitore, con follow up a 3 e 12 mesi; e altresì per i pazienti lo stato neuropsicologico. Sono stati utilizzati per i pazienti: TAD e BVN-batteria di valutazione neuropsicologica per le età: 5-11 anni e 12-18; HADS per il caregiver. Il campione era composto di: 12 bambini/ adolescenti (3F e 9M), in carico al medesimo centro e reclutati consecutivamente nell'arco di un anno con 12 caregiver (12 madri). Hanno completato lo studio 8 coppie paziente-caregiver con varie diagnosi non cerebrali che hanno necessitato di chemioterapia. Si sono rilevati all'indagine basale un livello border-

line di ansia (pt. 9) e di depressione (8.8) nei genitori, e così risulta il punteggio totale (17,8), ma il 50% dei caregiver mostra un punteggio patologico di ansia. Mentre, non risulta nessun punteggio che rilevi distress nel paziente. All'ultimo follow up, dopo un anno dall'inserimento nello studio, la media di tutti e tre gli indici sono nella norma. Alcune funzioni cognitive hanno un peggioramento progressivo nel corso dell'anno dello studio.

#### P175

### "CHE COSA MI ASPETTA?" UN PERCORSO FOTOGRAFICO PER PREPARARE IL BAMBINO AD AFFRONTARE TERAPIE E VISITE MEDICHE

G. Mariutti, F. Bomben, E. Coassin, F. Fedrigo, M.A. Annunziata, M. Mascarin

*IRCCS Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano (PN), Italia*

Quando un bambino con malattia oncologica entra in ospedale, si apre per lui un mondo nuovo fatto di persone sconosciute, macchinari spesso rumorosi, terapie e percorsi da affrontare che possono determinare vissuti caratterizzati da rabbia, paura, spavento, incertezza. Gli adulti che ruotano attorno al bambino, spesso, faticano a trovare le parole giuste per spiegargli che cosa dovrà affrontare. Così, talvolta vengono inventate storie fantasiose che poco hanno a che fare con la realtà; oppure, non vengono date informazioni di alcun tipo. In mancanza di un'informazione adeguata, però, i bambini affrontano con maggiore ansia i cambiamenti, immaginano che le cose vadano peggio di quanto sia in realtà, percepiscono qualsiasi cosa come troppo spaventosa (Siegler, 1986; Chesler, Barbarin, 1987). Per questo, è stato pensato ad un percorso fotografico sottoforma di libretto che viene condiviso con il bambino prima di affrontare esami/trattamenti (ad esempio PET, simulazione di radioterapia, eccetera). Il libro viene personalizzato con il nome e la foto del bambino. In seguito, passo dopo passo, ogni fotografia ritrae ciò che il bambino incontrerà nel suo percorso (personale, presidi, macchinari).

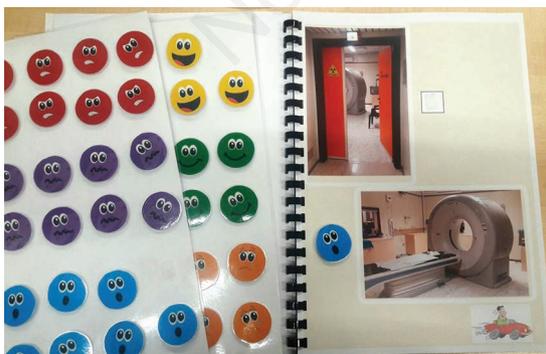


Figura 1.

Accanto all'immagine, in un apposito riquadro, il piccolo paziente può apporre un simbolo non appena incontra e riconosce ciò che è raffigurato nella foto. Può, inoltre, applicare un adesivo relativo all'emozione

che prova in quel momento. Tutto questo permette al paziente di avere il controllo sull'ambiente circostante, di comunicare all'adulto come si sente, di tollerare la frustrazione. Il libro è risultato essere utile in particolare con i bambini stranieri.

#### P176

### IL SONG WRITING NELL'ADOLESCENTE IN FINE VITA COME STRUMENTO DI ELABORAZIONE E SUPERAMENTO DELL'ANGOSCIA

B. Giannico<sup>1</sup>, P. Muggeo<sup>1</sup>, C. Rutigliano<sup>2</sup>, F. Giordano<sup>1</sup>, G. Arcamone<sup>1</sup>, C. Novielli<sup>1</sup>, T. Fusaro<sup>3</sup>, N. Santoro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziale di Bari; <sup>2</sup>Apleti ONLUS, UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziale di Bari; <sup>3</sup>Clinica "Hospice Aurelio Marena" Bitonto (BA), Italia

Assistere un paziente oncologico adolescente nel fine vita è complesso e richiede un articolato lavoro multidisciplinare da parte dell'equipe curante. Presso l'UOC di pediatria ad indirizzo oncoematologico del Policlinico di Bari, l'accompagnamento nel fine vita prosegue a domicilio del paziente. L'obiettivo è garantire una continuità assistenziale medica ed infermieristica, psicologica e sociale con quelle figure che il paziente, e il suo nucleo familiare, conosce e di cui si fida. Fra i canali espressivi del mondo emotivo del paziente adolescente, la musica e il song writing, rappresentano degli strumenti di comunicazione efficaci. La scrittura di canzone è stata adoperata in un intervento domiciliare con E., adolescente di 16 anni, in cura presso il centro di Bari per un S. di Ewing metastatico recidivato, in fase terminale. Nell'ultimo mese di vita, la psicologa e il musicoterapeuta si sono recati due volte a settimana presso il domicilio. Il testo della canzone elaborato dall'adolescente nel corso degli incontri descrive il suo vissuto dal momento della diagnosi fino alle difficoltà nel presente, una complessa analisi dei pensieri ed emozioni molto intimi e personali. Il percorso condotto con il paziente viene condiviso giornalmente con l'equipe medica, per una migliore assistenza globale. La scrittura di una canzone ha permesso di rendere in parole l'angoscia della morte e dell'avvicinarsi al fine vita, comunicare la sofferenza emotiva dell'adolescente, creando un prezioso ponte espressivo di vissuti con il contesto familiare ed un testamento di vita.

#### P177

### PERICOLO INFEZIONI DA ENTEROBACTERIACEAE: ANALISI RETROSPETTIVA 2014-2018 NEL REPARTO DI ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA DI CATANIA

M. La Spina, B. Scalia, C. Gulizia, J. Trombatore, P. Samperi, M. Licciardello, A. Di Cataldo, G. Russo

*Università di Catania, UOC Onco-ematologia Pediatrica, Azienda Policlinico Vittorio Emanuele, Catania, Italia*

**INTRODUZIONE:** Le infezioni da Enterobacteriaceae resistenti ai Carbapenemi (CRE) sono pericolose per il paziente emato-oncologico. Lo studio di Caselli *et al.* ha documentato incremento di infezioni da CRE tra il 2012 e il 2013 (0,16/1000 giorni di presenza in ospedale nel 2012, 0,67/1000 nel 2013), con mortalità del 15.9%. **PAZIENTI E METODI:** Abbiamo arruolato retrospettivamente i pazienti ricoverati e sottoposti ad esami colturali presso l'Onco-ematologia di Catania tra il 2014 e il 2018 e valutato il tasso di incidenza di infezione da CRE in relazione ai giorni di presenza in ospedale (numero di episodi/1000 giorni).

**RISULTATI:** Sono stati arruolati 421 pazienti. Dei 183 (43%) con colture positive, 38/183 (20.7%) risultavano infetti da enterobatteri, 9/38 (4.9%) da CRE di cui 4 (44.4%) erano soggetti con tumori solido, 5 (55.5%) con neoplasia ematologica. Nessuno di loro è deceduto per neoplasia o infezione. Il tasso di incidenza di infezioni da CRE è stato: 0.8/1000 giorni di presenza in ospedale nel 2014; si è ridotto a 0.18/1000 nel 2015 per risalire a 0.38/1000 nel 2016. Lo stesso trend è stato confermato nel periodo 2017-2018 (0.18/1000 e 0.3/1000, rispettivamente). Il tasso di incidenza complessivo è stato di 0.36/1000 giorni in ospedale.

**CONCLUSIONI:** La nostra analisi documenta incidenza fluttuante di infezioni da CRE, non evidenziando chiari segni di riduzione della stessa, nonostante i programmi di sorveglianza attuati. Nel campione in esame non è stata rilevata mortalità infezione-correlata. E' necessario mantenere alta l'attenzione sul problema, adottando misure di prevenzione e contenimento della diffusione.

#### P178

### ASCOLTARE E PROGETTARE INSIEME AGLI ADOLESCENTI IN ONCO-EMATOLOGIA: L'ESPERIENZA 4YOU

D.E. Secco, F. Bevilacqua, F. Santato, M. Amicucci, I. Ciaralli, R. Premuselli, V. Cirillo, G.M. Milano  
*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*

Ogni anno in Italia si ammalano di patologie onco-ematologiche circa 800 adolescenti che rappresentano un sottogruppo di pazienti "terra di nessuno" divisi tra il mondo dell'oncologia pediatrica e dell'adulto. L'adolescenza rappresenta un delicato momento di crescita che da origine a bisogni complessi e peculiari che legati alla malattia meritano l'attenzione di una équipe multidisciplinare appositamente formata. Il progetto 4You scaturisce dall'ascolto attivo dei ragazzi, dal riconoscimento dei loro bisogni con l'obiettivo di migliorare le attività e gli stimoli proposti in ambiente ospedaliero e di creare una rete sociale costruita da loro ed intorno a loro. Il Progetto nasce nel 2016 con incontri mensili di gruppo con pazienti ed ex pazienti supervisionati da un medico, un infermiere e due psicologhe. Gli incontri sono luogo di condivisione, partecipazione libera e narrazione, in cui viene offerto spazio e supporto alla creatività e alla progettualità dei ragazzi. Ad oggi hanno partecipato complessivamente 40 ragazzi. Il tema ricorrente emerso è il bisogno di raccontarsi, di riportare all'esterno

l'esperienza di malattia. Questo bisogno si è concretizzato in laboratori ed esperienze formative quali: la web radio, il teatro, la moda, la winners cup ed il doppiaggio, nonché percorsi di orientamento scolastico e professionale. La costanza del progetto ha permesso la costruzione di una identità del gruppo in cui i ragazzi posso riconoscersi, tornando protagonisti attivi del loro percorso di crescita, integrando in esso l'esperienza di malattia ed attivando iniziative dentro e fuori il contesto ospedaliero.

#### P179

### POST TRAUMATIC STRESS DISORDER A ESORDIO TARDIVO E SUPPORTO ALLA GENITORIALITÀ: UN CASO PARADIGMATICO

P. Colavero<sup>1</sup>, P. Rubbini Paglia<sup>2</sup>, A. Guido<sup>2</sup>, A. Tornesello<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Oncoematologia Pediatrica, ASL Lecce;* <sup>2</sup>*Oncologia Pediatrica, Policlinico Agostino Gemelli, Roma, Italia*

Immagini disturbanti e flashback sono spesso rintracciabili tra le parole e i disegni dei nostri ragazzi. Nel caso dei bambini e adolescenti, il PTSD è correlato strettamente allo stato mentale dei genitori al momento della malattia. Beatrice, adolescente di 14 anni, diagnosi di linfoma effettuata a Lecce quando aveva 6 anni, durante l'iter terapeutico romano è stata assistita esclusivamente dalla madre, donna dalla storia familiare complicata, attualmente separata dal marito ma già allora in forte crisi coniugale. La ragazza giunge alla nostra osservazione con chiari sintomi di PTSD (quelli c.d. da "risperimentazione": flashback, pensieri intrusivi ecc.). All'apparenza tranquilla durante il percorso di cura, Beatrice era però alle prese non solo con la malattia, ma anche con l'assenza paterna e quindi con le incontenibili angosce della madre. Il fragile contenitore mentale genitoriale, alle prese con la patologia della figlia, non ha potuto consentire alla bambina di elaborare le emozioni e i vissuti della malattia nel qui e ora delle cure, costringendola così a conservare in una zona sicura ma dissociata (traumatica) i propri ricordi (gli altri bimbi, il dolore ecc.). Il Disturbo dell'adattamento, fisiologica risposta ad una condizione di grave malattia, può sfociare in un PTSD (a espressione ritardata o meno) soprattutto quando il bambino non ha goduto di un sufficiente supporto sociale (fattore di rischio). Il sostegno ai genitori, soprattutto se in difficoltà, è quindi un lavoro da favorire e portare avanti rigorosamente, poiché rappresenta un investimento a lungo termine sulla salute mentale e il benessere dei nostri pazienti.

#### P180

### TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA E SOVRACCARICO MARZIALE: FATTORI DI RISCHIO POTENZIALI PER L'IPERPLASIA NODULARE FOCALE POST-TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

A. Cattoni, A. Rovelli, S. Bonanomi, G. Prunotto, L. Bettini, A. Balduzzi

*Clinica Pediatrica, Ospedale San Gerardo di Monza, Fondazione MBBM, Monza, Italia*

**INTRODUZIONE:** L'avvento di metodiche strumentali per quantificare il sovraccarico marziale (RMN-T2\* epatica) sta evidenziando che l'iperplasia nodulare focale (FNH) rappresenta un riscontro incidentale in una significativa percentuale di pazienti sottoposti a HSCT, per quanto l'eziologia di tale condizione sia ancora ignota.

**METODI:** Abbiamo revisionato tutte le RMN T2\* epatiche eseguite presso il nostro Centro in pazienti trapiantati dal gennaio 2013, al fine di identificare quelli con FNH (Gruppo A). In aggiunta, abbiamo raccolto dati circa pazienti cui è stata posta diagnosi di FNH incidentalmente in seguito a imaging eseguito per altre indicazioni (Gruppo B).

**RISULTATI:** A 9/105 (8.6%) pazienti inclusi nel Gruppo A è stata posta diagnosi di FNH; il gruppo B includeva 3 pazienti. Nei 12 pazienti complessivi, la diagnosi è stata posta 4.4±3.1 anni dopo il trapianto. 10/12 pazienti sono stati trapiantati per patologia ematologica maligna, mentre 2/12 per insufficienza midollare. All'analisi univariata, genere femminile (OR 3.77, p 0.03), sovraccarico marziale moderato-severo (OR 6.97, p 0.01) e terapia ormonale sostitutiva (TOS) somministrata per almeno 6 mesi (OR 18.20, p 0.0002) erano associate statisticamente a un rischio aumentato di FNH. L'effetto contributivo della TOS era significativo anche all'analisi multivariata (OR 7.93, p 0.024), dopo correzione per genere, GVHD e sovraccarico marziale. Inoltre, i valori di T2\* nei pazienti affetti da FNH erano statisticamente più bassi che nei controlli sani (p <0.001).

**CONCLUSIONI:** I nostri dati confermano una elevata incidenza di FNH in pazienti trapiantati e attribuiscono un potenziale ruolo eziopatogenico a TOS e sovraccarico marziale.

#### P181

##### **STUDIO RETROSPETTIVO SUL CONTROLLO DELLA CINV DA CHEMIOTERAPIA INTENSIVA**

L. Cara, F. Peddes, A. Nonnis, A.B. Aru, R. Mura

*SC Oncoematologia Pediatrica Ospedale Pediatrico Microcitemico A. Cao, Cagliari, Italia*

La nausea e il vomito indotti dalla chemioterapia (CINV) sintomi limitanti la qualità di vita dei pazienti oncologici sono attualmente gestiti con successo grazie ad un appropriato trattamento profilattico. In ambito pediatrico la loro definizione e gestione sono complicate dalla limitata capacità di espressione dei pazienti più piccoli e dalla indisponibilità per alcuni farmaci di formulazioni appropriate. La scala PeNAT rappresenta uno strumento validato di misurazione della nausea indotta dalla chemioterapia (CIN). Il suo utilizzo, insieme alla registrazione degli episodi di vomito (CIV), permettono di valutare l'efficacia delle strategie di prevenzione e di rilevare episodi di CINV breakthrough. Abbiamo retrospettivamente raccolto i dati di 25 pazienti (9 femmine e 16 maschi), 12 di età compresa tra 3 e 11 anni e 13 tra i 12 e 18 anni sottoposti presso la nostra UO tra il febbraio e novembre

2018 a 85 cicli di chemioterapia intensiva in regime di ricovero ordinario. Per ogni ciclo è stata valutata l'emetogenicità dei chemioterapici, somministrata profilassi secondo linee guida, registrata l'emesi precoce e tardiva. In 28/85 cicli si è avuto uno scarso controllo della CINV per 18 pazienti (6 femmine e 12 maschi), 10 di età < a 12 anni e 8 di età superiore (LLA 6 pz, LNH 5 pz, LH 3 pz, tumori solidi 4 pz). L'associazione di chemioterapici sembra essere più emetogena delle singole alte dosi (18/28 cicli). Nonostante un approccio standardizzato alla gestione della CINV il suo controllo appare tuttora insoddisfacente, lasciando spazio alla sperimentazione di nuovi farmaci per l'età pediatrica.

#### P182

##### **COME DISEGNO ME E LA MIA FAMIGLIA? VALUTAZIONE DELLE DIMENSIONI AFFETTIVE E FAMILIARI IN UN GRUPPO DI BAMBINI CON PATOLOGIA ONCOEMATOLOGICA**

M. Montanaro<sup>1</sup>, G. Boran<sup>2</sup>, A. Lis<sup>2</sup>, E. Viscardi<sup>1</sup>, G. Bisogno<sup>1</sup>, A. Biffi<sup>1</sup>, D. Di Riso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università-Azienda Ospedaliera Padova; <sup>2</sup>Dipartimento Psicologia dello Sviluppo e Socializzazione (DPSS), Università degli Studi di Padova, Italia

Molti studi hanno dimostrato che la diagnosi di patologia oncoematologica in età pediatrica può rappresentare un evento molto stressante ad elevato impatto psicosociale sui pazienti e l'intero nucleo familiare. Questo studio descrittivo si propone di indagare alcuni aspetti del funzionamento psicologico nei bambini affetti da tumore. Sono stati coinvolti 51 bambini con diagnosi di cancro ed i loro genitori (25 femmine e 26 maschi, età media=8.16 anni, range età =4-11 aa, DS=1.90). Il gruppo di controllo è composto da 26 bambini sani (18 femmine and 8 maschi; età media=7.85, DS=0.37). I partecipanti di entrambi i gruppi hanno compilato il Disegno della Figura Umana (codifica con metodo Koppitz) ed il Disegno della Famiglia (codifica secondo metodo Tambelli-Zavattini). Ai genitori è stato proposto il Disease Impact On Caregiver Questionnaire (DIOC). Il gruppo sperimentale ha evidenziato un numero maggiore di Indici Emotivi negativi nel Disegno della Figura Umana rispetto al gruppo di controllo ed un totale di Indici di Sviluppo significativamente più basso. Dal Disegno della Famiglia l'unica differenza significativa tra i due campioni riguarda l'identificazione di desiderio: i bambini del gruppo di controllo preferiscono identificarsi con se stessi più frequentemente dei bambini del campione clinico. Il DIOC ha mostrato un impatto significativo della malattia del figlio sui caregivers in alcune subscale. Questo studio sembra confermare l'importanza di utilizzare il disegno come strumento per indagare le variabili cognitive, emotive e le rappresentazioni relazionali del bambino con diagnosi di patologia oncoematologica.

**P183****RICERCA CLINICA ED ISPEZIONI – COSA ABBIAMO IMPARATO?**

C. Cagnazzo<sup>1,2</sup>, R. Cenna<sup>1,2</sup>, E. De Luna<sup>1,2</sup>,  
G. Zucchetti<sup>1,2</sup>, F. Sismondi<sup>1,2</sup>, F. Resente<sup>1,2</sup>,  
N. Bertorello<sup>1,2</sup>, F. Fagioli<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unità di Ricerca e Sviluppo Clinico S.C. Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, Torino; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Italia

**BACKGROUND:** La recente normativa in ambito di sperimentazioni cliniche impone requisiti di qualità altissimi, tanto che recentemente l'Autorità competente ha pubblicato per la prima volta i risultati delle ispezioni effettuate. Abbiamo analizzato quanto pubblicato, per identificare le aree di maggiore criticità sulle quali agire presso i centri sperimentali.

**MATERIALI E METODI:** È stato analizzato il report Ispezioni GCP relative al biennio 2015-2017, pubblicato a marzo, prendendo in esame le deviazioni direttamente riconducibili ai Centri.

**RISULTATI:** I Centri Sperimentali sono stati quelli più coinvolti dalle ispezioni (33%), seguiti dai Comitati Etici (27,4%) e dalle farmacie (25,4%). Nel biennio analizzato le deviazioni contestate ai centri sono state 592 (66,9%/totale), la maggior parte minori (55,4%) ma con un numero non trascurabile di critiche (45, 7,6%). 40 le deviazioni legate al Consenso Informato, la maggior parte minori (n=23, 57,5%) ma con 4 segnalazioni (10%) di deviazione critica. Segnalate, inoltre, 13 anomalie riguardanti la tutela del soggetto, per un totale di 7 deviazioni minori (53,9%), 5 maggiori (34,5%) e 1 critica (11,6%). Numerose le segnalazioni relative a problematiche regolatorie (16), il 37,5% delle quali critiche, con 4 casi di avvio studio in assenza delle Autorizzazioni necessarie.

**CONCLUSIONI:** L'alto numero di deviazioni riscontrate impone una attenta riflessione dato che molte hanno direttamente a che vedere con la tutela del soggetto. Purtroppo il report non permette di effettuare una ricerca mirata sui Centri Pediatrici, di cui 13 sono auto-certificati per condurre studi di Fase 1.

**P184****RICERCA CLINICA E BURNOUT PROFESSIONALE**

C. Cagnazzo<sup>1</sup>, R. Filippi<sup>2</sup>, C. Taverniti<sup>3</sup>, I. Federici<sup>4</sup>,  
S. Pirondi<sup>5</sup>, R. Laface<sup>2</sup>, A. Guarrera<sup>6</sup>, S. Testoni<sup>7</sup>,  
M. Monti<sup>7</sup>, S. Stabile<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Unità di Ricerca e Sviluppo Clinico S.C. Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, Torino; <sup>2</sup>Medical Oncology, Candiolo Cancer Institute, Candiolo (TO); <sup>3</sup>Oncologia Medica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, Torino; <sup>4</sup>Clinica di Ematologia, AOU Ospedali Riuniti Umberto I, Torrette, Ancona; <sup>5</sup>UOSD Oncologia, Ospedale di

Sassuolo., Sassuolo; <sup>6</sup>Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale, AOU Careggi, Firenze; <sup>7</sup>Unità di Biostatistica e Sperimentazioni Cliniche, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola (FC); <sup>8</sup>SC Oncologia Falk, Niguarda Cancer Center, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia

**RAZIONALE:** Il Maslach Burnout Inventory (MBI) è un test psicologico utilizzato per calcolare lo stress occupazionale degli operatori a stretto contatto con i pazienti, come medici e infermieri. Abbiamo deciso di applicarlo ai Coordinatori di Ricerca Clinica (CRC).

**METODI:** Il Gruppo Italiano CRC ha diffuso un sondaggio anonimo composto dal test MBI e da 11 voci aggiuntive riguardanti il carico di lavoro e livelli di stress percepiti. Il Kolmogorov-Smirnov è stato impiegato come test di normalità e il t di Student per valutare la significatività statistica.

**RISULTATI:** Il sondaggio è stato completato da 113 CRC, di cui l'85,8% si sente stressata; il 68% è convinto che tale stress influenzi negativamente la performance lavorativa mentre il 74,2% pensa addirittura di cambiare lavoro. La causa principale dello stress è la tipologia contrattuale (31%), seguita dal carico di lavoro (20,4%) e dalla mancato riconoscimento delle competenze (17,7%). I risultati del MBI hanno confermato la percezione soggettiva. Se il rischio di depersonalizzazione è basso (media: 4,3), sono stati osservati livelli intermedi di esaurimento emotivo (19,1) e una altissima insoddisfazione professionale (26,8). L'esaurimento emotivo correla con gli anni di anzianità lavorativa (valore medio 19,5 <5 anni, 21,5 5-10 anni, 26,1 >10 anni), con una differenza statisticamente significativa tra <5 anni e > 10 anni (p=0,013).

**CONCLUSIONI:** Un moderato grado di stress professionale colpisce i professionisti intervistati, principalmente in relazione all'instabilità contrattuale e alla mancanza di un profilo professionale ben definito.

**P185****LA VERSIONE DI SERENA. LA RABBIA DEI FRATELLI ATTRAVERSO IL DISEGNO**

P. Colavero, A. Cocciolo, V. Simone, A. Tornesello  
UOC Oncoematologia Pediatrica, ASL Lecce, Italia

Le reazioni di rabbia nei fratelli di bambini in cura per malattie gravi non sono rare. Ogni comportamento ha però una sua origine peculiare che pesca nella struttura di personalità e in come si vive e comunica la malattia all'interno del nucleo familiare. Serena, ragazzina di sei anni, ha perso da circa un anno un fratellino di poche settimane, nato con una neoformazione - e un evidente rigonfiamento sulla guancia destra - che ha costretto la madre a ricoverarlo fuori regione. La madre comunicava con lei attraverso frequenti video chiamate, alle quali Serena, lasciata sola nello spiegarsi il gonfiore e quindi la perdita del fratello, assisteva molto angosciata. Quando la madre torna a casa, Serena l'aggredisce e si immalinconisce. Giunta alla nostra attenzione, è solo grazie ai disegni che la ragazza riesce a raccontare la

propria interpretazione di quanto accaduto, a far vedere graficamente la propria traduzione dei fatti. Esplicita così la sua versione, ignota alla madre, per cui il fratello era venuto a mancare per le conseguenze irreparabili di una caduta dalle braccia materne. Alcuni disegni raccontano la versione di Serena, che sarà ripresa e in parte bonificata nel percorso di psicoterapia e attraverso le cure della madre, finalmente più consapevole delle condizioni di isolamento della figlia. L'attenzione ai vissuti e alle emozioni dei fratelli dei nostri pazienti deve essere costante, così come l'opera di bonifica dei loro eventuali pensieri incongrui, frutto delle elaborazioni solitarie cui i ragazzi sono spesso costretti per i limiti comunicativi di genitori e Servizi.

### P186

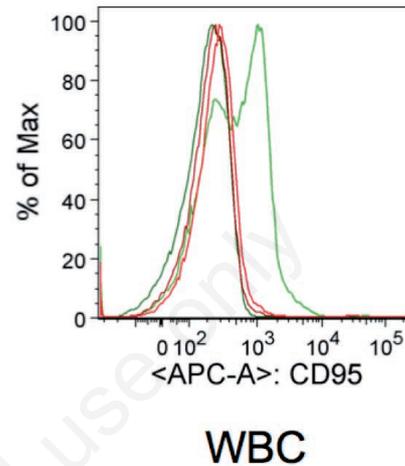
#### UN RARO CASO DI SINDROME LINFOPROLIFERATIVA AUTOIMMUNE DA DIFETTO COMPLETO DI FAS

G. Tessarin<sup>1</sup>, C. Mazza<sup>2</sup>, M. Baronio<sup>3</sup>,  
L. Gazzurelli<sup>3</sup>, D. Moratto<sup>4</sup>, R. Badolato<sup>3</sup>,  
A. Plebani<sup>3</sup>, V. Lougaris<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia; <sup>2</sup>Sezione di Citogenetica e Genetica Molecolare, Laboratorio Centrale di Analisi Chimico Cliniche, ASST-Spedali Civili di Brescia; <sup>3</sup>Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia; <sup>4</sup>Laboratorio Centrale di Analisi Chimico Cliniche, ASST-Spedali Civili di Brescia Italia

Descriviamo un paziente di 21 anni, che ha presentato dall'età di 4 anni, episodi febbrili ricorrenti, con linfadenomegalia, splenomegalia e piastrinopenia, e trattati con cicli di terapia steroidea. Presso altro Centro eseguiva PET-TC, con riscontro d'ipercaptazione linfonodale sovra-sottodiaframmatica, epatosplenica, midollare, e biopsia linfonodale, per escludere linfoma. Si associa ipergammaglobulinemia, conta linfociti T doppi-negativi CD4-/CD8-/TCR $\alpha\beta$ + (DNTs) =10% ed analisi del gene TNFRS6 negativa. Alla nostra valutazione riscontro d'importante linfadenopatia laterocervicale e splenomegalia; si conferma ipergammaglobulinemia (IgG 2300 mg/dL, vn 690-1500), con alterazioni maturative dei linfociti T e B, DNTs =3%. Nel sospetto di ALPS viene eseguita analisi genetica con riscontro di eterozigosi composta (c.506-6C>G e c.530T>G) nel gene FAS e singola mutazione (c.887C>T) nel gene Casp10. Le variazioni nel gene FAS sono riportate nel mutation database LOVD in associazione come mutazione complessa, ma non è noto l'effetto sull'espressione del recettore FAS a livello della superficie cellulare. Pertanto, tramite citofluorimetria ne è stata valutata l'espressione (Figura 1), che è risultata assente. La mutazione in Casp10 non è riportata in letteratura né presente nei database disponibili. Lo studio di segregazione ha mostrato eterozigosi in entrambi i genitori per FAS e Casp10 nella madre, pur in assenza di sintomatologia clinica. A mutazioni in omozi-

gosi o doppia eterozigosi corrispondono fenotipi più severi di ALPS, con pochi casi descritti in letteratura da mancata espressione di proteina. Le manifestazioni cliniche comprendono sindrome linfoproliferativa, citopenia autoimmune e suscettibilità a neoplasie. Le prospettive terapeutiche vanno dal controllo con farmaci immunomodulanti (steroidi, micofenolato mofetile) al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.



Analisi di espressione nei Globuli Bianchi Totali (WBC) del controllo sano (verde) e del paziente (rosso) di isotipo anticorpale e CD95/FAS

Figura 1.

### P187

#### ESSERE ENTRO LA PAROLA, PER ESSERE NEL BAMBINO ONCOLOGICO PREVERBALE. IN MEMORIA DI GIAMPAOLO MAGNANI, UN BAMBINO LEUCEMICO PREVERBALE, 5 MARZO 2009-17 OTTOBRE 2010

L. Magnani

Università degli Studi dell'Insubria di Varese, Paediatric Clinic Istituto Universitario in Scienze della Mediazione Linguistica di Varese Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano, Italia

CONTESTO: La PsicoLinguisticaOncologica è un'area della Linguistica Generale che studia dal 2010 la parola pensata, espressa, tradotta in segno e gesto al BambinoOncologicoPreverbale, una parola che è Atmosfera. La voce esprime il sentimento del senso, è 'l'articolazione della presenza corporea' (Gernot Boehme, 2017).

OBIETTIVI: Essere nell'intimo sentire del Bambino Oncologico Preverbale vuol dire osservare il suo comportamento che è la traduzione intersemiotica dei suoi sentimenti che sono l'invisibile fodera del comportamento: 'gioia, interesse, entusiasmo, curiosità, paura, rabbia, ira, angoscia, stress, distress, disgusto, disprezzo, abbandono, isolamento, dolore psichico, dolore fisico' (Paul Holinger, 2017).

METODI: L'interazione Ascolto-e-Risposta (Serve and Return Interaction, Center of the Developing Child - Harvard University, 2019): 1) Raccogliere la propositività

del Bambino e condividerne l'attenzione; 2) Essere responsivi alla sua propositività, esaltando ed incoraggiando; 3) Rivestire ogni gesto con il tessuto della parola, suono e senso, il segno linguistico, il segno epilinguistico; 4) Esaltare ed attendere. Mantenere il ritmo continuativo dell'interazione; 5) Il termine di un'interazione è l'inizio di una Nuova interazione, questo paradigma espresso sull'asse della continuità temporale e spaziale edifica un'Atmosfera a beneficio del Bambino Oncologico Preverbale il quale assorbe Grazia, Equilibrio, Misura, Modulazione, Attenzione, GEMMA. E, questa Nuova dimensione è l'espressione Epilinguistica | riflessione operativa sul linguaggio | della PsicoLinguisticaOncologica. CONCLUSIONI: E' urgente una cosciente attività epilinguistica a favore del Bambino, perché 'il parlare deve essere sempre un epi-parlare: le due attività linguistica-ed-epilinguistica sono come il recto e il verso di un medesimo foglio di carta' (Stefania La rosa, 2017)

### P188

#### INDAGINE SULL'USO PRECOCE DELL'IMMUNOGLOBULINA UMANA AD ALTO TITOLO DI IgM NEL TRATTAMENTO DELLA SEPSI NEI BAMBINI ONCOEMATOLOGICI

N. Abram, V. Baretta, M. Mauro, F. Mercolini, R. Balter, E. Bonetti, M. Chinello, M. De Bortoli, V. Vitale, A. Zaccaron, S. Cesaro

*Oncoematologia Pediatrica, Ospedale della Donna e del Bambino, AOUI, Verona; Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Bolzano, Italia*

**OBIETTIVI:** Ad oggi mancano studi che valutano il potenziale beneficio delle immunoglobuline arricchite in IgM (Pentaglobin) nel trattamento della sepsi nei bambini oncoematologici. L'obiettivo dell'indagine è la valutazione retrospettiva dell'utilizzo di Pentaglobin in questi pazienti.

**METODI E RISULTATI:** Nel periodo 01/2011-12/2018, 56 pazienti (età mediana 10 anni, range 0-18) hanno ricevuto Pentaglobin entro 72 ore dalla diagnosi di febbre. Alla comparsa della febbre, 52 bambini (92,86%) presentavano neutropenia grave (<500/mmc), 2 (3,57%) lieve (500-1000/mmc). Le emocolture sono risultate positive in 24 casi (42,86%) (Gram negativi 13, Gram positivi 8, isolamenti multipli 2. Funghi 1). 12 bambini (21,43%) hanno manifestato shock settico durante l'episodio febbrile. 42 pazienti (75%) hanno ricevuto una tripla terapia antibiotica di prima linea (aminoglicoside+cefalosporina 3°-4° generazione o carbapenemico+glicopeptide). Pentaglobin è stato intrapreso entro 24 ore dall'esordio della febbre in 32 pazienti (57,14%), entro 48 ore in 18 (32,14%), entro 72 ore in 6 (10,71%), al dosaggio di 5ml(250 mg)/kgx3giorni in 48 casi. In 3 pazienti sono state segnalate reazioni allergiche all'immunoglobulina. Lo sfebbramento è avvenuto in media dopo 6,16 giorni (mediana 5, range 0-22). Sono deceduti 9 bambini (16,07%), 5 a 30 giorni dall'episodio febbrile a causa dell'infezione, 4 a 90 giorni per nuove infezioni o altre cause non infettive.

**CONCLUSIONI:** Le sepsi in corso di neutropenia rap-

presentano ancora un'importante causa di morte nel paziente oncoematologico. L'utilizzo adiuvante di IgM associato agli antibiotici a largo spettro si è dimostrato fattibile e ben tollerato. Studi ulteriori sono necessari per valutare l'efficacia di questa strategia rispetto al trattamento antibiotico.

### P189

#### L'INTERPRETAZIONE DEI VALORI DELL'LDH IN PEDIATRIA

M. Meli, P. Samperi, M. Licciardello, V. Miraglia, E. Cannata, L. Lo Nigro, G. Russo, A. Di Cataldo  
*Policlinico Gaspare Rodolico, Catania, Italia*

Livelli ematici elevati di LDH nel bambino indirizzano verso neoplasie o patologie con aumentata citolisi. Scopo dello studio è valutare in quali patologie vi è aumento significativo dell'LDH e quando questo risulta utile per l'orientamento diagnostico. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo sui pazienti ricoverati nei reparti pediatrici del Policlinico di Catania, che avevano effettuato prelievo per LDH tra settembre 2016 ed ottobre 2017. Vengono considerati valori normali di LDH <500U/l. Il campione comprende 1913 bambini, età mediana 6 anni. Le femmine sono il 45,5%. Il valore mediano è 218,00U/L(range 94-9767). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due sessi. I pazienti con età inferiore alla mediana hanno LDH più elevato. L'LDH risulta>500U/l in 62 pazienti (28 neoplasie, 9 anemie emolitiche(AE), 25 altre patologie). L'LDH è >500U/L nel 10,6% delle AE, all'esordio di leucemia nel 52,2%, di linfoma nel 75%, di tumori solidi nel 25%. Nei tumori l'LDH è elevato all'esordio o in progressione/recidiva, non in altre fasi né in follow-up. In nessuno dei 14 casi di artrite idiopatica giovanile (AIG) l'LDH era aumentata. L'età inferiore è correlata a valori significativamente maggiori di LDH. L'LDH risulta significativamente più elevata nelle AE e nelle neoplasie all'esordio o in progressione/recidiva. In corso di neoplasia l'LDH risulta strumento di facile esecuzione, basso costo, alta sensibilità per valutare la risposta alla terapia e il riscontro precoce di recidiva/progressione. L'LDH, normale nei casi di AIG, in caso di sintomatologia aspecifica(artralgie e febbre) risulta elemento determinante nella diagnosi differenziale.

### P190

#### UNA FINESTRA SUL MONDO E UN PASSO VERSO IL FUTURO. IL PROGETTO SCUOLA OSPEDALE DELL'AREA GIOVANI DI AVIANO COME INTERVENTO INDIVIDUALIZZATO E SU MISURA

F. Bomben, G. Mariutti, P. Fabbro, E. Coassin, F. Fedrigo, T.R. Cirillo, M.A. Annunziata, M. Mascarin  
*IRCCS, Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano (PN), Italia*

In adolescenza la malattia oncologica costringe giovani pazienti a riconfigurare l'universo simbolico, pragmatico e relazionale della scuola. Ciò impatta considerevol-

mente sul sistema d'identità in costruzione, nonché sulla qualità di vita, poiché minaccia quanto la persona riconosce come proprio. Indirizzo scolastico, rendimento, gruppo interattivo di riferimento e attività curricolari rappresentano elementi caratterizzanti le dinamiche del sé adolescenziale. Il PDTA multidisciplinare dell'Area Giovani del CRO di Aviano prevede per ogni paziente un assessment psicologico e sociale che include l'esplorazione del mondo scolastico e delle vicissitudini in esso contenute, da cui si elabora un progetto didattico/formativo fondato su peculiarità personali e contestuali. Scuola Ospedale, Istruzione Domiciliare e collegamento web sono attivati congiuntamente o meno considerando: implicazioni dei trattamenti, salute e risorse psicofisiche, bisogni espressi e disponibilità delle istituzioni a garantire intervento. Lo psicologo è strumento di valutazione, pianificazione, implementazione, monitoraggio e supporto (emotivo, strategico e relazionale) per ogni attore coinvolto nel processo. Nel nostro reparto, tale offerta è così elaborata in virtù del fatto che gli insegnanti – professionisti MIUR, qualificati e certificati dall'IC di Aviano – prestano il loro servizio come volontari. Ciascuno di essi, dopo dedicata formazione, è nominato per lo specifico allievo, a supporto per la propria materia, in contatto con la scuola di appartenenza dello stesso. Sono stati ad oggi realizzati 143 progetti formativi individualizzati, rispondenti a necessità didattiche, psicologiche, familiari, cliniche e relazionali del giovane paziente. Le mete formative raggiunte con tale metodologia hanno prodotto miglioramenti in qualità di vita, emozioni e coesione sociale, nonché nella compliance ai trattamenti antineoplastici.

#### P191

##### **CONSENSUS CONFERENCE SUL RUOLO DELLA RIABILITAZIONE NEI PERCORSI DI CURA DEI PAZIENTI ONCOLOGICI IN ETÀ EVOLUTIVA**

F. Rossi, S. Asaftei, D. Bertin, M. Esposito, R. Gasparini, G. Naretto, M. Ravizzotti, F. Ricci, D. Siravegna, G. Zuchetti, V. Porcaro, E. Sarlo, A. Cornelli, M. Morri, D. Raffa, D. Vigna, A. Perna, G. Pittorru, M. Peranzoni, M. Cervo, P. Ciullini, F. Picone, S. Di Profio, N. Orsini, F. Passano, D. Panzeri, G. Poggi, L. Rizzato, V. De Cecco, R. Antonini, S. Breggie', S. Macchi, R. Sensi, C. Pellegrini, V. Biassoni, M. Sarzana, M. Coppo, M. Ferrarese, L. Longo, I. Ripamonti, M. Spinelli, M. Pinto, S. Botti, M. Ghetti, N. Petit, F. Piccioni, V. Recchiuti, R. Casalaz, F. Fagioli

*S.S. Riabilitazione Neuropsichiatrica, S.C.D.U. Neuropsichiatria Infantile, Città della Salute e della Scienza di Torino, presidio OIRM, Torino, Italia*

In Italia ogni anno si ammalano di tumore circa 1400 bambini e 800 adolescenti. La sopravvivenza globale a 5 anni dalla diagnosi, in aumento fin dagli anni Settanta, è pari all'82% per i bambini e all'86% per gli adolescenti nel periodo 2003-2008. Grazie all'aumento dei tassi di sopravvivenza, è cresciuta l'attenzione ai possibili effetti collaterali primari e secondari a breve, medio e lungo termine, associati al tumore stesso o al percorso di cura. Gli

aspetti di prevenzione e riabilitazione sono oggi parte integrante del piano terapeutico a cui questi soggetti vengono sottoposti. La letteratura scientifica, per limiti dovuti alla multifattorialità del tema, non è ancora in grado di fornire robuste evidenze circa l'attuazione di specifici percorsi, sia rispetto all'organizzazione del servizio che all'approccio clinico. La conferenza di consenso sulla riabilitazione in oncologia pediatrica nasce dalla necessità di costruire standards di approccio comuni al fine di garantire un trattamento più equo, capace di migliorare gli esiti di questa tipologia di pazienti e di facilitare un utilizzo più efficiente delle risorse disponibili. Come documentato dagli European Standards of Care for Children with Cancer recepiti dalla Società Europea di Pediatria Oncologica, c'è urgente necessità di definire networks clinici di qualità in oncologia pediatrica, per supportare le attività di cura, ricerca e formazione, necessarie per garantire ad ogni bambino/adolescente affetto da tumore non solo la possibilità di incremento della sopravvivenza, ma anche la tutela e il miglioramento della qualità di vita e l'accesso a trials clinici che propongano modelli di cura innovativi.

#### P192

##### **UN TORNEO DI CALCIO PER ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI CON MALATTIA ONCOLOGICA: STUDIO OSSERVAZIONALE E ANALISI PRELIMINARE DEI BENEFICI DELLA WINNERS CUP**

G. Mariutti, E. Coassin, F. Bomben, M. Chisari, M. Spinelli, R. Casalaz, E. Passone, M. Silva, F. Verzeznassi, M.A. Annunziata, A. Ferrari, M. Mascarini

*IRCCS, Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano (PN), Italia*

Le attività educative e diversionali rivolte ad adolescenti con malattia oncologica hanno l'obiettivo di prevenire e prendersi cura del disagio dei giovani pazienti derivante dall'allontanamento dal loro ambiente e dalle loro abitudini, ma anche di rafforzare la volontà di guarigione e la progettualità per il futuro. Un'attività nata con questi obiettivi è la Winners Cup, torneo di calcio a 7 dedicato a pazienti ed ex pazienti oncologici tra i 15 e i 22 anni. Per approfondire l'impatto dell'evento sulle aree delle emozioni, del sé, della malattia, del significato attribuito al torneo, delle prospettive future e dell'amicizia, è stato costruito un questionario quali-quantitativo. Tale strumento è stato somministrato ai ragazzi prima e dopo l'esperienza e, parallelamente, ad un gruppo di controllo, pazienti appaiati per età, sesso, patologia, anni dalla diagnosi e Centro di cura. Da una prima analisi è emerso che la partecipazione al torneo è per i ragazzi occasione di confronto sulla malattia, e permette loro di creare solide relazioni amicali incidendo positivamente sulla percezione di sé e sul benessere in generale. Lo studio in questione è da considerarsi studio pilota: questa fase preliminare ha coinvolto due delle 16 squadre italiane/europee partecipanti all'edizione 2019: Friuli Venezia Giulia (IRCCS CRO di Aviano, IRCCS Burlo Garofolo di Trieste, ASUI

di Udine) e Milano/Monza (INT di Milano e Ospedale San Gerardo di Monza), per un totale di 24 ragazzi nel gruppo sperimentale ed altrettanti nel gruppo di controllo. In futuro si prevede di ampliare il campione coinvolgendo anche le altre squadre partecipanti.

### P193

#### OSPEDALE DEI PUPAZZI OVVERO COME AFFRONTARE LA PAURA DEL MONDO MEDICO

S.G. Correnti, C. Favara, K. Maslak, M. La Spina, S. Italia, A. Di Cataldo, G. Russo

Università degli Studi di Catania, Unità di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Policlinico Vittorio Emanuele, Catania, Italy

Molti bambini mostrano paura e ansia nei confronti del contesto sanitario; in onco-ematologia pediatrica questa diffidenza è un grave ostacolo all'adattamento del bambino al percorso terapeutico. L'Ospedale dei Pupazzi è un progetto del Segretariato Italiano Studenti di Medicina che si pone l'obiettivo di decondizionare i bambini dalla paura nei confronti dell'ambiente ospedaliero. Il progetto prevede, tramite il Role-play e il Medical-play, che il bambino, genitore del pupazzo, conduca quest'ultimo all'Ospedale dei Pupazzi, per un percorso diagnostico-terapeutico operato da studenti volontari in veste di dottori pupazzologi. Il presente studio si propone di misurare l'impatto dell'Ospedale dei Pupazzi nei bambini di età 4-8 anni. Sono stati arruolati 766 bambini che hanno partecipato alle attività dell'Ospedale dei Pupazzi svolte nelle scuole o nel corso di eventi pubblici. Ai bambini è stato somministrato un questionario pre- e post-attività che indagava lo stato d'animo del pupazzo verso l'ospedale e prevedeva cinque risposte con una scala di emozioni (felicissima, felice, neutra, triste, tristissima), suddivise in 3 classi (felice, neutra, triste). Prima dell'attività le risposte dei bambini erano: 276 (36,03%) classe felice, 124 (16,19%) classe neutra, 366 (47,78%) classe triste; dopo l'attività: 639 (83,42%) classe felice, 72 (9,40%) classe neutra e 55 (7,18%) classe triste; in definitiva il 55,74% dei bambini ha riportato una differenza di classe positiva, il 36,95% non ha riportato differenza e il 7,31% una differenza negativa. I risultati suggeriscono che il progetto Ospedale dei Pupazzi, tramite l'oggetto transizionale del pupazzo, è un valido strumento per abbattere le paure e le ansie dei bambini.

Tabella 1.

Classe	PRE-ATTIVITÀ				POST-ATTIVITÀ					
	Stato d'animo	Numero di bambini	Totale classe		Stato d'animo	Numero di bambini	Totale classe			
3	Felicissima	131	17,10%	276	36,03%	Felicissima	395	51,57%	639	83,42%
3	Felice	145	18,93%			Felice	244	31,85%		
2	Neutro	124	16,19%	124	16,19%	Neutro	72	9,40%	72	9,40%
1	Triste	178	23,24%	366	47,78%	Triste	28	3,66%	55	7,18%
1	Tristissimo	188	24,54%			Tristissimo	27	3,52%		

### P194

#### PROGETTO PET CARE: UNA SPERIMENTAZIONE DI SUCCESSO!

F. Diomedea<sup>1</sup>, R.M. Daniele<sup>1</sup>, C. Rutigliano<sup>2</sup>, T. Semeraro<sup>3</sup>, M. Grassi<sup>1</sup>, F. De Leonardis<sup>1</sup>, N. Santoro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziale di Bari; <sup>2</sup>Apleti ONLUS, UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziale di Bari; <sup>3</sup>Addestratore Cinofilo Operatore di IAA, Responsabile VIR Labor, Centro di Formazione Cinofila ed Erogazione di Progetti IAA, Bari, Italia

Il bambino con diagnosi oncologica affronta drastici cambiamenti del suo stile di vita e dei suoi vissuti emotivi. La terapia di supporto psicologica individua strumenti e strategie che permettono di lavorare sull'emotività del bambino utilizzando canali alternativi vicini al loro mondo. L'obiettivo del progetto PET CARE (Attività Assistita con Animali: AAA) è quello di offrire ai piccoli pazienti momenti ludico-ricreativi che li conducano ad esprimere i loro vissuti emotivi nel percorso malattia-guarigione. Il progetto è stato indirizzato ai pazienti in chemioterapia afferenti a UOC di Pediatria ad indirizzo Oncoematologico del Policlinico di Bari, selezionati in base ad una valutazione medica che tiene conto delle variabili cliniche legate alla chemioterapia e una valutazione psicologica del stato emotivo e dell'utilità della AAA. Le sedute a cadenza settimanale coinvolgono un cane Labrador opportunamente addestrato, sottoposto ad accurati trattamenti sanitari e veterinari prima di ogni seduta. Da maggio 2018 a giugno 2019 sono state effettuate 85 sedute individuali per un totale di 35 pazienti di età tra i 2 e 19 anni, affetti da patologie oncoematologiche (23 LA, 3 Tumori SNC, 2 S. di Ewing, 7 LNH). Al termine della seduta ai piccoli pazienti e alle loro famiglie è stato somministrato un questionario di gradimento che ci ha permesso di rilevare il loro stato emotivo: abbiamo raccolto emozioni e vissuti positivi, serenità e benessere estesi al nucleo familiare che si riflette anche sul rapporto con il personale sanitario. La prospettiva futura è di trasformare l'AAA in Terapia ed Educazione Assistita con Animali.

### P195

#### TEMPORARY ME: ADOLESCENTI IN TERAPIA E BELLEZZA

C. Rutigliano<sup>1</sup>, R. Rana<sup>2</sup>, T. Perillo<sup>2</sup>, G. Natile<sup>1</sup>, M. Cervellera<sup>2</sup>, R.M. Daniele<sup>2</sup>, C. Novielli<sup>2</sup>, N. Santoro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Apleti ONLUS, UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziale di Bari; <sup>2</sup>UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziale di Bari, Italia

Affrontare la patologia oncologica durante l'adolescenza è una sfida difficile. Le lunghe terapie oncologiche caratterizzate da importanti effetti collaterali sull'aspetto fisico (che coinvolgono cute, annessi cutanei, mucose visibili e non), trasformano l'immagine che l'adolescente ha di sé, fragile e in via di costruzione. Questi cambiamenti minano l'autostima, il modo di percepirsi ed interagire con i coetanei. Da un anno presso l'UOC di Pediatria ad indirizzo Oncoematologico viene realizzato un progetto che sostiene le adolescenti affette da

tumore. Obiettivo principale del progetto “Temporary me” è aiutare le ragazze a ritrovare e prendersi cura della loro immagine. Seppur trasformata, la “me temporary” rappresenta nella stagione della malattia una parte importante con la quale potersi identificare e raccontarsi. Coordinate da un’esperta di make up, in équipe con la psicologa e i medici, 22 ragazze (età compresa fra 13 e 21 anni, 12 attualmente in chemioterapia, 10 in follow up per patologia oncologica) si sono incontrate tutte le settimane per affrontare diverse tematiche dal punto di vista teorico e pratico (cura del corpo, detersione e idratazione del viso e degli arti, make up professionale, creazione di copricapo volti a mascherare l’alopecia, ricostruzione degli annessi cutanei). Il questionario di soddisfazione somministrato a ragazze e genitori ha promosso l’iniziativa a pieni voti. La prima parte del progetto è terminata con la realizzazione di una sfilata di abiti vintage che ha visto le ragazze organizzatrici e protagoniste dell’evento.

#### P196

##### **MISMATCH HLA DPB1 NEL TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE IN ETÀ PEDIATRICA**

M. Tumino, S. Pagnin, E. Carraro, M. Pillon, E. Calore, C. Mainardi, A. Marzollo, M.V. Gazzola, R. Destro, A. Strano, M.P. Albergoni, A. Biffi

*Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Azienda Ospedaliera di Padova, Italia*

Il ruolo di HLA DPB1 nello sviluppo di Graft versus Host Disease (GvHD) nel trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (alloTCSE) è molto discusso e non ci sono dati certi in letteratura, specie in pediatria. Abbiamo analizzato retrospettivamente 131 pazienti pediatrici affetti da patologie oncologiche e non oncologiche, sottoposti tra Gennaio 2005 e Febbraio 2019 a primo alloTCSE da donatore non-correlato presso il Centro di Oncoematologia pediatrica di Padova, allo scopo di valutare un potenziale impatto del mismatch (MM) DPB1 sullo sviluppo di GvHD acuta e cronica (aGvHD, cGvHD). Cinquantadue pazienti (39,7%) presentavano unicamente MM DPB1, 64 pazienti (48,8%) presentavano altri MM oltre il DPB1, 15 pazienti (11,4%) mostravano DPB1 identico. L’incidenza di aGvHD era sovrapponibile nei tre gruppi (aGvHD 65,4% vs 70,3% vs 67%); la cGvHD risultava invece essere maggiore nei due gruppi con MM DPB1 e altri MM rispetto al gruppo DPB1 identico (cGvHD 26,9% vs 34,4% vs 13,3%). La non permissività del MM DPB1 impattava in maniera statisticamente significativa sull’incidenza di cGvHD rispetto ai MM DPB1 permissivi (41% vs 21%, p-value 0.02), differenze non identificate per la aGvHD. Nessuna delle variabili considerate (età ricevente e donatore, patologia di base, sesso ricevente e donatore, fonte di cellule staminali ematopoietiche), mostrava un impatto sul rischio di GvHD. Riteniamo che il MM HLA DPB1 non permissivo possa avere un ruolo sul rischio di GvHD, specie per quanto riguarda la forma cronica. La sua identificazione pre-trapianto è da ritenersi

utile per le scelte terapeutiche immunosoppressive (profilassi e mantenimento post TCSE).

#### P197

##### **VALIDAZIONE PROSPETTICA DI UNO SCORE DI RISCHIO MULTIFATTORIALE PER INDIVIDUARE PAZIENTI PEDIATRICI ONCOEMATOLOGICI AD ALTO RISCHIO DI EVENTI TROMBOEMBOLICI VENOSI SINTOMATICI**

G. Del Borrello, P. Peluso, E. Barisone, I. Bini, M. Grassi, N. Santoro, P. Saracco

*Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italia*

Gli eventi tromboembolici venosi in età pediatrica (TEV) dipendono da molteplici fattori di rischio (FR). Poiché una tromboprofilassi farmacologica non è attuabile di routine nei pazienti affetti da patologie emato-oncologiche (PEO), occorre individuare soggetti a più elevato rischio di VTE, che più possono beneficiare di una strategia preventiva. L’obiettivo dello studio TRAPPED (Thrombosis Risk Appraisal in PEDIatric patients with cancer) è valutare l’accuratezza prognostica di uno score di rischio per VTE sintomatici (sVTE) in una popolazione pediatrica affetta da PEO. Lo score TRAPPED include FR legati al paziente, alla patologia di fondo e contingenti al ricovero. I singoli pazienti sono stati arruolati prospetticamente presso il centro di Torino e valutati al momento della diagnosi e in ogni successivo ricovero. Sono stati esclusi pazienti sottoposti a TMO e pazienti ricoverati per sospetto VTE, per infusione di chemioterapia o per un tempo inferiore a 3 giorni. Nel corso di 9 mesi sono stati valutati 168 soggetti, di cui 74 inclusi nell’analisi finale. Si sono verificati 7 sVTE, tutti in soggetti AR. Lo score TRAPPED presenta un VPP del 26,9%, un VPN del 100% e un’accuratezza del 74,3%. Un soggetto AR presenta un RR del 27,2 (p=0,02) rispetto a un soggetto non-AR di sviluppare un sVTE. Lo score TRAPPED rappresenta un utile strumento per predire il rischio trombotico in pazienti pediatrici emato-oncologici e può essere impiegato per definire protocolli di prevenzione. Per confermare le nostre osservazioni, è in corso uno studio prospettico presso il Centro di Bari.

#### P198

##### **PROPOSTA PRATICA PER IL MANAGEMENT DELLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA NELLE PAZIENTI CON INSUFFICIENZA OVARICA IATROGENA**

A. Cattoni<sup>1</sup>, F. Parisone<sup>2</sup>, N. Maserà<sup>1</sup>, V. Vitale<sup>3</sup>, P. Passoni<sup>4</sup>, A. Boneschi<sup>4</sup>, A. Balduzzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Ospedale San Gerardo - Fondazione MBBM, Monza (MB); <sup>2</sup>Divisione di ginecologia e ostetricia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; <sup>3</sup>Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; <sup>4</sup>Ginecologia e Ostetricia, Ospedale San Gerardo di Monza (MB), Italia

Agenti alchilanti, chirurgia e radioterapia pelvica pos-

sono esitare, soprattutto se combinati, in Primary Ovarian Failure, definita come mancata progressione puberale in età pediatrica oppure amenorrea primaria o secondaria associata a segni biochimici di ipogonadismo ipergonadotropo (estradiolo indosabile, gonadotropine >30 U/L). Proponiamo il seguente approccio pragmatico alla terapia ormonale sostitutiva (TOS):

- Induzione puberale: dosi progressivamente crescenti di 17βestradiolo transdermico a partire dai 12-13 anni. Iniziare con frazioni di cerotto (dose iniziale: 0.08-0.12 mcg/kg die), incrementando progressivamente la dose sino ad applicare, dopo 18-24 mesi, cerotti interi da 25 mcg die. Una volta comparse le prime perdite mestruali e/o qualora l'ecografia pelvica testimoni una adeguata maturazione uterina, introdurre progestinico per os, ciclicamente per 14/28 giorni, in modo da garantire la ciclicità mestruale. Tra i progestinici, il progesterone micronizzato gode del miglior profilo di sicurezza, seguito dal medrossiprogesterone.
- TOS in pazienti post-puberi in amenorrea secondaria: il 17βestradiolo transdermico rappresenta la prima scelta per profilo di sicurezza coagulatorio ed epatico. Se contraccezione non richiesta, utilizzare cerotti di 17βestradiolo+levonorgestrel, oppure compresse di 17βestradiolo+didrogesterone, entrambi disponibili sia in versione combinata sequenziale (progestinico solo negli ultimi 14/28 giorni, flusso mestruale mensile) che non sequenziale (estrogeni e progestinici in continuo, non previsto flusso mestruale).
- Contraccezione combinata orale: se richiesta la contraccezione, consigliata terapia estroprogestinica con 17βestradiolo+nomegestrolo o 17βestradiolo+dienogest. Alternativamente, la combinazione di etinilestradiolo+levonorgestrel. Questo protocollo nasce dalla collaborazione tra pediatri e ginecologi sulla scorta dei profili di sicurezza dei singoli farmaci.

#### P199

### **MUSICOTERAPIA IN ANALGESIA E SEDAZIONE COME INTERVENTO NON FARMACOLOGICO IN PREPARAZIONE ALLE PROCEDURE INVASIVE: STUDIO OSSERVAZIONALE**

F. Giordano, B. Zanchi, C. Rutigliano, D. Mastrandrea, F. De Leonardis, N. Santoro

*Università degli Studi di Bari, Scuola di Medicina U.O.C. Oncoematologia Pediatrica Bari Apleti Onlus, Italia*

**OBIETTIVI:** Le procedure invasive causano paura, ansia e dolore nei pazienti pediatrici in oncologia ed ematologia. L'utilizzo integrato di metodologie non farmacologiche, come la musicoterapia, può offrire un approccio adeguato per aiutare a contenere questi sintomi. Lo scopo dello studio è stato di valutare l'influenza della musicoterapia nei bambini sottoposti a procedure di aspirato midollare e puntura lombare come intervento complementare / non farmacologico per ridurre l'ansia preoperatoria e lo stress durante l'induzione dell'anestesia.

**METODI:** È stato condotto uno studio osservazionale con 79 bambini (di età compresa tra 2 e 13 anni) affetti da leucemia. I partecipanti sono stati assegnati a due diversi tipi di preparazione preoperatoria: un intervento

di musicoterapia (gruppo 1; n=57) o un intervento di cura standard (gruppo 2; n=22). Il punteggio di ansia preoperatoria è stato misurato con la scala m-YPAS prima e dopo l'intervento. Le interviste con il personale medico sono state condotte al termine dello studio.

**RISULTATI:** I risultati hanno mostrato minore ansia nel gruppo 1 (condizione MT) e comportamenti più adeguati durante il processo di induzione dell'anestesia. I risultati delle interviste hanno confermato i risultati quantitativi attraverso la descrizione di una condizione più calma e più collaborativa nei bambini, che ha portato ad un'esperienza positiva anche per il personale.

**CONCLUSIONI:** Questo studio supporta la fattibilità e l'efficacia dell'integrazione della musicoterapia con l'approccio medico e farmacologico, per ridurre l'ansia preoperatoria nei bambini ospedalizzati di età compresa tra 2 e 13 anni sottoposti a procedure invasive in narcosi.

#### P200

### **STUDIO SULLA VALUTAZIONE DI IMPATTO A BREVE E MEDIO TERMINE DEL PROGRAMMA EDUCATIVO INTESA SANPAOLO PER BAMBINI LUNGODEGENTI**

G. Zucchetti, S. Ciappina, T. Geuna, E. Barisone, P. Quarello, M. Bertolotti, F. Fagioli

*SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino; Dipartimento Pediatria e Specialità Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Italia*

Lo studio si propone di esaminare gli effetti della partecipazione dei bambini con diagnosi oncologica al Servizio di Asilo Nido in ospedale. L'intervento in una prospettiva multicentrica è stato proposto ai bambini (<3 anni) che hanno ricevuto diagnosi di patologia oncologica dal 1 Dicembre 2017 al 30 Giugno 2019, presso 5 Centri AIEOP (Torino, Monza, Napoli, Padova, Bologna). Lo sviluppo del bambino è stato valutato al momento dell'arruolamento al Servizio di Asilo nido (diagnosi oncologica: Tempo 0) e dopo 6 mesi (Tempo 1) attraverso la somministrazione delle Griffiths Mental Developmental Scale-Extend Revised (GMDS-ER). Le scale esprimono un punteggio di presenza/assenza della abilità raggiunta dal bambino, in merito a 5 sottoscale: Locomotoria, Personale-sociale, Linguaggio, Coordinazione occhio-mano, Performance, Ragionamento pratico. Dalla somministrazione si ottiene per ciascun bambino un punteggio di età mentale (capacità di sviluppo raggiunta per ogni sottoscala) che viene confrontato con la sua età cronologica. Allo studio sono stati arruolati 75 bambini (52% maschi; Metà=2 anni e 3 mesi). I dati mostrano che al momento della diagnosi la maggior parte dei bambini mostra un'età mentale inferiore all'età cronologica, con un gap di 3,5 mesi. Al Tempo 1 si evidenzia una importante riduzione del gap ( $\Delta T1=1$  mese) mostrando un miglioramento nello sviluppo delle abilità esaminate. Il Servizio di Asilo Nido in ospedale ha importanti ricadute sullo sviluppo globale dei bambini oncologici.



## MEDICI - Dati per letti

### D001

#### UN'ADDOMINALGIA SOSPETTA

D. Simoncini, M. Pogliaghi, A. Moretti, C. Piccolo, G. Robustelli, M. Agosti, M. Marinoni

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi dell'Insubria, ASST dei Sette Laghi, Varese, Italia*

Giorgia, 5 anni, origini africane, giunge alla nostra attenzione un sabato pomeriggio per addominalgie periombelicali e lombalgia paravertebrale con risveglio notturno da due giorni senza altra sintomatologia associata. Anamnesi familiare e remota mute. Alla visita in pronto soccorso aspetto sofferente con addome trattabile ma dolente in toto e peristalsi poco vivace, agli esami ematici quadro di anemia microcitica, Rx addome ed ecografia addome negativi. All'ingresso in reparto avviata terapia antidolorifica e per successivo aumento degli indici di flogosi (PCR max 102.5 mg/L), previa esecuzione di esami culturali (risultati poi negativi), terapia antibiotica con ampicillina/sulbactam e metronidazolo ev. Per il peggioramento della sintomatologia dolorosa nonostante la terapia in atto eseguita TC addome urgente con riscontro solamente di distensione gassosa e coprostasi. Per l'incongruenza tra la clinica e i reperti strumentali richiesta, quindi, RMN addome e rachide con evidenza di diffuse alterazioni del segnale del rachide in corrispondenza di tutti e tre i distretti rachidei, come da verosimile malattia emolinfo-

proliferativa. Eseguito pertanto, aspirato midollare in urgenza (negativo) in attesa dell'esito dell'elettroforesi dell'Hb, effettuata all'ingresso in considerazione delle origini della piccola, e pervenuta il giorno successivo compatibile con drepanocitosi (HbS 45%, HbC 45.3%). La sintomatologia poteva pertanto derivare da una crisi vaso oclusiva intestinale oppure da una pseudostruzione acuta colica in risposta allo stimolo doloroso. Risulta comunque fondamentale in un quadro di addome acuto in un paziente di origini suggestive per patologie ematologiche, escludere anche la drepanocitosi.

### D002

#### ENDOFTALMITE BILATERALE E INFEZIONE MASSIVA SNC DA CANDIDA FAMATA IN LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

E. Giraldi<sup>1</sup>, M. Provenzi<sup>1</sup>, M. Lattuada<sup>1</sup>, F. Bruni<sup>1</sup>, L. Cavalleri<sup>1</sup>, N. Comi<sup>2</sup>, C. Foglia<sup>1</sup>, B. Togni<sup>1</sup>, R. Algeri<sup>1</sup>, L. Rubaga<sup>1</sup>, V. Abate<sup>1</sup>, M. Kacerik<sup>2</sup>, L. D'Antiga<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Oncoematologia Pediatrica; <sup>2</sup>Oculistica, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia*

INTRODUZIONE: L'endoftealmite è una rara condizione generalmente secondaria a chirurgia o trauma intraoculare; solo nel 10% dei casi è endogena, da disseminazione ematogena di agente infettivo, micotico per il

50%, in soggetti immunodepressi. In letteratura è riportato un caso di endoftalmite da *Candida famata* (*Cf*), responsabile dello 0.2-2% delle candidiasi invasive. Essendo le emocolture spesso negative sono necessarie per la diagnosi colture+PCR su liquidi biologici tra cui umor vitreo. Vista l'eccezionalità dell'endoftalmite micotiche non esistono linee-guida terapeutiche: nella corioretinite efficace terapia antimicotica endovena (56%); in caso di vitrite moderata-severa in aggiunta iniezione intravitreale (IVT) di antifungino (76%) +/- vitrectomia (32%). La prognosi complessiva è sfavorevole per alto tasso di mortalità e/o ipovisione permanente, grave (32%) o completa (55%). I bambini affetti da patologia emolinfoproliferativa, in particolar modo da leucemia mieloide acuta (LMA) e quelli sottoposti ad HSCT, sono maggiormente a rischio di infezioni opportunistiche life-threatening.

**CASO CLINICO:** Descriviamo un caso di endoftalmite micotica bilaterale+coinvolgimento SNC in un bambino (10a) affetto da LMA-M2, trattato secondo protocollo AIEOP-BFM LAM 2013/01. Dopo ciascun ciclo chemioterapico prolungata e severa aplasia (N<500/mmc, media 25 giorni). Dopo 11 giorni di neutropenia severa secondaria a ciclo FLAMSA (g+17, nadir<10/mmc) comparsa di iperpiressia, settica, refrattaria all'antibioticoterapia ad ampio spettro+amfotericina-B liposomiale. Progressivo aumento di PCR (max 15 mg/dl) con TC-torace, Antigene-Aspergillus+emocolture negative. Dopo 13 giorni di iperpiressia (g+29) improvvisa ipovisione bilaterale+cefalea. All'esame fundus oculi riscontro di endoftalmite bilaterale di sospetta natura micotica; alla RMN encefalo plurime diffuse lesioni micotiche. PCR su liquor risultata positiva per *Candida famata*. L'amfotericina-B-liposomiale è stata sostituita dal voriconazolo con pronta defervescenza, calo della PCR e rapido miglioramento della candidiasi cerebrale con sua risoluzione dopo tre mesi. Tuttavia, per scarso recupero del visus, dopo 10 giorni di terapia è stata eseguita IVT bilaterale di amfotericina-B liposomiale, purtroppo con scarso beneficio. A distanza di 3 settimane eseguite vitrectomia+IVT bilaterale di fluconazolo. Negative le ricerche micologiche su essudato vitreale. Dopo quattro mesi regressione della corioretinite ma distacco di retina+esiti cicatriziali bilaterali condizionanti cecità parziale.

**CONCLUSIONI:** Le endoftalmite endogene micotiche rappresentano una condizione rarissima di difficile diagnosi e per le quali il migliore approccio terapeutico risulta da definire. TAC-torace ed emocolture possono essere persistentemente negative, come nel nostro paziente per il quale solo la ipovisione bilaterale ha condotto all'imaging+indagini microbiologiche SNC risultati diagnostici. Solo il voriconazolo si è dimostrato efficace nel controllo di *Cf*, usualmente sensibile ad amfotericina-B-liposomiale, con ottima risposta cerebrale ma scarsa a livello endoculare dove, verosimilmente, il farmaco ha penetrazione subottimale. Vista l'eccezionalità di endoftalmite micotiche il ruolo e timing di IVT/vitrectomia rimangono non ben codificati. La vitrectomia, se eseguita entro una settimana, sembra associarsi ad un migliore outcome, riducendo le complicanze tardive (distacco di retina/esiti cicatrizia-

li). Nel nostro bambino la terapia locale sembra aver, seppur di poco, migliorato il visus ma è residua una cecità parziale bilaterale invalidante. In caso di mancata rapida risposta alla terapia antimicotica sistemica occorre considerare l'opportunità di impiegare precocemente IVT/vitrectomia anche in età pediatrica. Come descritto dall'esperienza AIEOP, il ciclo FLAMSA del protocollo AIEOP-BFM LAM 2013/01 si è dimostrato correlato all'insorgenza di severa infezione fungina.

#### D003

### EMOCROMATOSI EREDITARIA E LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LMA): UNA RARA ASSOCIAZIONE

D. Russo<sup>1</sup>, P. Farruggia<sup>1</sup>, O. Ziino<sup>1</sup>, C. Mosa<sup>1</sup>, A. Guarina<sup>1</sup>, E. Parisi<sup>2</sup>, V. Pavone<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Palermo, Italia

**INTRODUZIONE:** L'emocromatosi ereditaria (HE) è caratterizzata dall'accumulo di ferro, dovuta a mutazioni dei geni che codificano per le proteine implicate nella regolazione dell'omeostasi del ferro. Ne esistono 4 forme, la più frequente (HFE tipo 1), causata da mutazioni a carico del gene HFE: circa il 90% dei pazienti presenta un difetto in omozigosi di C282Y, il 4% invece è in eterozigosi per C282Y-H63D. Le forme non-HFE correlate invece sono da mutazioni a carico di altri geni: HFE2 (tipo 2), TRF2 (tipo3), ferroportina (tipo 4). Affaticamento cronico, melanoderma e compromissione di cuore, fegato, pancreas, apparato osteoarticolare e ghiandole endocrine sono le manifestazioni dell'HE, che entra in diagnosi differenziale con tutte le emocromatosi secondarie.

**CASO CLINICO:** G.R., 17 anni, nel Febbraio 2017 diagnosi di LMA M4. Trattato secondo protocollo AIEOP LAM 2013/01, con remissione completa continua, ha ricevuto durante il trattamento 24 unità di globuli rossi concentrati e 17 unità di piastrine. Durante il follow-up, abbiamo rilevato una costante iperferritinemia, ascrivibile, in prima ipotesi, ad un sovraccarico di ferro post-trasfusionale. Per il persistere di valori elevati di ferritina sierica, >2000 ng/ml, è stata eseguita analisi molecolare del gene HFE, con riscontro della mutazione H63D in omozigosi, compatibile con HE.

**DISCUSSIONE:** Il riscontro di eccessivo sovraccarico di ferro in un soggetto trattato per una patologia neoplastica non deve essere bollato semplicemente come siderosi, impone l'esecuzione di indagini mirate per la definizione del quadro ed una pronta terapia di rimozione del ferro in eccesso, per scongiurare le complicanze.

#### D004

### IPERLEUCOCITOSI: UN'URGENZA EMATOLOGICA ALL'ESORDIO DI LEUCEMIA

F. Bellia<sup>1</sup>, M. Piastra<sup>2</sup>, E. Cannata<sup>1</sup>, L. Lo Nigro<sup>1</sup>, G. Bertuna<sup>1</sup>, S. D'Amico<sup>1</sup>, V. Miraglia<sup>1</sup>, A. Di Cataldo<sup>1</sup>, G. Russo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onco-ematologia Pediatrica, Azienda Policlinico

Vittorio Emanuele, Università di Catania; <sup>2</sup>Terapia Intensiva Pediatrica, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, di Roma, Italia

L'iperleucocitosi si può osservare all'esordio dei pazienti affetti da leucemie acute. Generalmente è più frequente nei bambini al di sotto dell'anno di età, in quelli affetti da: immunofenotipo T-cell, <50 cromosomi, e coinvolgimento del SNC alla diagnosi. La leucostasi può interessare vari organi e sistemi, i sintomi derivano principalmente dal coinvolgimento della microcircolazione polmonare e cerebrale e le morti precoci spesso sono legati all'emorragia cerebrale. Poiché i pazienti affetti da iperleucocitosi, sono ad alto rischio di morte precoce il trattamento deve essere diretto a una rapida diminuzione del numero dei blasti circolanti e all'istituzione di un'adeguata terapia di supporto. Abbiamo raccolto una casistica di 37 pazienti affetti da LLA e LMA con iperleucocitosi provenienti da vari centri italiani e stranieri. Quattordici pazienti sono deceduti in una fascia di età compresa tra 0,5 e 16 anni. La conta leucocitaria in questi pazienti andava da  $112 \times 10^9/L$  a  $614 \times 10^9/L$ , come a sottolineare che anche una conta leucocitaria non altissima non esclude una prognosi sfavorevole. Il decesso in tre casi è avvenuto per shock settico, mentre nei restanti undici casi la leucostasi polmonare e cerebrale ha innescato gravissime conseguenze emorragiche. Nella nostra esperienza riteniamo utile il supporto respiratorio, attraverso la ventilazione non invasiva, nei pazienti che all'esordio presentano un coinvolgimento polmonare, nell'attesa che la chemioterapia e le altre terapie di supporto (idratazione aggressiva, leucoafèresi, allopurinolo, rasburicase) possano ridurre il numero dei blasti circolanti ed impedire una sindrome da lisi tumorale concomitante.

#### D005

##### **L'USO DELL'AGOBIOPSIA ECO-GUIDATA NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE LINFOADENOPATIE LOCALIZZATE**

A. Nicolardi<sup>1</sup>, R. Angarano<sup>1</sup>, P. Muggeo<sup>1</sup>, M. Grassi<sup>1</sup>, C. Dell'Atti<sup>2</sup>, C. Novielli<sup>1</sup>, N. Santoro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziale di Bari; <sup>2</sup>UOC Radiodiagnostica, AOU Policlinico Consorziale di Bari, Italia

**INTRODUZIONE:** La diagnosi differenziale definitiva delle linfoadenopatie sospette per malignità si basa sull'esame istologico; la biopsia escissionale, sebbene invasiva, rappresenta il "gold standard". E' sconsigliato ricorrere all'agoaspirato linfonodale per la possibilità di falsi negativi ed errori diagnostici. E' dibattuta in letteratura la possibilità di ricorrere all'agobiopsia eco-guidata, poco invasiva e dai promettenti risultati diagnostici.

**MATERIALI E METODI:** Abbiamo valutato la nostra casistica di agobiopsie su linfoadenopatie localizzate sospette per malignità, dal Novembre 2017 al Maggio 2019.

**RISULTATI:** Abbiamo eseguito 19 agobiopsie in 17 pazienti, età mediana 13 anni (2-17), affetti da linfoade-

nopatia localizzata. Le agobiopsie sono state eseguite nelle sedi: laterocervicale (6), sovraclaveare (6), ascellare (2), inguinale (1), angolomandibolare (2), retroauricolare (2). Su 19 agobiopsie, 14 sono state eseguite per una prima diagnosi e 5/19 nel sospetto di recidiva. 13/19 (70%) agobiopsie sono risultate diagnostiche: 5 linfoma di Hodgkin (1 recidiva), 2 linfoma non Hodgkin (1 recidiva), 1 recidiva di sarcoma epitelioidale, 4 linfoadenopatia reattiva e 1 istiocitosi di Rosai-Dorfman. 6/19 (30%) agobiopsie non sono, invece, risultate dirimenti ed è stato necessario il successivo ricorso a biopsia escissionale con diagnosi di Linfoma di Hodgkin in 5 casi e di cisti laterale del collo suppurata in 1 caso. Nessuna complicanza si è verificata a seguito della procedura.

**CONCLUSIONI:** L'agobiopsia percutanea ecoguidata ha permesso nel 70% dei casi di porre diagnosi istologica di certezza, risultando sicura perché in anestesia locale e senza complicazioni, e poco invasiva; occorre una casistica più ampia per confermare i nostri dati.

#### D006

##### **LINFOMA DI BURKITT CON LOCALIZZAZIONE RENALE ED ESORDIO COMPLICATO DA INSUFFICIENZA RENALE ACUTA GRAVE**

M.T. Loverro<sup>1</sup>, M. Giordano<sup>2</sup>, P. Muggeo<sup>3</sup>, R.M. Daniele<sup>3</sup>, T. Perillo<sup>3</sup>, N. Santoro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari; <sup>2</sup>UOS Nefrologia e Dialisi Pediatrica, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; <sup>3</sup>UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziale di Bari, Italia

Il coinvolgimento renale nel linfoma di Burkitt (LB) ha incidenza del 3-7%. L'insufficienza renale acuta (IRA) all'esordio di LB è un evento ancor più raro, che può complicare l'iniziale gestione terapeutica. Riportiamo i casi di due pazienti, nei quali la modalità di presentazione del LB è stata una IRA di grado severo. D., 12 anni, 15 gg dopo un intervento di appendicectomia, ha presentato vomito ed oligo-anuria. Le indagini eseguite evidenziavano severa IRA (creatininemia 19,9 mg/dl, azotemia 299 mg/dl) con acidosis metabolica. E' contestualmente pervenuto esito dell'esame istologico dell'appendice che deponesse per LB. E' stato avviato trattamento dialitico d'urgenza durante il quale è stato ritenuto opportuno avviare chemioterapia con desametasone e ciclofosfamide: ciò ha determinato la ripresa della diuresi. Dopo 3 sedute dialitiche si è assistito al miglioramento dei parametri di funzionalità renale ed è stato possibile proseguire le cure in oncoematologia. N., 13 anni, ha presentato artralgie e diarrea persistente; per tale motivo sono state eseguite indagini di laboratorio che evidenziavano un quadro di IRA severa (creatininemia 28,9 mg/dl, azotemia 602 mg/dl, uricemia 66 mg/dl) ed iperkaliemia. E' stato avviato trattamento dialitico ed eseguita biopsia renale con diagnosi di LB. Dopo 6 sedute di emodialisi è stato possibile trasferire il paziente in oncoematologia e avviare rapidamente il trattamento chemioterapico. Entrambi i casi sono caratterizzati da un esordio atipico del LB con IRA severa e, soprattutto, dalla necessità di

ricorrere in urgenza a trattamento emodialitico che ha consentito simultaneamente l'avvio della terapia citotossica e il controllo della malattia di base.

#### D007

##### **INTERVENTI NON FARMACOLOGICI DURANTE UNA PROCEDURA AFERETICA DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE**

R. Rana<sup>1</sup>, R. Angarano<sup>1</sup>, C. Rutigliano<sup>2</sup>, F. Giordano<sup>2</sup>, N. Toto<sup>3</sup>, F. De Leonardis<sup>1</sup>, A. Ostuni<sup>4</sup>, N. Santoro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziale di Bari;

<sup>2</sup>Apleti ONLUS, UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziale di Bari;

<sup>3</sup>La Culla di Spago ONLUS, UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziale di Bari; <sup>4</sup>Centro Trasfusionale AOU Policlinico Consorziale di Bari, Italia

La procedura di raccolta di cellule staminali ematopoietiche viene eseguita in pazienti affetti da neoplasie ad alto rischio (neuroblastoma, S. Di Ewing, Linfomi recidivati/refrattari, tumori SNC) precedentemente sottoposti a chemioterapia di "mobilitazione" e fattori di crescita. Durante la procedura i pazienti sono collegati alla macchina d'aferesi per mezzo del catetere femorale, in posizione supina, evitando qualsiasi movimento. Presso l'UOC Pediatria ad indirizzo Oncoematologico Policlinico di Bari, è stata individuata una modalità non farmacologica per permettere ai bambini piccoli di affrontare la procedura senza adoperare la sedazione. Questo è avvenuto per la paziente L.A. di due anni e mezzo affetta da neuroblastoma IV stadio. Per la seduta di aferesi attraverso un lavoro di equipe multidisciplinare di medici, psicologa, musicoterapeuta ed educatrice, sono state individuate le attività alle quali la bambina si è dimostrata nel corso dei ricoveri più sensibile. La musicoterapia ha giocato un ruolo fondamentale consentendo di ridurre e contenere l'ansia e l'angoscia e favorire una compliance medico/paziente. Il gioco e la lettura di favole sono state proposte come momenti di distrazione e mantenimento dell'attenzione. L'intera aferesi, durata 5 ore ha raggiunto una resa di CD34+ ottimale di 11,3x10<sup>6</sup>/Kg. Il successo di questo approccio non farmacologico è stato possibile all'interno di una relazione già costruita da parte della paziente con le diverse figure professionali. La bambina non ha mai manifestato momenti di tensione o di angoscia durante la seduta, dimostrando una grande compliance rispetto alla procedura medica, in uno stato emotivo di serenità e tranquillità.

#### D008

##### **FEBBRE E LINFONODO ADDOMINALE: QUANDO SEMBRA LINFOMA, MA NON LO È**

S. Bianchi, M.A. Limongiello, G. Tartaglia, M. Di Palma, L. Cardarelli, M.L. Moleti, F. Giona, A.M. Testi

UO Ematologia Pediatrica, Dipartimento Medicina Traslazionale e di Precisione, Università "Sapienza", Policlinico Umberto I, Roma, Italia

La diagnosi differenziale tra patologie linfoproliferative e immuno-reumatologiche può risultare complessa. Riportiamo il caso di una ragazza di 14 anni, con febbre elevata da 2 mesi non responsiva alla terapia antibiotica, sudorazione profusa, intensa astenia, i cui esami virologici e microbiologici risultavano negativi. Le indagini di autoimmunità erano negative, tranne per incremento di VES (76 mm/h) e PCR (32.700 mcg/L). Gli esami strumentali risultavano nella norma, ma evidenziavano la presenza di linfonodo ovoidale retropancreatico. Nel sospetto di patologia linfoproliferativa veniva riferita al nostro centro; l'agoaspirato midollare risultava esente da infiltrato linfomatoso. Per tale motivo, si eseguiva biopsia in laparoscopia del linfonodo retropancreatico, che documentava proliferazione di elementi linfoidi, associati a elementi di grande taglia CD30+/CD15-/ALK-, focolai di necrosi fibrinoide e numerosi istiociti. Il quadro morfologico e immunoistochimico deponevano per malattia di Kikuchi. La paziente ha intrapreso terapia con FANS e steroidi, sospesi per mancata risposta, e sostituiti con micofenolato mofetile, che ha consentito la totale scomparsa della sintomatologia. La malattia di Kikuchi, o linfoadenite necrotizzante istiocitaria, è una patologia benigna autolimitante, che colpisce maggiormente le giovani donne. Esordisce con sintomi simil-influenzali, linfoadenopatia più comunemente laterocervicale, febbre refrattaria, e può precedere la comparsa di Lupus Eritematoso Sistemico. La clinica e l'istologia possono mimare un linfoma, tuttavia l'immunoistochimica permette di escludere tale diagnosi. Si sottolinea, alla luce di questo caso raro, la difficoltà di una diagnosi differenziale tra patologie linfoproliferative e immuno-reumatologiche. È indispensabile, per un corretto inquadramento diagnostico, procedere alla biopsia del linfonodo sospetto, per instaurare un protocollo terapeutico adeguato.

#### D009

##### **UN'INSOLITA MASSA MEDIASTINICA**

A. Petrone<sup>1</sup>, M.C. Affinita<sup>2</sup>, F. De Corti<sup>3</sup>, L. Santoro<sup>4</sup>, L. Gazzola<sup>1</sup>, M.P. Falcone<sup>1</sup>, M. Soffiati<sup>1</sup>, G. Bisogno<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O.M. Pediatria, Ospedale S. Chiara Trento, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento; <sup>2</sup>Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova; <sup>3</sup>U.O. Chirurgia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova; <sup>4</sup>U.O.C. Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Italia

M.V. 12 aa maschio, esordio acuto con improvvisa difficoltà respiratoria e tumefazione in regione parotidea bilaterale e sottomandibolare destra, tosse stizzosa, febbre. Non dispnea, ingresso aereo diffusamente ridotto; FR 30/m SatO<sub>2</sub> cut 89-90% in aa. Anamnesi negativa per broncospasmo/asma Rx Torace: Trama bronco-vasale accentuata... Profilo slargato del II arco cardiaco di sinistra... Eco collo: notevole aumento volumetrico ed ecostruttura disomogenea delle parotidi e della sottomandibolare destra... numerose adeno-

patie in sede latero-cervicale bilateralmente. Tac Torace: grossolana formazione solido-disomogenea 6x4 cm nel mediastino anteriore... PET-RMN e Angio-RMN: formazione espansiva di 6x4x7 cm nel mediastino anteriore, disomogenea solido-cistica, contorni netti, contatta senza infiltrare i grossi vasi mediastinici, comprime leggermente il bronco principale sinistro, raggiunge in basso la base del ventricolo sinistro, dissociabile dal pericardio parietale... Linfadenopatie max 2 cm in sede ilare bilaterale, sottocarenale e paraortica. Markers tumorali negativi. Risoluzione della scialoadenite dopo terapia antibiotica. Massa mediastinica biopsiata e poi asportata radicalmente. Diagnosi istologica: Timoma tipo B2 Il timoma è una rara neoplasia epiteliale del timo, rarissima in età pediatrica (incidenza circa 1-5 casi/milione/anno). Possibili sintomi da compressione delle strutture adiacenti, asintomatico se piccolo. Possono associarsi patologie autoimmuni a insorgenza sincrona o metacrona. Sono distinte quattro tipi istologici sec. WHO 2015: A, B (di cui tre sottotipi B1-B2-B3, a seconda delle percentuali delle popolazioni linfocitarie e delle atipie epiteliali), AB e C. La diagnosi differenziale è con linfoma, tumori a cellule germinali e carcinomi metastatici. La chirurgia radicale è terapeutica; possono verificarsi recidive a distanza, opportuno il follow up per patologie autoimmuni.

#### D010

##### **SINGOLA LESIONE CLAVICOLARE IN UNA BAMBINA DI 10 ANNI: OSTEOMIELITE O TUMORE OSSEO?**

F.M. Rizzo<sup>1</sup>, I. Russo<sup>2</sup>, V. Simone<sup>1</sup>, L. Fanciullo<sup>1</sup>, D. Rizzo<sup>1</sup>, N. Murri Dello Diago<sup>3</sup>, A. Cocciolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Oncoematologia Pediatrica, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce; <sup>2</sup>U.O. Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, <sup>3</sup>U.O. Radiologia, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce, Italia

Giulia giunge alla nostra attenzione per comparsa di tumefazione dolente al terzo medio della clavicola destra, febbre e inappetenza in assenza di eventi traumatici, immunodeficit primitivi o secondari, viaggi in zone endemiche. Agli esami di laboratorio, leucociti nella norma con neutrofilia, VES 102 mm/h, PCR 76 mg/dl. L'Rx clavicola mostra alternanza di aree litiche e di addensamento sclerotico con abbondante reazione periostale. Previa esecuzione degli esami colturali, intraprende antibiotico-terapia ad ampio spettro. La scintigrafia ossea consente di escludere altre aree di rimaneggiamento osseo. La RM mostra assottigliamento e interruzione della corticale ossea al terzo medio della clavicola e ampio tessuto infiammatorio che avvolge a manicotto l'osso formando un aspetto simil-massa e interessando anche i tessuti molli perischeletrici. Il quadro propende per osteomielite monostotica tuttavia, in considerazione del sesso femminile in cui l'incidenza di osteomielite è più bassa rispetto al sesso maschile, della localizzazione clavicolare che è rara in questa patologia (<3%) e della negatività

degli esami colturali, Giulia viene sottoposta a biopsia clavicolare per escludere altre cause non flogistiche. Il tessuto osseo si presenta estensivamente rimaneggiato con fibrosi e modesta componente infiammatoria mononucleata negli spazi midollari, confermando un processo osteomielitico cronico. Dopo circa una settimana dall'inizio della terapia antibiotica Giulia è apiretica e in buone condizioni generali. Ha proseguito la terapia antibiotica per 3 settimane. Gli esami ematici si sono negativizzati. In assenza di linee guida di follow-up, è stata posta indicazione ad eseguire RM whole-body per escludere altre localizzazioni di malattia e analizzare l'evoluzione riparativa del noto focolaio osteomielitico.

#### D011

##### **UN RARO CASO DI MASSA VESCICALE**

M. Arrabito, S. D'Amico, C. Gulizia, M.G. Scuderi, V. Di Benedetto, G. Vecchio, G. Magro, G. Belfiore, M. La Spina, P. Samperi, G. Bertuna, S. D'Amico, A. Di Cataldo, G. Russo

*Scuola di Specializzazione di Pediatria, Università di Catania, Italia*

**INTRODUZIONE:** Le neoplasie vescicali sono poco frequenti nei bambini e possono manifestarsi con ematuria, disuria e dolore addominale. Raramente può accadere che lesioni infiammatorie in tal sede simulino una neoplasia, come nel nostro caso.

**CASO CLINICO:** Una bambina di 8 anni, apiretica, per il persistere da due mesi di dolore al fianco destro e inappetenza, esegue ecografia e TC addome che evidenziano "in fossa iliaca destra tumefazione di 5x3 cm indissociabile dalla vescica". La PET mostra accumulo di tracciante nella stessa sede. Si esegue agobiopsia e l'esame istologico depone per "lesione fibroinfiammatoria della vescica che pone problemi di diagnosi differenziale tra tumore miofibroblastico e pseudotumore infiammatorio". Considerata l'inusuale diagnosi ed il fatto che il frammento prelevato potesse non essere rappresentativo dell'intera lesione, si decide di eseguire una biopsia chirurgica. Durante tale procedura, la massa, contrariamente a quanto indicava l'imaging, è apparsa resecabile in maniera non mutilante. Pertanto si opta per l'asportazione completa. All'esame istologico "il reperto morfologico è compatibile con flogosi cronica granulomatosa ascessualizzante, associata a fibrosi reattiva da poter imputare a processi flogistici sostenuti da micobatteri atipici, *Bartonella henselae*, *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydia trachomatis*." Negativa la ricerca degli anticorpi sierici contro tali germi, come anche la ricerca molecolare dei micobatteri atipici nella massa asportata. L'ecografia addome eseguita dopo l'intervento è risultata negativa e in quattro mesi di follow-up la piccola è stata bene.

**CONCLUSIONI:** Nella diagnosi differenziale delle masse vescicali è fondamentale considerare anche lesioni infiammatorie che possono essere misconosciute. Al momento la patogenesi della massa della nostra paziente appare inspiegabile.

**D012****IPERPLASIA NODULARE FOCALE DOPO TRATTAMENTO PER NEUROBLASTOMA: DESCRIZIONE DI DUE CASI**

A. Cocciolo<sup>1</sup>, L. Leo<sup>2</sup>, R. Montefrancesco<sup>2</sup>,  
D. Rizzo<sup>1</sup>, F. Rizzo<sup>1</sup>, V. Simone<sup>1</sup>, A. Tornesello<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Oncoematologia Pediatrica, P.O. "Vito Fazzi", Lecce, <sup>2</sup>Dipartimento di Radiologia, P.O. "Vito Fazzi", Lecce, Italia

L'iperplasia nodulare focale (FNH) è una patologia epatica benigna rara in età pediatrica. Non sono noti, ad oggi, fattori di rischio accertati nella popolazione pediatrica. La diagnosi differenziale tra le lesioni epatiche è complessa e spesso richiede conferma tramite biopsia. Nella nostra esperienza, due pazienti con anamnesi positiva per neuroblastoma stadio M, entrambe trattate con il protocollo NB AR01, hanno sviluppato multiple lesioni di FNH a distanza di 7 e 9 anni dalla diagnosi iniziale della neoplasia. (Caratteristiche delle pazienti: sesso femminile, età alla diagnosi: 20 mesi e 6 anni+5/12; numero di lesioni FNH: 15 la prima, 5 la seconda; dimensioni delle lesioni: inferiori a 3,5 cm). La diagnosi veniva effettuata con ecografia e confermata con RMN fegato con m.d.c. epato-specifico (Gd-EOB-DTPA). Tale metodica consente una diagnosi accurata senza l'impiego di radiazioni ionizzanti e non è stata richiesta biopsia. A distanze di 18 mesi e 11 mesi dalla diagnosi, l'imaging è rimasto invariato. Alcuni studi retrospettivi dimostrano una correlazione con il tipo di tumore iniziale, con il trattamento con agenti alchilanti e con la radioterapia addominale, e tuttavia mancano ad oggi delle conferme su casistiche maggiori.

**D013****TUMORE COMPOSITO (FEOCROMOCITOMA/NEUROBLASTOMA): DESCRIZIONE DI 3 CASI E REVISIONE DELLA LETTERATURA**

B. Chianucci, S. Sorrentino, G. Casazza, A. Tondo,  
M.V. Micheletti, A.R. Gigliotti

<sup>1</sup>Università di Genova, IRCCS Giannina Gaslini, Genova; <sup>2</sup>UOC Oncologia, IRCCS Giannina Gaslini, Genova; <sup>3</sup>Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera/Universitaria Pisana, Pisa; <sup>4</sup>Dipartimento di Emato-Oncologia, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze; <sup>5</sup>Unità di Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

Con tumore composito si intende un tumore che ha in sé caratteristiche di feocromocitoma e di tumore neurogenico (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma o, più comunemente, ganglioneuroma) e che, nella maggior parte dei casi, si localizza nella ghiandola surrenalica. Se il feocromocitoma è un tumore raro nel bambino, il feocromocitoma composito è estremamente infrequente e questo rende limitata la nostra conoscenza in merito a gestione, trattamento e prognosi di questa patologia. In letteratura sono riportati sette casi pediatrici di tumore composito, due in associazione a

Neurofibromatosi tipo 1; dei casi riportati, tre sono deceduti, con un follow-up variabile dai 6 ai 24 mesi. Tra il 2014 e il 2018 sono stati segnalati al Registro Italiano Neuroblastoma tre casi di tumore composito, esorditi in bambini di 4, 5 e 10 anni. In tutti e tre i casi si trattava di lesioni surrenaliche voluminose, due inoltre associate a trombosi della vena cava inferiore (evento raro nel neuroblastoma). La malattia alla diagnosi era localizzata in un caso, negli altri due con metastasi polmonari e osteomidollari rispettivamente. Tutti sono stati trattati con chemioterapia secondo schemi usati nel neuroblastoma, ma dopo una iniziale risposta tutti i bambini sono andati incontro a progressione/recidiva di malattia; uno è attualmente vivo in progressione di malattia, i restanti due sono deceduti dopo 3 anni dalla diagnosi. Approfondire le conoscenze in merito risulterebbe importante per chiarire il giusto approccio terapeutico.

**D014****LESIONI "BENIGNE": TRATTARE O NON TRATTARE?**

M.C. Affinita, A. Tagarelli, M. Pierobon, T. Toffolutti,  
L. Santoro, G. Bisogno

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli studi di Padova, Italia

CASO CLINICO: Maschio neonato con tumefazione in regione retroauricolare ed asimmetria facciale. All'esame obiettivo visibile massa cervicale destra, duro lignea, adesa ai piani sottostanti, di 3 cm. Il bambino ha eseguito ecografia collo e addome e RMN Total Body che hanno evidenziato epatomegalia, una massa in regione parotidea, una lesione in fossa cranica posteriore che comprimeva il cervelletto ed anteriormente si spingeva fino alla mastoide e alla cassa timpanica di destra, una massa nella ghiandola surrenale destra e diversi noduli polmonari. Il dosaggio HVA e VMA urinari e sierologia TORCH sono risultati nei limiti, così come la biopsia del midollo osseo. La biopsia della massa ha posto diagnosi di xantogranuloma giovanile sistemico. Il paziente ha eseguito terapia secondo Protocollo LCH-III, con prednisone e vinblastina, quest'ultima somministrata settimanalmente per sei dosi e successivamente, per buona risposta, ogni tre settimane. Il follow-up radiologico ha documentato una progressiva riduzione delle lesioni fino alla completa scomparsa delle stesse. Il bambino rimane in remissione completa a 5 anni dalla diagnosi.

CONCLUSIONI: Xantogranuloma giovanile (JXG) è la più comune istiocitosi non Langerhans nel bambino. Si presenta solitamente come lesione cutanea solitaria che tende ad autolimitarsi. Occasionalmente vi è interessamento sistemico con decorso benigno. L'andamento è invece aggressivo se viene interessato il SNC. Riportiamo un caso di JXG potenzialmente aggressivo trattato con la terapia utilizzata per l'istiocitosi a cellule di Langerhans. Tale trattamento ha portato a remissione completa senza tossicità acuta o a lungo termine.

**D015****NEOPLASIA E NON SOLO: UN CASO DI ENCEFALITE PARANEOPLASTICA DA anti-NMDAR**

O. Montini, S. Molinari, M. Ruggeri, L. Caffi

*Università degli Studi di Milano-Bicocca, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Unità di Pediatria, Bergamo, Italia*

Giunge in PS ragazza, 15enne, con cefalea, visione offuscata, trisma, discinesie e rigidità arto superiore destro. Progressiva comparsa di alterazione della motilità oculare e facciale, eloquio rallentato e disartrico con fasi di afasia e sopore intervallate a euforia, agitazione con sensazione di angoscia; successiva perdita del controllo sfinterico fino a evoluzione in stato di sopore (GCS 7). Biochimica, emocromo, tampone faringeo, funzionalità tiroidea, auto-anticorpi, marker tumorali e tossicologici negativi. TAC, RMN e angio-RMN encefalo e colonna negative. EEG: attività lenta frontotemporale sinistra, non anomalie epilettiformi. Liquor: 44 cellule (linfociti) con sintesi intratecale di IgG; chimico-fisico, culturale, PCR virali negativi. Nel sospetto di encefalite autoimmune/paraneoplastica, si richiedono ricerca autoanticorpi ed ecografia addome con riscontro di una formazione cistica annessiale di 26 mm che viene asportata chirurgicamente con diagnosi istologica di teratoma cistico maturo dell'ovaio. La ricerca di anticorpi anti-recettori NMDA su sangue e liquor è risultata positiva confermando la diagnosi di encefalite autoimmune. Si iniziano immunoglobuline e metilprednisolone. Restitutio ad integrum completa ad un anno. L'encefalite da anti-NMDAR in teratoma ovarico è l'encefalite autoimmune più frequente nel bambino dopo l'ADEM (4% delle encefaliti). La patogenesi è autoimmune e paraneoplastica, mediata da anticorpi anti-NMDAR espressi sulle cellule tumorali che legano i recettori causando internalizzazione cui consegue disfunzione sinaptica. La clinica è caratterizzata da alterazioni neurologiche e psichiatriche ad espressività variabile. Il tumore più frequentemente associato è il teratoma ovarico maturo. La diagnosi precoce per un tempestivo trattamento con rimozione del tumore e immunoterapia condizionano la prognosi.

**D016****ASPORTAZIONE LAPAROSCOPICA DI CARCINOMA A CELLULE RENALI IN BAMBINO DI 9 ANNI AFFETTO DA RABDOMIOSARCOMA CERVICALE E MIELODISPLASIA**

R. Guanà, S. Gerocarni Nappo, M. Catti, P. Maniati, B. Tadini, P. Quarello, P. Gontero, F. Gennari

*Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italia*

Il carcinoma a cellule renali (RCC) è un tumore piuttosto raro nell'infanzia ed è un riscontro eccezionale quale tumore secondario. Riportiamo il caso di un bambino di 9 anni affetto da mielodisplasia secondaria (MDS) che a 3 anni di età è stato sottoposto ad asportazione di rhabdomyosarcoma (RMS) cervicale, pre-trattato con radiochemioterapia. Sei anni dopo il paziente ha sviluppato

una voluminosa massa renale destra. La core-biopsy percutanea ha dimostrato un RCC con traslocazione Xp11.2. Veniva posta indicazione a nefrectomia destra effettuata con approccio laparoscopico transperitoneale four-trocar. Il tempo operatorio è stato di 120min e la massa è stata completamente rimossa (endobag) senza residui e senza spillage, estraendola attraverso ampliamento di accesso laparoscopico. Il decorso post-operatorio è stato complicato da splenomegalia per dispoiesi nel quadro di MDS. La grave trombocitopenia associata alla splenomegalia ha richiesto una splenectomia totale, prepedeutica per il successivo trapianto di midollo. Il caso in esame risulta particolarmente interessante per le diverse associazioni cliniche. La letteratura suggerisce un'associazione tra radio-chemioterapia e tumore secondario, ma solitamente la neoplasia secondaria si manifesta più tardivamente nella vita. Inoltre il RCC con traslocazione, quale tumore secondario, è stato finora descritto in un solo caso in età pediatrica e nessuna associazione è stata riportata con il RMS. Ultimo ma non meno importante, il ruolo della laparoscopia per nefrectomia tumorale nei bambini e negli adolescenti è attualmente oggetto di dibattito e pochissimi casi di nefrectomia laparoscopica sono stati descritti per il trattamento della RCC nell'infanzia.

**D017****SARCOMA DI EWING/PNET: GESTIONE DI UNA MALATTIA PLURECIDIVATA**A. Campello<sup>1</sup>, S.D. Asaftei<sup>2</sup>, E. Tirte<sup>2</sup>, N. Ratto<sup>3</sup>, A. Mussano<sup>1</sup>, A. Peano<sup>1</sup>, F. Fagioli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Torino; <sup>2</sup>Oncoematologia Pediatrica, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Ospedale Infantile "Regina Margherita", Torino; <sup>3</sup>SSD Chirurgia Oncologia Ortopedica, A.O.U. Città della Salute e della Scienza Torino, Ospedale C.T.O., Torino; <sup>4</sup>Dipartimento di Radioterapia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza Torino, Italia

Sarcoma di Ewing (SE)/PNET in recidiva rappresenta tuttora una malattia a prognosi infausta. Presentiamo il caso di una paziente affetta da SE/PNET in quarta recidiva. La sua storia iniziava 10 anni prima con diagnosi di SE/PNET localizzato della parete toracica, trattato con intervento radicale, polichemioterapia protocollo ISG/SSG III, braccio good responder e radioterapia locale 54Gy. Dopo 15 mesi off-therapy per evidenza radiologica e biptica di recidiva in sede omerale destra e vertebra L1, in seguito a cervicobrachialgia acuta, veniva avviato protocollo SE in Recidiva Gruppo2 (poliCT, RT locale 45Gy a campi contrapposti, TCSE autologo). A 16 mesi dalla fine dei trattamenti, si evidenziava ripresa di malattia a livello del soma e del peduncolo sinistro L1, per cui si effettuava intervento di vertebrectomia L1, e si avviava trattamento polichemioterapico personalizzato secondo schema TEMIRI. Tre anni dopo per dolore testa omero destro con ipotonotrofia muscolare, si diagnosticava recidiva, quindi si sottoponeva la paziente a intervento di resezione omero prossimale ed impianto endoprotesi, e si arruola-

va nel protocollo rEECur (braccio Gem-Dox). Sedici mesi dopo per dolore alla spalla destra, si diagnosticava quarta recidiva al cavo ascellare e omero destra. In assenza di indicazioni chirurgiche ricostruttive, si avviava ritrattamento radiante in IMRT a dosi differenziate sull'omero destro e cavo ascellare in concomitanza con HD-IFO (14 mg/mq/14gg). La rivalutazione di malattia dopo il quarto ciclo ha evidenziato risposta completa al trattamento. Concludendo, il SE/PNET, in rari casi, può assumere carattere di malattia cronica sistemica. La terapia personalizzata può salvaguardare la qualità di vita di questi pazienti.

#### D018

### COMPLICANZE NEUROLOGICHE POST-TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE. DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO DI SINDROME DA ENCEFALOPATIA POSTERIORE REVERSIBILE

C. Iurato<sup>1</sup>, C.M. Pini<sup>1</sup>, M.V. Micheletti<sup>1</sup>, S. Bernasconi<sup>2</sup>, M.C. Menconi<sup>2</sup>, A. Orsini<sup>3</sup>, G. Casazza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Pisa, Scuola di Specializzazione Pediatria; <sup>2</sup>UO Oncoematologia Pediatrica Pisa; <sup>3</sup>UOC Pediatria Universitaria Pisa, Sez. Neurologia Pediatrica, Italia

Le complicanze neurologiche sono causa di morbidità e mortalità dopo TCSE sia autologo che allogeneico. A secondo della fase in cui si presentano la patogenesi può essere legata a vari fattori: farmaci usati nel regime di condizionamento, pancitopenia, complicanze infettive, farmaci immunosoppressori, GVHD primitiva del sistema nervoso o come complicanza di GVHD a coinvolgimento di altri organi, comparsa di secondi tumori. La PRES può comparire in ogni epoca. È caratterizzata da segni e sintomi neurologici e da reperti di neuroimaging tipici che riflettono edema vasogenico ed è generalmente reversibile. La patogenesi non è del tutto nota. Descriviamo il caso di F.S., 14 anni, con linfoma di Hodkin classico (sclerosi nodulare IIIb) in remissione completa alla seconda recidiva sottoposta a TCSE autologo, in terapia con brentuximab come mantenimento. F.S. ha presentato uno stato di male epilettico generalizzato per cui è stata intubata e trattata con propofol e levetiracetam ev. Presentava anche ipertensione arteriosa scarsamente responsiva alla terapia e insufficienza renale. L'RM encefalo evidenziava un quadro di PRES diffusa. Dopo iniziale miglioramento, ha presentato recidiva dopo tre settimane e la RM mostrava leucopatia dismetabolica. La ragazza ha presentato durante il ricovero, un nuovo episodio critico per cui veniva aggiunto in terapia clobazam. Dopo 5 settimane dell'evento iniziale la RM documentava miglioramento delle lesioni PRES, ma incremento della leucopatia. Attualmente è in terapia con clobazam non ha più presentato recidive e viene sottoposta a follow-up neurologico. In questo caso di PRES atipica ha probabilmente giocato un ruolo l'azione immunomodulante del brentuximab (anti-DC30).

#### D019

### GERMINOMA CEREBRALE: QUANDO LA DIAGNOSI NON È SEMPLICE

S. Giaquinta, E. Viscardi, A. Todesco, G. Rolma, A. Biffi

Università degli Studi di Padova, Italia

M, 12 anni. Giunto all'attenzione pediatrica per vomiti e calo ponderale associati a poliuria, polidipsia ed alterazione del comportamento. Agli esami ematochimici evidenziati diabete insipido e panipopituitarismo, ma markers tumorali su sangue e liquor negativi. Eseguite indagini radiologiche seriate che evidenziavano alterazioni di segnale plurime a carico del corpo calloso e dei nuclei caudati, senza franche lesioni occupanti spazio. Eseguiti approfondimenti diagnostici che escludevano emocromatosi, neurosarcoidosi, sedi extraSNC di LCH e leucodistrofie. Clinicamente si assisteva a comparsa di strabismo convergente, Sdr di Parinaud, impoverimento del linguaggio e sonnolenza diurna. Nell'ipotesi diagnostica di un'encefalite autoimmune o di una forma neurodegenerativa LCH correlata, eseguita infusione di Ig ev e boli di metilprednisolone, ex adjuvantibus, con solo transitorio miglioramento clinico. Al terzo dosaggio dei markers tumorali su liquor comparsa di debole positività di  $\beta$ HCG (24 IU/L), che orientava verso un tumore a cellule germinali a componente mista metastatico. Alla luce della rapida e progressiva alterazione dello stato di coscienza, non essendo possibile, date le condizioni cliniche, sottoporre il paziente a radioterapia cranio-spinale, come da protocollo per i germinomi metastatici, veniva avviata chemioterapia secondo lo schema CarboPei, seppur in assenza di conferma istologica. Si assisteva a rapida ripresa dello stato di coscienza con associata buona risposta radiologica. Il successivo follow – up clinico, laboratoristico e radiologico ha confermato la stabile remissione della patologia. In presenza di alterazioni neuroradiologiche della linea mediana, seppur non patognomoniche, è sempre da considerare in diagnosi differenziale un tumore a cellule germinali, nonostante la negatività delle indagini iniziali.

#### D020

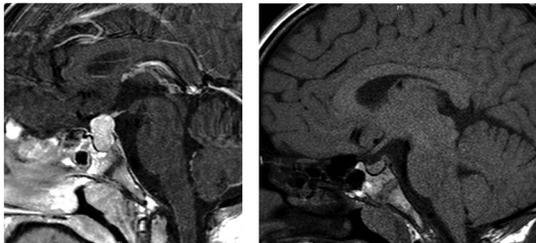
### IPERPLASIA PITUITARIA O MACROADENOMA? NEUROCHIRURGIA O TERAPIA MEDICA?

C. Gianfelici, I. D'alba, V. Petroni, S. Gobbi, B. Bruschi, P. Coccia, V. Cherubini, P. Pierani

<sup>1</sup>SOD Oncoematologia Pediatrica Ospedale "G. Salesi" Ancona; <sup>2</sup>SOD Diabetologia Pediatrica Ospedale "G. Salesi" Ancona, Università Politecnica delle Marche, Italia

M.S., bambino di 12 anni, giunto c/o il reparto di Oncoematologia Pediatrica dell'Ospedale Salesi di Ancona per rallentamento della crescita e vomito a digiuno. Anamnesi patologica remota muta. Familiarità sulla linea materna e paterna per tiroidite autoimmune. All'esame obiettivo aspetto mixedematoso. Esame neurologico nella norma, riferito buon rendimento scolastico. Alla valutazione auxologica: velocità di crescita –

5,58 DS, altezza 136 cm (<3° percentile) e peso (25-50° pct). Alla RMN encefalo evidenza di lesione espansiva occupante interamente il cavo sellare ad estensione craniale con compressione e dislocazione del chiasma ottico. La lesione presentava segnale isointenso rispetto al parenchima encefalico con significativo ed omogeneo enhancement post-contrastografico nelle immagini T1 pesate. Dagli esami ormonali emergeva TSH > 500 mcU/ml (vn 0,35-3,5), T4 0,18 ng/dl (vn 0,75-1,75), T3 indosabile (vn 2,20-4,20) e prolattina 98 ng/ml (vn 2-17). All'ecografia tiroidea: ecostruttura ghiandola diffusamente alterata con pseudonodularità multiple e vascolarizzazione accentuata; quadro tipico per tiroidite. Alla luce del quadro clinico-laboratoristico, veniva posta diagnosi di ipotiroidismo primario. La massa ipofisaria evidenziata alla RMN veniva dunque interpretata come iperplasia pituitaria secondaria. Il paziente veniva preso in carico dal reparto di diabeto-endocrinologia e avviava terapia ormonale sostitutiva con Levotiroxina. Alle RMN encefalo di follow-up progressiva riduzione del volume dell'ipofisi con miglioramento dei parametri auxologici. L'ipotiroidismo primario andrebbe considerato nella diagnosi differenziale delle masse ipofisarie. La regressione della lesione dopo trattamento con Levotiroxina, evidenziabile alle RMN encefalo di follow-up, conferma la diagnosi di iperplasia pituitaria secondaria a ipotiroidismo primitivo.



RMN encefalo sagittale T1-pesata mostra un'ampia lesione espansiva intrasellare e soprassellare

RMN encefalo sagittale dopo 4 mesi dall'avvio della terapia ormonale mostra una riduzione di volume della ghiandola ipofisaria con regressione dell'effetto massa

Figura 1.

#### D021

### UN CASO DI LINFOSTIOTICOSI EMOFAGOCITICA FAMILIARE AD ESORDIO TARDIVO

C. De Fusco

S.C. di Onco-ematologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italia

**INTRODUZIONE:** La linfoistioticosi emofagocitica familiare (FHL) è un raro disordine del sistema immunitario trasmesso con carattere autosomico recessivo. Sono note diverse mutazioni responsabili della patologia, tali da determinare uno stato di iperinfiammazione con accumulo anormale di cellule del sistema monocito-macrofagico. L'esordio è, in genere, precoce. Nel 70% dei casi la diagnosi viene fatta nel primo anno di vita. **CASO CLINICO:** Biagio, 11 anni e 6/12, giunto per febbre e pancitopenia. Gli esami ematochimici hanno evidenziato: ipofibrinogenemia, iperferritinemia, iper-

trigliceridemia e aumento degli indici di flogosi. L'ecografia ha mostrato epatosplenomegalia e presenza di un pacchetto linfonodale tra testa del pancreas e ilo epatico. Dalle indagini è emersa mancata espressione di Perforina. Vista la presenza dei criteri diagnostici della Histiocyte Society per Linfoistioticosi emofagocitica (HLH), ha iniziato le cure secondo protocollo HLH94. Lo screening citofluorimetrico della funzionalità delle cellule CTL-NK ha messo in evidenza l'assenza di espressione di perforina. Nella norma la degranolazione valutata mediante espressione di CD107a. L'analisi molecolare ha rilevato PRF1 eterozigote composto per le seguenti mutazioni: c.3G>A; p.Met11le; c.272C>T, p.A91V; c.695G>A; p.Arg232His; c.272C>T, p.A91V. **CONCLUSIONI:** Biagio è risultato affetto da FHL, tipo 2, da deficit di Perforina in accordo con l'assenza di espressione citofluorimetrica della proteina. Il caso è peculiare per diversi aspetti: 1. La storia familiare priva di casi di consanguineità sino alla quinta generazione parentale né altri casi di FHL. 2. L'epoca di esordio tardiva e l'assenza di un chiaro trigger infettivo. 3. La trasmissione in cis delle mutazioni, come desunto dallo studio dei genitori, e confermato dall'analisi dei nonni.

#### D022

### JMML CBL MUTATA DIAGNOSTICATA DOPO RISCONTRO DI METAFASI POSITIVE "TRANSITORIE" DI TRISOMIA 21 IN UN NEONATO NON DOWN

R. Canestrone<sup>1</sup>, A. Spirito<sup>2</sup>, R. Giorgio<sup>1</sup>, M. Maruzzi<sup>2</sup>, S. Siena<sup>1</sup>, A. Maggio<sup>2</sup>, R. De Santis<sup>2</sup>, L. Miglionico<sup>2</sup>, A. Locatelli<sup>2</sup>, A. Ciliberti<sup>2</sup>, M. Pettoello-Mantovani<sup>1</sup>, S. Ladogana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Foggia; <sup>2</sup>U.O.C. Oncoematologia Pediatrica IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia

La Policitemia vera è una malattia mieloproliferativa cronica. L'età media di insorgenza è di 60 anni. La sintomatologia è legata al progressivo aumento della massa eritrocitaria, la diagnosi viene posta una volta escluse le più frequenti forme di policitemia secondaria. È possibile un'evoluzione in leucemia acuta e/o mielofibrosi. Ragazzo di 17 anni giungeva per riscontro occasionale di eritrocitosi. Riferita cefalea e scotomi da un mese. Anamnesi familiare e personale negativa per emopatie. Il paziente presentava cute e mucose rossastre, congiuntive congeste ed epatosplenomegalia. All'emocromo: Hb 20.3 g/dl, HCT 78.1% e GR 11.860.000/mcl, iperuricemia, ipoferritinemia. Test emocoagulativi negativi come pure i fattori genetici trombofilici ad eccezione dell'omocisteina plasmatica. Nel sospetto di sindrome mieloproliferativa cronica, eseguiva dosaggio dell'eritropoietina sierica (1 mU/ml), ricerca della mutazione JAK2 negativa per V617F esone 14. La biopsia osteomidollare confermava quadro di policitemia vera con marcata iperplasia eritroblastica. Le culture cellulari evidenziavano una cre-

scita spontanea esagerata delle colonie cellulari. BCR/ABL e cariotipo su midollo negativi. Si ricercavano quindi mutazioni dell'esone 12 di JAK2 con riscontro della delezione N542-E543E e presenza in eterozigosi della mutazione p.K539L, responsabile del quadro di policitemia vera. Dopo iniziale controllo della emopatia con Idrossiurea, la policitemia ha necessitato di

numerose salassi prima di una stabilizzazione della stessa e una dilazione della salassoterapia. La policitemia vera è una emopatia legata nel 95% a mutazione V617F sull'esone 14 del gene JAK2. Nel nostro caso clinico tale patologia si è riscontrata in un ragazzo di 17 anni con mutazione sull'esone 12, di eccezionale riscontro in Pediatria.

Non-commercial use only



## MEDICI - Relazioni

### I TUMORI MIOFIBROBLASTICI

S. Chiaravalli

*S.C. Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia*

I tumori miofibroblastici sono classificati tra le neoplasie delle parti molli a prognosi intermedia. Sono tumori in genere caratterizzati da elevata aggressività locale ma da minima o nulla tendenza a sviluppare metastasi a distanza. Le percentuali di guarigione per queste malattie sono molto alte, ma un problema clinico concreto è quello delle sequele funzionali a distanza. Il trattamento di queste neoplasie è complesso e in continua evoluzione: considerati fino a poco tempo fa tumori prettamente chirurgici, oggi queste malattie sono diventate oggetto di sviluppo di nuove molecole, che ne stanno rivoluzionando l'approccio terapeutico. Tra i diversi tumori inclusi in questa categoria, tre sono quelli di maggiore interesse. Il fibrosarcoma infantile, la fibromatosi desmoide e il tumore miofibroblastico infiammatorio. Il fibrosarcoma infantile è il più frequente sarcoma sotto l'anno di età. È un tumore spesso congenito, o comunque tipico dei primi due anni di vita. Dal punto di vista molecolare, è caratterizzato, dalla traslocazione  $t(12;15)(p13;q25)$  e dal trascritto ETV6-NTRK3 (tipico anche del nefroma mesoblastico). Si localizza spesso agli arti, in molti casi con lesioni a rapida crescita. È un tumore che

risponde bene alla chemioterapia, anche al regime VA (vincristina e actinomomicina), privo di alchilanti e antracicline. Oggi la disponibilità di inibitori di NTRK crea una scelta complicata all'oncologo pediatra: un farmaco biologico con un tasso di risposte complete elevatissimo, senza di fatto effetti collaterali acuti (ma senza dati sugli effetti a distanza; e costi e accessibilità non semplici). Abbastanza simile è anche la situazione legata al tumore miofibroblastico infiammatorio, un tumore che origina spesso in sede polmonare, a volte associato a sindrome infiammatoria, storicamente considerato di pertinenza chirurgica. Oggi sappiamo che questa neoplasia è caratterizzata dall'attivazione del gene ALK nel 60% dei casi (e nei restanti casi da riarrangimenti di ROS1, PDGFRB, RET e NTRK). Gli inibitori di ALK (e in futuro quelli di ROS1 e NTRK) hanno completamente cambiato l'approccio terapeutico a questo tumore. La fibromatosi desmoide, infine, è un tumore estremamente affascinante, caratterizzato da una patogenesi multifattoriale che coinvolge aspetti genetici ben noti (il gene FAP della poliposi e il gene della beta-catenina), ma anche fattori endocrini e variabili particolari come i traumi (compresi i traumi chirurgici). La chirurgia, considerata un tempo l'unica arma terapeutica, oggi viene effettuata il meno possibile, proprio alla luce del fatto che l'insulto chirurgico in sé può essere stimolo alla proliferazione tumorale. La strategia del wait-and-see viene considerata l'op-

zione di scelta (il tumore desmoide può rimanere stabile per molto tempo, o anche regredire spontaneamente); in caso di malattia in progressione dimensionale o sintomatologica, si preferisce un approccio con chemioterapia a bassa morbilità (vinblastina e methotrexate a basse dosi, per esempio); altre opzioni terapeutiche sono terapie ormonali, anti-infiammatori non steroidei e, oggi, agenti biologici come imatinib, pazopanib e sorafenib.

#### **INQUADRAMENTO CLINICO E GESTIONE TERAPEUTICA DELLE SINDROMI EMOFILICHE**

M.E. Mancuso

*Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia*

L'emofilia A e l'emofilia B sono due coagulopatie congenite causate dalla carenza di Fattore VIII e IX (FVIII/FIX) della coagulazione. Entrambe si trasmettono secondo modalità diaginica, cioè da madre portatrice, poiché i geni di entrambi i fattori si trovano sul cromosoma X. Ne consegue che la maggior parte dei soggetti affetti è di sesso maschile. In un 30% dei casi la patologia è dovuta ad una mutazione *de novo* (forme sporadiche). A seconda della gravità della carenza del FVIII/FIX è possibile distinguere 3 forme: la forma grave con livelli residui di FVIII/FIX < 1IU/dL, la forma moderata con livelli compresi tra 1 e 5 IU/dL e la forma lieve con livelli compresi tra 6 e 40 IU/dL. L'età alla diagnosi in genere è inversamente correlata ai livelli residui di FVIII/FIX e la diagnosi delle forme gravi viene in genere posta entro i primi due anni di vita. La principale complicanza della storia naturale dell'emofilia non trattata è lo sviluppo di artropatia cronica: danno articolare degenerativo causato dal continuo ripetersi di emorragie a carico delle articolazioni (emartri) che rappresentano la sede tipica degli episodi emorragici. Il rischio di sviluppo di artropatia è maggiore nelle forme gravi. Le emorragie possono manifestarsi a carico di vari organi e apparati e la loro gravità è correlata alla sede (es emorragia cerebrale) ed alla tempestività della diagnosi. Nella forma grave sono possibili emorragie spontanee mentre nella forma lieve gli episodi emorragici sono per lo più post-traumatici. Il trattamento dell'emofilia si fonda sulla terapia sostitutiva con concentrati di FVIII/FIX derivati dal plasma o prodotti da tecnologia ricombinante. I concentrati di FVIII/FIX si somministrano per via endovenosa secondo due principali modalità: - regime di profilassi, con infusioni ad intervalli regolari al fine di mantenere sempre un livello residuo circolante dosabile; - a domanda, in occasione degli episodi emorragici. Il trattamento di profilassi è il regime terapeutico standard nelle forme gravi/moderate. Il principale obiettivo della profilassi è la prevenzione del danno articolare e a tale scopo deve essere iniziata in età precoce o comunque prima del secondo emartro (profilassi primaria). In relazione alle caratteristiche farmacocinetiche i concentrati di FVIII/FIX si distinguono in concentrati ad emivita standard (10-12h per il FVIII e 18-20h per il FIX), e concentrati ad emivita prolungata (14-19h per il FVIII, 82-102h per il FIX). Al

fine di mantenere livelli residui di FVIII/FIX tra 1 e 3 IU/dL è necessario eseguire 3-4 infusioni/settimana di FVIII e 2-3 infusioni/settimana di FIX con i concentrati ad emivita standard. Con i nuovi concentrati ad emivita prolungata è possibile effettuare la profilassi con infusioni ogni 3-4 giorni per il FVIII ed ogni 7-14 giorni per il FIX, mantenendo livelli residui > 3IU/dL nella maggior parte dei pazienti. La principale complicanza della terapia dell'emofilia è lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti anti-FVIII/FIX. Essi sono più frequenti nell'emofilia A grave e insorgono entro le prime 15-20 esposizioni al FVIII. Nuove molecole emostatiche a somministrazione sottocutanea e la terapia genica rappresentano le nuove frontiere terapeutiche dell'emofilia attualmente in fase di valutazione nell'ambito di studi clinici controllati.

#### **RUOLO DEL LABORATORIO NELLA GESTIONE DELLE SINDROMI EMOFILICHE, DALLA DIAGNOSI AL FOLLOW UP**

A.C. Molinari

*U.O.S.D. Emostasi e Trombosi, Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Emorragiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia*

Tra le coagulopatie ereditarie, le emofilie sono le condizioni severe diagnosticate con maggiore frequenza (1). La diagnosi corretta e l'individuazione del livello della carenza sono essenziali per stabilire il trattamento appropriato, il cui fondamento è l'impiego di concentrati del fattore carente. Scopo di tale intervento sono la terapia e/o la prevenzione delle manifestazioni emorragiche e delle loro complicanze dolorose e invalidanti che interessano principalmente muscoli e articolazioni (2;3); La determinazione accurata e precisa dei livelli del fattore carente è essenziale per definire la dose da somministrare e la frequenza con cui ripetere le iniezioni in quanto i singoli pazienti possono mostrare una risposta diversa ai vari FVIII/FIX, presentando differenti emivite e differenti livelli di recupero (4). Il medico che deve gestire la terapia dei pazienti emofilici necessita del supporto della medicina di laboratorio in tutti gli step del percorso diagnostico terapeutico dei pazienti perché solo un costante e attento monitoraggio della coagulazione evita sottostime e sovrastime delle necessità terapeutiche che potrebbero mettere a rischio la sicurezza del paziente (5). Oltre alla diagnosi iniziale necessaria all'impostazione del trattamento, a seconda della gravità della patologia, il laboratorio è indispensabile al monitoraggio della terapia e della profilassi. Anche nella preparazione di un intervento chirurgico il laboratorio è fondamentale per la sicurezza dell'intervento evitando importanti complicanze. Il laboratorio è essenziale anche per la identificazione e la titolazione degli inibitori, che rappresentano la maggiore complicanza clinica della terapia sostitutiva (2). Un altro parametro di monitoraggio che riveste un'estrema importanza nella diagnosi e nel monitoraggio del paziente con inibitore è il così detto recovery in vivo (IVR) cioè il picco plasmatico di FVIII o FIX raggiunto immediatamente

dopo l'infusione (6). Per una gestione efficace e sostenibile della malattia è necessario un costante impegno dei laboratori nell'acquisire i più elevati standard professionali e di *best practice* e nel recepire tempestivamente l'innovazione tecnologica e di processo in modo da consentire diagnosi sempre più precise e la personalizzazione della terapia, favorendo così l'appropriatezza dei percorsi di cura. Le nuove terapie sostitutive, soprattutto se a emivita prolungata, rappresentano una grande opportunità per i pazienti emofilici perché consentono intervalli più lunghi tra le somministrazioni rispetto ai fattori convenzionali favorendo la compliance a una profilassi regolare, l'unica strategia che permette di evitare le emorragie e loro complicanze, e garantendo la sostenibilità di una terapia caratterizzata da costi elevati. I laboratori che collaborano al monitoraggio della terapia del paziente emofilico devono sapere quale molecola viene assunta dal paziente di cui devono analizzare il plasma per stabilire conseguentemente se i metodi disponibili sono in grado di fornire misure accurate. In caso di indisponibilità di tecniche di misurazione ottimale il clinico deve essere edotto dei potenziali bias nella stima dell'attività di FVIII/FIX e trovare alternative valide per disporre di misure accurate sulle quali basare le sue scelte terapeutiche in routine e in urgenza. Comprendere i limiti dei test condotti routinariamente e cercare di attuare i cambiamenti necessari per ottenere risultati quanto più possibile accurati e precisi è una componente essenziale della costruzione di percorsi di cura appropriati.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Swystun LL, James PD. Genetic diagnosis in hemophilia and von Willebrand disease. *Blood Rev.* 2017 Jan;31(1):47-56.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013 Jan;19(1):e1-47.
3. Dunn A. The long and short of it: using the new factor products. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2015;2015:26-32.
4. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products 2016 Jan 28 [cited 2017 Nov 2] Available from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/02/WC500201771.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500201771.pdf).
5. Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. Factor Activity Assays for Monitoring Extended Half-Life FVIII and Factor IX Replacement Therapies. *Semin Thromb.Hemost.* 2017 Apr;43(3):331-7.
6. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br.J.Haematol.* 2013 Jan;160(2):153-70.

## RIABILITAZIONE E SPORT NEL PAZIENTE EMOFILICO

E. Boccalandro

*Centro Emofilia e Trombosi A. Bianchi Bonomi, Fondazione I.R.C.C.S. Ca'Granda, Ospedale Maggiore, Milano, Italia*

Il primo passo nella cura degli aspetti muscolo-scheletrici per il paziente emofilico prevede l'avvicinamento all'attività fisica regolare, la cui pratica diventa fondamentale per svolgere uno sport in modo adeguato in futuro. Il valore della fisioterapia, dell'esercizio fisico e dello sport come parti integranti di un regime terapeutico completo per la persona con emofilia deve essere ancora oggi pienamente riconosciuto. Nella pratica clinica diviene importante educare il paziente al funzionamento del proprio sistema muscolo-scheletrico ed allertarlo sui possibili danni che sono provocati dai microsanguinamenti all'interno delle articolazioni. Ematriti ed ematomi, infatti, creano i presupposti per disfunzioni che, se non curate adeguatamente, a lungo termine si cronicizzano creando dei veri e propri blocchi articolari. Diviene fondamentale istruire il paziente nel prevenire possibili danni muscolo-scheletrici attraverso strategie e metodiche che possano salvaguardare il movimento e proteggerlo dagli effetti degenerativi dell'emofilia. Gli strumenti per permettere al paziente di muoversi in sicurezza sono somministrati da professionisti esperti nel corso delle sedute di fisioterapia ed osteopatia. Dopo una prima valutazione muscolo-scheletrica, gli esperti del movimento disegnano un programma personalizzato di esercizi, suggeriscono quali attrezzature migliori utilizzare e tutti gli accorgimenti da mettere in pratica per poter svolgere l'attività sportiva scelta e per mantenere l'organismo attivo e funzionale nella sua globalità. Grazie a questa preparazione mirata, il paziente è posto in condizione di condurre uno sport in modo consapevole, proficuo e sicuro rispetto la sua situazione specifica. Nella pratica clinica attuale il primo passaggio dalla fisioterapia allo sport è stato fatto al Centro Emofilia di Milano. Nel 2014 abbiamo proposto il primo corso di attività fisica in acqua (idrocinema) per persone con emofilia sottoposte ad intervento di chirurgia ortopedica all'arto inferiore. Considerato il successo della prima edizione in termini di adesione e risultati ottenuti, negli anni successivi ad oggi abbiamo esteso la partecipazione a tutte le persone che hanno l'esigenza di muoversi ma che non si sentono pronte ad iniziare in modo autonomo, a chi desidera mantenersi in forma avvicinandosi alla piscina – ambiente vantaggioso - e sfruttare le speciali proprietà dell'elemento acqua guidato da uno specialista, in condizioni ottimali di sicurezza. Nel corso degli anni quest'attività è diventata un tassello fondamentale del percorso che collega la tradizionale seduta di fisioterapia (post-operatoria o di mantenimento) all'autonoma pratica di uno sport, attraverso il raggiungimento della consapevolezza dei movimenti del proprio corpo da parte del paziente. I movimenti possono essere compromessi da un quadro clinico complicato, dal dolore articolare o dalla paura di peggiorare la propria condizione. Il programma di eser-

cizio in acqua non si focalizza sul recupero della funzione dell'articolazione bersaglio o operata, ma sul ripristino globale della funzionalità dell'interosistema muscolo-scheletrico e sul movimento generale. L'ambizioso obiettivo di questo programma è stato rendere il paziente più agile nella gestione del suo corpo e nelle attività quotidiane, con l'apprendimento di schemi motori terrestri attraverso modelli di movimento più facilitanti in acqua.

#### **CANCER PREDISPOSING SYNDROMES: NELLE NEOPLASIE MIELOIDI**

R. Masetti, A. Pession

*Spedale Sant'Orsola Malpighi, Bologna, Italia*

Se i quadri di leucemie familiari sono da sempre interesse dell'ematologia non solo pediatrica, le condizioni cliniche caratterizzate da predisposizione a sviluppare disordini mielodisplastici e mieloproliferativi nei bambini sono certamente un capitolo che sta attualmente vivendo un rivoluzionario cambiamento. Il crescente interesse è giustificato dalla recente scoperta di nuove mutazioni germinali predisponenti disordini ematologici clonali, identificate mediante sequenziamento massivo del genoma. L'integrazione di queste entità come capitolo autonomo nella recente ri-edizione della classificazione WHO ne ha sancito l'ormai imprescindibile importanza clinica. A differenza di quanto osservato nell'adulto dove nella maggior parte dei casi le sindromi mielodisplastiche (MDS) sono associate a mutazioni somatiche, in età pediatrica la presenza di condizioni genetiche costituzionali predisponenti è riconoscibile ad oggi in più di un terzo dei bambini che sviluppano MDS. Oltre alla nota correlazione tra sindromi da insufficienza midollare ereditaria e MDS, negli ultimi anni sono state identificate sempre più frequentemente mutazioni germinali che concorrono allo sviluppo di neoplasie mieloidi: *CEBPA*, *GATA2*, *SAMD9/SAMD9L*, *ETV6*, *RUNX1*, *ANKRD26*, *SRP72* e altre. Aberrazioni in questi geni definiscono sindromi familiari che predispongono allo sviluppo di MDS e/o leucemia acuta mieloide correlate a quadri clinici eterogenei. La complessità gestionale di queste condizioni sta diventando una realtà sempre più "challenging" per l'oncologia pediatrica moderna. Dal punto di vista diagnostico, queste scoperte hanno aperto alla diffusione di piattaforme di screening NGS ormai sempre più eterogenee. La gestione clinica necessita di un approccio integrato tra genetisti e oncologi pediatri. Le implicazioni etiche spaziano dalla problematica della diagnosi precoce di condizioni potenzialmente evolutive, alla difficoltà del counseling familiare. In ultimo, le scelte che riguardano la terapia o il follow-up di tali condizioni è tuttora oggetto di discussione quanto mai vivace.

#### **IMMUNODEFICIENZE E CANCRO**

A. Soresina

*Unità di Immunologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia, Italia*

Le Immunodeficienze primitive (IDP) comprendono un gruppo di malattie congenite del sistema immunitario, caratterizzate comunemente da un'umentata suscettibilità alle infezioni, ma anche a patologie autoimmuni ed in alcuni casi ad un'umentata incidenza di tumori. L'impatto di tumori associati a IDP è aumentato negli ultimi decenni parallelamente ai progressi ottenuti nel migliorare la sopravvivenza dei soggetti con IDP. Attualmente i tumori rappresentano la seconda causa di morte dopo le infezioni sia nei bambini che negli adulti con IDP. I pazienti con IDP presentano un rischio globale di sviluppare cancro che è stimato essere tra il 4% ed il 25%. Il rischio di sviluppare tumore in pazienti con immunodeficit è apparso in tutti gli studi aumentato di circa 2 volte rispetto a quello della popolazione generale. Tuttavia, l'esatto rischio di sviluppo di tumori è difficile da stabilire vista la rarità delle IDP, che rende complicato ottenere dati statisticamente significativi. Un'ulteriore causa di sottostima deriva dal fatto che probabilmente in alcuni pazienti con neoplasia non viene diagnosticata l'eventuale IDP sottostante. Per di più, spesso l'incidenza presenta differenze regionali, che sono probabilmente la conseguenza di una differente distribuzione dei vari sottotipi di IDP nella popolazione, della variabilità dell'esposizione a patogeni che promuovono la cancerogenesi e dell'elevata frequenza di varianti genetiche che influenzano la suscettibilità del singolo allo sviluppo di tumori. Come noto, i meccanismi che spiegano l'aumentata suscettibilità di questi pazienti allo sviluppo di tumori sono molteplici e, spesso, differenti nelle varie patologie. Certamente, il processo più importante, che accomuna molti difetti immunitari che presentano una predisposizione alla cancerogenesi, è rappresentato dalla riduzione dell'immunosorveglianza cellulo-mediata (come avviene nelle Immunodeficienze combinate). Questo è spiegabile con il fatto che tale componente del sistema immunitario svolge un ruolo fondamentale nella protezione contro i tumori. A supporto di questa tesi, vi è poi l'evidenza che i tumori più frequentemente riscontrati in pazienti con immunodeficit primitivo siano rappresentati da linfomi, neoplasie a carico proprio le cellule dell'immunità specifica. Invece, le infezioni, siano esse de novo, riattivate o croniche, possono svolgere un ruolo determinante nella genesi sia di tumori del sangue, sia di tumori solidi (>20% dei carcinomi in pazienti con PID sono indotti da infezioni), attraverso due meccanismi principali: l'attivazione di virus oncogenici, come il virus di Epstein Barr (EBV), la stimolazione antigenica cronica, come ad esempio nelle infezioni da *Helicobacter pylori* (HP). Come facilmente intuibile, fondamentale è approfondire lo studio delle IDP per poter acquisire maggiori conoscenze nel comprendere i meccanismi antivirali e l'immunità antitumorale, che potranno facilitare lo sviluppo di nuove terapie e farmaci nell'ottica di migliorare la gestione dei tumori che si presentano nei pazienti con IDP sia in ambito pediatrico che negli adulti. E' necessario quindi raccogliere in un registro, nazionale ed internazionale, i casi di neoplasie maligne nelle IDP

così da definire la reale incidenza dei tumori nelle diverse IDP, conoscere meglio le caratteristiche cliniche degli stessi tumori e condividere le strategie terapeutiche specifiche per ottenere una prognosi migliore per questi pazienti.

## NEI SARCOMI

E. Tirtei

*A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia*

I sarcomi dell'osso e dei tessuti molli rappresentano circa il 7-12% delle neoplasie dell'età pediatrica e costituiscono un gruppo molto eterogeneo di neoplasie di origine mesenchimale, con differenti caratteristiche in termini di età, sede di insorgenza, storia naturale e prognosi. Nonostante negli ultimi decenni si sia assistito ad un miglioramento della sopravvivenza globale dei pazienti affetti da alcuni istotipi e ad una più accurata stratificazione terapeutica, il rischio di recidiva e di mortalità rimane elevato con tassi di sopravvivenza a 5 anni dopo recidiva fra il 10 e 40%. Poiché i sarcomi pediatrici sono nettamente differenti fra loro, le strategie terapeutiche sono differenti a seconda dell'istotipo da trattare. Nella maggior parte dei casi per ottenere una seconda (o successiva) remissione completa è necessario eseguire un trattamento chirurgico radicale. La resezione chirurgica con margini adeguati spesso deve essere associata a trattamenti sistemici quali chemioterapia o a ulteriori trattamenti locali come la radioterapia. Ma ad oggi non esistono trattamenti univoci per i pazienti pediatrici con recidiva di sarcoma, ancora tanti sono i quesiti a cui rispondere per determinare quale sia il trattamento migliore. E' molto importante che tali pazienti vengano indirizzati ai centri di riferimento per queste patologie pediatriche e che i singoli casi vengano ampiamente discussi in ambito multidisciplinare al fine di poterli trattare nel modo migliore e poterli registrare all'interno di protocolli clinici nazionali o internazionali. Le caratteristiche cliniche e di presentazione della malattia indirizzeranno la strategia terapeutica. Ad esempio per quanto riguarda la recidiva di Sarcoma di Ewing è attualmente in corso uno studio internazionale multicentrico rECCUR che ha lo scopo di identificare il trattamento più efficace fra diversi bracci terapeutici (topotecan + ciclofosfamide, irinotecan + temozolomide o ifosfamide ad alte dosi; è stato recentemente chiuso il braccio di trattamento gemcitabina + docetaxel). La terapia sistemica può essere associata alla terapia locale chirurgica o radioterapica o entrambe a seconda del paziente stesso. Inoltre è importante sottolineare come negli ultimi anni si sia ampliata la possibilità di arruolare pazienti pediatrici in studi clinici di fase I-II aumentando la disponibilità di nuovi farmaci anche per i sarcomi pediatrici. In parallelo allo sviluppo di nuovi farmaci si sta assistendo anche allo sviluppo di nuove tecnologie di sequenziamento che permettono un rapido ed accurato studio omico del tumore determinando l'avvio di una medicina personalizzata. Le caratteristiche molecolari del tumore al momento della recidiva sono estremamente differenti da quelle della prima diagnosi. E' pertanto necessario poter ri-biopsiare la malattia al

momento della recidiva per nuovi studi molecolari nel tentativo di orientare la strategia terapeutica. In Italia da gennaio 2019 è attivo lo studio SAR\_GEN\_ITA, uno studio genomico multicentrico che prevede l'analisi e il sequenziamento dell'intero DNA e RNA tumorale. Tale progetto è indirizzato in modo specifico ai pazienti pediatrici italiani affetti da sarcoma osseo o dei tessuti molli.

## LA RECIDIVA NEI TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

V. Biassoni

*S.C. Pediatria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia*

Le neoplasie del sistema nervoso centrale (SNC) rappresentano il secondo tumore pediatrico dopo le leucemie ed il tumore solido più frequente nell'infanzia, pari a circa il 25% di tutti i tumori in età pediatrica. Sono la prima causa di morte per tumore in questa fascia di età. L'incidenza è di 2,4 nuovi casi per 100.000/ bambini/anno, con circa 2.200 nuovi casi/anno di età inferiore ai 20 anni negli USA, e circa 350-400 nuovi casi in Italia. Dalla fine degli anni '90 ci sono state numerose innovazioni diagnostico-terapeutiche che hanno portato la sopravvivenza globale per tutti gli istotipi di neoplasie del SNC sopra il 70% (SEER program 1975-99). Nonostante l'impiego di varie strategie atte ad intensificare la chemioterapia e radioterapia convenzionali, la sopravvivenza dei pazienti che presentano una recidiva di malattia rimane insoddisfacente eccetto per le neoplasie gliali a basso grado. In letteratura la recidiva dei tumori del SNC è riportata con un intervallo molto ampio, potendo verificarsi tra 1-103 mesi dalla diagnosi, anche se recidive tardive, oltre i 10 anni dalla diagnosi possono verificarsi. La recidiva di neoplasia del SNC può presentare elementi di diagnosi differenziale peculiari, soprattutto in pazienti che hanno ricevuto radioterapia e/o chemioterapia mieloablative. Bisogna infatti considerare la possibilità di sviluppo di secondi tumori, malformazioni vascolari e leucoencefalopatia. Inoltre, per alcuni istotipi è documentato un impatto positivo sulla sopravvivenza quando la diagnosi di recidiva viene fatta in assenza di sintomi o comunque prima della comparsa degli stessi, durante il regolare follow-up. Il trattamento alla recidiva dipende essenzialmente dall'istotipo, dal tempo trascorso dalla fine delle cure e dal trattamento ricevuto in prima linea potendo avvalersi della chirurgia, di una eventuale re-irradiazione, della chemioterapia e di nuovi farmaci. In casi selezionati può pertanto rendersi utile un accertamento istologico alla recidiva al fine di eseguire un profilo molecolare della malattia per indirizzare il paziente verso eventuali terapie target. La presenza di gruppi cooperativi sia a livello nazionale (AIEOP) che internazionale (SIOP) è di fondamentale importanza per il corretto riferimento dei pazienti che presentano recidiva di tumori del SNC proprio in relazione alla possibilità di beneficiare di terapie mirate nell'ambito di studi clinici e protocolli sperimentali.

## ADOLESCENTE, SESSUALITÀ E AFFETTIVITÀ: IL PUNTO DI VISTA DEL MEDICO

A. Ferrari

*Pediatria Oncologica Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Italia*

I pazienti adolescenti si trovano ad affrontare la diagnosi e la cura del tumore mentre contemporaneamente sono chiamati a non perdere l'appuntamento con il raggiungimento di tappe fondamentali del loro sviluppo, personale e relazionale; a fare i conti con un corpo che non funziona e che fa male; a richiedere l'aiuto del mondo degli adulti (i genitori, i medici) proprio in un momento di grande spinta all'indipendenza. Tra i vari cambiamenti biologici, psicologici e sociali, uno dei più complessi è quello dello sviluppo della sessualità, che comprende diversi aspetti – le relazioni affettive, l'immagine corporea, il desiderio e il desiderare di essere desiderati, l'identità sessuale, gli aspetti funzionali. L'impatto della diagnosi e delle conseguenti terapie può avere un peso importante sulla sfera sessuale dei pazienti adolescenti. Ospedalizzazioni ripetute, cambiamenti fisici, fragilità emotiva, ridotta autostima, tutto questo può ridurre le opportunità di relazione con i coetanei, può portare all'isolamento sociale e quindi può avere un impatto sulla vita sessuale del ragazzo, che è tanto importante perché è elemento chiave del senso di normalità del paziente. I giovani pazienti con tumore hanno assolutamente bisogno di sentirsi uguali ai propri coetanei ed è proprio in questa età che cominciano a scoprire il proprio corpo e quello degli altri. La letteratura scientifica e l'esperienza clinica ci raccontano che i ragazzi in cura hanno spesso difficoltà nel relazionarsi con persone verso cui nutrono interesse; spesso ragazzi fidanzati si lasciano; spesso riferiscono di percepire negativamente alterata la propria immagine corporea e di sentirsi meno attraenti per via delle terapie. Inoltre, ci sono gli aspetti funzionali, o meglio disfunzionali: alterazioni del ciclo mestruale, secchezza vaginale, dolori, problemi di erezione, riportati in percentuali che possono andare dal 25% al 50% dei casi. Il tema della sessualità è uno degli aspetti della vita degli adolescenti malati che, pur se di grande importanza, è in realtà negletto, poco e male affrontato, raramente oggetto di reale ricerca clinica e di protocolli pratici. Affrontare adeguatamente il problema della sessualità nei giovani pazienti con tumore è certamente complesso, per diverse ragioni. Innanzitutto perché sia i pazienti che i professionisti possono non essere esperti di questo argomento, i primi per la loro giovane età, i secondi perché spesso manca l'adeguata esperienza nella gestione di questi temi, che ancora spesso è un tabù. Raramente un esperto di sessualità è parte integrante degli staff clinici, che invece comprendono a volte psicoterapeuti vari, nutrizionisti, educatori, assistenti sociali, esperti di make-up, artisti. In un recente studio condotto nell'ambito del Progetto Giovani dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, veniva sottolineato come solo una piccola parte dei pazienti aveva avuto modo di parlare con medici o infermieri dello staff circa gli aspetti legati alla sessualità; inoltre, attraverso vari canali, ai ragazzi giungeva-

no spesso suggerimenti sbagliati (come il fatto che fosse assolutamente vietato avere rapporti sessuali durante il periodo delle cure). Sono di fatto i pazienti adolescenti stessi a chiedere che il tema della sessualità sia affrontato maggiormente – e in modo rigoroso. Una richiesta chiara, che non deve andare disattesa.

## IL PUNTO DI VISTA DEL SESSUOLOGO

M. Rossi

*Pavia, Italia*

Cancro: una diagnosi che scatena angoscia, paura, disperazione, solitudine, sfiducia, rabbia, senso di impotenza, e che comporta terapie, capaci di guarire, ma con un costo pesante sulla qualità della vita. Inclusa la sessualità, l'aspetto forse più trascurato nel domani di un adolescente che debba affrontare un tumore. Non è un caso se le disfunzioni sessuali siano frequenti tra i malati di cancro e questo comporta un circolo vizioso, dato che la vita sessuale ha un ruolo fondamentale per l'identità dell'adolescente, la sua qualità di vita e l'autostima. Risultato: più stress, ansia e depressione che influiscono negativamente anche sulla malattia. Dal punto di vista della presa in carico gli adolescenti sono come una "tribù a parte" che le unità operative spesso non sanno dove "collocare". In particolare la sessualità negli adolescenti malati di tumore è un tema che appare di difficile gestione anche perché discutere di sessualità con i giovani è ancora un tabù sociale. Per un adolescente dover convivere con il cancro è ancora più difficile, poiché è in un'età che dovrebbe essere caratterizzata solo da "leggerezza e tempeste ormonali". Inoltre l'adolescente deve combattere quello stigma che troppo spesso, chi si ammala, deve portare come un peso su di sé, senza poterlo condividere con gli altri, a partire dai propri coetanei. Spesso gli amici quello stigma contribuiscono a crearlo con i propri comportamenti dettati da quella stessa "leggerezza e ingenuità", ma anche dalla non conoscenza e, forse, dalla paura di trovarsi un giorno al posto del loro compagno/amico più "sfortunato". Gli amici si allontanano, il malato si isola. La conseguenza è la più angosciante condizione di cui ogni essere umano ha il terrore: la solitudine. Angoscia, questa, ancora più sentita in un periodo storico come questo in cui i nostri giovani sono ancora più, che in passato, fortemente identificati nel loro stato di "community". Dall'altro canto, chi più degli adolescenti (per la loro tendenza a sentirsi "invincibili" e la loro capacità di sognare ancora un mondo migliore) può sentire il peso delle problematiche sessuali derivanti dalla malattia?. In adolescenza si inizia a ragionare sulla propria identità sessuale, sulla fertilità e sulla sfera affettiva. Una malattia come il cancro può interferire non solo con l'espressione della propria sessualità, ma anche con l'affettività e con la salute del proprio apparato riproduttivo. Per tutti e in particolare per un adolescente, tornare a vivere dopo il cancro non è sempre facile, soprattutto quando si parla di sesso e di sessualità. Non sempre infatti l'adolescente riesce a prendere questa parte della sua vita in mano senza problemi (come del resto non riescono gli adulti). E' importante riflettere sugli effet-

ti del trauma che modifica il corpo e l'immagine di sé, intaccando l'autostima e complicando la sfera intima. L'inizio o la ripresa di una soddisfacente vita sessuale si colloca prevalentemente dopo la fine delle terapie per il tumore. Questo aspetto risente della capacità dell'équipe di cura di farsi carico delle problematiche sessuali, considerandole parte integrante del processo terapeutico e di crescita individuale dell'adolescente, che prima di essere un paziente è un individuo che oltre alla malattia deve affrontare un delicato momento della sua vita.

#### **IL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE**

G. Russo

*Italia*

La mia storia inizia nel 2006. Appena conseguita la laurea triennale in Economia e mentre frequentavo il primo anno della specialistica sempre in Economia iniziano i primi sintomi della malattia. Febbre, stanchezza, continua spossatezza e poi di nuovo febbre. Dopo i primi controlli a Napoli, faccio un consulto al Policlinico San Matteo. Qui incontro i miei primi due Angeli. Inizialmente, in day hospital, il dott. Zecca con la sua équipe. Poi quando inizio a frequentare il 4° piano anche il Prof. Locatelli (o meglio lo avevo già conosciuto in day hospital però in reparto ci conosciamo ancora meglio vista l'abbondanza dei giorni che ci trascorro). Purtroppo, i successivi controlli o meglio le indagini mediche conducono alla scoperta del male: leucemia mieloide acuta. Dopo una fase preparatoria di profondo

sconforto e tristezza, ai primi di settembre inizio le cure. Queste sono dolorose e non prive di insidie. Si articolano in quattro cicli di chemioterapia e una fase preparatoria al trapianto alternando ricoveri in ospedale e giornate in day hospital. Il 22 febbraio del 2017 effettuo il trapianto di midollo osseo da donatore esterno (ecco l'incontro virtuale con il terzo Angelo, ahimè sconosciuto così come previsto dalla legge italiana che disciplina la materia). In tutti questi mesi le cure si intrecciano con l'affettività e l'amore delle persone che mi circondano. Sicuramente l'amore della mia famiglia e della mia fidanzata ma anche dei medici e degli infermieri che mi assistono. Effettuato il trapianto e trascorsi altri cento giorni in reparto si ritorna a casa (oramai Pavia o meglio Belgioioso erano diventati la mia dimora). E qui ritorna in campo il tema della sessualità che nei mesi precedenti aveva abbandonato il fisico ma non la mente. Attualmente, conduco un vita affettiva e sessuale "regolare" e come tutte le cose regolari ai tempi d'oggi si passa tra alti e bassi. Però non posso non ritenermi fortunato, oggi in questa testimonianza mi accompagnano mia moglie Carmelina e il mio principino Angelo. Qui ritorna in scena la sessualità che fa da connubio con l'amore. Infatti dopo alcuni tentativi con la procreazione medicalmente assistita e quindi un po' cure da sottoporsi, specie dal lato della donna, il 12 gennaio del 2018 è arrivato il nostro figlioletto Angelo, appunto il quarto Angelo della mia vita. Oggi Angelo riempie le nostre giornate faticose ma piene d'amore e ci permette di evadere dallo stress che attanaglia la nostra quotidianità! Per concludere potrei sintetizzare la mia storia con questo titolo: i miei quattro Angeli!!!

Non-commercial use only



### INFERMIERI - Comunicazioni orali

**CO001**

#### **L'HANDOVER CENTRATO SUL BAMBINO E LA SUA FAMIGLIA: UNO STUDIO QUALI-QUANTITATIVO**

R. Da Rin Della Mora<sup>1</sup>, S. Calza<sup>1</sup>, C. Badino<sup>2</sup>,  
N. Nicolini<sup>3</sup>, N. Manzo<sup>4</sup>, M. Subbrero<sup>5</sup>, S. Scelsi<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Centro di Ricerca Infermieristica e delle Professioni Sanitarie, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova;

<sup>2</sup>U.O. Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>3</sup>U.O. Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>4</sup>Corso di Laurea in Infermieristica Pediatrica, Università degli Studi di Genova;

<sup>5</sup>Dipartimento Infermieristico e delle Professioni Sanitarie, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

**BACKGROUND:** La 'Child and Family Centred Care' prevede che bambino/famiglia siano attori nel percorso di cura; a tal fine è indispensabile la condivisione delle informazioni col personale sanitario. Il passaggio di consegne infermieristiche in quest'ottica dovrebbe avvenire con la partecipazione di bambino/famiglia ('person-centered handover'). Conoscere opinioni e aspettative di bambino/famiglia può aiutare a identificare aspetti sulla base dei quali progettare un 'person-centered handover'. **OBIETTIVI:** Descrivere le opinioni e le aspettative sull'handover infermieristico centrato su bambino/famiglia da parte di adolescenti e genitori di bambini ricoverati nelle Unità Operative Ematologia-Oncologia-Trapianto Cellule Staminali Emopoietiche.

**MATERIALI E METODI:** Studio quali-quantitativo con questionari validati. Lo studio, condotto nel 2019 è stato approvato dal Comitato di Revisione Istituzionale dell'Istituto Gaslini. Le risposte chiuse sono state analizzate tramite indicatori di statistica descrittiva; quelle aperte secondo 'thematic analysis' da tre ricercatori. **RISULTATI:** Hanno partecipato 21 genitori (15 madri e 6 padri) e 8 adolescenti (3 femmine e 5 maschi). Tra i temi emersi tra i genitori: volontà di partecipare, anche coi figli, aspettativa di contribuire al percorso di cura, timore che questo sia troppo impegnativo o poco utile per le infermiere e per i figli, soprattutto se piccoli. Tra i temi emersi tra gli adolescenti: volontà di partecipare con i propri genitori o familiari, mancanza di particolari preoccupazioni, percezione di utilità più per i genitori o familiari. **CONCLUSIONI:** I partecipanti dimostrano opinioni e aspettative perlopiù positive per il 'person-centered handover', che costituiscono una base da cui partire per progettare e implementarlo in pediatria.

**CO002**

#### **VALUTAZIONE DEI COMPORTAMENTI DI CARING EROGATI DAGLI INFERMIERI IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA**

E. Fenizia, E. Rostagno, C. Marchese, M. Castaing,  
R. De La Rosa, R. Saenz, L. Coppola, M. La Spina,  
G. Russo

*Università Tor Vergata di Roma, Policlinico Universitario di Catania, Italia*

**INTRODUZIONE:** Una buona relazione infermiere-paziente migliora la qualità delle cure erogate. Tale relazione si manifesta in comportamenti di caring, misurabili tramite appositi questionari. Il caring è un insieme di attività verbali, pratiche e comportamentali che fanno sentire il paziente "curato" in maniera globale. Il caring è un valore essenziale della pratica infermieristica e ancora più centrale in oncematologia pediatrica.

**OBIETTIVI:** Descrivere la percezione dei comportamenti di caring degli infermieri e degli utenti (caregiver) dell'oncoematologia pediatrica.

**MATERIALI E METODI:** Studio trasversale su un campione misto (infermieri/caregiver) nei centri AIEOP, mediante due questionari ad hoc, versioni modificate del Nurses Caring Behaviors Scale composto da 14 item con una scala tipo Likert di 5 punti, intesi a valutare il caring erogato da parte degli infermieri e il caring percepito da parte dei caregiver. Le analisi dei dati sono state realizzate con il software di SPSS per le analisi descrittive e di Mplus per le analisi fattoriali.

**Risultati:** Un totale di 381 questionari sono stati compilati da 193 infermieri e 188 caregiver. I livelli di caring medi sono risultati, rispettivamente 4,7 (DS=0,5) per il campione infermieristico e 4,5 (DS=0,6) per i caregiver.

**CONCLUSIONI:** Il livello di caring è risultato elevato, indicando quindi un buon livello di qualità assistenziale infermieristica. La differenza riscontrata tra l'autovalutazione degli infermieri e la percezione dei caregiver suggerisce uno spazio di ulteriore miglioramento: la periodica autovalutazione del personale e il feedback dei caregiver potrebbe agevolare la consapevolezza e l'attenzione alla qualità del caring.

#### CO003

##### **L'ATTITUDINE DEGLI INFERMIERI AIEOP NELLA GESTIONE DEL FINE VITA: STUDIO PILOTA PER L'UTILIZZO DEL FROMMELT ATTITUDES TOWARD CARE OF THE DYING SCALE**

M. Crotti Partel, L. Pilotelli, E. Magna

*ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia, Italia*

Le Cure Palliative Pediatriche non sono organizzate in modo uniforme nei diversi centri AIEOP e la formazione e l'esperienza del personale infermieristico risulta eterogenea e spesso non allineata a quanto previsto dalla letteratura e dal core curriculum formativo. La complessità delle cure palliative richiede al personale l'acquisizione di specifiche competenze costituite dall'insieme di conoscenze, abilità e atteggiamenti. Questi ultimi, quando positivi, si sono dimostrati determinanti nel garantire una maggiore propensione alla formazione e alla realizzazione di un profilo di competenza più strutturato con ricadute positive sulla qualità di vita dei pazienti. In letteratura sono presenti studi svolti principalmente in ambito formativo o in contesti per adulti mentre non ci sono dati riguardo le attitudini degli infermieri di ambito pediatrico che svolgono la loro attività nel contesto dell'oncoema-

tologia. Al fine di analizzare la fattibilità di uno studio che indaghi gli atteggiamenti degli infermieri dei centri AIEOP nei confronti del fine vita è stato condotto uno studio pilota monocentrico per testare la semplicità e la praticità di utilizzo nonché la validità psicometrica della trasposizione elettronica del Frommelt Attitudes toward care of the dying Scale (FACTOD Form B-I), un questionario validato in italiano e riconosciuto come efficace e affidabile. I risultati indicano come il form elettronico sia risultato esaustivo e di facile compilazione e i dati raccolti abbiano una buona coerenza rispetto a quanto indicato in studi simili. Visti gli esiti dello studio pilota si ritiene che possa essere riprodotto su un campione di maggiori dimensioni e rivolto anche ad altre figure professionali.

#### CO004

##### **LA FATIGUE IN ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA: CONOSCENZE E ATTEGGIAMENTI DEGLI INFERMIERI ITALIANI**

E. Rostagno<sup>1</sup>, A. Bergadano<sup>2</sup>, M. Piredda<sup>3</sup>, M.G. De Marinis<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>AOU S.Orsola-Malpighi, Bologna, Università degli Studi di Roma, Tor Vergata; <sup>2</sup>Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; <sup>3</sup>Università Campus Bio Medico, Roma, Italia*

**SCOPO:** La fatigue è il sintomo più stressante e prevalente nei pazienti pediatrici con patologia oncologica ed è importante sapere se gli infermieri sono in grado di riconoscerlo e gestirlo. Questo studio mirava a modificare un questionario inserendo una sezione sulle attitudini e testare le sue proprietà psicometriche, e a indagare le conoscenze e gli atteggiamenti nei confronti della fatigue degli infermieri che lavorano nei centri italiani di onco-ematologia pediatrica.

**METODI:** Studio cross-sectional mediante una survey on-line. Un gruppo di esperti ha adattato un questionario esistente, aggiungendo una sezione sulle attitudini. Il questionario è stato inviato a tutte gli infermieri (n=956) che lavorano nei 53 centri onco-ematologici pediatrici italiani.

**RISULTATI:** La survey è stata completata da 189 infermieri, che hanno segnalato che il 42% dei bambini e il 68% degli adolescenti presentano il sintomo fatigue, la cui intensità aumenta con l'età. I fattori contribuenti più frequenti sono stati trattamenti, co-morbidità, ricoveri frequenti o prolungati e problemi psicologici; segni/sintomi frequenti erano cambiamenti di umore e mancanza di energia. Tra gli intervistati che, nella pratica clinica, non valutano la fatigue, il 36,2% ha riferito di non conoscere uno strumento appropriato. Gli infermieri ritengono che esistano interventi utili per ridurre la fatigue, ma spesso non ne misurano l'efficacia. L'atteggiamento degli infermieri italiani verso la fatigue (Cronbach alfa=0.695) è risultato soddisfacente.

**CONCLUSIONI:** Gli infermieri riconoscono la fatigue come un problema importante e mostrano una soddisfacente conoscenza e attitudine verso questo sintomo. Questo studio fornisce agli infermieri oncologici pediatrici uno strumento per indagare le loro conoscenze e attitu-

dini sulla fatigue. La consapevolezza degli infermieri sul significato della fatigue è un passo fondamentale verso il miglioramento della sua gestione e l'offerta di strategie che possono aiutare sia il bambino che la famiglia.

#### CO005

##### **L'HANDOVER INFERMIERISTICO: STUDIO OSSERVAZIONALE SULL'APPLICAZIONE DEL METODO SBAR (SITUATION, BACKGROUND, ASSESSMENT AND RECOMMENDATION) IN ONCOEMATOLOGIA**

S. Scaringi, A. Capparella, G. Sirna, L. Renzi, I. Ciaralli

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia*

**BACKGROUND E OBIETTIVI:** Il passaggio di consegne, chiamato anche handover, è il trasferimento di responsabilità per alcuni o tutti gli aspetti del prendersi cura di un paziente. Il suo obiettivo è la continuità delle cure nel rispetto della sicurezza per il paziente. Il seguente studio vuole analizzare l'applicazione del metodo SBAR durante il verbal handover infermieristico al fine di rintracciare, valutare e segnalare le principali criticità connesse all'applicazione e le eventuali difficoltà di attuazione in Oncoematologia.

**MATERIALI E METODI:** È stato effettuato uno studio di tipo osservazionale, unicentrico e descrittivo che ha coinvolto tutto il personale infermieristico del dipartimento di Oncoematologia. Sono state effettuate 80 osservazioni in un tempo di sei mesi, registrate durante il passaggio di consegne tra infermieri. I dati sulle loro modalità e caratteristiche sono stati raccolti utilizzando una scheda specifica creata secondo le ultime evidenze. **RISULTATI:** Le registrazioni effettuate hanno riscontrato che più della metà di tutti i verbal handover non hanno superato un minuto. L'identificazione del paziente è avvenuta in maniera corretta e regolare solo in una piccola percentuale (9%). La comunicazione degli aspetti psicosociali e familiari ha avuto dei risultati negativi, distribuiti in maniera omogenea nei diversi reparti (18%). La comunicazione delle proprie impressioni o preoccupazioni riguardo la situazione clinica del paziente ha avuto un'aderenza inferiore alle aspettative. Il numero delle interruzioni durante il passaggio di consegne è stato particolarmente elevato (51%).

**CONCLUSIONI:** È stato possibile dimostrare la correlazione tra rischio clinico e passaggio di consegne: una buona comunicazione diminuisce la probabilità di errore. L'applicazione del massimo impegno durante l'handover migliora la comunicazione inter e intraprofessionale.

#### CO006

##### **USO DI MEDICAZIONE AVANZATA A PRESSIONE NEGATIVA PER IL TRATTAMENTO DI FERITA COMPLICATA DEL TUNNEL DEL CATETERE VENOSO CENTRALE**

G.E. Fontana, A. Lamarca, R. Gravinese, G. Milillo, V. Blasi, P. Muggeo, M. Grassi, N. Santoro

*UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo*

*Oncoematologico, AOU Policlinico Consorziato di Bari, Italia*

L'infezione dell'emergenza del catetere venoso centrale (CVC) tunnellizzato in oncoematologia pediatrica è una complicanza da trattare con grande attenzione per difficoltà di guarigione e possibile evoluzione in infezione fatale data l'immunodepressione dei pazienti. Presentiamo il caso di F., 3 anni, LLA HR, prot. AIEOP LLA 2017, con infezioni suppurative recidivanti di emergenza e tunnel del CVC Broviac, che hanno determinato rimozione del CVC e si sono rapidamente e definitivamente risolte con medicazione a pressione negativa. F. ha presentato, in 1a reinduzione, febbre ed infezione da Stafilococco epidermidis dell'emergenza del CVC con iniziale suppurazione del tunnel e raccolta purulenta sottocutanea. Il piccolo è stato trattato con terapia topica e antibiotica sistemica, dapprima empirica e poi mirata, con iniziale risoluzione; nelle settimane successive ha presentato recidiva locale dell'infezione, regredita con terapia antibiotica sistemica mirata. A seguito di ulteriore episodio di suppurazione dell'emergenza durante aplasia, in fase IIIB della 2a reinduzione, il CVC è stato rimosso. Nei giorni successivi, nonostante terapia antibiotica, è stata riscontrata suppurazione della ferita chirurgica all'emergenza, con deiscenza dei punti di sutura e raccolta purulenta sottocutanea. Pertanto, dopo disinfezione della ferita, è stato applicato cerotto PICO®, medicazione avanzata con applicazione di vacuum tramite aspirazione continua h24 per 7 giorni. Alla rimozione del cerotto la ferita chirurgica è apparsa asciutta, detersa, con lembi giustapposti; non è stato necessario alcun intervento ulteriore ed è stato possibile proseguire la chemioterapia. La medicazione avanzata a pressione negativa può rappresentare una valida opzione terapeutica per la guarigione di ferite complicate del tunnel del CVC.

#### CO007

##### **VALUTAZIONE E GESTIONE DEL RISCHIO CHIMICO PER OPERATORI SANITARI NELLA SOMMINISTRAZIONE DI ANTIBLASTICI**

D. Greco, V. D'Oria, A. Crisetti, C. Ricciardi, S. Ladogana

*Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza, Opera di San Pio da Pietrelcina, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, U.O.C. Pediatria Oncoematologica, San Giovanni Rotondo (FG), Italia*

L'aumento dei tumori nella popolazione implica per il personale sanitario un aumento delle operazioni di preparazione (dove non vi è un'unità farmaci antitumorali) e somministrazione dei farmaci antiblastici, preparati altamente tossici. Data la notevole tossicità dei chemioterapici è raccomandata una particolare accuratezza nella loro manipolazione e nell'uso dei mezzi di protezione personali. La particolare rilevanza dei danni eventualmente associabili a tali preparati, il verificarsi di esposizioni lavorative a basse dosi protratte nel tempo e il numero di segnalazioni di incidenti occasionali che si rilevano tra gli addetti hanno contribuito ad

umentare il livello di attenzione per le problematiche di sicurezza e salute relative all'esposizione professionale a tali sostanze. Gli effetti avversi dei farmaci antitumorali possono variare in base alla suscettibilità individuale e questo significa che per gli operatori esposti al rischio occorre prevedere le massime garanzie. Dal momento che possono esercitare un'azione genotossica ne consegue che anche esposizioni di lieve entità risultano indebite. Questo studio si è posto l'obiettivo di voler rilevare, attraverso un questionario a risposta multipla, se nella pratica quotidiana i D.P.I. vengono utilizzati correttamente da parte degli operatori sanitari delle U.O. di OncoEmatologia Pediatrica AIEOP e, qualora così non fosse, evidenziarne le criticità e sensibilizzare gli stessi nel seguire le linee guida in tema di somministrazione e smaltimento degli antitumorali.

#### CO008

### PROCESSO GESTIONE TERAPIA - FMEA UN'ESPERIENZA DI CONDIVISIONE DEL POLO EMATO-ONCOLOGICO

S. Bianchi, N. Nicolini, P. Lenus

*Istituto G. Gaslini Genova, Italia*

**BACKGROUND:** "La sicurezza dei pazienti e la riduzione degli errori in terapia farmacologica rappresentano una priorità dell'assistenza sanitaria" Il rischio di errore è presente durante tutto il processo di gestione del farmaco. Fra le diverse azioni consigliate per la prevenzione di tali eventi vi è la "definizione di misure di monitoraggio e valutazione in relazione anche alla frequenza degli eventi avversi verificatisi"

**OBIETTIVI:** Illustrare l'esperienza del gruppo di lavoro costituito per l'analisi di eventi/near miss segnalati dalla U.O. Ematologia con lo scopo di apportare miglioramenti/modifiche all'intero processo del farmaco nel dipartimento di Emato-Oncologia-TMO, creare procedure specifiche, migliorare e validare la procedura di centralizzazione del farmaco in sperimentazione, limitare l'impatto del rischio e l'incidenza di eventi indesiderati.

**MATERIALI E METODI:** Analisi qualitativa e quantitativa dei rischi potenziali legati al processo (metodologia FMEA) Il team-work multidisciplinare e multiprofessionale dopo aver analizzato il percorso del farmaco (prescrizione, preparazione, somministrazione), ha esaminato gli eventi/near miss ed elaborato una tabella di indice del rischio FMEA ( Gravità del danno x Probabilità o frequenza x Rilevabilità) per ciascuna singola fase del processo

**RISULTATI:** L'applicazione della tabella ai casi segnalati ha prodotto delle OSSERVAZIONI sui casi specifici e conseguenti ATTIVITA' di MIGLIORAMENTO (incontri, rettifica di protocolli e procedure interne, creazione di nuove procedure da validare) ed ha programmato un monitoraggio dell'efficacia delle soluzioni implementate.

**CONCLUSIONI:** L'analisi proattiva di eventi segnalati ha portato a migliorare protocolli e procedure interne, ha rafforzato comportamenti virtuosi in tutte le fasi del processo a beneficio della sicurezza/benessere del paziente,

#### CO009

### TERAPIA SOSTITUTIVA CON IMMUNOGLOBULINE SOTTO CUTE: NOSTRA ESPERIENZA

M. Giordanella, E. Morabito, A. Luciano, A. Mastria, L. Mariano, D. Rizzo, A. Cocciolo

*U.O.C. Oncoematologia Pediatrica, P.O. Vito Fazzi, Lecce, Italia*

La terapia sostitutiva con immunoglobuline rappresenta il cardine del trattamento delle immunodeficienze primitive. Il trattamento per via endovenosa (IVIG) presenta alcuni svantaggi tra cui la necessità di reperire un accesso venoso, la durata dell'infusione, le reazioni avverse. Una valida alternativa, è rappresentata oggi, dal trattamento con SCIG (Immunoglobuline Sotto Cute). Il raggiungimento di un alto grado di autonomia per il paziente, grazie all'autosomministrazione della terapia, il risparmio di tempo in termini di ore di lavoro per i genitori e di scuola per i ragazzi si somma alla maggiore stabilità dei livelli di IgG sierici nel tempo, alla riduzione delle reazioni avverse e ad un minor costo per l'Azienda. Tra gli svantaggi sottolineiamo il maggior numero di infusioni a cui il paziente deve sottoporsi e la necessità di un training adeguato per il personale dell'Unità operativa e, soprattutto, per la famiglia. Riportiamo la nostra recente esperienza. Aurora è una ragazza di 15 anni in trattamento per ipogammaglobulinemia post trattamento con Rituzimab. A seguito della comparsa di reazione da ipersensibilità in corso di infusione con IVIG, con comparsa di febbre elevata accompagnata a brividi, broncospasmo ed eruzione cutanea orticarioide, si decide di proseguire la terapia con SCIG. Si procede perciò a training del personale infermieristico del reparto e, dopo le prime somministrazioni, si prosegue con training della famiglia. Il risultato ottenuto, dopo 6 mesi di trattamento, è di aver raggiunto l'autosomministrazione domiciliare con un elevato grado di soddisfazione; al momento non sono state registrate reazioni avverse di alcun tipo.

#### CO010

### L'AMBULATORIO SurPass-DOPO PER IL FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DEI SOGGETTI GUARITI DA TUMORE PEDIATRICO

C. Badino, A. Spina, M. Benvenuto, M. Leimer, O. Vianello, S. Scelsi, M. Muraca, A. Garaventa, C. Dufour, S. Di Profio, A. Barra, G. Landolfi, S. Vetrella, R. Cuccurullo, S. D'Amato, M. Ripaldi, M. Abate, R. Haupt

*Dipartimento di Emato-Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; A.O.R.N. Santobonopausilipon, Napoli, Italia*

La probabilità di guarigione (essere vivo e in remissione a più di 5 anni dalla diagnosi) dopo tumore pediatrico è >80%. E' noto che circa il 70% dei lungo-sopravvissuti (LS) può sviluppare patologie croniche che possono influire sulla qualità/aspettativa di vita. Nei centri di Genova e Napoli è stato attivato un ambulatorio per la Diagnosi Osservazione Prevenzione dopo terapia

Oncologica (DOPO). In occasione di una visita viene consegnato il passaporto del lungo-sopravvissuto (SurPass) contenente i dati di malattia e di trattamento oltre a raccomandazioni personalizzate per il follow-up basate su linee guida internazionali e/o AIEOP. L'infermiera dedicata partecipa al colloquio di presa in carico e alla consegna del SurPass; successivamente pianifica gli esami e le consulenze provvedendo al controllo e smistamento dei referti. Se alcuni esami sono effettuati presso il domicilio del LS, ne acquisisce il referto. Un questionario viene infine successivamente inviato per conoscere il grado di gradimento del SurPass. Da ottobre 2018 sono afferiti all'ambulatorio DOPO di Genova 313 LS e sono stati consegnati 175 SurPass. Sono state richieste 410 consulenze specialistiche (cardiologica nel 35% dei casi). Il tempo medio richiesto per la preparazione del SurPass è stato di circa 2 ore mentre quello per la programmazione dei controlli di circa 20 minuti. L'ambulatorio DOPO e la consegna del SurPass sono apprezzati dagli utenti, in particolare nel momento della transizione nel mondo degli adulti. L'infermiera pediatrica (IP) rappresenta continuità assistenziale per il paziente che si affida al servizio con fiducia e partecipazione. L'autonomia gestionale che l'ambulatorio DOPO garantisce all'IP è incentivo professionale non trascurabile

#### CO011

##### LE ATTIVITA' LUDICHE NEL PROCESSO DI NURSING COME STRUMENTO PER LA GESTIONE DEL DISTRESS PSICOLOGICO

A. Perfetto, C. Ricciardi, D. Greco, V. D'Oria, A. Crisetti, S. Ladogana

*Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza, Opera di San Pio da Pietrelcina, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, U.O.C. Pediatria Oncematologica, San Giovanni Rotondo (FG), Italia*

L'aumento dei tumori è un dato in continua crescita nella popolazione. Tali patologie, oltre ad essere devastanti dal punto di vista fisico, creano danni dal punto di vista psicologico. Nel processo assistenziale fondamentale è il ruolo dell'operatore che, nell'ambito di un'assistenza globale, tende a prendersi cura non solo della parte malata ma anche del lato psicologico, familiare e sociale. In quest'ottica si è pensato di stimolare e far interagire i pazienti in modo differente integrando alle cure mediche quelle alternative. Sono stati creati dei laboratori di attività sia per il genitore (ginnastica dolce e laboratorio di cucito) sia per il bambino (laboratorio musicale, di ceramica, di lingua straniera, laboratorio del pane) sia congiunti (laboratorio di cucina) per salvaguardare le parti sane del bambino e ridurre l'ansia nei genitori. Per questo studio è stato somministrato un questionario ai genitori e ai pazienti prima e dopo i vari laboratori. È stato osservato che questa tecnica, oltre ad aiutare psicologicamente i pazienti, migliora la loro qualità di vita in regime di ricovero. I bambini e i ragazzi sono risultati meno stressati, più collaboranti e riuscivano a controllare meglio i sintomi (vomito, cefalea e dolore) durante e dopo CT. L'essere coscienti dell'aiuto

che dai all'altro e alla collettività ti rende fiero, orgoglioso di te, del tuo lavoro e della tua professionalità che non è fatta solo di "attività sanitaria".

#### CO012

##### PRIMARY CARE IN PEDIATRIA

V. Cosma, G. Carnio, P. Ciotti, L. Fontetrosciani, R. Morcellini, M. Montigiani, L. Duranti

*S.C. Oncematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera di Perugia, Italia*

**INTRODUZIONE:** Modello assistenziale implementato nell'A.O. di Perugia nel 2017, con altre 4 strutture pilota. Contestualmente viene adottato il sistema di informatizzazione della documentazione assistenziale. Il modello promuove personalizzazione, qualità delle cure, comunicazione tra il paziente e il care giver e le figure professionali. Piano Assistenziale personalizzato viene elaborato dall'Infermiere Referente (I.R.) - responsabile del percorso di cura. L'I.R., e in sua assenza l'Infermiere Associato (I.A.), è il coordinatore dell'assistenza e riferimento per familiari e l'equipe.

**OBIETTIVI:** Migliorare modello organizzativo assistenziale. Maggiore coinvolgimento dell'assistito nel processo di cura. Ottimizzare la comunicazione tra componenti equipe. Aumentare responsabilità, autonomia e potere decisionale degli infermieri. Incrementare competenze tecniche e capacità relazionali. Gratificare sviluppo professionale.

**MATERIALI E METODI:** Gruppi di lavoro : - realizzazione di manuale di presa in carico, - foglio informativo da consegnare al ricovero, - identificazione diagnosi infermieristiche e stesura piani assistenziali Cartella infermieristica informatizzata - sistema operativo Galileo con firma digitale : - accertamento infermieristico, - pianificazione percorso cura, - somministrazione terapia, - svolgimento attività assistenziali - valutazione obiettivi . Check list verifica andamento e implementazione modello. Questionario valutazione qualità percepita.

**RISULTATI:** Dal 2017 al 2018 su 100 ricoveri, 95 presi in carico nelle prime 24 ore . In 85 casi modifiche del piano assistenziale sono state condivise con l'I.R. Tutti gli infermieri sono stati I.R. e I.A.

**CONCLUSIONI:** Ad un anno, il modello assistenziale ha portato al miglioramento della qualità assistenziale e relazionale. La presa in carico coinvolge l'intera equipe professionale e multidisciplinare garantendo continuità e globalità delle cure.

#### CO013

##### IL MONITORAGGIO DEL DOLORE TRAMITE APP NEL PAZIENTE PEDIATRICO CON PATOLOGIA ONCOEMATOLOGICA A DOMICILIO

E. Tiozzo, S. Fondi, V. Biagioli, E. Piccinelli, F. Alibrandi, O. Gawronski, I. Dall'Oglio, E. Margarella, M. Amicucci, S. Piga, M. Brancaccio, R. Ricci, I. Ciaralli

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia*

**INTRODUZIONE:** È importante monitorare il dolore nei pazienti pediatrici con patologia oncoematologica anche dopo la dimissione. L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) ha realizzato un'App che consente ai pazienti pediatrici e ai loro genitori di valutare il dolore a domicilio. Lo scopo di questo studio è valutare l'incidenza, l'intensità e le caratteristiche del dolore, valutato tramite l'App nell'arco di un mese, nei pazienti fino a 21 anni d'età, seguiti dal servizio di ospedalizzazione domiciliare e afferenti al Dipartimento di Oncoematologia.

**METODI:** È stato condotto uno studio osservazionale monocentrico. I partecipanti sono stati arruolati presso il DH di Oncoematologia. Al fine di promuovere l'empowerment dei genitori e degli adolescenti, le infermiere di ricerca hanno educato i partecipanti nella valutazione del dolore a domicilio utilizzando la scala appropriata per l'età: la FLACC per bambini con meno di 4 anni e lo strumento OPBG (una VAS integrata) per i pazienti tra i 4 e i 21 anni. Ai partecipanti è stato chiesto di valutare il dolore tramite l'App per un mese.

**RISULTATI:** In totale 124 partecipanti hanno utilizzato l'App (maschi=59,7%; età mediana=8 anni; diagnosi ematologica=74,2%). Tra questi, 94 (75,8%) hanno riferito dolore ( $\geq 1$ ) almeno una volta in un mese, di cui 53 (56,4%) hanno riferito al massimo dolore lieve, 33 (35,1%) dolore moderato e 8 (8,5%) dolore severo (Tabella 1).

**CONCLUSIONI:** L'App rappresenta uno strumento utile per promuovere l'empowerment dei pazienti pediatrici e dei loro genitori nel monitoraggio del dolore e migliorare l'assistenza a domicilio.

**Tabella 1. Incidenza del dolore in un mese (n=124).**

	Una volta n (%)	Più di una volta n (%)
Dolore lieve (1-3)	29 (23,4)	58 (46,8)
Dolore moderato (4-6)	19 (15,3)	19 (15,3)
Dolore severo (7-10)	8 (6,5)	-

#### CO014

##### **MEDICINA NARRATIVA NEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE PEDIATRICO**

M. Montigiani, L. Duranti, N. Massimo, V. Cosma

<sup>1</sup>Oncoematologia Pediatrica con TCS Azienda Ospedaliera di Perugia; <sup>2</sup>Azienda Ospedaliera di Perugia S. Maria della Misericordia, Perugia, Italia

**INTRODUZIONE:** Per i nostri piccolo pazienti e per il loro caregiver, per tutti gli operatori sanitari e non, che vivono costantemente a contatto con la malattia, in tutto i suoi aspetti, la medicina narrativa è stata di notevole aiuto. Per questo, nel nostro centro da marzo 2008 si è iniziato un percorso di formazione e sperimentazione della narrazione e della scrittura autobiografica.

**OBIETTIVI:** - affinare le capacità d'ascolto empatico con i bambini e le loro famiglie; - mantenere viva la

motivazione e la progettualità formativo-professionale; - condividere significati e co-costruire insieme ai colleghi, elementi culturali e identitari del ruolo di curanti; - prevenire il born-out. Materiali e metodi Il corso di formazione ha introdotto ai principi base della medicina narrativa e della scrittura autobiografica, con conseguente compilazione di un diario di bordo, e raccolta di narrazioni di tutti gli operatori dell'equipe multidisciplinare.

**RISULTATI:** I questionari di gradimento, somministrati a fine corso hanno dato riscontro positivo e numerosi spunti per la prosecuzione dei lavori.

**CONCLUSIONI:** Dopo la formazione e dopo aver raccolto e condiviso le narrazioni, si è percepito un miglioramento dei rapporti tra operatori, che lavorano con più sinergia, condivisione e minori tensioni. Da maggio si è deciso di estendere questa metodologia ai nostri pazienti e ai loro familiari, per costruire momenti di sempre maggior integrazione e confronto tra tutti gli attori del processo di cura.

#### CO015

##### **LE COMPETENZE AVANZATE DEGLI INFERMIERI DI RICERCA: SURVEY NELLE ONCO-EMATOLOGIE PEDIATRICHE IN ITALIA**

A. Pianta, A. Bergadano, E. Rostagno

Università degli Studi di Torino, Italia

**INTRODUZIONE:** La ricerca è una delle responsabilità attribuite all'infermiere, l'oncologia è il ramo principale verso il quale si indirizzano le ricerche, in particolare clinical trials; in Italia l'infermiere di ricerca risulta ancora poco diffuso. Obiettivo: Descrivere il ruolo dell'infermiere di ricerca in Onco-Ematologia pediatrica nei centri AIEOP.

**MATERIALI E METODI:** Studio osservazionale trasversale. Dopo una revisione della letteratura è stato creato un questionario online somministrato ai referenti infermieristici dei 42 centri AIEOP presenti.

**RISULTATI:** I referenti di 31 centri hanno risposto al questionario somministrato: il 67,7% è accreditato per gli studi di Fase I e il 16,1% possiede un infermiere di ricerca che svolge Clinical Trial e/o ricerche finalizzate all'assistenza. I principali compiti ricoperti sono: reclutamento, svolgimento procedure secondo protocollo, somministrazione questionari, raccolta dati, follow-up, mediazione soggetti-team e procedure dal prelievo all'invio campioni biologici. I compiti degli infermieri in assistenza coinvolti nella ricerca sono: approvvigionamento, stoccaggio, preparazione, somministrazione farmaco, gestione effetti collaterali, esecuzione prelievi, esami strumentali e compilazione cartelle raccolta dati.

**DISCUSSIONE:** Soltanto il 16,1% dei centri possiede un infermiere di ricerca sebbene il 67,7% siano accreditati, questo indica come il ruolo dell'infermiere di ricerca sia poco diffuso. Il 75% degli infermieri di ricerca dei centri AIEOP sono pediatrici. Vi sono molteplici compiti e richiedono competenze avanzate. Nel 48,4% dei centri gli infermieri in assistenza si occupano anche di ricerca pur non essendo parte del team. È stata sostenuta l'importanza della presenza di un infermiere di

ricerca all'interno delle strutture, ci si aspetta una progressiva diffusione della stessa.

#### CO016

### LA DIMISSIONE INFERMIERISTICA IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: CRITICITÀ, VANTAGGI E POSSIBILI SVILUPPI. INDAGINE QUALITATIVA MONOCENTRICA

L. Mattis<sup>1</sup>, A. Bergadano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università Cattolica del Sacro Cuore, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Corso di Laurea in Infermieristica Torino; <sup>2</sup>Presidio Sanitario Ospedale Cottolengo di Torino, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Oncoematologia Pediatrica, Torino, Italia

**INTRODUZIONE:** La dimissione dall'oncoematologia pediatrica è pianificata dopo un ricovero finalizzato alla diagnosi di una malattia neoplastica e all'inizio dell'applicazione del piano diagnostico terapeutico assistenziale. E' un passaggio critico per il genitore per quanto riguarda l'assistenza in autonomia del proprio figlio in situazione di fragilità. Rappresenta il momento di valutazione clinico-assistenziale del bambino e di decisione da parte dei sanitari, dei percorsi necessari al trasferimento dalla degenza al ritorno a casa.

**OBIETTIVI:** Identificare criticità, vantaggi e possibili sviluppi per l'assistenza pre-dimissione da una struttura di oncoematologia pediatrica.

**MATERIALI E METODI:** Studio qualitativo secondo metodo della Framework Analysis; intervista semi-strutturata su base volontaria a infermieri e medici, dell'unità, in servizio da più di 6 mesi, presso la struttura complessa di oncoematologia pediatrica del OIRM di Torino.

**RISULTATI:** L'analisi dei dati ha permesso di identificare quattro temi: criticità dei professionisti sanitari (mancanza di tempo, formazione e organizzazione strutturata della dimissione); criticità dei caregiver come istruzione, ansia dopo la diagnosi, skill tecniche; criticità di comunicazione personale-caregiver: dall'empatia fino alla contestualizzazione della comunicazione. Sono state evidenziate proposte di miglioramento tra cui materiale scritto informativo, persona dedicata, diluizione delle informazioni durante il ricovero.

**CONCLUSIONI:** La dimissione è un processo che andrebbe organizzato gradualmente. L'applicazione di elementi migliorativi dovrebbe aumentare la sicurezza del caregiver e ridurre il numero di richieste dopo il rientro a domicilio. Parole chiave: nuova diagnosi, educazione, genitori, oncologia pediatrica, pianificazione dimissioni  
Keywords: new diagnosis, education, parents, pediatric oncology, discharge planning.

#### CO017

### STRATEGIE DI MIGLIORAMENTO, UNA TASK FORCE PER RIDURRE LE INFEZIONI 2.0

D. Rubei, P. Latini, S. Scaringi, I. Paluzzi, A. Capparella, S. Corliano, G. Ciliento, I. Ciaralli  
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

**BACKGROUND:** Nell'ottobre 2017 nel dipartimento di Oncoematologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù è iniziato uno studio osservazionale allo scopo di uniformare le modalità di gestione degli AVC riducendo l'incidenza di CLABSI da 2,7 a 1,5. Da febbraio 2018 sono stati introdotti nella pratica clinica nuovi presidi che permettono una gestione no-touch del AVC portando una riduzione dei tempi di gestione e delle complicanze correlate a AVC al fine di ridurre l'incidenza di CLABSI.

**MATERIALI E METODI:** È stato condotto uno studio osservazionale rivolto a tutto il personale infermieristico del dipartimento di Oncoematologia. Il team di cinque infermieri esperti nella gestione degli AV è stato ampliato al fine di poter avere più risorse a disposizione, capaci di educare e formare il personale presente e neoassunto alle nuove procedure e poter continuare il progetto di osservazione già avviato nel 2017. Le osservazioni sono state effettuate utilizzando delle schede aggiornate alle nuove procedure.

**RISULTATI:** Durante lo studio sono stati formati e osservati 112 infermieri. Le procedure osservate di medicazione, prelievo ematico e cambio set infusionale gestite con i nuovi presidi e non sono state un totale di 1180. Nell'ultimo trimestre (gennaio-marzo 2019) l'incidenza di CLABSI è risultata pari a 0,8 con un'incidenza nel mese di febbraio 2019 di 0,5 dimostrando un'ulteriore riduzione.

**CONCLUSIONI:** La creazione di un team specializzato in AVC ampliato a tutto il dipartimento ha permesso d'introdurre nuovi presidi, modificare la pratica clinica e uniformare le modalità di gestione riducendo ulteriormente l'incidenza di CLABSI dimostrando inoltre l'importanza di avere un esperto clinico.

#### CO018

### QUALITÀ E SICUREZZA IN EMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA: IL FENOMENO DELLE CURE INFERMIERISTICHE COMPROMESSE IN ITALIA

S. Rossi<sup>1</sup>, A. Bagnasco<sup>1</sup>, N. Dasso<sup>1</sup>, M. Zanini<sup>1</sup>, G. Catania<sup>1</sup>, P. Petralia<sup>2</sup>, S. Scelsi<sup>2</sup>, L. Sasso<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze della Salute (DiSSa), Università degli Studi di Genova; <sup>2</sup>IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

**INTRODUZIONE:** La letteratura sulle cure infermieristiche compromesse ne ha dimostrato l'associazione con la qualità e la sicurezza delle cure erogate. Tuttavia, ci sono pochi studi in ambito pediatrico, e nessuno nell'ambito di emato-oncologia pediatrica. Considerando i complessi bisogni assistenziali di questi pazienti e delle loro famiglie, è essenziale comprendere se il fenomeno esiste anche in queste realtà.

**METODI:** È stata svolta un'analisi secondaria dei dati ottenuti dallo studio osservazionale trasversale RN4CAST@IT-Ped, tramite l'estrapolazione dei dati relativi alle unità operative di emato-oncologia pediatrica. Il campionamento di infermieri ed infermieri pediatrici, dedicati all'assistenza diretta erogata sulle 24h, provenienti da almeno uno dei 13 Ospedali affiliati all'Associazione Ospedali Pediatrici Italiani (AOPI), è stato di convenienza.

**RISULTATI:** Del campione totale (N=292) il 46,9% possiede un titolo di studio universitario in Infermieristica, e il 35,6% in Infermieristica Pediatrica. L'età media è 37,3 anni (DS±9,28) e l'anzianità di servizio media in area pediatrica è 13,1 anni (DS±8,78). L'attività più frequentemente compromessa è 'confortare/parlare con il paziente' (49%), seguita da 'informare ed educare i pazienti o i famigliari' (43%), e dalle attività connesse con la gestione della documentazione clinica. L'attività che risulta meno frequentemente compromessa è 'eseguire mobilitazione frequente del paziente allettato' (26%).

**CONCLUSIONI:** I risultati mostrano la preponderante presenza di questo fenomeno in emato-oncologia pediatrica. La conoscenza e l'esplicita discussione potrebbero facilitare la comprensione del suo impatto su pazienti e infermieri, e orientare a possibili soluzioni, per riuscire a fornire un'assistenza sanitaria di qualità.

**RINGRAZIAMENTI:** Si ringrazia AOPi per aver finanziato lo studio.



**Figura 1. Frequenza di cure infermieristiche compromesse in emato-oncologia pediatrica.**

### CO019

#### ISTITUZIONE DI UNA RETE COMUNICATIVA DI CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE NELLA REGIONE PUGLIA

A. Matria

*Oncoematologia Pediatrica ASL Lecce, Italia*

In Puglia con il DGR n. 917 del 6 maggio 2015, si dà seguito alla legge 38/2010 gettando le basi per lo sviluppo della rete per le cure palliative e la terapia del dolore. Gli utenti eleggibili in regione si stima possano essere 540, considerando la popolazione residente 0-14 anni (ISTAT) e le stime nazionali di 10 casi su 10.000 minori eleggibili di cure palliative pediatriche. Ad oggi non esiste nessun centro di riferimento per le patologie ad alta complessità assistenziale. Obiettivo di questo studio è elaborare una strategia che risponda alle necessità regionali di presa in carico e gestione dei bambini bisognosi di cure palliative. Attraverso la revisione della letteratura utilizzando le parole chiave: network, pediatric, palliative care ed un "focus group" di esperti italiani, si è giunti all'elaborazione di uno strumento che individua nell'istituzione di una rete comunicativa regionale, una possibile soluzione a tale esigenza. La rete sarà costituita da un numero di 20 professionisti. Tre esperti (un medico, un infermiere ed uno psicologo) per ogni provincia e due coordina-

tori regionali. La selezione degli specialisti avverrà attraverso una commissione nominata dai singoli ordini professionali. Gli specialisti provinciali collaboreranno con le aziende ospedaliere ed i distretti territoriali al fine di costruire i percorsi di cura più appropriati, in relazione alle reali risorse disponibili sul territorio, per la gestione del bambino ad alta complessità assistenziale. Il processo comunicativo tra tutti i professionisti, sarà gestito da un'applicazione che permetterà la condivisione di materiale scientifico, documenti, strategie e soluzioni ai problemi incontrati.

**Tabella 1. GANTT.**

ATTIVAZIONE PROGETTO	MESI: da settembre 2018 a settembre 2019								
	0	3*	6*	9*	12*	15*	18*	21*	24*
Comunicazione / inviti									
Incontri consensuali provinciali/regionale									
Attivazione della rete comunicativa delle CPP									
Entrata in funzione APP (connessione tra gli specialisti)									

\*Attraverso il Gantt è possibile osservare la tempistica con cui verranno svolte le varie attività.  
che hanno come fine l'attivazione della rete comunicativa delle Cure Palliative Pediatriche a livello regionale.  
In contemporanea con l'attivazione della rete, entrerà anche in funzione l'applicazione.

### CO020

#### SICUREZZA ALIMENTARE E NORME IGIENICHE NEL PAZIENTE PEDIATRICO SOTTOPOSTO A TCSE: MANUALE PER PAZIENTE E CAREGIVER

L. Causin, N. Trevisan, V. Gheller

*Università degli Studi di Padova, Italia*

Nel lungo periodo di degenza durante il TCSE il paziente e la famiglia sono tenuti a rispettare una serie di regole che comprendono norme igieniche, norme sanitarie e indicazioni sull'alimentazione al fine di ridurre al minimo il rischio di contrarre infezioni. Durante questo periodo vengono affiancati, oltre che dal Personale Sanitario, dal Manuale Genitori, uno strumento cartaceo che funge da guida sia durante il ricovero sia a domicilio. Tuttavia, il Personale dell'U.O. C. dell'A.O.P. ha rilevato la necessità di revisionare tale strumento secondo le più recenti linee guida. Si è deciso quindi di redigere un nuovo Manuale per paziente e caregiver in equilibrio tra le evidenze scientifiche e le esigenze delle famiglie. Nella prima fase dello studio si è svolta una revisione di letteratura per individuare le nuove indicazioni in materia di sicurezza alimentare e norme igieniche. Nella seconda fase è stato somministrato ai caregiver e ai pazienti un questionario, creato appositamente, allo scopo di individuare l'opinione sull'attuale Manuale Genitori e capire quali siano le loro esigenze rispetto al nuovo manuale. I dati raccolti confermano l'utilità del Manuale Genitori attualmente in uso. È emerso però che alcune indicazioni sono poco chiare e che è necessario approfondire il tema dell'alimentazione. La revisione di letteratura ha permesso di redigere le indicazioni da rispettare durante la degenza, soprattutto le novità riguardo all'alimentazione, in particolare sugli alimenti permessi e non. Le indicazioni emerse dai questionari sono state utilizzate per creare uno strumento che rispecchiasse al meglio le esigenze della famiglia.



### INFERMIERI - Relazioni

#### **NUOVI FARMACI IN ONCOEMATOLOGIA, IL RUOLO DEL FARMACISTA**

F. Tangari

*Ospedale Bambin Gesù, Roma, Italia*

Il farmacista ospedaliero, all'interno del team multidisciplinare, si configura come un valido strumento per creare un ambiente che favorisca l'espressione di un'eccellenza clinica compatibile con le risorse economiche assegnate. Le competenze del farmacista in materia di farmacologia, tecnica farmaceutica, farmacocinetica, farmacoeconomia, possono rappresentare un prezioso contributo all'attività del personale sanitario di Ospedali, Policlinici Universitari e Centri di Ricerca. Infatti, le specifiche competenze del farmacista possono essere particolarmente utili per attuare un percorso virtuoso di interazione con il personale medico e infermieristico, sia per quanto attiene la corretta ed efficace gestione e l'impiego dei farmaci autorizzati, sia per l'utilizzo dei farmaci nell'ambito di Trials Clinici. La presentazione si articolerà illustrando il percorso del farmaco, dalle varie fasi di Sperimentazione Clinica alla sua immissione in commercio, analizzando in particolare i farmaci innovativi ed i relativi criteri di valutazione. Infatti, alla luce delle grandi innovazioni terapeutiche in ambito oncologico, il farmacista deve avere gli strumenti formativi e le conoscenze necessarie per rispondere alle esigenze del cittadino ed essere preparato a questo nuovo "shock da innovazione".

Nello specifico analizzeremo come il farmacista assolve queste diverse attività all'interno dello scenario delle Sperimentazioni Cliniche e dei farmaci innovativi oncologici: stoccaggio, allestimento, valutazione della compatibilità tra farmaco-diluente e dispositivi medici di somministrazione, requisiti imprescindibili per garantire un allestimento di qualità secondo le norme di buona preparazione.

#### **NUOVI FARMACI, NUOVE SFIDE, NUOVE COMPETENZE?**

M. Amicucci

*IRCCS Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma, Italia*

**ABSTRACT:** Ogni anno in Italia si ammalano di tumore 2.100 bambini e adolescenti. I più recenti protocolli di terapia hanno portato ad un notevole miglioramento nel trattamento dei pazienti pediatrici con diagnosi di patologia oncoematologica, con tassi di guarigione compresi tra l'82% nei bambini e l'86% negli adolescenti; tuttavia, per i bambini e adolescenti con malattia recidivata o refrattaria o affetti da patologie neoplastiche più aggressive, la prognosi rimane tutt'ora infausta. In questi pazienti è pertanto necessario introdurre nuovi farmaci e nuovi schemi terapeutici al fine di migliorarne la probabilità di guarigione senza peraltro determinare un aumento della tossicità correlata alla terapia. È proprio con l'introduzione di questi nuovi far-

maci che l'assistenza infermieristica richiede nuove conoscenze e competenze nella gestione dei farmaci stessi ma soprattutto anche delle complicanze correlate. Sono spesso farmaci inseriti all'interno di trial clinici e dei quali si hanno poche conoscenze. Per tale motivo è fondamentale avere delle figure infermieristiche sempre aggiornate e capaci di saper gestire il percorso di queste nuove terapie così da permettere un'assistenza di qualità. Nello specifico andremo a vedere la gestione infermieristica delle sempre più diffuse ed usate terapie avanzate, basate su tecnologia genetica e cellulare ed esplorandone non solo gli aspetti scientifici ma anche e soprattutto pratici dalla manipolazione all'infusione. Infine, analizzeremo il contesto dei nuovi anticorpi monoclonali, il meccanismo d'azione, le modalità di conservazione, preparazione e somministrazione, gli effetti terapeutici e collaterali, il monitoraggio, gli aspetti etici e il controllo dei pazienti che ricevono queste nuove terapie.

### ASSISTENZA INFERMIERISTICA AL PAZIENTE SOTTOPOSTO AD INFUSIONE DI CELLULE CAR-T

P. Alberti

*Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Monza, Italia*

**INTRODUZIONE:** Nel centro AIEOP di Monza sono in corso due studi multicentrici di fase I-IIa per il trattamento delle leucemie linfoblastiche acute di linea B (chemiorefrattarie o recidivate post trapianto di midollo osseo) con cellule T autologhe del sangue periferico o allogeniche (da donatore) geneticamente modificate ex vivo per esprimere l'Antigene Chimerico CAR. Le cellule CAR sono una immunoterapia adottiva per bersagliare il recettore CD19 espresso sulla superficie delle cellule B, normali e leucemiche. La terapia cellulare CAR-T è un potente agente immunomodulatore che ha la capacità di causare tossicità gravi o potenzialmente letali (Novartis Pharmaceuticals, 2018; Callahan, 2017). La terapia CARCIK si basa invece sull'utilizzo di cellule Killer Indotte da Citochine (Cytokine Induced Killer, C.I.K.) trasdotte con un trasposone contenente il recettore chimerico CAR anti-CD19. Gli infermieri devono essere pronti a leggere i segnali di tossicità precocemente e a programmare gli interventi usati nella pratica clinica per promuovere una presa in carico tempestiva ed efficace (Anderson, 2019).

**METODI:** Nel trial clinico in corso nel nostro centro sono stati arruolati e trattati undici assistiti con leucemia linfoblastica acuta di tipo B chemiorefrattaria o recidivata con espressione tumorale CD19 rilevata nel midollo osseo o nel sangue. A seguito di una ricerca bibliografica nelle banche dati internazionali è stato elaborato uno strumento infermieristico per il monitoraggio dei Bisogni di Assistenza Infermieristica secondo il metodo utilizzato nel centro per la pianificazione assistenziale (Modello delle prestazioni infermieristiche di Marisa Cantarelli) con approccio del Primary Nursing. L'utilizzo quotidiano di questo strumento da parte dell'infermiere di riferimento ha permesso di personalizzare e programmare l'assistenza al paziente sottoposto a terapia con prodotti gene-

ticamente modificati. E' stata fatta un'analisi giornaliera dei Bisogni, con ripianificazione in base alle modifiche delle condizioni dei pazienti, con particolare attenzione alle manifestazioni della CRS.

**RISULTATI:** Grazie allo strumento elaborato è stato possibile stilare un case report dei pazienti trattati, ponendo più attenzione verso i bisogni di assistenza infermieristica maggiormente rilevati in corso di assistenza. Lo studio descrittivo ha evidenziato macro aree di bisogni comuni evidenziati in tutti i pazienti trattati; in particolare, sei assistiti su undici hanno sviluppato CRS di grado variabile dal I al IV (In particolare cinque pazienti su sette sottoposti a CAR-T, ed un paziente su quattro sottoposti a CARCIK), con necessità di supporto cardiocircolatorio farmacologico, monitoraggio dei parametri vitali in continuo, supporto respiratorio, accesso periferico ausiliario per supporto terapeutico.

**CONCLUSIONI:** Con l'interpretazione dei dati raccolti sui casi presi in esame si sono evidenziati dei Bisogni di Assistenza Infermieristica primari e comuni a tutti gli assistiti trattati. La classificazione delle complicanze legate alla CRS ha permesso di produrre un'istruzione operativa per la gestione della sindrome da rilascio di citochine e per l'assistenza infermieristica al paziente che ne è colpito. L'analisi della complessità assistenziale derivata dalle stesure dei piani di assistenza integrata potranno fornire dati utili alla valutazione del minutaggio assistenziale dei pazienti trattati con terapia genica. In conclusione, gli infermieri di ematologia svolgono un ruolo fondamentale nel monitoraggio degli assistiti e nella valutazione dei primi segni e sintomi di tossicità delle cellule CAR T.

CTL019B2001X - CART	CARCIK-CD19
LLAB chemiorefrattaria o recidivate post TMO	LLAB recidivate post TMO
Terapia genica con vettore virale VETTORE: LENTIVIRUS	Terapia genica senza vettore virale VETTORE: TRASPOSONE
Linfociti autologhi raccolti tramite aferesi	Linfociti del donatore di cellule ematopoietiche raccolte da 50ml di sangue periferico

Figura 1.

### INFERMIERE RICERCATORE: UN PRESENTE POSSIBILE?

E. Rostagno

*Infermiere Pediatrico, AOU S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia*

La ricerca è al centro dell'assistenza basata sulle prove di efficacia e la sua importanza all'interno del servizio sanitario sta via via aumentando. All'interno dei Centri AIEOP, il coinvolgimento degli infermieri nelle attività di ricerca è cambiato negli ultimi anni. Si è visto un incremento degli infermieri di ricerca coinvolti nelle sperimentazioni cliniche. Spesso i termini di infermiere di ricerca e infermiere ricercatore sono confusi e usati

in modo intercambiabile, ma i due ruoli, e le competenze, variano considerevolmente. Le competenze e le responsabilità di ciascun ruolo sono uniche e ognuno può essere un percorso di carriera a se stante. Il ruolo di un infermiere ricercatore è quello di condurre e facilitare la ricerca orientata all'assistenza infermieristica, piuttosto che semplicemente fornire supporto alla ricerca condotta da altri. In letteratura è ben documentato il ruolo di un infermiere ricercatore in ambito clinico, ma vi è una scarsità di informazioni per quanto riguarda la progettazione, l'implementazione e la valutazione di un modello di infermiere ricercatore a livello di servizio o dipartimento. Negli ultimi anni, il Gruppo di Lavoro Infermieristico di AIEOP ha cercato di supportare le attività degli infermieri ricercatori presenti nei vari Centri con l'obiettivo di implementare un modello di ricercatore infermieristico che miri ad aumentare la capacità di ricerca, creare il cambiamento culturale e avviare azioni ed effetti. L'implementazione di questo modello ha portato all'avvio di due studi multicentrici progettati, coordinati e gestiti interamente da infermieri. Sono però pochi i Centri che hanno aderito al progetto e partecipano attivamente alle ricerche. Le difficoltà che maggiormente hanno influito sulla scarsa partecipazione sono state: mancato supporto all'interno della propria organizzazione, complessità burocratica legata all'avvio di una ricerca, ruolo dell'infermiere ricercatore non ben chiaro. La letteratura conferma che uno dei maggiori ostacoli all'implementazione della figura dell'infermiere ricercatore possa essere la mancanza di un supporto da parte dell'organizzazione. Quindi, perché l'infermiere ricercatore possa diventare un "presente possibile", sono ancora necessari molti sforzi da parte di tutti gli attori coinvolti. In primis dagli infermieri stessi che possono migliorare le proprie competenze partecipando alle attività di ricerca in essere e a specifici percorsi formativi.

#### **COMPLICANZE CUTANEE INFETTIVE NEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO E/O IMMUNODEPRESSI. IL PUNTO DI VISTA DEL MEDICO E IL PUNTO DI VISTA DELL'INFERMIERE**

M. La Spina, G. Lorenti  
Catania, Italia

La cute rappresenta il tessuto più esteso del nostro organismo e svolge funzioni di fondamentale importanza per il benessere e la salute, soprattutto nel bambino immunodepresso a causa della malattia o dei trattamenti. Oggi, i risultati ottenuti in campo oncologico, in termini di sopravvivenza, rappresentano il frutto di regimi chemio-radio-immunoterapici sempre più complessi e non scevri da effetti collaterali che colpiscono i diversi organi ed apparati, cute inclusa. Gli effetti collaterali sulla cute si manifestano con secchezza, eritema, disepitelizzazione, accompagnati spesso da prurito, situazioni che alterano la funzione barriera dello strato corneo, esponendo la cute ad un maggior rischio di infezioni batteriche e/o micotiche che possono essere particolarmente invasive, essere il punto di partenza per infezioni sistemiche e causare la sospensione/ritardo delle

cure e, quindi, modificare la prognosi e la sopravvivenza. Tra le infezioni batteriche più temibili, ricordiamo l'ectima gangrenosa, lesione inizialmente caratterizzata da eritema, vescicole, macule emorragiche che rapidamente possono evolvere, anche entro 24 ore, in ulcere profonde; comunemente associata a batteriemia da *Pseudomonas aeruginosa*, è descritta anche in associazione con altre infezioni batteriche o micotiche. Nonostante l'importanza di quanto detto, non esistono dati di incidenza in letteratura e le segnalazioni di singoli casi sono rare e piuttosto recenti. Per quanto detto, è di fondamentale importanza che tutto il personale sanitario sia sensibilizzato al problema e vi sia un monitoraggio attento della cute e del mantenimento della sua integrità, competenze strettamente infermieristiche e indicatori della qualità assistenziale. Sarebbe auspicabile che nel gruppo infermieristico sia presente almeno un infermiere esperto in "wound care", figura non ancora ufficialmente riconosciuta in Italia, che eserciti una competenza specifica nell'area assistenziale clinica, nell'ambito della prevenzione e cura delle lesioni cutanee, oltre che nell'utilizzo delle medicazioni cosiddette "avanzate".

#### **LA FORMAZIONE DI BASE, POST BASE E SPECIALISTICA**

L. Vagliano

*Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Scuola di Medicina, Università degli Studi di Torino, Italia*

Da circa 30 anni, la formazione infermieristica si snoda all'interno degli Atenei e si può sviluppare in diversi gradi. La riforma universitaria nel 1999 ha istituito il cosiddetto "3 + 2", istituendo la Laurea Specialistica (ora Laurea Magistrale) in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche, permettendo di attivare percorsi di formazione di base e post base (Master Universitari di I e II livello, corsi di perfezionamento, laurea Magistrale e Dottorato di Ricerca) anche in ambito infermieristico. Con questi presupposti, lo sviluppo e la progressione di carriera della professione infermieristica non deve essere solo di tipo manageriale, ma anche nell'ambito clinico, in base alle competenze e alla formazione post base intraprese. Il concetto di competenza infermieristica di base si sviluppa con l'apprendimento di un bagaglio disciplinare definito *core*, l'acquisizione di abilità e di competenze in ambito cognitivo, gestuale e relazionale. La letteratura internazionale indica come le competenze cliniche specialistiche ed avanzate siano in grado di migliorare la qualità dell'assistenza infermieristica, il miglioramento degli esiti clinici, il livello di soddisfazione delle persone assistite e dei loro *caregiver* e degli stessi infermieri. La soddisfazione dei professionisti infermieri, a fronte della possibilità di sviluppo di competenze, è in grado potenzialmente di aumentare la loro capacità di attrarre giovani colleghi e di diminuire il *turnover* dei professionisti più anziani. Secondo l'Ordinamento giuridico italiano, gli Atenei rilasciano titoli di I, II e III livello: Laurea, Laurea Magistrale, Diplomi di Specializzazione e Dottorato di ricerca. Per

ottenere il titolo di I livello, lo studente deve dimostrare (attraverso un elaborato finale) di aver acquisito "... un'adeguata padronanza di metodi e contenuti scientifici generali, nonché l'acquisizione di specifiche conoscenze professionali ...". Il Corso di Laurea Magistrale invece ha "... l'obiettivo di fornire allo studente una formazione di livello avanzato per l'esercizio di attività di elevata qualificazione in ambiti specifici...". I laureati magistrali in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche sono in grado di esprimere competenze avanzate di tipo assistenziale, educativo e preventivo ed intervengono nei processi assistenziali, gestionali, formativi e di ricerca. Il Dottorato di Ricerca (*Philosophiae Doctor* – PhD) rappresenta il III livello di istruzione universitaria ed è il più alto titolo accademico, non solo in Italia, ma in molti Paesi. Ha lo scopo di formare professionisti in grado di ideare, pianificare, condurre, valutare e criticare le ricerche, nonché di occuparsi di didattica. Parallelamente, gli Atenei possono attivare corsi di Master Universitari di I o di II livello; questi appartengono al 2° ciclo di perfezionamento scientifico o di alta formazione permanente e ricorrente. Il Master prevede 60 CFU e il titolo è rilasciato sotto la responsabilità autonoma della singola università. Secondo recenti documenti del Ministero della Salute, del Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca (MIUR) e della Conferenza Permanente delle Classi di Laurea delle Professioni Sanitarie i Master specialistici di I livello per le Professioni sanitarie possono essere di tre tipologie diverse: Trasversali (rivolti a tutte o parte delle Professioni, con contenuti prevalentemente organizzativo-gestionali, didattici e di ricerca), Interprofessionali (rivolti a due o più professioni su tematiche cliniche a forte integrazione interprofessionale) e Specialistici di ciascuna professione, per lo sviluppo di competenze specialistiche, con una "certezza di spendibilità operativa". La Federazione Nazionale degli Ordini delle Professioni Infermieristiche (FNOPI) dichiara che alle specializzazioni saranno legate la progressione di carriera (con la stratificazione delle competenze specialistiche sia nei modelli organizzativi che negli incardinamenti normativi e contrattuali), nonché il principio di infungibilità. Si sta delineando pertanto un infermiere generalista che lavora nell'assistenza generale e un infermiere specialista con competenze avanzate che lavora con ampia autonomia nell'assistenza a pazienti complessi, contribuendo allo sviluppo disciplinare ed esercitando una *leadership* efficace.

### **ORGANIZZARE L'AMBITO SPECIALISTICO PEDIATRICO**

B. Cavaliere

*Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia*

Ogni professione quando affronta il tema dell'identità professionale deve fare i conti sulle proprie paure preconcette e la relativa sostanza del proprio operato. Chi siamo? e cosa conta di più per noi? Potrebbero essere i quesiti di maggiore impatto per affrontare questo delicato aspetto, "sono cambiate le regole del gioco" e il nostro brand si è sempre più svestito dell'immagine dell'effi-

cienza e dell'esecuzione spostandosi verso i campi della competenza, della relazione, dell'ascolto e presa in carico. Ogni professione non deve mai rinnegare il passato ma deve affrontare il futuro facendo tesoro dell'esperienza per non ripeterne gli errori. L'epoca masionalaria è conclusa e si è aperta un'epoca dove la ricerca e la sperimentazione dovrebbero indirizzare i nostri comportamenti e le nostre azioni i nostri gesti dell'agire quotidiano. Ai nostri assistiti dovremmo garantire metodi ed azioni di cura validate e garantire risultati di dimostrata efficacia e sicurezza. Questi risultati si possono conseguire solo attraverso uno sviluppo delle "competenze" intese come "valore aggiunto" fondamentale del nostro agire quotidiano. Abbandonare l'improvvisazione e la soggettività sono un imperativo di una qualsiasi professione che invece deve potere operare applicando best-practice in piena sicurezza. Queste condizioni si possono realizzare solo se le conoscenze e le esperienze finalizzate sono governate adeguatamente e non sono solo frutto di abilità individuali. In questo senso le competenze devono consentire di garantire esiti adeguati in evidenza scientifica. In questo modo l'utilità sociale della professione è chiara e visibile come chiare e necessarie diventano le autonomie operative. Tutte le sfide devono giocare la partita mediante la verifica "dell'utilità sociale" che ho appena descritto e strumenti insostituibili che devono essere applicati sono gli "outcome" di processo e di risultato a testimonianza del raggiungimento dei risultati attesi. Nel 2010 la Joint Commission International (JCI) ha classificato tre misure di esito all'interno degli standard previsti per gli ospedali le nursing sensitive care measure (NSC); per ciascuna sono forniti: la definizione, il razionale, le misure di esito correlate, i contesti sanitari di riferimento, il numeratore e il denominatore per la loro misurazione e i criteri di inclusione ed esclusione. Il progetto NR4CAST@IT-PED presentato nel giugno 2019 ha valutato l'impatto dell'assistenza infermieristica sulla sicurezza del pz pediatrico e la qualità delle cure nell'ambito dell'assistenza nell'area pediatrica. Lo studio è stato condotto su 12 aziende (Sasso et al. 2018) ha consentito di determinare uno staffing consigliando un rapporto inferiore o uguale a 1:4 (media nazionale 1:6) Ciononostante si evidenzia che ad oggi in Italia questo tipo di outcome sono completamente assenti all'interno del Programma Nazionale Esiti PNE che è il sistema che attualmente misura gli esiti delle cure italiane. Questo è un fatto grave che deve essere corretto il più velocemente possibile. Non c'è da inventare nulla esiste già una esaustiva bibliografia di riferimento. Nelle moderne organizzazioni i ruoli gestionali devono consentire un adeguato sviluppo della "cultura di Visione" che appunto è il lasciare agire i "visionari", coloro che hanno la capacità di espressione che rende quell'organizzazione capace di immaginare come vere cose ancora inesistenti e le comunica rendendole reali ancor prima di realizzarle. Le direzioni delle Professioni Sanitarie devono assumere un ruolo autonomo in grado di presidiare i contenuti specifici della professione e in secondo luogo di governare le modalità operative di erogazione dei servizi proprio per la presenza di professionalità motivate ed autonome. Le direzioni devono individuare e monitorare le competenze

professionali adeguate al raggiungimento della “Mission” Aziendale e quindi devono essere capaci di incidere con efficacia ed efficienza al raggiungimento degli obiettivi organizzativi stabiliti. Questi risultati oggi si raggiungono attraverso la gestione degli “staffing” intesi come l’azione di governo delle caratteristiche dei team di cura che devono essere adeguatamente costituiti da corretti rapporti numerici tra infermiere e assistito, avere un giusto skill mix di conoscenze, essere sensibili alle motivazioni interne al gruppo (intention to leave), avere adeguato personale di supporto, garantire leadership dei coordinatori e formazione adeguata e costante degli operatori. Le direzioni devono armonizzare attraverso i processi di coordinamento sull’assistito comportamenti professionali significativamente affermati e in grado di generare «valore aggiunto» ovvero «standard di qualità» che oggi si declinano mediante specifici “setting

assistenziali” capaci di agire in regime di “Best Practice” e nel rispetto del “Risk Mangement” nonché in grado di essere efficaci ed efficienti nel contesto organizzativo. Le direzioni devono garantire e premiare lo sviluppo delle competenze che generano valore aggiunto all’organizzazione disegnando ruoli chiari e riconosciuti. Oggi si deve investire su un adeguato «SVILUPPO DI CARRIERA» per la “Governance” dei talenti e dei visionari. “Occorre che l’infermieristica divenga non solo «segno» come traccia del suo agire, ma «simbolo» del proprio agire inteso come esperienza indelebile per la persona che la incontra”. In altri termini il vero valore aggiunto per quelle organizzazioni sanitarie che saranno capaci di cogliere la propria peculiarità riuscendosi a distinguere nell’erogazione delle cure.

Non-commercial use only

Non-commercial use only

**INDICE DEGLI AUTORI****A**

Abaribi, R. 46  
 Abate, M. 118  
 Abate, M.E. 19  
 Abate, R. 83, 84  
 Abate, V. 38, 57, 97  
 Abballe, L. 27  
 Abbaszadeh, S. 4  
 Abbaszadeh, Z. 9, 78  
 Abbou, S. 2  
 Abram, N. 92  
 Abrigo, E. 62  
 Accini, W. 56  
 Accorsi, P. 50  
 Adam de Beaumais, T. 2  
 Affatato, A. 80  
 Affinita, M.C. 22, 32, 100, 102  
 Aghakhanyan, G. 21  
 Agnoletti, G. 48  
 Agosti, M. 45, 97  
 Aguglia, E. 58  
 Alaggio, R. 32, 70  
 Alagna, L. 71  
 Alamo, A. 60  
 Albergoni, M.P. 95  
 Albert, C.M. 25, 35  
 Alberti, P. 124  
 Alessi, I. 29  
 Algeri, M. 4, 76, 78  
 Algeri, R. 38, 57, 97  
 Alibrandi, F. 119  
 Alighieri, G. 19  
 Amicucci, M. 88, 119, 123  
 Amoroso, A. 72  
 Amoroso, L. 2, 32  
 Amoroso, A. 36, 41, 48, 55  
 Andre, N. 2  
 Andreani, M. 78  
 Andriano, N. 64, 69  
 Angarano, R. 49, 58, 59, 99, 100  
 Annunziata, M.A. 87, 92, 93  
 Antonelli, M. 28  
 Antonini, R. 93  
 Antonucci, L. 30, 71  
 Arcamone, G. 58, 59, 87  
 Arcioni, F. 5, 44, 49, 53  
 Ardenghi, S. 64  
 Argenziano, M. 18, 47  
 Arizio, F. 81  
 Arlotta, A. 19  
 Armenti, C. 82  
 Arnone, C. 7, 34  
 Arnone, C.M. 30, 71  
 Arrabito, M. 101  
 Arrigo, S. 41  
 Aru, A.B. 89  
 Asaftei, S. 32, 33, 93  
 Asaftei, S.D. 103  
 Ascierio, P.A. 31  
 Astolfi, A. 48

Attarbaschi, A. 8  
 Aulicino, A. 2  
 Auperin, A. 8

**B**

Badino, C. 115, 118  
 Badolato, R. 12, 13, 36, 38, 42, 52, 91  
 Bagnasco, A. 121  
 Bagnasco, F. 2  
 Bagolin, A. 24  
 Balasco, D. 55  
 Balbo, S. 62  
 Balduzzi, A. 66, 67, 74, 88, 95  
 Balis, F.M. 25  
 Ballotta, P. 18  
 Balter, R. 56, 92  
 Bandera, A. 71  
 Bandini, J. 48  
 Barbagallo, L. 20  
 Barbanera, Y. 44  
 Barbini, M.C. 45  
 Barboni, C. 38  
 Barco, S. 20  
 Baresi, G. 35, 36, 42, 43, 46, 60  
 Baretta, V. 69, 92  
 Barisone, E. 13, 62, 73, 74, 78, 95, 96  
 Barone, A. 3, 54  
 Baronio, M. 42, 91  
 Barra, A. 118  
 Barra, S. 10  
 Barresi, S. 9  
 Bartolucci, M. 20, 24  
 Barzaghi, S. 72  
 Barzanò, E. 2, 25, 32, 35, 80  
 Basso, G. 75  
 Beccaria, A. 41, 43, 45, 54, 61, 85  
 Becilli, M. 76  
 Bedini, G. 72  
 Beghin, A. 35, 36, 42, 43, 46, 60  
 Beishuizen, A. 8  
 Belardinilli, T. 7, 30, 34, 71  
 Belfiore, G. 101  
 Bellan, A. 77  
 Bellia, F. 56, 98  
 Bellini, S. 86  
 Belotti, T. 19  
 Benetton, M. 1, 73, 77  
 Benitez, M.L. 63  
 Benvenuto, M. 118  
 Bercich, L. 12  
 Bergadano, A. 116, 120, 121  
 Bergallo, M. 45  
 Bergamaschi, L. 2, 9, 16, 25, 31, 32, 35  
 Berlanga, P. 2  
 Berlucchi, M. 56  
 Bernard, V. 2  
 Bernaschi, P. 76  
 Bernasconi, A. 16  
 Bernasconi, S. 10, 15, 39, 104  
 Bertacca, I. 15  
 Bertaina, V. 4  
 Bertin, D. 93

Bertolini, P. 10, 22, 26, 77  
 Bertolotti, M. 18, 79, 85, 86, 96  
 Bertoni, E. 13, 19, 46, 83  
 Bertorello, N. 2, 86, 90  
 Bertuccio, S.N. 48  
 Bertuna, G. 37, 98, 101  
 Bettini, L. 71, 73, 74, 78, 88  
 Bevilacqua, F. 84, 88  
 Biagi, E. 68  
 Biagini, S. 76  
 Biagioli, V. 119  
 Bianchi, M. 9, 62  
 Bianchi, S. 63, 67, 100, 118  
 Biasin, E. 2  
 Biasoni, D. 12  
 Biassoni, V. 31, 93, 111  
 Biddeci, G. 70  
 Bielack, S.S. 35  
 Biffi, A. 1, 68, 70, 73, 75, 77, 89, 95, 104  
 Biffi, S. 71  
 Bigi, E. 36, 51  
 Bini, I. 13, 62, 95  
 Biondi, A. 6, 52, 63, 64, 66, 67, 72, 74, 75, 77  
 Bisogno, G. 14, 16, 22, 32, 80, 89, 100, 102  
 Bisso, E. 58  
 Blasi, V. 117  
 Boaro, M.P. 70  
 Bocalandro, E. 109  
 Boccieri, E. 76  
 Bodrero, E. 52  
 Boeri, M. 9  
 Boffa, I. 4, 9, 78  
 Bogart, E. 32  
 Bolda, F. 35, 36, 42, 43, 46, 60  
 Bollati, V. 72  
 Bomben, F. 87, 92, 93  
 Bona, F. 86  
 Bonaccorso, P. 64, 69  
 Bonanomi, S. 88  
 Boneschi, A. 95  
 Bonetti, E. 56, 92  
 Bonetti, F. 26  
 Bonvicini, F. 36  
 Boran, G. 89  
 Borella, G. 73, 77  
 Borra, D. 66, 74  
 Borrometi, F. 17, 59, 79  
 Bortoluzzi, S. 68  
 Boscarol, G. 53  
 Bosco, M.C. 20, 24  
 Botta, L. 16  
 Bottega, R. 47  
 Bottes, E. 67  
 Botti, S. 93  
 Bottino, C. 26  
 Bovetti, K. 9  
 Brach del Prever, G.M. 48  
 Brancaccio, M. 119  
 Bravi, M. 57  
 Breggie', S. 93  
 Brivio, E. 66, 74, 78  
 Brizzi, V. 55

Brugieres, L. 8  
 Brunetti, C. 22  
 Bruni, F. 38, 57, 97  
 Bruno, D. 50  
 Bruschi, B. 104  
 Bruschi, M. 20  
 Bucolo, N. 58  
 Buffardi, S. 8, 9, 77  
 Buldini, B. 1, 75, 77  
 Burgio, G. 60  
 Burke, A. 8  
 Burkhardt, B. 8  
 Burnelli, R. 8, 10, 19, 26, 49, 77  
 Bystry, V. 6

## C

Cacchione, A. 7, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 34  
 Caffi, L. 103  
 Cagnazzo, C. 80, 81, 90  
 Cairo, S. 77  
 Calareso, G. 32  
 Calogero, A.E. 60, 65  
 Calore, E. 69, 95  
 Calvaruso, G. 14  
 Calvillo, M. 37, 41  
 Calza, S. 115  
 Camelli, V. 62  
 Camera, A. 9, 30, 78  
 Camera, F. 16, 17, 79, 84  
 Campello, A. 103  
 Candela, M. 68  
 Canesi, M. 63  
 Canestrone, R. 39, 40, 61, 65, 105  
 Cangelosi, D. 20, 24  
 Cangemi, G. 20  
 Caniglia, M. 44  
 Cannata, E. 49, 56, 60, 64, 65, 69, 84, 92, 98  
 Cano Garcinuno, M.C. 36  
 Cantarini, M.E. 44  
 Cantatore, S. 51  
 Caorsi, R. 37  
 Capanna, R. 21  
 Capasso, R. 16, 59, 82, 83  
 Capelli, V. 2  
 Capolsini, I. 19, 44  
 Caporusso, M. 83  
 Capparella, A. 117, 121  
 Cappelli, E. 41, 45, 47  
 Cara, L. 89  
 Carai, A. 7, 21, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 33, 34  
 Carbone, V. 83, 84  
 Carboni, A. 30  
 Carboni, M. 62  
 Carcarino, E. 30  
 Cardarelli, L. 53, 62, 67, 100  
 Cardinale, F. 52  
 Carducci, C. 23  
 Carenzo, A. 9  
 Carinci, M. 30  
 Carlomagno, S. 78  
 Carnio, G. 119  
 Caroleo, A.M. 19

- Carpino, A. 48  
Carracchia, G. 13, 35, 36, 42, 43, 46, 60, 83  
Carraro, E. 8, 68, 70, 77, 95  
Carraro, F. 15, 62, 69, 86  
Carta, R. 76  
Caruana, I. 4, 7, 9, 27, 30, 34, 72  
Caruso, S. 9, 78  
Casalaz, R. 93  
Casale, M. 5, 47, 49, 53  
Casanova, M. 2, 7, 9, 16, 25, 31, 32, 35  
Casazza, G. 15, 21, 39, 51, 77, 102, 104  
Cascavilla, N. 61  
Casini, T. 10, 53  
Casotti, V. 57  
Castagnola, E. 85  
Castaing, M. 115  
Castellano, A. 30  
Castriconi, R. 26  
Catania, G. 121  
Catanzaro, G. 27  
Cattaneo, F. 7  
Cattani, I. 13  
Catti, M. 103  
Cattini, U. 51  
Cattivelli, K. 54  
Cattoni, A. 88, 95  
Catuogno, G. 79  
Caulo, M. 23, 30  
Causin, L. 122  
Cavaliere, B. 126  
Cavalleri, L. 38, 57, 97  
Cazzaniga, G. 6, 52, 66  
Ceccherini, I. 37, 41, 54  
Cefalo, M.G. 4  
Cefalo, M.P. 29  
Ceglie, G. 76  
Celentano, L. 17, 59  
Cellini, M. 8, 10, 26, 36  
Cembrola, B. 9, 78  
Cenna, R. 90  
Centonze, G. 9  
Ceppi, F. 8  
Ceresoli, R. 43, 46, 83  
Cerri, C. 44  
Ceruti, M. 72, 78  
Cervellera, M. 49, 94  
Cervo, M. 93  
Cesareni, G. 28  
Cesaro, S. 3, 5, 7, 8, 10, 19, 26, 53, 56, 69, 70, 77, 86, 92  
Chavira, R. 31  
Cherubini, V. 104  
Chiacchiaretta, P. 30  
Chianucci, B. 102  
Chiaravalli, S. 9, 16, 22, 31, 32, 35, 107  
Childs, B.H. 35  
Chinello, M. 56, 92  
Chisari, M. 93  
Chisholm, J. 32  
Ciappina, S. 85, 86, 96  
Ciaralli, I. 88, 117, 119, 121  
Ciliberti, A. 39, 40, 53, 61, 65, 105  
Ciliento, G. 121  
Cillario, R. 48  
Ciolfi, A. 9, 27, 71  
Ciotti, P. 119  
Cirillo, T.R. 92  
Cirillo, V. 88  
Ciullini, P. 93  
Civino, A. 19, 40  
Clerici, C.A. 7, 17, 31  
Coassin, E. 10, 19, 87, 92, 93  
Coccia, P. 104  
Cocciolo, A. 40, 81, 90, 101, 102, 118  
Coccoli, L. 15, 21, 33  
Colafati, G.S. 22, 23, 27, 28, 29, 30  
Colaizzo, D. 39  
Colantonio, E. 13, 15, 62  
Colantuono, R. 40  
Colavero, P. 79, 81, 88, 90  
Coliva, T. 71  
Colletti, M. 21  
Collini, P. 9  
Colombatti, R. 5, 49, 53  
Colombini, A. 19, 69, 71, 72, 73, 74, 78  
Colombo, D. 66  
Colpani, M. 12, 13  
Comi, N. 97  
Comini, M. 35, 36, 42, 43, 46, 60  
Comoli, P. 85  
Compagnone, M. 60, 65  
Concas, I. 58  
Condorelli, R.A. 60, 65  
Conforti, I.C. 35, 36, 42, 43, 46, 60  
Coniglio, M.L. 55  
Conte, M. 6, 11, 12, 17, 20, 24, 26  
Conter, V. 19, 63, 72, 74, 75, 78  
Conti, F. 44  
Coppadoro, B. 22  
Coppo, M. 93  
Coppola, L. 115  
Corallo, P.C. 36, 41, 48, 55  
Corlianò, S. 121  
Cornelli, A. 93  
Corradini, N. 2  
Correnti, S.G. 94  
Cortesi, M. 12, 19, 52  
Corti, P. 3, 5, 52, 53  
Cosentino, M.S.S. 54  
Cosma, V. 119, 120  
Cossio, A. 66, 74  
Cotteret, S. 2  
Court, W. 21  
Cox, M.C. 25, 35  
Cozzubbo, D. 5  
Cricri, G. 72  
Crisetti, A. 117, 119  
Cristantielli, R. 30, 71  
Crocoli, A. 29  
Crotti Partel, M. 56, 83, 116  
Cuccurullo, R. 2, 118  
Cuzzubbo, D. 49

**D**

D'alba, I. 104  
 D'Alonzo, G. 13  
 D'Amato, S. 118  
 D'Amico, G. 72  
 D'Amico, M.R. 69  
 D'Amico, S. 37, 98, 101  
 d'Amore, E.S.G. 8, 68, 70, 77  
 D'Amore, E.S.G. 14  
 D'Angelo, P. 14  
 D'Antiga, L. 38, 57, 97  
 D'Ippolito, C. 12, 13, 19, 56, 83  
 D'Oria, V. 117, 119  
 Da Rin Della Mora, R. 115  
 Da Ros, A. 1, 73, 77  
 Da Ros, M. 55  
 Dagliano, F. 54  
 Dal Volgo, V. 19  
 Dall'Amico, R. 24  
 Dall'Oglio, I. 119  
 Damanti, C. 68, 70  
 Dander, E. 72  
 Daniele, G. 6  
 Daniele, R.M. 58, 59, 94, 99  
 Daprà, V. 45  
 Darzentas, N. 6  
 Dasso, N. 121  
 De Angelis, B. 4, 7, 9, 30, 34, 72, 78  
 De Benedictis, A. 22  
 De Benedictis, D. 53  
 De Bernardi, B. 26  
 de Billy, E. 21  
 De Bortoli, M. 56, 92  
 de Bortoli, M. 86  
 De Cecco, L. 9  
 De Cecco, V. 93  
 De Corti, F. 100  
 De Fusco, C. 40, 55, 105  
 De La Rosa, R. 115  
 De Leonardis, F. 33, 58, 62, 94, 96, 100  
 De Luna, E. 80, 90  
 De Marco, E. 15, 21, 26, 39, 51  
 De Marinis, M.G. 116  
 De Matteo, A. 40  
 De Pasquale, D. 29  
 De Ranieri, C. 84  
 De Santis, R. 8, 10, 19, 39, 40, 61, 65, 77, 107  
 De Stefanis, C. 9, 34  
 De Vito, R. 9, 30, 32  
 De Zen, L. 24  
 Defachelles, A.S. 32  
 Defilippi, C. 6  
 Del Baldo, G. 4, 29  
 Del Borrello, G. 45, 48, 95  
 Del Bufalo, F. 4, 7, 9, 27, 29, 30, 34, 72, 78  
 Del Monte, F. 48  
 Del Principe, G. 76  
 Del Tufo, E. 51  
 Del Vecchio, G.C. 7, 53  
 Delattre, O. 2  
 Delgado, R. 8  
 Dell'Acqua, F. 55, 72

Dell'Anna, V.A. 13, 15  
 Dell'Atti, C. 99  
 Dellacasa, C. 2  
 Deorsola, L. 48  
 Destro, R. 95  
 Di Battista, P. 68  
 Di Benedetto, V. 101  
 Di Carlo, D. 56  
 Di Cataldo, A. 11, 37, 56, 58, 60, 64, 65, 69, 84, 87, 92, 94, 98, 101  
 Di Cecca, S. 4, 8, 78  
 Di Costanzo, A. 81  
 Di Gaetano, G. 12  
 Di Gangi, A. 15, 21  
 Di Giannatale, A. 21, 29, 30, 32  
 Di Marco, F. 14  
 Di Martino, M. 18  
 Di Marzo, N. 72  
 Di Palma, M. 53, 63, 67, 100  
 Di Paola, A. 18, 47  
 Di Pinto, D. 18  
 Di Pippo, T. 53  
 Di Profio, S. 93  
 Di Profio, S. 118  
 Di Riso, D. 89  
 Di Rocco, M. 45  
 Diomeda, F. 62, 94  
 Diomedi Camassei, F. 7, 23, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34  
 Dominguez Garrido, E. 52  
 Dondero, A. 26  
 DuBois, S.G. 25, 35  
 Duca, Y. 60, 65  
 Dufour, C. 3, 37, 41, 45, 47, 54, 61, 118  
 Dugo, M. 9  
 Duranti, L. 119, 120  
 Dworzak, M.N. 75

**E**

Eary, T. 25  
 Elia, C. 10  
 Erminio, G. 11, 17, 20, 26  
 Esattore, F. 50  
 Esposito, G. 22  
 Esposito, M. 93  
 Eva, A. 20, 24, 26

**F**

Fabbro, P. 92  
 Facchetti, F. 13  
 Facchini, E. 3, 9, 44  
 Fagioli, F. 1, 13, 15, 31, 33, 62, 75, 85, 86, 90, 93, 96, 103  
 Falcetta, F. 78  
 Falco, M. 78  
 Falcone, M.P. 100  
 Fallarino, F. 48  
 Fallati, A. 72  
 Fanciullo, L. 40, 101  
 Faraci, M. 43, 61, 85  
 Farinasso, L. 45  
 Farruggia, P. 3, 8, 9, 14, 47, 54, 55, 70, 77, 98  
 Fasoli, S. 53

- Favara, C. 94  
Favre, C. 6, 55  
Fazio, G. 6, 52, 66  
Federici, I. 80, 90  
Federman, N. 35  
Fedrigo, F. 87, 92  
Felici, L. 82  
Fenizia, E. 115  
Ferrandino, F. 30, 71  
Ferrarese, M. 93  
Ferrari, A. 7, 9, 16, 17, 18, 22, 31, 32, 93, 112  
Ferrari, G.M. 72, 73, 74  
Ferretti, E. 21, 27  
Ferretti, R. 33  
Ferrigno, A. 59  
Ferrigno, N. 17  
Ficara, M. 19  
Ficorilli, C. 62  
Filippi, R. 90  
Fioredda, F. 3, 37, 41, 45, 54  
Fiori, J. 68  
Fiumana, G. 9  
Foà, R. 77  
Foglia, C. 38, 57, 97  
Folsi, V. 12, 54, 83  
Folsi, V.M. 12, 13, 46, 56  
Fondi, S. 119  
Fontana, F. 51  
Fontana, G.E. 117  
Fontanili, I. 7  
Fontetrosciani, L. 119  
Forchielli, M.L. 68  
Foresti, S. 71  
Fortunato, O. 9  
Fotzi, I. 6, 7  
Franchi, A. 21  
Franchina, V. 81  
Fraschini, D. 2  
Frasci, F. 13  
Fuoco, C. 28  
Fusaro, T. 87
- G**  
Gabelli, M. 7, 55  
Gaffo, E. 68  
Gaggiotti, P. 7  
Gaipa, G. 75  
Galardi, A. 21, 30  
Galaverna, F. 76  
Galea, E. 10  
Gallego Melcon, S. 32  
Galleni, B. 11, 17  
Gallingani, I. 68, 70  
Garaventa, A. 8, 9, 11, 20, 24, 26, 77, 118  
Garbin, A. 68, 70  
Gaspari, S. 4, 76  
Gasparini, P. 9  
Gasparini, R. 93  
Gasparrini, E. 82  
Gatta, G. 16  
Gattorno, M. 37, 52  
Gattuso, G. 31
- Gatz, S. 32  
Gawronski, O. 119  
Gazzola, L. 100  
Gazzola, M.V. 95  
Gazzurelli, L. 42, 91  
Gelsomino, A. 83  
Gennari, F. 103  
Gentile, C. 83  
Gentile, S. 84  
Geoerger, B. 2, 35  
Gerocarni Nappo, S. 103  
Gervasin, C. 52  
Geuna, T. 86, 96  
Gheller, V. 122  
Ghetti, M. 93  
Ghetti, S. 56  
Gianatti, A. 57  
Gianfelici, C. 104  
Giangaspero, F. 27, 28  
Giannatempo, G. 39  
Giannico, B. 58, 87  
Giannini, A.M. 12  
Giannoni, L. 43, 61, 85  
Giaquinta, S. 104  
Giardino, S. 43, 61, 85  
Gigliotti, A. 24  
Gigliotti, A.R. 11, 17, 20, 26, 102  
Giliani, S. 42, 52  
Ginammi, M. 54  
Giona, F. 7, 49, 53, 62, 63, 67, 77, 100  
Giorda, E. 9  
Giordanella, M. 118  
Giordano, F. 87, 96, 100  
Giordano, M. 99  
Giordano, P. 7, 36, 41, 48, 53, 55  
Giorgiani, G. 2  
Giorgio, R. 39, 40, 61, 65, 105  
Giraldi, E. 38, 57, 97  
Girardi, K. 9, 71  
Giraud, I. 45, 48  
Girolami, E. 76  
Glade Bender, J.L. 25  
Gobbi, S. 104  
Gobbo, M. 83  
Gontero, P. 103  
Gorello, P. 44  
Gori, A. 71  
Gori, S. 81  
Gorio, C. 13, 19, 46, 83  
Gozzi, L.A. 86  
Grammatico, P. 44  
Granata, C. 6  
Grandone, E. 39  
Grassi, M. 59, 94, 95, 99, 117  
Gravina, S. 79  
Gravinese, R. 117  
Greco, D. 117, 119  
Grieco, A. 83  
Grifoni, D. 48  
Grignani, G. 33  
Grimaldi Capitello, T. 84  
Grimaldi, A.M. 31

Grioni, A. 6  
 Grossi, A. 37, 41, 54  
 Gualdi, G. 13  
 Guanà, R. 103  
 Guardo, D. 41, 45, 61  
 Guarina, A. 14, 47, 53, 54, 98  
 Guarrera, A. 80, 90  
 Guercio, M. 4, 8, 78  
 Guido, A. 79, 80, 88  
 Gulizia, C. 87, 101  
 Gurdo, G. 44

**H**

Haupt, R. 2, 17, 20, 26, 118  
 Herriot, R. 52  
 Hladun, R. 25  
 Horibe, K. 8

**I**

Iachelli, V. 64, 69  
 Ialuna, S. 14  
 Ianno, F. 9  
 Ibabekci, S. 25  
 Imberti, L. 52  
 Iorio, A. 48  
 Italia, S. 94  
 Iughetti, L. 36, 51  
 Iuliani, O. 50  
 Iurato, C. 51, 104

**J**

Jankovic, M. 2, 50, 64, 67

**K**

Kacerik, M. 97

**L**

La Rosa, M. 64, 69  
 La Spina, M. 37, 56, 87, 94, 101, 115, 125  
 La Vignera, S. 60, 65  
 Lacroix, L. 2  
 Ladogana, S. 3, 7, 39, 40, 53, 55, 61, 65, 77, 105, 117, 119  
 Laetsch, T.W. 25, 35  
 Laface, R. 90  
 Lamant, L. 8  
 Lamarca, A. 117  
 Lami, F. 36  
 Lanciotti, M. 3  
 Landi, A. 82  
 Landolfi, G. 118  
 Lanfranchi, A. 35, 36, 42, 43, 46, 60  
 Lanfranchi, F. 67  
 Lanino, E. 43, 61  
 Lanza, T. 3, 41, 45, 47, 54  
 Lassandro, G. 7, 36, 41, 48, 55  
 Latini, P. 121  
 Lattavo, L. 23  
 Lattuada, M. 38, 57, 97  
 Lavarello, C. 20  
 Lazzaro, S. 76  
 Le Deley, M.C. 8, 32

Leardini, D. 48  
 Lebiu, M. 78  
 Leimer, M. 118  
 Lenus, P. 118  
 Leo, L. 102  
 Leonardi, S. 84  
 Leone, G. 76  
 Levi Mortera, S. 21, 33  
 Li Pira, G. 4, 76, 78  
 Li Volsi, N. 37, 84  
 Licciardello, M. 87, 92  
 Limongiello, M.A. 63, 67, 100  
 Lis, A. 89  
 Lo Nigro, L. 8, 56, 64, 69, 73, 74, 77, 78, 98, 92  
 Locatelli, A. 39, 40, 61, 65, 105  
 Locatelli, F. 1, 4, 7, 9, 21, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 47, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78  
 Lodi, M. 28, 51  
 Loeffen, J. 8  
 Lombardi, A.M. 50  
 Longhi, A. 33  
 Longhi, B. 71  
 Longo, L. 20, 93  
 Lorenti, G. 125  
 Lougaris, V. 42, 49, 52, 91  
 Loverro, M.T. 99  
 Lovisa, F. 68, 70, 77  
 Luchini, A. 24  
 Luciano, A. 118  
 Luksch, R. 24, 31, 33  
 Lupi, T. 21  
 Luti, L. 39, 51, 54

**M**

Macchi, S. 93  
 Madeo, A. 45  
 Maestro, N. 28, 33  
 Maffeis, M. 43, 46  
 Maffia, A. 20  
 Maggio, A. 39, 40, 53, 61, 65, 105  
 Maggiore, R. 41, 45  
 Maglitto, A. 58  
 Magna, E. 116  
 Magnani, L. 91  
 Magro, G. 101  
 Mainardi, C. 70, 95  
 Maio, M. 31  
 Maitz, S. 66  
 Malaspina, F. 77  
 Mancuso, M.E. 108  
 Mani, A. 54  
 Maniati, P. 103  
 Manicone, R. 2  
 Manzitti, C. 22, 33  
 Manzo, N. 115  
 Marchese, C. 115  
 Margarella, E. 119  
 Mariano, L. 118  
 Marinoni, M. 45, 97  
 Mariotti, I. 36  
 Mariutti, G. 87, 92, 93  
 Marras, C.E. 22

- Marrocco, E. 80  
 Martini, G. 46  
 Martire, B. 49, 53, 62  
 Maruzzi, M. 39, 40, 53, 61, 65, 105  
 Marzollo, A. 7, 55, 70, 95  
 Mascarenhas, L. 25, 35  
 Mascarin, M. 9, 16, 18, 77, 87, 92, 93  
 Masera, N. 5, 49, 53, 64, 95  
 Masetti, R. 44, 68, 71, 73, 77, 110  
 Maslak, K. 94  
 Masneri, S. 52  
 Masotti, A. 21  
 Massa, M. 76  
 Massano, D. 70, 77  
 Massimino, M. 7, 9, 16, 17, 31  
 Massimo, N. 120  
 Mastonuzzi, A. 84  
 Mastrandrea, D. 96  
 Mastria, A. 118, 122  
 Mastrodicasa, E. 3  
 Mastronuzzi, A. 2, 7, 21, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 77  
 Matino, D. 48  
 Matteo, C. 72, 78  
 Matteucci, C. 44  
 Mattis, L. 121  
 Mauro, M. 92  
 Mazza, C. 91  
 Mazzocco, K. 20, 24, 26  
 McHugh, K. 32  
 Meazza, C. 17, 31  
 Mecucci, C. 44  
 Meli, C. 64, 69  
 Meli, M. 37, 56, 92  
 Mellgren, K. 8  
 Melone, V. 40  
 Menconi, M. 15, 39  
 Menconi, M.C. 104  
 Meneghin, A. 46  
 Menna, F. 40  
 Menna, G. 40  
 Mercolini, F. 14, 18, 92  
 Merks, H. 32  
 Merli, P. 1, 4, 23, 73, 76  
 Merrone, M. 83, 84  
 Meschini, A. 76  
 Messelodi, D. 48  
 Messina, C. 19  
 Miano, M. 3, 7, 37, 41, 45, 53, 54  
 Micalizzi, C. 37, 41, 45, 55, 61, 73, 78  
 Micheletti, M.V. 51, 102, 104  
 Michielotto, B. 75, 77  
 Michiels, S. 2  
 Miele, E. 23, 27, 28, 29, 30, 32  
 Miglionico, L. 26, 39, 40, 61, 65, 105  
 Migliorino, M.G. 71  
 Milano, G. 18, 22  
 Milano, G.M. 16, 29, 32, 33, 88  
 Milillo, G. 117  
 Milione, M. 9  
 Mina, T. 5, 74  
 Minard-Colin, V. 32  
 Minetto, M. 24  
 Miraglia, V. 92, 98  
 Moleti, M.L. 53, 62, 63, 67, 77, 100  
 Molinari, A.C. 108  
 Molinari, S. 103  
 Monaco, N. 53, 62  
 Monno, V.A. 49, 59  
 Montalbano, F. 2  
 Montalto, S. 12, 37  
 Montanaro, M. 89  
 Montefrancesco, R. 102  
 Montero Carcaboso, A. 33  
 Monti, M. 80, 90  
 Montigiani, M. 119, 120  
 Montin, D. 52  
 Montini, O. 103  
 Moore, A. 33  
 Morabito, E. 118  
 Morana, G. 85  
 Moratti, M. 44  
 Moratto, D. 42, 52, 91  
 Morcellini, R. 119  
 Moretta, L. 9, 78  
 Moretti, A. 97  
 Morgenstern, D.A. 25  
 Moriggi, T. 67  
 Morini, M. 20, 24, 26  
 Morosi, C. 33  
 Morreale, A. 52  
 Morri, M. 93  
 Mosa, C. 14, 47, 70, 98  
 Moseley, A. 78  
 Motta, S. 64  
 Muggeo, P. 10, 49, 58, 59, 69, 87, 99, 117  
 Munaretto, V. 5, 49  
 Mura, R. 8, 19, 73, 74, 77, 78, 89  
 Mura, R.M. 10  
 Muraca, M. 2, 118  
 Muratore, E. 68  
 Murri Dello Diago, N. 101  
 Mussano, A. 9, 103  
 Mussolin, L. 8, 68, 70, 77
- N**
- Nadalini, L. 86  
 Nagasubramanian, R. 35  
 Nanda, S. 35  
 Nanni, O. 81  
 Nantron, M. 11, 12, 24  
 Napolitano, A. 23  
 Nardi, M. 7, 51  
 Nardini, C. 32  
 Naretto, G. 93  
 Natile, G. 94  
 Nazio, F. 30  
 Neufeld, E. 54  
 Nicastro, E. 57  
 Nichelli, F. 64, 67  
 Nicolai, P. 12  
 Nicolardi, A. 59, 99  
 Nicolini, N. 115, 118  
 Nicolis, F. 81

- Noguera, J. 63  
 Nonnis, A. 89  
 Norsa, L. 57  
 Notarangelo, L. 54  
 Notarangelo, L.D. 5, 7, 13, 19, 46, 49, 53, 54  
 Novielli, C. 59, 87, 94, 99  
 Noviello, D. 55
- O**
- Ognibene, M. 20, 24  
 Oliveto, T. 82  
 Onofrillo, D. 19, 50, 70, 73, 77  
 Orbach, D. 35  
 Orizio, P. 12  
 Orlando, D. 4, 8, 78  
 Orlando, V.R. 7  
 Orsini, A. 104  
 Orsini, N. 93  
 Ortiz, M.V. 25  
 Ostuni, A. 100  
 Ottaviano, G. 52  
 Owens, C. 2
- P**
- Pace Napoleone, C. 48  
 Padrin, D. 75  
 Pagani Bagliacca, E. 7, 31  
 Pagani, E. 17  
 Paglianiti, I. 21  
 Pagliara, D. 29  
 Pagnin, S. 95  
 Pala, E. 14  
 Palazzi, G. 5, 36, 51  
 Palladino, V. 7, 36, 41, 48, 55  
 Palma, A. 33  
 Palmentieri, B. 16, 17, 79  
 Palmerini, E. 33  
 Palmieri, V.O. 62  
 Palmieri, V.V. 36, 41, 48, 55  
 Palmisani, E. 3, 37, 41, 45  
 Palumbo, G. 47, 53, 62, 63, 67  
 Palumbo, M. 16, 17, 79  
 Paluzzi, I. 121  
 Pancaldi, A. 36, 51  
 Pantano, A. 75  
 Panzeri, D. 93  
 Paoletti, F. 67  
 Paolini, A. 21  
 Papale, M. 84  
 Pappo, A.S. 25, 35  
 Parasole, R. 73, 74  
 Parisi, E. 98  
 Parisi, G.F. 84  
 Parissone, F. 95  
 Parodi, S. 26  
 Parola, F. 62  
 Pascale, S. 50  
 Pascucci, L. 21  
 Pasquale, L. Di 22  
 Passano, F. 93  
 Passeri, C. 50  
 Passone, E. 93
- Passoni, P. 95  
 Pastore, C. 36, 41, 48  
 Pauciullo, M. 86  
 Pavone, V. 98  
 Peano, A. 103  
 Pedace, L. 27, 28, 29, 32, 71  
 Peddes, F. 89  
 Peirola, C. 86  
 Peli, L. 83  
 Pellegrini, C. 93  
 Peluso, P. 95  
 Penco, F. 52  
 Peranzoni, M. 93  
 Percivale, B. 12  
 Perfetto, A. 119  
 Pergoli, L. 72  
 Peri, A. 71  
 Pericoli, G. 21, 27, 28, 33  
 Pericoli, R. 8, 10, 19  
 Perillo, T. 18, 59, 62, 94, 99  
 Perna, A. 93  
 Perrone, A. 6  
 Perrone, B. 82  
 Perrotta, S. 18, 47, 53  
 Perrotti, C. 46  
 Perruccio, K. 10, 22, 69  
 Persico, I. 47  
 Pession, A. 1, 7, 18, 19, 44, 48, 68, 74, 75, 110  
 Petit, N. 93  
 Petralia, A. 58  
 Petralia, P. 121  
 Petraz, M. 33  
 Petretto, A. 20, 24, 71  
 Petrilli, L.L. 21, 28  
 Petrini, S. 21  
 Petrone, A. 53, 100  
 Petroni, V. 104  
 Petruzzellis, G. 27  
 Petruzzello, F. 78  
 Pettoello-Mantovani, M. 39, 40, 61, 65, 105  
 Pezzolo, A. 20, 24  
 Pezzullo, M. 9, 33  
 Pianta, A. 120  
 Piastra, M. 98  
 Picci, P. 33  
 Piccinelli, E. 119  
 Piccioni, F. 93  
 Piccolo, C. 5, 45, 53, 97  
 Picone, F. 93  
 Pierani, P. 8, 10, 26, 74, 77, 104  
 Pierobon, M. 14, 18, 102  
 Pierri, F. 41, 43, 61, 85  
 Pierron, G. 2  
 Piga, S. 119  
 Pigazzi, M. 1, 73, 75, 77  
 Piglione, M. 8, 77  
 Pillon, M. 3, 8, 9, 54, 68, 70, 77, 95  
 Pilotelli, L. 116  
 Pilotta, A. 19  
 Pinelli, L. 56  
 Pini, C. 21  
 Pini, C.M. 51, 104

- Pintabona, V. 13, 35, 36, 42, 43, 46, 60, 83  
Pinto, A. 83  
Pinto, M. 93  
Piredda, M. 116  
Pironi, S. 80, 90  
Pitisci, A. 72, 78  
Pitrolo, L. 14  
Pittorru, G. 93  
Pizzato, C. 19  
Pizzi, M. 68, 70, 77  
Pizzi, S. 27, 71  
Plebani, A. 13, 42, 91  
Podda, M. 17, 33  
Podda, M.G. 31  
Podestà, M. 24, 43  
Poggi, G. 93  
Poggi, V. 19  
Pogliaghi, M. 97  
Polato, K. 1, 75  
Polito, V. 4, 7  
Polito, V.A. 30, 34, 71  
Pollastri, L. 67  
Porcaro, V. 93  
Porcù, E. 73, 77  
Porretti, L. 54  
Porta, F. 8, 10, 12, 13, 19, 35, 36, 42, 43, 46, 54, 56, 60, 77, 83  
Portale, F. 72  
Pota, E. 18  
Potter, S.L. 25  
Predieri, B. 51  
Premuselli, R. 88  
Prete, A. 33, 44, 68  
Prete, E. 19  
Probst, A. 32  
Procopio, G. 81  
Provenzi, M. 10, 38, 57, 97  
Prunotto, G. 66, 74, 88  
Pulice, I. 2  
Puma, N. 2, 25, 31, 33, 35  
Punzo, F. 18, 47  
Putignani, L. 21, 33, 76  
Putti, C. 74  
Putti, M.C. 70, 77
- Q**  
Qamoos, H. 25, 35  
Qatawneh, M. 44  
Quadri, M. 6, 52  
Quarello, P. 16, 18, 96, 103  
Quintarelli, C. 4, 7, 9, 30, 34, 72, 78
- R**  
Rabusin, M. 8, 26, 74, 78  
Raffa, D. 93  
Raffaele, S. 61  
Raggi, F. 20  
Rampoldi, G. 64  
Rana, R. 62, 94, 100  
Ratto, N. 103  
Ravasio, E. 38  
Ravelli, A. 19  
Ravizzotti, M. 93  
Read Borghi, M. 18  
Recchiuti, V. 93  
Redaelli De Zinis, L.O. 12  
Redaelli, G. 67  
Redaelli, L.D.Z. 56  
Reddy, M. 31  
Renzi, L. 117  
Resente, F. 90  
Ricci, E. 37, 43, 61, 85  
Ricci, F. 93  
Ricci, R. 119  
Ricci, S. 52, 82  
Ricciardi, C. 117, 119  
Rigamonti, S. 6  
Riggi, C. 48  
Ripaldi, M. 118  
Ripamonti, I. 93  
Rivalta, B. 44, 68  
Rizzari, C. 1, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 80  
Rizzato, L. 93  
Rizzo, D. 40, 101, 102, 118  
Rizzo, F. 40, 102  
Rizzo, F.M. 101  
Robazza, M. 24  
Robustelli, G. 45, 97  
Roccia, E. 85  
Rocourt, N. 32  
Rolma, G. 104  
Romaniouk, I. 52  
Romeo, E. 76  
Roncadori, A. 19  
Rondelli, R. 9, 19, 44, 68  
Rosa, C. 80  
Rossi, F. 10, 18, 47, 93  
Rossi, M. 112  
Rossi, S. 22, 27, 28, 30, 33, 121  
Rostagno, E. 115, 116, 120, 124  
Rothenberg, S.M. 25  
Rotondo, E. 50  
Rovelli, A. 71, 88  
Rovelli, A.M. 63  
Rubaga, L. 38, 57, 97  
Rubbini Paglia, P. 79, 88  
Rubei, D. 121  
Ruggeri, A. 4, 9, 76  
Ruggeri, M. 103  
Ruggieri, P. 14  
Ruggiero, A. 7  
Russo, D. 98  
Russo, G. 3, 5, 7, 10, 19, 36, 37, 49, 53, 54, 55, 56, 60, 64, 65, 69, 84, 87, 92, 94, 98, 101, 113, 115  
Russo, I. 29, 32, 101  
Russo, L. 63  
Rutigliano, C. 87, 94, 96, 100
- S**  
Saenz, R. 115  
Saettini, F. 52  
Saglio, F. 86  
Sainati, L. 5, 49  
Saitta, C. 6, 66

- Sala, A. 8, 9  
 Samperi, P. 49, 53, 69, 87, 92, 101  
 Sansotta, N. 57  
 Santato, F. 84, 88  
 Santopietro, M. 53, 62  
 Santoro, L. 100, 102  
 Santoro, N. 8, 19, 49, 58, 59, 62, 73, 74, 77, 87, 94, 95, 96, 99, 100, 117  
 Saracco, P. 7, 45, 48, 53, 95  
 Sarlo, E. 93  
 Sarzana, M. 93  
 Sasso, L. 121  
 Sau, A. 10, 50, 53  
 Savoia, A. 47, 61  
 Scali, P. 50  
 Scalia, B. 87  
 Scaringi, S. 117, 121  
 Scarparo, P. 75  
 Scarponi, D. 79  
 Scarsella, M. 7, 9  
 Scarzello, G. 9, 14  
 Scelsi, S. 115, 118, 121  
 Schiavello, E. 8, 31  
 Schleiermacher, G. 2  
 Schumacher, F. 56  
 Schumacher, R.F. 12, 13, 19, 74, 83  
 Schumich, A. 75  
 Scicchitano, R. 61  
 Sclipa, G. 24  
 Scuderi, M.G. 101  
 Secco, D.E. 84, 88  
 Segalerba, D. 20, 24  
 Sementa, A.R. 20, 24, 26  
 Semeraro, T. 94  
 Sensi, M.L. 9  
 Sensi, R. 93  
 Serra, A. 29  
 Serravalle, S. 48  
 Shukla, N.N. 35  
 Siena, S. 39, 40, 61, 65, 105  
 Sieni, E. 6, 55  
 Signorelli, M.S. 58  
 Signorini, L. 12  
 Signoroni, S. 7  
 Silva, M. 7, 17, 31, 93  
 Silvestri, D. 6, 66, 74, 75, 78  
 Simoncini, D. 45, 97  
 Simone, V. 40, 81, 90, 101, 102  
 Sinibaldi, M. 4, 9, 78  
 Siravegna, D. 93  
 Sirianni, S. 13  
 Sirna, G. 117  
 Sironi, G. 7, 16, 31  
 Sismondi, F. 90  
 Sivori, S. 78  
 Soffiati, M. 100  
 Soma, R. 37  
 Soncini, E. 13, 19, 35, 36, 42, 43, 46, 60, 83  
 Songia, S. 6  
 Sorbara, S. 80  
 Soresina, A. 35, 110  
 Sorrentino, S. 20, 102  
 Sottini, A. 52  
 Sozzi, G. 9  
 Spadano, A. 50  
 Sperli, D. 10, 77  
 Spina, A. 118  
 Spinelli, M. 7, 18, 50, 93  
 Spirito, A. 39, 40, 61, 65, 105  
 Spreafico, F. 12, 31  
 Spunt, S.L. 25, 35  
 Stabile, G. 2, 17, 19  
 Stabile, S. 80, 90  
 Stella, M. 14  
 Storlazzi, C.T. 6  
 Strano, A. 95  
 Strepparava, M.G. 64  
 Strocchi, S. 48  
 Strocchio, L. 76  
 Stroppa, P. 57  
 Subbrero, M. 115
- T**
- Tabaro, G. 81  
 Taddia, A. 48  
 Tadini, B. 103  
 Tagarelli, A. 14, 102  
 Tamburini, A. 33  
 Tangari, F. 123  
 Tartaglia, G. 63, 67, 100  
 Tartaglia, M. 9, 27, 71  
 Tasso, E. 13  
 Taverniti, C. 80, 90  
 Tazzoli, S. 70, 77  
 Terenziani, M. 2, 31  
 Terracciano, F. 65  
 Terraneo, P. 12  
 Terranova, P. 3, 41, 43, 45  
 Tessarin, G. 42, 91  
 Testi, A.M. 53, 62, 63, 67, 74, 77, 100  
 Testoni, S. 80, 90  
 Thebaud, E. 2  
 Thomas, C. 31  
 Timeus, F. 55  
 Tiozzo, E. 119  
 Tirtei, E. 19, 103, 111  
 Todesco, A. 55, 70, 104  
 Toffolutti, T. 102  
 Togni, B. 38, 57, 97  
 Tolva, A. 7  
 Tomà, P. 23, 30  
 Tondo, A. 8, 77, 102  
 Tornesello, A. 7, 18, 19, 40, 79, 81, 88, 90, 102  
 Tortora, C. 18, 47  
 Toto, N. 100  
 Trabucco, S. 82  
 Trama, A. 16  
 Trambusti, I. 6  
 Trapletti, G.Z. 56  
 Tregnago, C. 1, 73, 77  
 Trevisan, N. 122  
 Tricarico, I. 52  
 Tripodi, G. 20  
 Tripodi, S.I. 5, 54

Trizzino, A. 54  
Trombatore, J. 87  
Tulimieri, E. 82  
Tumino, M. 95  
Turpin, B. 25, 35

**U**

Uggeri, M. 78  
Uyttebroeck, A. 8

**V**

Vacca, N. 10, 77  
Vagliano, L. 125  
Vallero, S. 31, 62, 85  
Valletta, S. 17  
Valsecchi, M.G. 66, 73, 74, 75, 78  
van Rijn, R.R. 32  
van Tilburg, C.M. 25, 35  
Vannini, F. 81  
Varani, M. 51  
Varesio, L. 24  
Varonesi, A. 83, 84  
Varotto, E. 75  
Varsi, I. 59  
Vassal, G. 2  
Vassallo, E. 86  
Vassallo, E.E. 15  
Vecchio, G. 101  
Vendemini, F. 68, 71  
Vene', R. 45  
Veneroni, L. 7, 17, 31  
Verna, M. 63, 71  
Vernarecci, C. 45  
Verzegnassi, F. 10, 19, 53, 54, 93  
Vetrella, S. 2, 118  
Vianello, O. 118

Vigna, D. 93  
Vigna, S. 86  
Villa, E. 67  
Vinci, M. 21, 22, 23, 27, 28, 30, 33  
Vinti, L. 4, 8, 9, 19, 74, 77, 78, 84  
Viola, A. 46  
Viscardi, E. 89, 104  
Vitale, V. 56, 92, 95  
Voicu, I.P. 23, 30  
Volpi, S. 43  
Volterrani, D. 21

**W**

Weber, G. 7, 30, 71  
Wheatley, K. 32  
Woessmann, W. 8  
Wrobel, G. 8

**Z**

Zaccaron, A. 56, 92  
Zaffarano, S. 13  
Zama, D. 44, 68, 69  
Zambelli, C. 13  
Zanardi, N. 20  
Zanardi, S. 3  
Zanchi, B. 96  
Zanetti, I. 22  
Zanini, M. 121  
Zanoni, M. 86  
Zardo, W. 67  
Zecca, M. 5, 7, 8, 10, 71, 73, 77  
Ziegler, D.S. 25  
Ziino, O. 74, 98  
Zsiros, J. 8  
Zucchetti, G. 85, 86, 90, 93, 96  
Zucchetti, M. 72, 78