

# Emoglobinopatie e difetti della membrana cellulare: gestione del paziente pediatrico

**Donatella Venturelli**

**Servizio Immunotrasfusionale**

***Azienda Ospedaliero Universitaria Modena***

**Palazzi Giovanni**

***U.O. Oncoematologia pediatrica***

***Azienda Ospedaliero Universitaria Modena***

Il/La sottoscritto/a, in qualità di Relatore  
dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni al fine di trarne vantaggio.



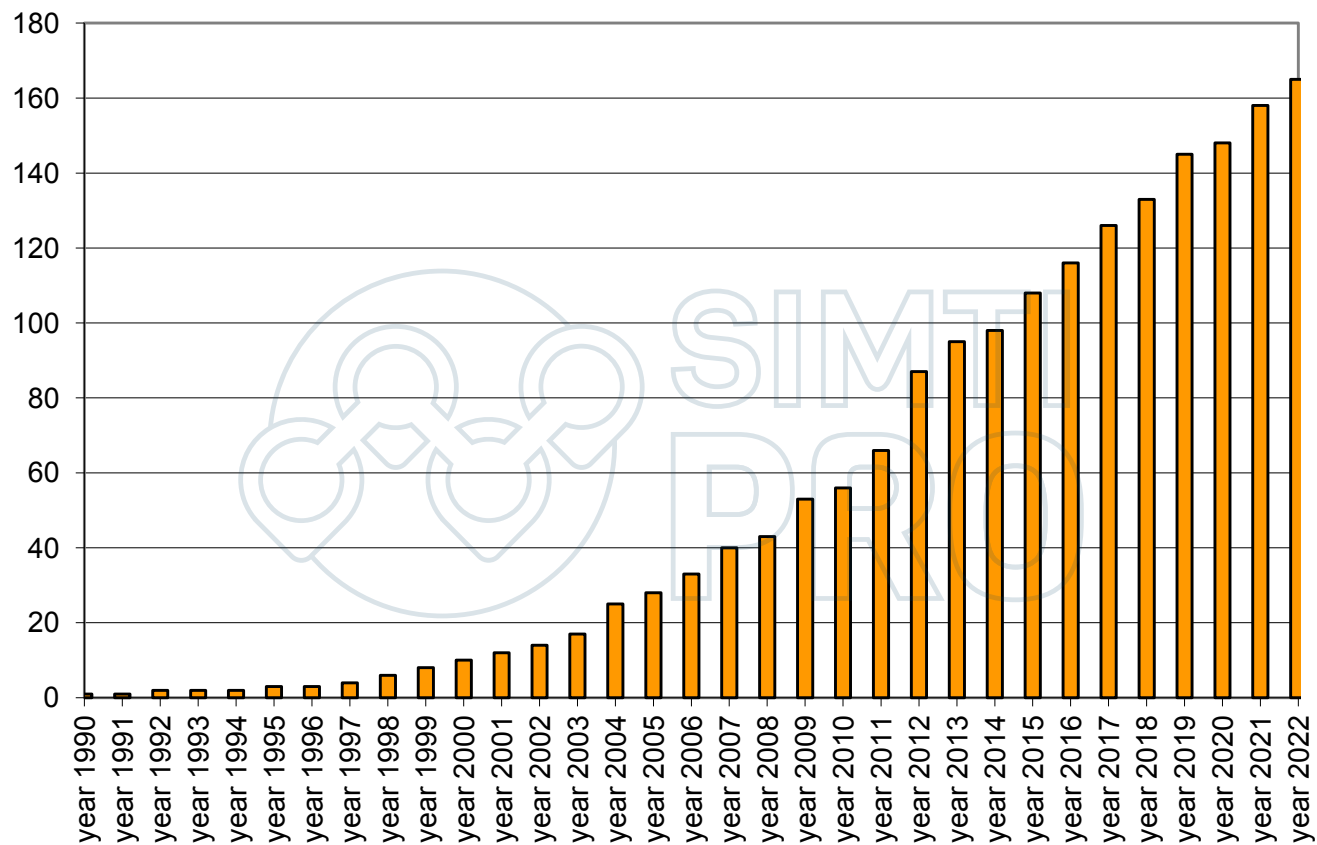


# Documento di pianificazione quadriennale 2022 - 2025 per il trattamento della talassemia e delle emoglobinopatie congenite della Regione Emilia-Romagna

	Centro di riferimento							TOTALE
	PC	PR	RE	MO	BO	FE	ROM	
Talassemia major	8	5	10	39	28	254	18	362
Talassemia intermedia	2	7	13	15	6	53	12	108
Talasso drepanocitosi	8	10	4	15	0	12	11	60
Drepanocitosi	12	40	14	67	10	10	27	180
Doppia eterozigosi HBS/HBC	6	8	7	42	0	0	6	69
Altre anemie congenite ed emoglobinopatie	13	23	56	29	150	3	23	297
	49	93	104	207	194	332	97	1.076

Pazienti presi in carico dai Centri della Regione  
Emilia Romagna maggio 2022

### diagnosi di drepanocitosi a Modena



# ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITA'



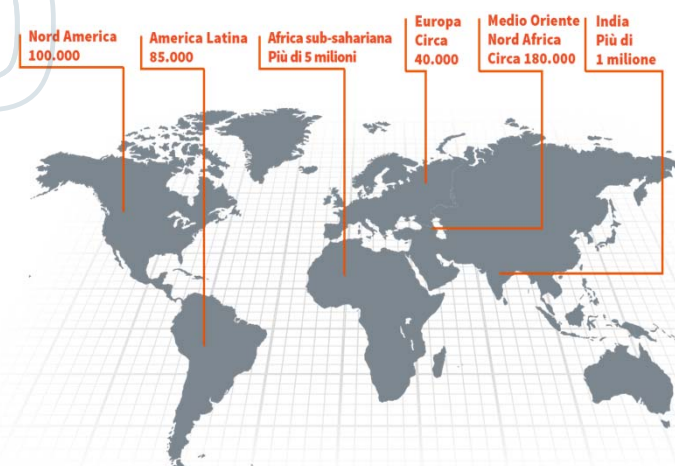
Circa 5.5.milioni di neonati portatori di HbS

Circa 300.000/anno nuovi nati affetti da SCD

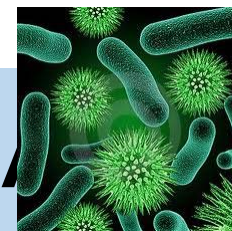
***“l’anemia falciforme come una delle principali malattie genetiche al mondo con gravi conseguenze fisiche, psicologiche e sociali ed un elevato tasso di mortalità...” (WHA 59.2006)***

Invita agli stati membri in cui l'anemia falciforme rappresenta un problema di salute pubblica a progettare, implementare e rafforzare in modo sistematico, equo ed efficace, programmi di informazione, prevenzione e gestione dell' anemia falciforme.

***“Encourage policy makers to implement specific public health interventions such as screening programmes and genetic counselling”***



# EVOLUZIONE NATURALE DELLA MALATTIA



Aspettativa di vita media 45-50 anni

Il tasso di mortalità è 50-80% entro i primi 5 anni di vita a causa di **infezioni invasive** (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e altri batteri capsulati)

Queste condizioni sono particolarmente diffuse nel territorio Africano

Clinical sequelae	Genotypes affected	Treatment	Prevention
Infection, <i>Streptococcus pneumoniae</i> sepsis	HbSS = HS $\beta^0$ thal >HbSC>HbS $\beta^+$ thal	IV antibiotics	Penicillin prophylaxis
Pain crisis	HbSS = HS $\beta^0$ thal >HbSC>HbS $\beta^+$ thal	Non-steroidal anti-inflammatories, narcotics (PO or IV), IV fluids	Hydroxyurea, chronic transfusions, HSCT
Acute chest syndrome	HbSS = HS $\beta^0$ thal >HbSC>HbS $\beta^+$ thal	Antibacterials (cephalosporins, macrolides), pain medications (NSAIDs, narcotics), IV fluids	Incentive spirometry, hydroxyurea, chronic transfusions, HSCT, asthma management
Overt stroke	HbSS = HS $\beta^0$ thal >HbSC>HbS $\beta^+$ thal	Chronic transfusions, HSCT	Annual TCD screening
Silent cerebral infarction	HbSS = HS $\beta^0$ thal >HbSC>HbS $\beta^+$ thal	Unknown	Unknown
SCD retinopathy	HbSC>HbSS = HS $\beta^0$ thal >HbS $\beta^+$ thal	Laser	Annual ophthalmologic exams
Avascular necrosis	HbSC>HbSS = HS $\beta^0$ thal >HbS $\beta^+$ thal	Physical therapy, surgical intervention	Comprehensive joint exam
SCD nephropathy	HbSS = HS $\beta^0$ thal>HbSC>HbS $\beta^+$ thal	ACE inhibitors	HU, chronic transfusions

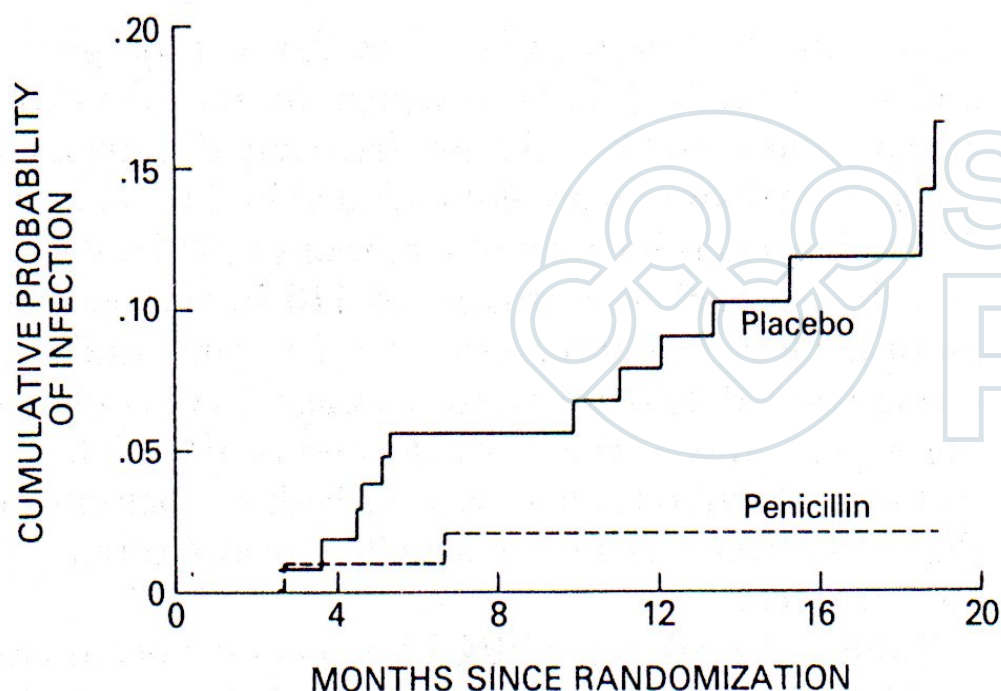
ACE = angiotensin-converting enzyme; HbSS = sickle cell anaemia; HSCT = haematopoietic stem cell transplant; HU = hydroxyurea; IV = intravenous; PO = by mouth; SCD = sickle cell disease; TCD = transcranial Doppler; thal = thalassaemia.

# STUDI SU PROFILASSI E INFEZIONI

**Prophylaxis with Oral Penicillin in Children with Sickle Cell Anemia.** Gaston MD, Marilyn H. N Engl J Med 1986; 314:1593-1599  
June 19 1986



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE



Lo studio ha dimostrato

la **riduzione dell'84%**  
nell'**incidenza di infezioni** da *S. Pneumoniae* nei bambini con SCD in profilassi orale con penicillina, rispetto a quelli che non avevano ricevuto il trattamento

La profilassi dovrebbe essere iniziata in tutti i neonati **entro i 3 mesi di vita** alla dose di 125 mg due volte al giorno per os e incrementata a 250 mg due volte a giorno dall'età di 3 anni fino ai 5 anni



# COMPREHENSIVE CARE PROGRAMME

**Newborn Screening for Sickle Cell Disease: Effect on Mortality.** Vichinsky E et al. Pediatrics 1988; 81:749

**PEDIATRICS**<sup>®</sup>  
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

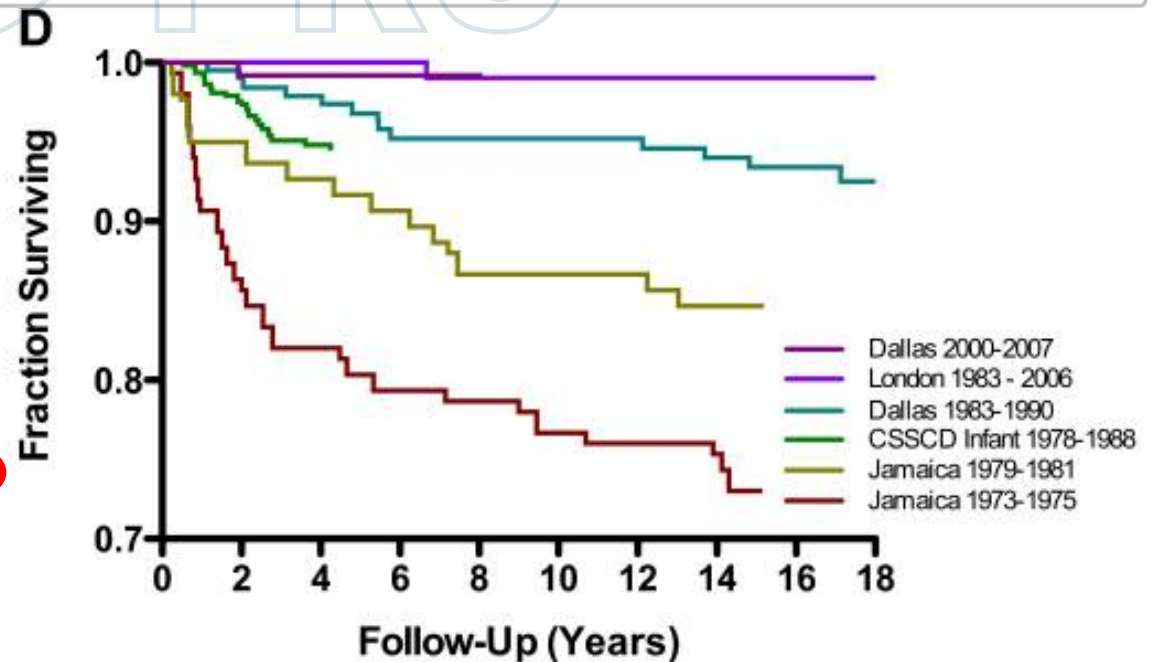
Lo studio ha dimostrato

Mortalità: - 1,8% se Dx alla nascita  
- 8% se Dx > 3 mesi di vita



- Dx neonatale
- Profilassi penicillinica < 3 mesi di vita
- Informazione delle famiglie
- Follow-up periodici

Lo studio condotto da Quinn (*Quinn et al. Blood 2010*) su bambini entrati a far parte di un programma di screening neonatale condotto tra il 1983 e il 2007 ha dimostrato una sopravvivenza a diciotto anni del 94%



Diversi programmi di screening neonatale



# PROGRAMMA DI SCREENING NEONATALE

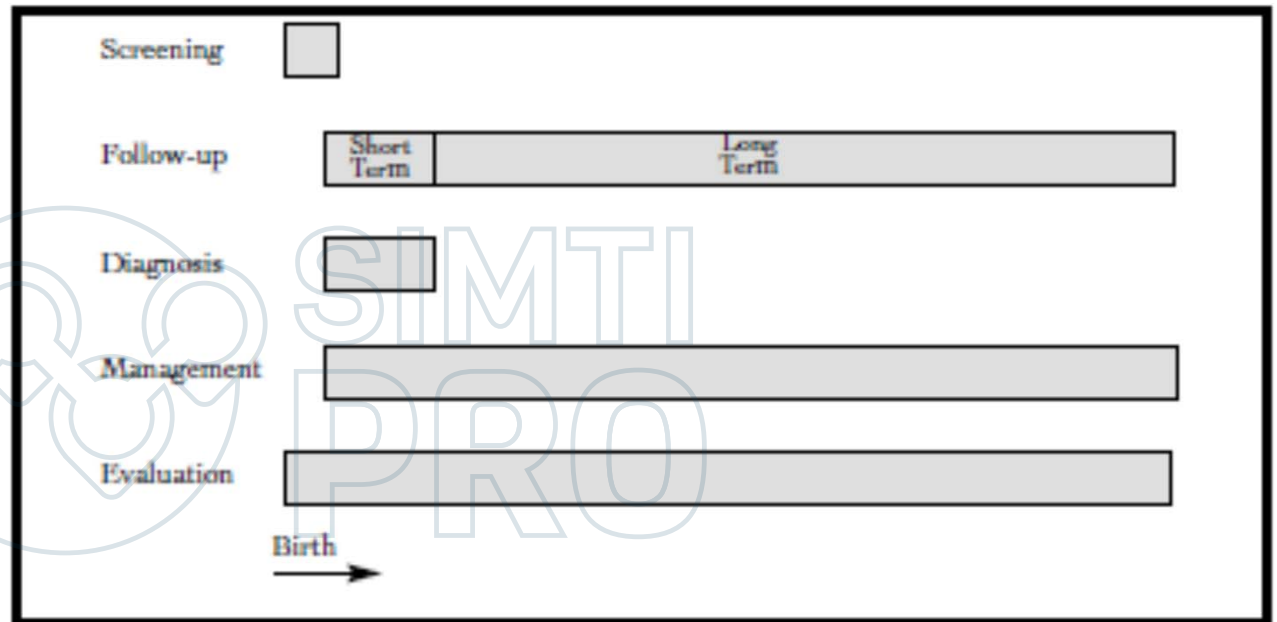
## 1. Screening

## 2. Follow-up

## 3. Diagnosi

## 4. Gestione clinica

## 5. Valutazione



- ‘Scopo: eliminare o ridurre mortalità, morbilità e “disabilities” che sono il risultato della malattia inclusa nel pannello di screening.
- Scopo screening emoglobinopatie :”**diagnosi presintomatica e trattamento precoce della anemia falciforme**”.
- Opportunità di counseling genetico alle famiglie. Limitazioni economiche ,geografiche,politiche.

• *US Newborn screening system guidelines II follow up of Children, Diagnosis, management and Evaluation (CORN) Journal of Pediatrics 2000 137 suppl*

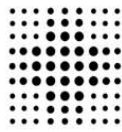
*Bradford L. Therrell Jr, MS, PhD† U.S. newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century Mol Genet Metab. 2001 Sep-Oct;74(1-2):64-74. Kladny B1, Williams A, Gupta A, Gettig EA, Krishnamurti L.*

*Genetic counseling following the detection of hemoglobinopathy trait on the newborn screen is well received, improves knowledge, and relieves anxiety. Genetics Med.2011.13.7:658-661*

# PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)

I Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) rappresentano uno strumento utilizzato allo scopo di **uniformare l'approccio clinico a determinate categorie di pazienti** (National Library of Medicine clinical pathway o integrated care pathway).

Sono interventi complessi basati sulle migliori evidenze scientifiche e caratterizzati dall'organizzazione del processo di assistenza per gruppi specifici di pazienti, attraverso il coordinamento e l'attuazione di attività consequenziali standardizzate da parte di un **team multidisciplinare**



# Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per il trattamento delle emoglobinopatie nell'adulto e nel bambino

- Servizio Immunotrasfusionale Dott.ssa Donatella Venturelli
- U.O. Oncoematologia Pediatrica Dott. Giovanni Palazzi
- Medicina II-CEMEF Dott.ssa Francesca Ferrara

## STRUTTURE COINVOLTE

Pediatria

Pediatria ad indirizzo oncoematologico

Medicina 2 – CeMEF

Ematologia

Pronto soccorso-OBI

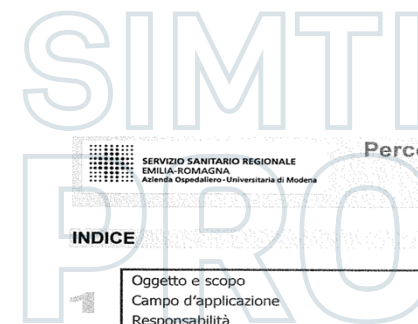
Laboratorio analisi chimico cliniche

Servizio Immunotrasfusionale

Cardiologia Neurologia

Psicologia clinica Endocrinologia

Neuroradiologia



Rev. 0, Dicembre 2017  
Pag. 1 / 25

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale  
per il trattamento delle emoglobinopatie  
nell'adulto e nel bambino

### INDICE

1	Oggetto e scopo Campo d'applicazione Responsabilità Verifica dei risultati Indicatori applicabili Riferimenti normativi regionali e nazionali Sigle e definizioni
2	Contenuto e Comportamenti attesi
3	Allegati

+Strutture che vengono in contatto con i  
pazienti con emoglobinopatia per  
opportuna presa in carico

# CONSULENZA SPECIALISTICA

## PAZIENTI PEDIATRICI

- contatto diretto da parte del medico di riferimento
- mediante liste di prenotazione dedicate alla U.O.

ecocardiografia e consulenza cardiologica (disponibilità di 4 appuntamenti/settimana),  
ecografia addome standard (1 appuntamento/die 5 gg su 7),  
visita oculistica e fundus oculi (2 appuntamenti/settimana),  
RMN cerebrale (su prenotazione) ,  
TCCD (transcranial color doppler) (1 appuntamento/settimana).

Gli esami vengono eseguiti presso la U.O. di Oncologia ematologia pediatrica mediante appuntamento diretto e programmato dagli stessi medici di riferimento del reparto secondo le necessità cliniche.

ACCESSO

1. Screening neonatale per neonati a rischio (madre con screening alterato in gravidanza) Servizio Trasfusionale – Amb. Screening

2. Medico PLS/MMG/PS

3. Medico di Medicina di Comunità

4. Altro Ospedale

ACCESSO

NEGATIVO

POSITIVO

STOP

PORTATORE

1° visita presso Oncoematologia Pdiatrica Conferma diagnostica possibilmente entro 2° mese di vita

1° visita presso Oncoematologia Pediatrica / Medicina II-CEMEF Esami per conferma diagnostica

CONFERMA DIAGNOSTICA

CONFERMA DIAGNOSTICA

Comunicazione Amb. Screening

Non emoglobinopatia: STOP

Emoglobinopatia: HbSS, HbSC, HbSβ<sup>0</sup> HbSβ<sup>+</sup>/ talassemia

Non emoglobinopatia: STOP

TEAM MULTIDISCIPLINARE

HbSS, HbSC, HbSβ<sup>0</sup> HbSβ<sup>+</sup>

Incontro informativo e counselling

Avvio di profilassi antibiotica

Raccomandazioni vaccinali

Gestione complicanze acute e croniche/ Terapia

Follow-up presso Oncoematologia Ped/ Medicina II

Laboratorio Centralizzato
Neuroradiologia
Cardiologia
Medicina 2-CeMEF
Ematologia
Pediatria
Pronto soccorso - OBI
Psicologia Clinica
Endocrinologia – malattie del metabolismo
Servizio immunotrasfusionale
Neurologia

Talassemia

Incontro informativo e counselling

Terapia trasfusionale cronica

Gestione complicanze acute e croniche /Terapia

Follow-up presso Oncoematologia Ped/ Medicina II

PRESA IN CARICO

PRESA IN CARICO

FOLLOW UP

FOLLOW UP

Valutazione clinica ed esami ematici ogni 3-6 mesi  
Ecografia addome 1 volta/anno – 1 volta/2 anni  
Ecocardiografia 1 volta/anno – 1 volta/2 anni  
Doppler transcranico (< 16 anni) 1 v/anno  
Fundus Oculi FOO + valutazione oculistica 1 volta/anno  
Visita endocrinologica 1 volta/anno – 1 volta/2 anni  
Altri accertamenti qualora indicati dalla clinica

Riunione annuale per verifica percorso/discussione casi clinici

Esami ematici con frequenza variabile in relazione a situazione clinica del paziente  
Ecografia addome: 1 volta/anno – 1 volta/2  
Ecocardiografia ed ECG: 1 volta/anno – 1 volta/2 anni  
Fundus Oculi (FOO) e valutazione oculistica: 1 volta/anno – 1 volta/2  
Esame audiometrico: 1 volta/anno – 1 volta/2  
Visita endocrinologica: 1 volta/anno – 1 volta/2 anni  
> 6 anni:  
RM dell'addome ogni 24 mesi  
RM cardiaca ogni 24 mesi  
> 18 anni: Densitometria ossea ogni 24 mesi

Contatti

Il paziente, la famiglia (per i pazienti pediatrici) e/o i Medici di Famiglia e Pediatri di Libera Scelta potranno contattare i Referenti e i loro collaboratori: **Dott. Palazzi 059- (età pediatrica)**  
**Dott.ssa Ferrara 059- (età adulta)**

Dalle ore 11.00 alle ore 13.00 dal lunedì al venerdì

IN CASO DI EMERGENZA /URGENZA: a seconda dell'età dovranno rivolgersi al Pronto soccorso/Accettazione Pediatrica, in particolare nei giorni festivi e durante le ore notturne

Referenti

0-18 anni: Dott.Palazzi Oncoematologia Pediatrica 059  
> 18 anni: Dott.ssa Ferrara Medicina II 059

# ACCESSO AL PDTA

Possono accedere al percorso diagnostico terapeutico i pazienti che presentano una diagnosi sospetta o accertata di emoglobinopatia e che accettano di essere seguiti in modo multidisciplinare nell'ambito del percorso.

## COME ACCEDONO I PAZIENTI AI SERVIZI:

1. **Mediante screening neonatale**
2. **Mediante invio da medico che sospetta la patologia**

Il medico (curante, pediatra di libera scelta, medico di emergenza, specialista ambulatoriale, specialista di altra struttura ospedaliera o medico di Igiene Pubblica/Medicina di comunità) che individua un paziente con sospetta emoglobinopatia lo invia agli ambulatori di Oncoematologia pediatrica/Medicina 2 mediante richiesta SSN indicante la dicitura :

**” Prima visita oncoematologica/internistica in paziente con sospetta emoglobinopatia”**

preferibilmente previ accordi telefonici con i referenti del percorso.

**Il SIT offre a tutti i neonati a rischio l'analisi del profilo emoglobinico** mediante HPLC su sangue cordonale. L'indagine viene offerta in coerenza con le Linee guida della gravidanza fisiologica in collaborazione con AUSL provincia di Modena .

La fase di screening neonatale di avvale delle competenze dell'**Ambulatorio di screening** presso il Servizio Immunotrasfusionale



- **Quesito 33** • Lo screening delle emoglobinopatie dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?

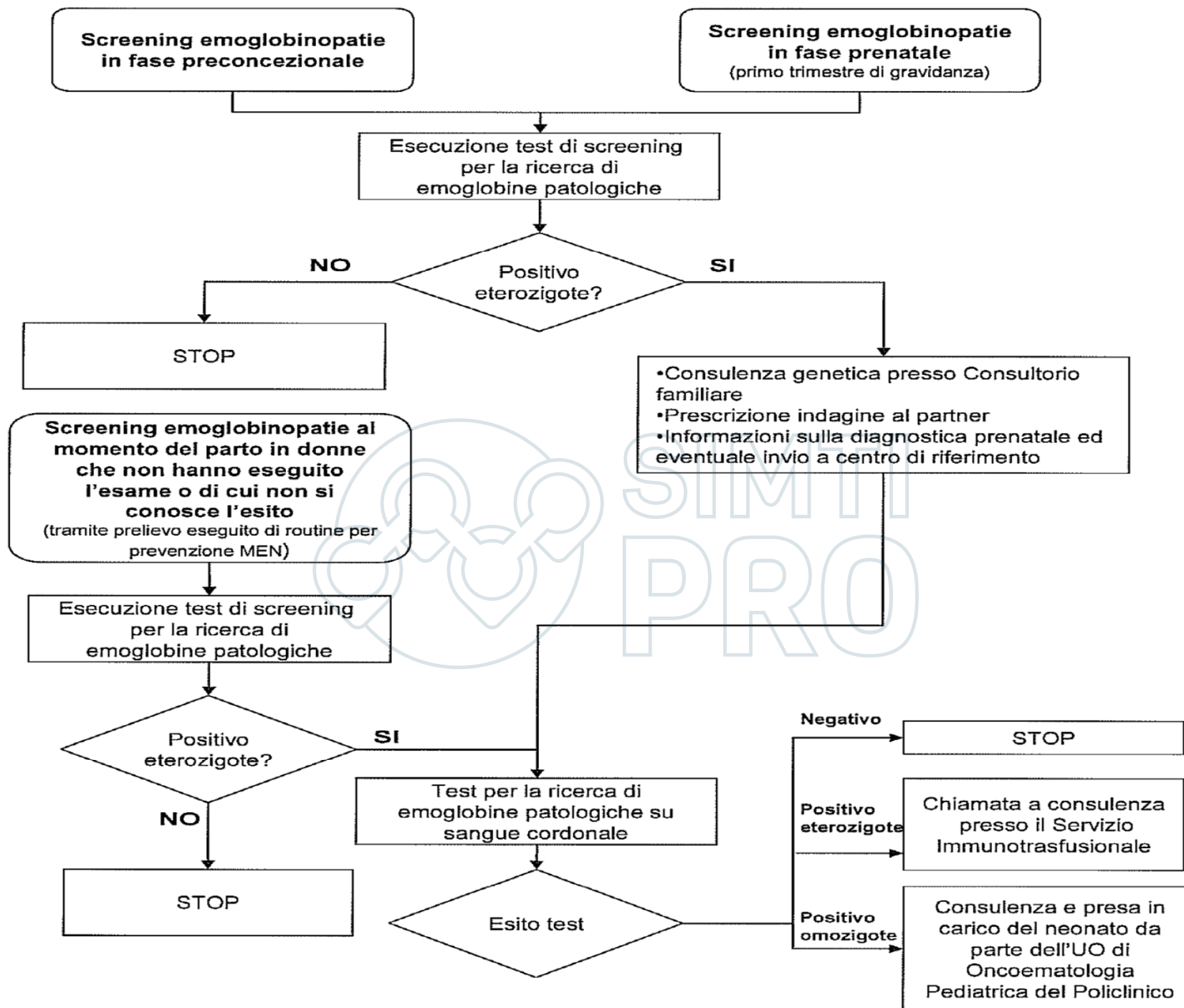
Dove la prevalenza di emoglobinopatie è alta (superiore a 1,5 casi per 10.000 gravidanze), la linea guida *Antenatal Care*<sup>3</sup> ha valutato come test con il miglior rapporto efficacia/costo la cromatografia liquida ad alto rendimento (HPLC). Lo scopo dello screening è identificare le donne portatrici e offrire loro consulenza genetica, screening e consulenza al partner ed eventuale diagnosi prenatale invasiva (amniocentesi o prelievo dei villi coriali).

→ *Queste raccomandazioni attribuiscono valore al favorevole rapporto benefici/danni e benefici/costi dello screening universale in aree con elevata prevalenza di emoglobinopatie, come quella del bacino del Mediterraneo.*

0.015  
%

Giunta della Regione Emilia Romagna. Delibera 1097/2011: **“Indicazioni alle aziende sanitarie per la presa in carico della gravidanza a basso rischio in regime di DSA2 a gestione dell’ostetrica”**.

Cod.GPG/2011/1234 2011:15



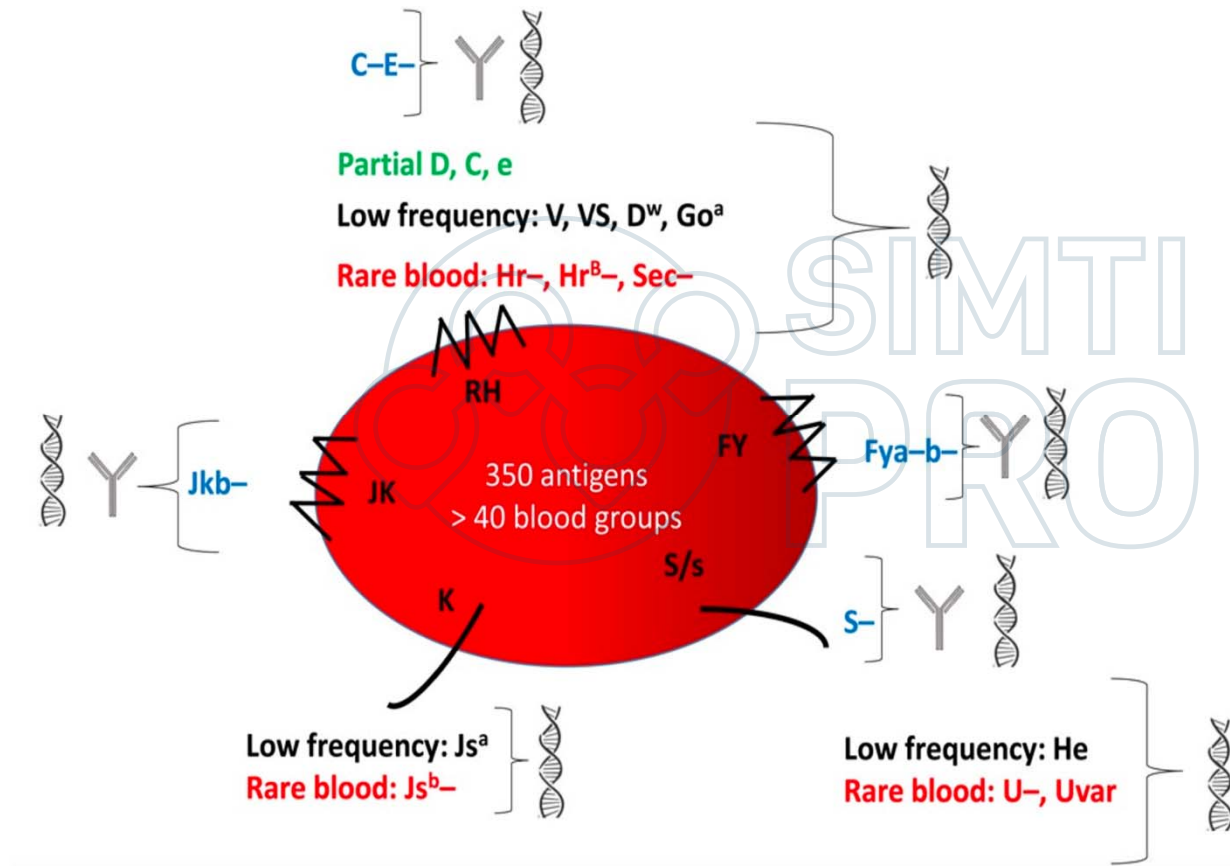
	Test HPLC Gravidanza -parto	Alterazioni Hb	Madri trait HbS	Neonati alterazioni Hb	Neonati trait HbS	Neonati affetti
2022	5.562	190	58	38	30	5
2021	5.474	213	52	38	25	4
2020	5.325	239	50	46	29	3
2019	5.319	241	67	47	31	6
2018	5.652	242	54	46	29	1
2017	5.900	348	70	61	36	2
2016	6.098	370	65	56	32	2
2015	6.160	358	63	47	30	2
<b>TOTALE</b>	<b>45.490</b>	<b>2201</b>	<b>479</b>	<b>379</b>	<b>342</b>	<b>25</b>

# DIFFERENZE ANTIGENI ERITROCITARI

- inferiore a 1% la possibilità di matching degli antigeni eritrocitari di un donatore caucasico con un ricevente africano.
- Sistema Rhesus:D,CcEe **Fenotipo piu frequente nei pazienti africani D,c,e <2% donatori caucasici**
- Differente distribuzione di antigeni altamente immunogeni : C and E del sistema Rhesus (RH) , K di Kell (KEL), Fya di Duffy (FY), Jkb di Kidd (JK)e S di MNS sono piu' frequenti nei caucasici rispetto ad individui di origine africana .
- I pazienti africani che vengono trasfusi cronicamente hanno un rischio maggiore di immunizzarsi rispetto a pazienti di altre razze a causa della differente distribuzione e frequenza di fenotipi eritrocitari tra donatori e riceventi affetti da SCD

(Vichinsky N Engl J Med 1990)

# CARATTERISTICHE GRUPPI SANGUIGNI IN PAZIENTI SCD



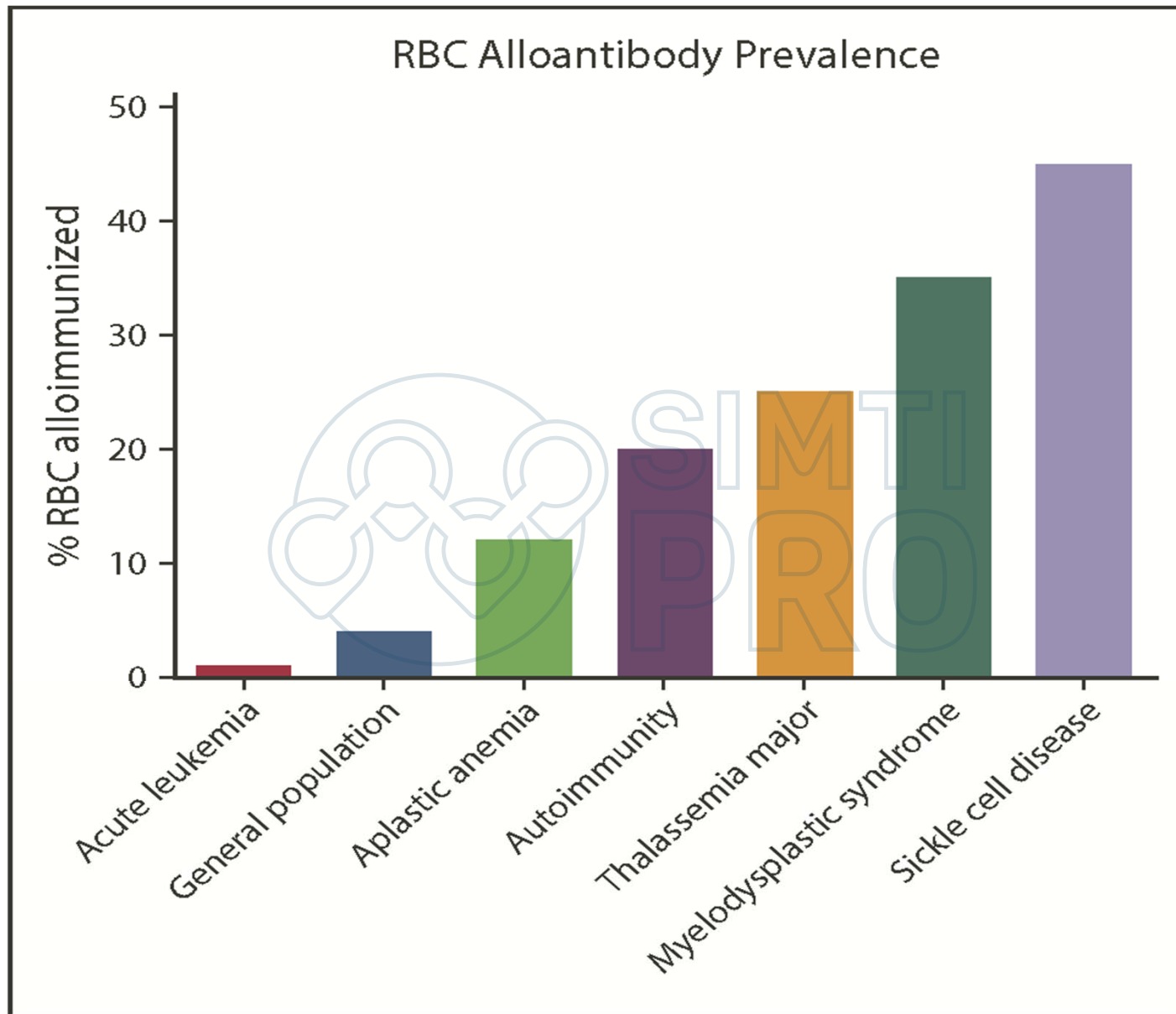
*France Pirenne [How to avoid the problem of erythrocyte alloimmunization in sickle cell disease](#)  
 Hematology 2021 | ASH Education Program*

# COMPLICANZE TRASFUSIONALI

- Alloimmunizzazione/Reazioni emolitiche post-trasfusionali
- Sovraccarico di ferro
- TACO (sovraccarico circolatorio trasfusione associato)
- TRALI
- Infezioni (HIV,WNV, HBV,HCV) donatori non occasionali, pratica standard amplificazione acidi nucleici virali
- Errore umano



## Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences



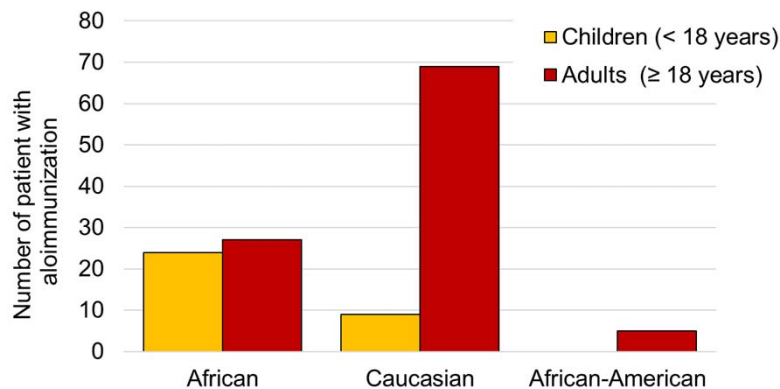
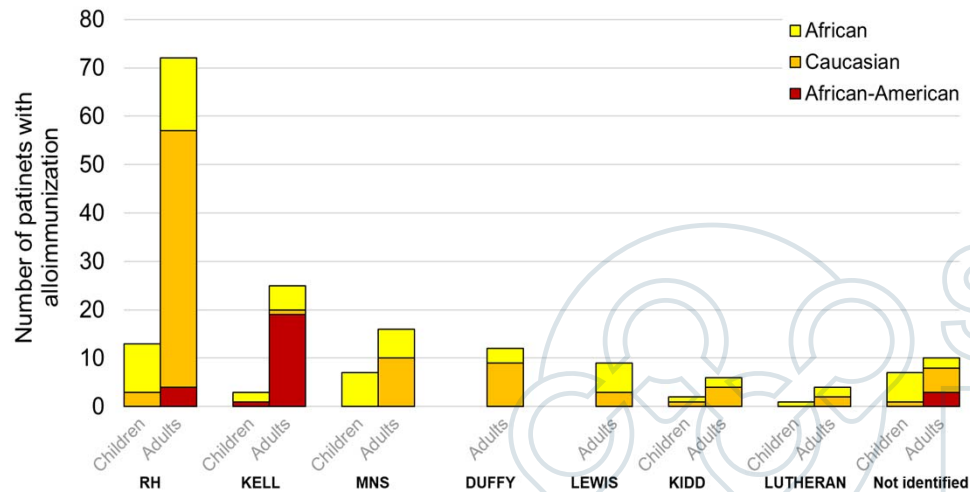
Transfusion-related red blood cell alloantibodies:  
induction and consequences, *Blood*, 2019



American Society of Hematology  
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

# STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO/TRASFUSIONI SITE-SIMTI-AIEOP

## Alloimmunizzazione 8.5 %



Transfusional Approach in Multi-Ethnic Sickle Cell Patients: Real-World Practice Data From a Multicenter Survey in Italy. Front. Med., 16 March 2022

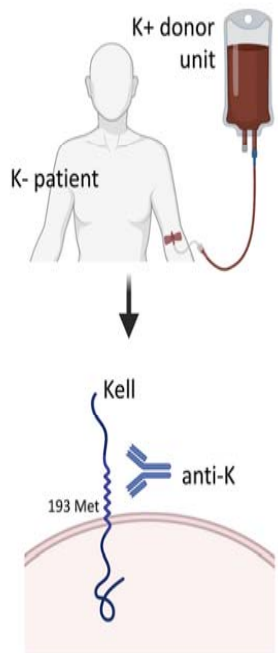
34 Centri – 15 regioni italiane  
**1579 pazienti (802 maschi e 777 femmine)**

- popolazione endemica SCD soprattutto nelle regioni sud Italia
- popolazione multi-etnica localizzata in Italia centrale ma soprattutto regioni del nord
- Caucasici 47.9 % africani 48.7 african american 2.8 0.2 non definiti
- Cluster di 2 gruppi: di pazienti bambini di origine africana e adulti caucasici
- corte di pazienti unica importanti informazioni sugli effetti combinati di età e storia naturale di SCD
- Genotipi differenti :Sb0 SB+ e SS nei caucasici SS o SC caratterizza origine africana
- Africani **SS 71.3 %SC 20.8**
- Caucasici S/beta tal **74.5% SS 21.4 SC 0.5**

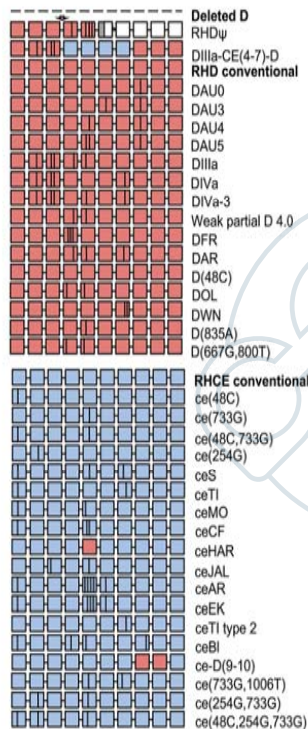


# ALLOIMMUNIZZAZIONE

Recipient-donor red cell antigen mismatch



RH genetic diversity



Chronic inflammation and immune system dysregulation



Pazienti trasfusi SCD hanno la più alta percentuale di alloimmunizzazione( fino a 40-50% rispetto ad altri pazienti trasfusi cronicamente ( talassemia-mielodisplasia)

- numero di sacche transfuse
- Eta' sesso fenotipo
- Differenze antigeniche donatore ricevente
- Stato infiammatorio del ricevente
- Suscettibilita' individuale (responder/non responder)

SCD caratterizzata da stato infiammatorio cronico che peggiora durante VOCS :I **pazienti trasfusi nello stato di baseline hanno minore probabilita' di immunizzarsi dei pazienti in uno stato di infiammazione acuta** es essere trasfusi durante ACS e' un fattore di rischio

Presenza di anticorpi puo' provocare ritardo nella ricerca di sacche compatibili , a volte impossibile

LindrerSE and Chou St Red cell trasfusion and alloimmunization in SCD  
*Haematologica* 2021

In situazioni urgenti mismatch anche legato alla mancanza di tempo

FATTORE	MECCANISMO	OUTCOME
Recipient inflammatory state at time of transfusion	RBC transfusion during a proinflammatory complication (particularly ACS and VOC)	Enhanced
Genetic factors related to B lymphocyte signal modulation	Association CD81 polymorphisms	Enhanced
Chromosome 5	Variant of regulatory locus of African ancestry. <i>cis</i> -acting enhancer predicted to regulate transcription of <i>ADRA1B</i> lncRNA <i>LINC01847</i>	Enhanced
Tripartite Motif protein (TRIM)	TRIM21 Polymorphisms	Enhanced
HLA allele	HLA DRB1 Polymorphisms HLA-B3 HLA-DQB1	Enhanced protective
Proinflammatory cytokine genes	IL1B-TNFA polymorphisms	Enhanced
Genes of the Toll-like receptor (TLR) pathway and genes that were previously associated with antibody-mediated diseases	TRL1 Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) TANK (SNP) STAM (signal transduction adaptor molecule) (SNP)	Enhanced protective
Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4(CTLA-4)	Gene Polymorphisms	Enhanced
Fcg receptors (FcgRs) for immunoglobulin G (IgG).	(SNP) and copy number variation of FCGR2/3 gene cluster	protective
T cells	Phenotypic differences of CD4(1) T cells	Enhanced
Dendritic cells	Altered mediated-heme modulation	Enhanced

# ALLOIMMUNIZZAZIONE reazione emolitica post trasfusionale DHTR

- 4-7.7% DHTR pazienti adulti affetti da anemia falciforme
- Comparsa fino a 3 settimane **post evento trasfusionale** tipicamente dopo 9/10gg
- Presentazione clinica simile a crisi vasoocclusiva (VOC) con dolore spesso indistinguibile da VOC (89%) Emoglobinuria (98%) Febbre (64%) Reticolocitopenia (40%) LDH elevate
- Test di Coombs indiretto positivo 70%. Nessun anticorpo rilevabile 30%.

**Livelli di Hb e Ht post-trasfusionali al di sotto dei valori pre trasfusionali (83%)**

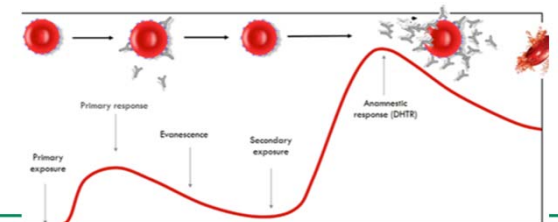
## **IPEREMOLISI**

Diminuzione Hb totale (>30%) e /o HbA (>50%) a volte distruzione quasi completa delle emazie trasfuse

## **ULTERIORI TRASFUSIONI PEGGIORANO LA SITUAZIONE CLINICA**

Progressione in sindrome respiratoria acuta (50%), insufficienza epatica (35%) e renale (10%).

Mortalita' 6%



# REAZIONE EMOLITICA POST TRASFUSIONALE RITARDATA v/s CRISI VASOOCCLUSIVA

	DHTR	CRISI VASOOCCLUSIVA
CONTESTO	Trasfusione recente (2-21gg)	Non prevedibile
SINTOMI	Dolore,febbre,emoglobinuria	Dolore ,febbre
RETICOLOCITI	Variabile reticolocitopenia relativa o aumentata	Frequentemente elevati eccetto aplasia transitoria da infezione acuta es Parvovirus
LDH	Molto elevate	Moderatamente elevate
Hb	Diminuzione post e a volte anche pre-trasfusionale. Rapida clearance HbA% e concomitante aumento HbS%	Modeste variazioni da baseline
IMMUNOEMATOLOGIA	DAT positivo 70% In alcuni casi nuovi anticorpi	DAT negativo

# TERAPIA reazione emolitica post trasfusionale DHTR

## Recommendation 4

The ASH guideline panel *suggests* immunosuppressive therapy (IVIg, steroids, rituximab, and/or eculizumab) over no immunosuppressive therapy in patients with SCD (all genotypes) with a delayed hemolytic transfusion reaction and ongoing hyperhemolysis (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence about effects ⊕○○○).

1. prevenzione emolisi /blocco meccanismi anticorpo dipendenti
2. trattamento anemia (“life – threatening”) Eritropoietina alte dosi se reticolocitopenia
3. rimozione fattori plasmatici rilasciati post-emolisi Plasma Exchange in casi gravi per rimozione rapida di eme ed emoglobina libera

- First-line immunosuppressive agents include IVIg and high-dose steroids; the second-line agent is eculizumab. Rituximab is primarily indicated for potential prevention of additional alloantibody formation in patients who may require further transfusion.
- Depending on the length of steroid therapy, weaning to avoid precipitation of a vaso-occlusive episode should be considered.
- Avoidance of further transfusion is recommended unless patients are experiencing life-threatening anemia with ongoing hemolysis. If transfusion is warranted, extended matched red cells (C/c, E/e, K, Jk<sup>a</sup>/Jk<sup>b</sup>, Fy<sup>a</sup>/Fy<sup>b</sup>, S/s) should be considered.
- Supportive care should be initiated in all patients, including erythropoietin with or without IV iron.
- A shared decision-making process is critical.

*Chou ST Blood Adv. 2020 Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease*

# PROFILO ANTIGENICO

## Recommendation 1

The ASH guideline panel *suggests* obtaining an extended red cell antigen profile by genotype or serology over only ABO/RhD typing for all patients with SCD (all genotypes) at the earliest opportunity (optimally before first transfusion) (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence about effects ⊕○○○).

### Remarks:

- An extended red cell antigen profile includes C/c, E/e, K, Jk<sup>a</sup>/Jk<sup>b</sup>, Fy<sup>a</sup>/Fy<sup>b</sup>, M/N, S/s at a minimum.
- Red cell antigen profiles should be made available across hospital systems.
- A serologic phenotype may be inaccurate if the patient has been transfused in the past 3 months.

Genotyping is preferred over serologic phenotyping, as it provides additional antigen information and provides increased accuracy for, among other things, C antigen determination and Fy<sup>b</sup> antigen matching.

## Recommendation 2

The ASH guideline panel *recommends* prophylactic red cell antigen matching for Rh (C, E or C/c, E/e) and K antigens over only ABO/RhD matching for patients with SCD (all genotypes) receiving transfusions (strong recommendation based on moderate certainty in the evidence about effects ⊕⊕○○).

### Remarks:

- The extended red cell antigen profile may be determined by genotype or serology.
- Extended red cell antigen matching (Jk<sup>a</sup>/Jk<sup>b</sup>, Fy<sup>a</sup>/Fy<sup>b</sup>, S/s) may provide further protection from alloimmunization.
- Patients who have a GATA mutation in the *ACKR1* gene, which encodes Fy antigens, are not at risk for anti-Fy<sup>b</sup> and do not require Fy<sup>b</sup>-negative red cells.
- Patients identified by genotype with the hybrid *RHD\*DIIIa-CE (4-7)-D* or *RHCE\*CeRN* alleles, which encode partial C antigen, and no conventional *RHCE\*Ce* or *\*CE* allele should be transfused with C-negative red cells to prevent allo-anti-C development.



## SCHEDA PROGETTO

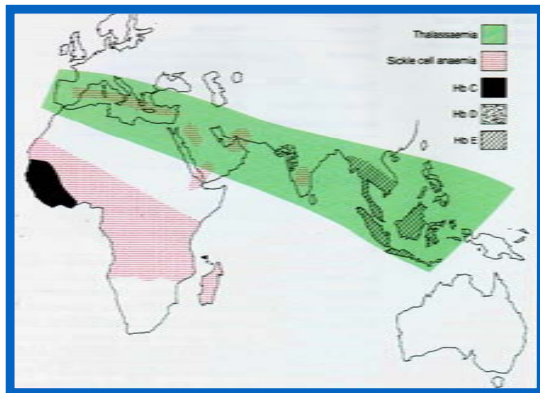
<b>Titolo</b>	<b>Prevenzione e gestione <u>alloimmunizzazione RhD</u> dei pazienti (africani ) affetti da anemia falciforme : caratterizzazione molecolare dei pazienti e individuazione di pool di donatori dedicati</b>
<b>Area</b>	<b>Donatori e donazioni</b>
<b>Settore d'intervento</b>	<b><u>Patient blood management</u></b>
<b>Proponente</b>	<b>Soggetto Donatella Venturelli</b>
	<b>Indirizzo Servizio Immunotrasfusionale Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena</b>
	<b>Recapito <a href="mailto:venturelli.donatella@policlinico.mo.it">venturelli.donatella@policlinico.mo.it</a></b>

<b><i>RHDE</i>genotype</b>	<b>FREQUENCY %</b>	<b><i>RHCE</i> genotype</b>	<b>FREQUENCY %</b>
<b>Conventional RHD</b>	57.8	<b>Conventional <i>RHCE</i></b>	12.6
<b>Heterozygous (conventional / variant)</b>	19.7	<b>Heterozygous (conventional / variant)</b>	49.3
<b>Homozygous or compound heterozygous for variant</b>	21.1	<b>Homozygous or compound heterozygous for variant</b>	36.1
<b>RHD deletion</b>	1.4	<b>IC*</b>	1.4

Venturelli D.,Chou ST.,Westhoff C. unpublished data



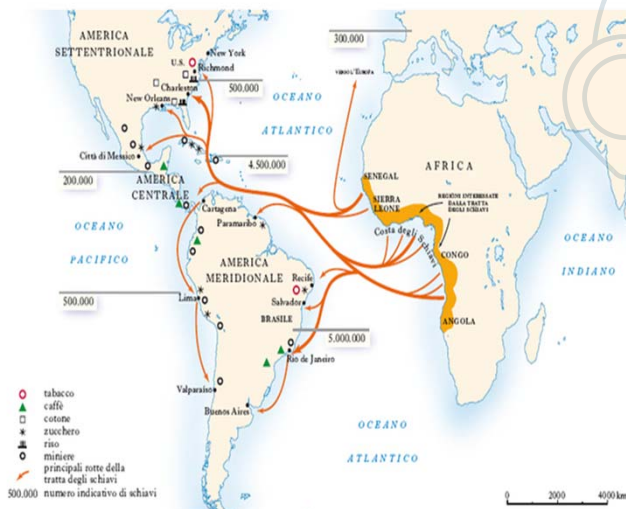
# GENOTIPO/APLOTIPO epidemiologia



Dalle regioni dove si e' originata la mutazione si e' poi diffusa negli altri continenti

1. -vie degli scambi commerciali
2. -correnti migratorie delle popolazioni africane (Europa recente)
3. -vie del commercio degli schiavi

Benin -Bacino del mediterraneo Arabia occidentale  
Arabo indiano -Arabia sud orientale  
Bantu e Benin -Americhe



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

April 4, 196

## HEMATOLOGICALLY AND GENETICALLY DISTINCT FORMS OF SICKLE CELL ANEMIA IN AFRICA

### The Senegal Type and the Benin Type

RONALD L. NAGEL, MARY E. FABRY, JOSEF PAGNIER, ISIDORE ZOHOUN, HENRI WAJCMAN, VERONIQUE BAUDIN, AND DOMINIQUE LABIE

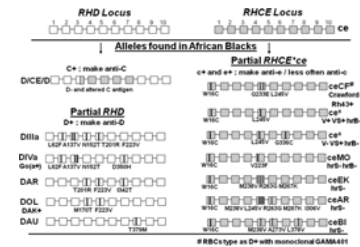
## Presence of an African $\beta$ -Globin Gene Cluster Haplotype in Normal Chromosomes in Sicily

A. Ragusa, V. Frontini, M. Lombardo, S. Amata, T. Lombardo, D. Labie, R. Krishnamoorthy, and R.L. Nagel

I.R.C.C.S. OASI Troina (A.R., M.L., S.A., T.L.) and Thalassemia Centre USL 35, Catania (V.F., T.L.), Italy; U129 INSERM, Cochin Hospital (D.L.) and U120 INSERM, Robert Debre Hospital (R.K.), Paris, France; Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center, Division of Hematology, Bronx, New York (R.L.N.)

# GENOTIPO RHDCE- VARIANTI

- Sistema antigenico eritrocitario molto complesso :160 alleli diversi codificati dai geni RHD e RHCE ( cromosoma 1)
  - Varianti fenotipiche RH originate da cambiamenti di aminoacidi a volte non distinguibili dagli antigeni D,Cc ed Ee
  - Varianti alleliche molto frequenti in individui di origine africana
- 87% dei pazienti almeno una variante sistema Rh non distinguibile con test sierologici



Sierologia	Molecolare	Genotipo RhD	Genotipo RhCE	Implicazioni trasfusionali
<u>C</u> ccDee	<u>c</u> cee	possibile D/DIIIa-CE (4-7-D)	ce(48C)/ce(48C,733G,1006T)	Trasfondere con c piccolo e piccolo
ccDee	ccee	possibile D	ce(733G)/ce(48c,733G)	Meglio loro variante o 733G in omozigosi (rischio di alloimmunizzazione con c piccolo e piccolo )
cc <u>D</u> ee	ccee	DAU3	WT/ce(48C)	D negativo (partial D)

## CONCLUSIONI

- la sopravvivenza è in costante aumento relata a profilassi antibiotica, vaccinazioni e terapia con idrossiurea-nuovi approcci terapeutici, **diagnosi precoce, educazione dei pazienti (e/o famiglie) e comprehensive care**. La malattia sta modificandosi da patologia ad alta mortalità in età pediatrica ad una condizione cronica associata ad un progressivo deterioramento multiorgano e della qualità di vita.
- Stretta collaborazione clinico-trasfusionista nella gestione dei pazienti (elenchi e cartelle condivise, richieste test di Coombs etc) soprattutto nelle urgenze /emergenze . Prima della trasfusione profilo antigenico esteso C/c, E/e, K/k, Fya/Fyb, Jka/Jkb, M/N, and S/s, preferibile by genotyping spt per C e Fy **Extended red cell antigen profile guida nel cross match**
- Consapevolezza del clinico delle potenziali complicanze (es reazioni emolitiche ritardate), della necessità di **trasfondere in maniera appropriata/livello Hb baseline** e delle difficoltà di ottenere emocomponenti in tempi rapidi per pazienti alloimmunizzati es in caso di exchange
- **Dal 2010 al 2050, ci si attende che il numero di bambini nati con l'anemia falciforme aumenti del 30% in tutto il mondo.**

# TEAM WORK

