



**Emoglobinopatie:
supporto trasfusionale e nuovi approcci terapeutici**

Supporto trasfusionale nella drepanocitosi

Aurora Vassanelli
UOC Medicina Trasfusionale – AOUI Verona

Il/La sottoscritto/a, Dott.ssa Aurora Vassanelli
in qualità di Relatore

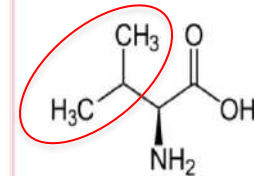
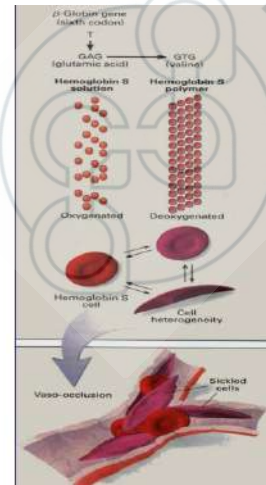
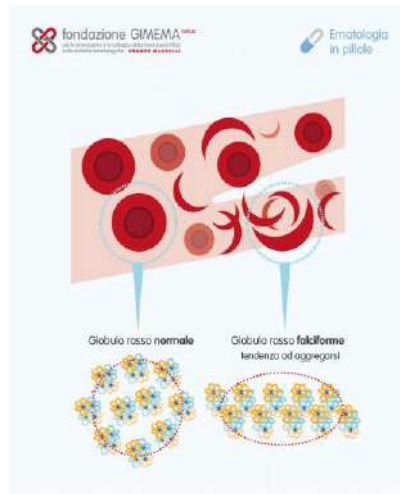
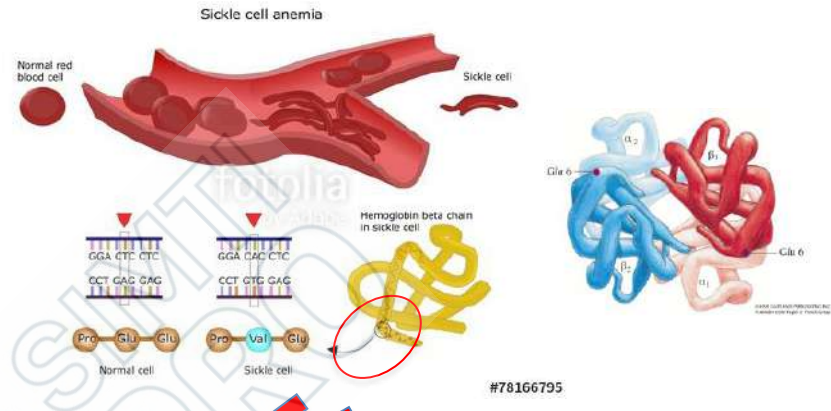
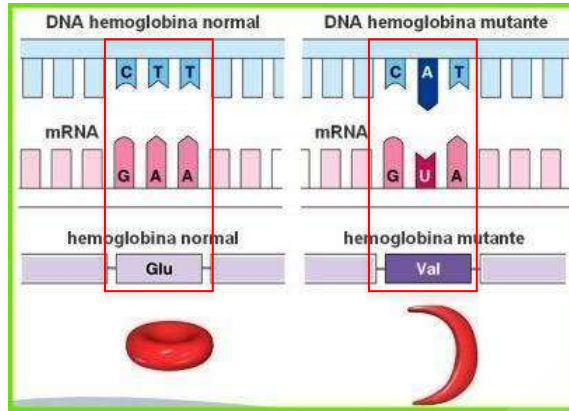
dichiara che

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.

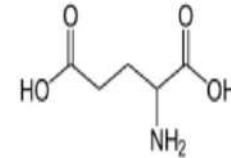


Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

Fisiopatologia



Valina ó
Acido 2-amino-3-metilbutanico



Acido glutâmico ó
Acido 2-aminopentanodioico

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

Fisiopatologia

L'emoglobina S ($\alpha_2 \beta_2^S$) così formata, in condizioni di deossigenazione, ha la singolare proprietà di polimerizzare con una velocità strettamente legata alla concentrazione di HbS presente nel globulo rosso.

In un primo tempo la polimerizzazione è reversibile, ma dopo più cicli di polimerizzazione e depolarizzazione, il fenomeno diventa irreversibile e determina un grave danno ossidativo a carico della membrana eritrocitaria








I soggetti omozigoti (HbSS) presentano elevate concentrazioni di HbS ed hanno un quadro emolitico conclamato, con ripetute crisi falcemiche
I soggetti eterozigoti (HbAS) presentano solitamente valori di HbS <50% e sono generalmente asintomatici

(NON SONO "PORTATORI SANI"!!!)

Sono possibili combinazioni con altre mutazioni dell'emoglobina, a creare quadri clinici misti: doppia eterozigosi β/S o S/C

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie



	1 - Introduzione generale e metodologica		
	2 - obiettivi della terapia trasfusionale	CONFIRMED	
	3 - indicazioni alla terapia trasfusionale	CONFIRMED	
	4 - caratteristiche dell'emocomponente	CONFIRMED	New
	5 - assegnazione/selezione dell'emocomponente	CONFIRMED	
	6 - prove pre-trasfusionali	CONFIRMED	
	7 - gestione della struttura riservata alla terapia trasfusionale		New
	8 - management della terapia trasfusionale	CONFIRMED	New
	9 - gestione e prevenzione delle reazioni avverse	CONFIRMED	
	10 - bibliografia		New

2- Obiettivi della terapia trasfusionale - 1



Sindromi falcemiche.

Obiettivo: in presenza di occlusioni vascolari: **prevenire o interrompere il processo di falcizzazione intravascolare**, (Ballas 2019, Fortini 2018, Kelly 2020, Ziemba 2021, Wallace 2022) mediante **diluizione** (se si effettua trasfusione semplice, (Miller 2010, Cho 2011, Rees 2018) o **sostituzione** (se si effettua scambio eritrocitario) (Alashimi 2011, Ballas 2019) delle emazie patologiche circolanti contenenti emoglobina S (HbS) con emazie normali contenenti emoglobina A (HbA); **riduzione nel numero di emazie HbS circolanti**, se si effettua scambio eritrocitario (Cho 2011, Rees 2018); **riduzione delle complicanze emolitiche** (Rees 2018) e **aumento dell'apporto di ossigeno** (Alashimi, 2011, Ballas 2019, Kelly 2020, Ziemba 2021, Wallace 2022)

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

2- Obiettivi della terapia trasfusionale - 2

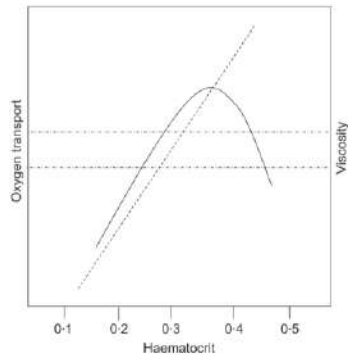


Sindromi falcemiche.

mantenendo:

1) la concentrazione di **HbS < 30%** perché il rischio che questi pazienti sviluppino crisi vaso-occlusive quando HbS è inferiore al 30-40% è significativamente ridotto (*Bartolucci 2012, Rees 2018*);

2) **Ht del paziente intorno al 30%** perché valori più alti comportano un aumento della viscosità ematica che può essere controproducente (*Josephson 2007, Rees 2018*).



bjh annotation

How I manage red cell transfusions in patients with sickle cell disease

David C. Rees,¹ Susan Robinson² and Jo Howard²

¹Department of Haematological Medicine, King's College Hospital, King's College London, and ²Department of Haematology, Guy's and St Thomas' Hospital, London, UK

3- indicazioni alla terapia trasfusionale



Sindromi falcemiche.

Le indicazioni alla terapia trasfusionale:

- **anemia**
- **occlusioni vascolari** e le loro complicanze maggiori - tra cui la **Acute Chest Syndrome** e lo **stroke** (*Bartolucci 2012, Milner 1991, Forooq 2018, Dolatkah 2020*)
- **patologia d'organo cronica** (*Bartolucci 2012, Hoppe 2019, Allali 2021*)

La terapia trasfusionale nella drepanocitosi non è di norma indicata per valori di **Hb>7 g/dL** (**Grado di raccomandazione: 2C+**) (*British Commettee 2001, Practice guidelines 2002, Gibson 2004, Josephson 2007*) a meno che non ci sia **concomitante presenza di un evento acuto.**

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

4- caratteristiche degli emocomponenti

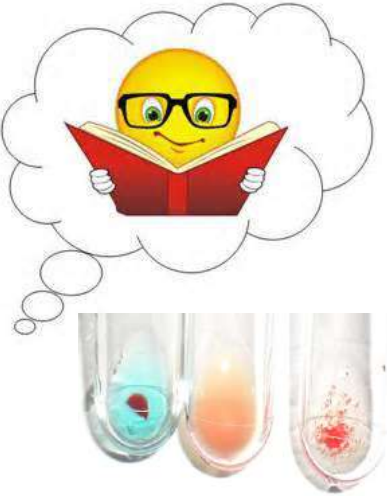
CONFIRMED

1.	Utilizzare concentrato eritrocitario leucodepleto ottenuto secondo gli standard nazionali ed internazionali (<i>standard SIMTI – EDQM</i>)
2	utilizzare un concentrato eritrocitario di durata di conservazione < 14 giorni (anemizzazione acuta grave < 7 giorni)
3	mantenere il concentrato eritrocitario nella sua integrità , senza concentrazione (per aumentare il contenuto di Hb)
4	mantenere il concentrato eritrocitario nella sua integrità , senza lavaggio delle emazie (se non nei casi indicati)
5	non utilizzare unità irradiate (se non in caso di BMT)

Il SARS-CoV2 non si trasmette con sangue intero o i suoi componenti : la trasfusione è SICURA

New

5- assegnazione degli emocomponenti - 1



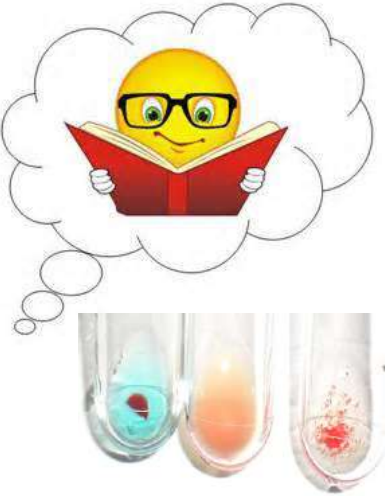
Sindromi falcemiche

Si raccomanda (**grado di raccomandazione 1C**) di rispettare almeno il match per i sistemi antigenici **ABO, Rh, K** (*match di livello 2*) (Klapper 2010, Miller 2011, Castro 2002, Yazdanbakhsh 2012, Fasano 2019, Raba 2019): è dimostrato che questa strategia **riduce il rischio di alloimmunizzazione del 50%** (Rees 2010, Laurie 2010, Castro 2002)

E' infine consigliato, ove possibile, anche un match per gli antigeni maggiormente immunizzanti dei sistemi antigenici minori [(Duffy, MNSs) (*match di livello 3*)] in pazienti che iniziano la terapia trasfusionale in età giovanile-adulta, affetti da sindrome falcemica e che siano già portatori di almeno 1 alloanticorpo (Klapper 2010, La Salle-Williams 2011, Castro 2002, Nuss 2010, Sarode 2006, Aygun 2002, Yazdanbakhsh 2012, Higgins 2008, Fasano 2019, Raba 2019).

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

5- assegnazione degli emocomponenti - 2

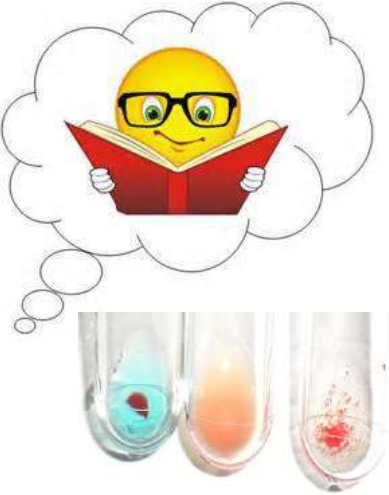


Sindromi falcemiche

L'incidenza di alloimmunizzazione è elevata (range 18-46%) può interessare altri sistemi gruppo ematici (*Laurie 2010, Cho 2011, La Salle-Williams 2011, Josephson 2007, Fasano 2019, Raba 2019*) e non raramente si manifesta con la presenza di **miscele di alloanticorpi**.

La terapia trasfusionale dovrebbe essere **preceduta dalla valutazione del fenotipo antigenico eritrocitario** oltre che per ABO, Rh e Kell almeno, se possibile, per gli antigeni Kidd, Duffy, MNS (alla prima visita se mai trasfuso, oppure a >2 mesi dall'ultima trasfusione, o con indagini molecolari (se recentemente trasfuso) (*Matteocci 2013, Fasano 2019, Raba 2019*).

5- assegnazione degli emocomponenti - 3



Sindromi falcemiche

In caso di **sindrome iperemolitica** è prudente **non trasfondere** e trattare con steroidi, se possibile (*Madu 2021*).

Nuovi risultati con farmaci biologici (Eculizumab)

Nei casi in cui comunque si ritenga indispensabile la trasfusione: è fortemente consigliato assegnare concentrati eritrocitari che rispettino quanto più possibile l'assetto antigenico del ricevente, per il maggior numero di sistemi antigenici (*Madu 2021*).

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

Caratteri generali della Sindrome Iperemolitica

Il quadro di HHS deve essere **differenziato dalla reazione emolitica ritardata dovuta ad alloanticorpi noti o anamnestic DHTR.**

LA HHS solitamente non si accompagna ad alloanticorpi rilevabili e identificabili e in questi casi il Test Antiglobulina diretto risulta negativo (*Menakuru SR, Hematol Rep 2022*)

La patogenesi di HHS è sconosciuta, ma si ipotizza che possa essere legata ad uno **stato pro-infiammatorio** (e per tale ragione è più frequente nei pazienti con SCD), con livelli elevati di citochine pro-infiammatorie in grado di attivare il **sistema macrofagico** che agisce sia sulle emazie proprie del paziente che sulle emazie trasfuse, con attività in parte emofagocitica e in parte emolitica.

L'attività macrofagica si ipotizza sia diretta anche sulla componente eritroide immatura, e questo spiegherebbe la **reticolocitopenia** tipica della HHS (e non della DHTR) e l'**iperferritinemia**, a sua volta legata all'eritropoiesi inefficace da emolisi intramidollare, e in parte espressione di proteina di fase acuta (*Menakuru SR, Hematol Rep 2022*)

Nella patogenesi svolge un ruolo importante l'attivazione della **cascata del complemento**

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

Caratteri generali della Sindrome Iperemolitica



Stato pro-infiammatorio

Elevati livelli di citochine pro-infiammatorie

Attivazione sistema macrofagico

attività emofagocitica

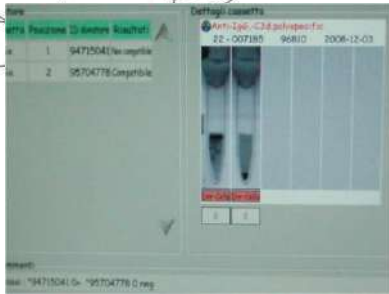
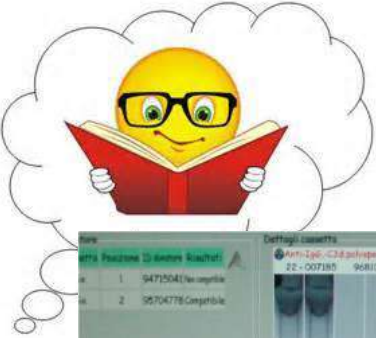


attività emolitica
complemento-mediata

sulla componente eritroide immatura **reticolocitopenia** tipica della HHS (e non della DHRT) e l'**iperferritinemia** (eritropoiesi inefficace + proteina di fase acuta)

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

6- test pretrasfusionali - 1



Per pazienti sottoposti a regimi trasfusionali continuativi, si raccomanda che l'assegnazione delle unità di concentrati eritrocitari avvenga sempre mediante i seguenti test pre-trasfusionali (*Standard SIMTI*):

- verifica del gruppo sanguigno AB0-D del ricevente prima di ogni trasfusione
- cross-match **per ogni unità trasfusa**
- ricerca di anticorpi irregolari **prima di ogni seduta trasfusionale**
- verifica del grado appropriato di match (**almeno per AB0-D, Rh, Kell**)

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

6- test pretrasfusionali - 2



In caso di rilevazione di anticorpi irregolari:

- verifica **dell'assenza dell'antigene corrispondente su ogni unità trasfusa**

- assegnazione di concentrati eritrocitari che rispettino quanto più possibile l'assetto antigenico del ricevente per il maggior numero di sistemi antigenici

- diffusione dell'informazione della comparsa dell'anticorpo irregolare su tutta la documentazione sanitaria, perché sia disponibile e consultabile in ogni momento, rendendola fruibile anche per eventuali altri centri che dovessero prendere in cura il paziente occasionalmente

Valorizzare anticorpo anamnestico (fenomeno dell'evanescenza dell'anticorpo),

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

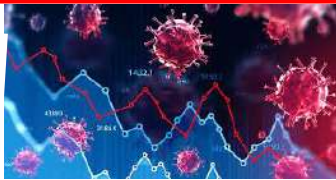
7- gestione della struttura per la terapia trasfusionale



L'unità di cura deve garantire una gestione multidisciplinare, un'assistenza specializzata e continuativa e facilitare l'aderenza del paziente ai protocolli di trattamento a lungo termine. (Forni 2009, TIF, Oakland Guidelines 2008, Standards UK, AABB 2009, Gollo 2013, Olivieri NF 2013)

Nella gestione dei pazienti con **sindromi falcemiche**, sottoposti a procedure di scambio eritrocitario eseguite con procedura automatizzata, è indispensabile che la struttura che ha in cura il paziente possa avvalersi di una unità di aferesi terapeutica

New



L'accesso ai Servizi trasfusionali è gestito secondo nuove regole

CNS 25/02/2020-0000491 e succ

TRIAGE epidemiologico a tutti i soggetti che hanno accesso alla struttura trasfusionale, e **triage clinico** con **misurazione attiva della temperatura** mediante termoscan, sanitizzazione delle **mani**, verifica corretto posizionamento della **mascherina**



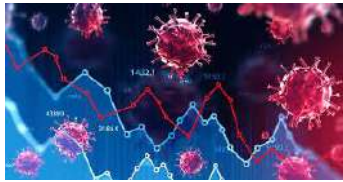
Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

I tre anni della
pandemia hanno
cambiato le regole

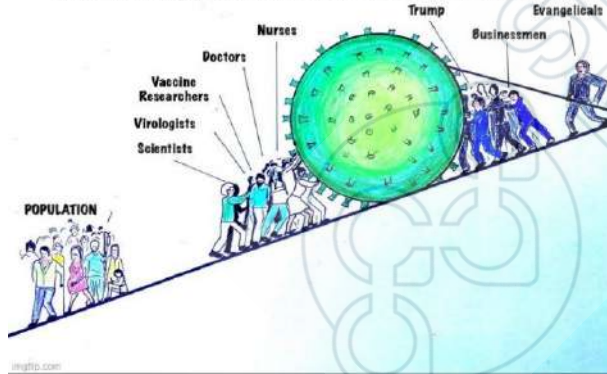


**Nuove regole basilari
per la sicurezza**

Pandemia SARS-Cov2



THE PROBLEM WE ALL LIVE WITH



Distanziamento



Mani sanizzate

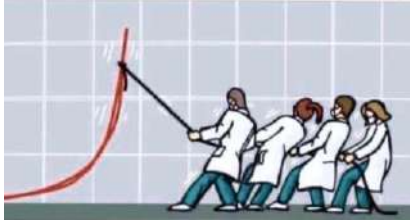


USALA!!!

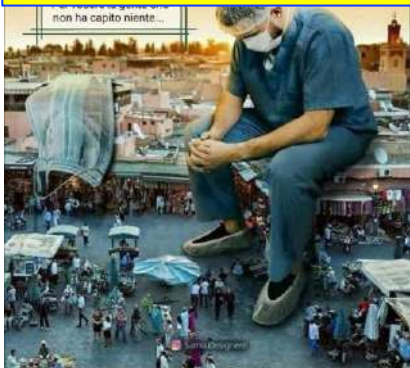
Mascherina

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

E poi ?



Eroi ?

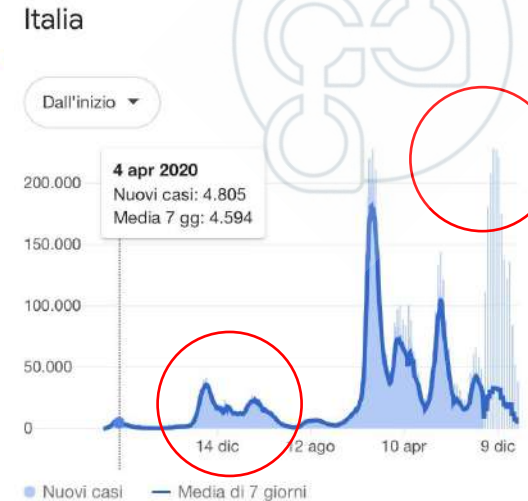


Italia ▼ Tutte le regioni ▼ Dall'inizio ▼



Quando la tempesta sarà finita, probabilmente non saprai neanche tu come hai fatto ad attraversarla e a uscirne vivo. Anzi, non sarai neanche sicuro se sia finita per davvero. Ma su un punto non c'è dubbio. Ed è che tu, uscito da quel vento, non sarai lo stesso che vi è entrato.

- Kafka sulla spiaggia, Haruki Murakami

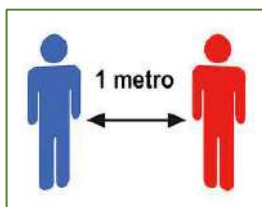


Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

7- gestione della struttura per la terapia trasfusionale

Accoglimento donatori e pazienti mediante **chiamata-convocazione programmata**

Gestione del flusso di donatori e pazienti all'interno del SIT, **evitando assembramenti, eliminando le attese in corridoio**



Il paziente viene **convocato** (previa programmazione), quando la stanza aferesi è libera e pronta per la procedura.

Evitando che i pazienti e i loro accompagnatori sostino nella sala d'attesa del SIT



Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale - 1

SITE nel 2021 ha promosso una survey nazionale su SCD e COVID

> Am J Hematol. 2020 Apr 20;10.1002/ajh.25840. doi: 10.1002/ajh.25840. Online ahead of print.

SARS-CoV-2 Infection in Beta Thalassemia: Preliminary Data From the Italian Experience



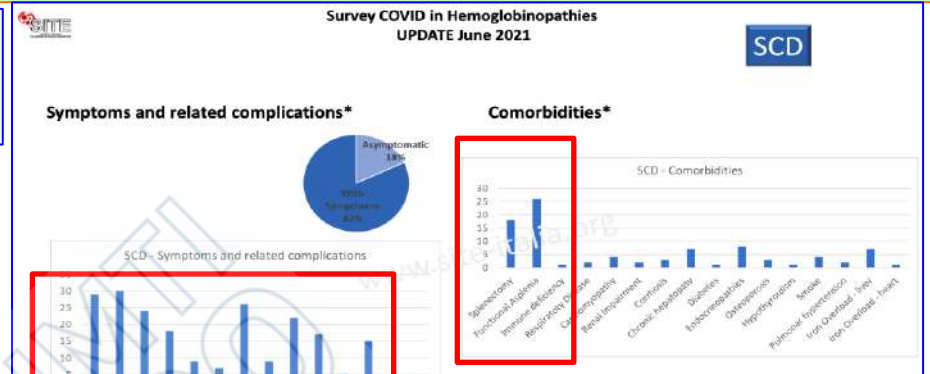
Survey:
Thalassemias, Hemoglobinopathies,
Congenital Anemias and COVID 19
in Italy

(EMO_ASB_COVID_19_NCT04746066)

Update* June 2021

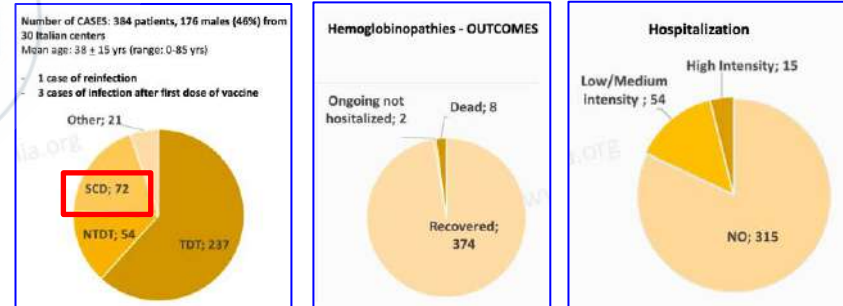
https://covid19.site-italia.org/img/covid19/COVID_ITHECA.pdf

(*)
- SARS-CoV-2 infection in beta thalassemia: Preliminary data from the Italian experience. Motta I, Migone De Amiis M, Pinto VM, M Balocco, F Longo, F Bonetti, B Gianesin, G Graziadei, MD Cappellini, L De Franceschi, A Piga, GI Forni
Am J Hematol. 2020;95(8): E198-E199. DOI: 10.1002/ajh.25840
- COVID 19 and Hemoglobinopathies: Update of the Italian Experience. I Motta, VM Pinto, F Longo, F Bonetti, E De Michele, A Piperno, LPitrolo, M Quaresima, M Ribersani, M Migone De Amiis, M Balocco, B Gianesin, G Graziadei, MD Cappellini, L De Franceschi, A Piga, GI Forni
Blood (2020) 136 (Supplement 1): 17-18. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-141819>



Splenectomy o asplenia funzionale nel 60% dei pazienti SCD-COVID

Sintomatologia respiratoria, da porre in DD con ACS ed EP



In pazienti SCD- COVID NON dilazionare la terapia del paziente e individuare percorsi con il PS o i reparti di degenza per garantire la tempestività degli interventi e del supporto trasfusionale

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale

SITE
SOCIETÀ ITALIANA TALASSEMIA ED EMOGLOBINOPATIE

Collana Scientifica SITE
Opinione di esperti

ALGORITMO PER LA GESTIONE IN PRONTO SOCCORSO DEGLI EVENTI ACUTI NEI PAZIENTI AFFETTI DA ANEMIA FALCIFORME

Gian Luca Forni¹, Manuela Balocco¹, Maddalena Casale², Paolo Cremonesi³, Gabriele Finco⁴, Giovanna Graziadei⁵, Silverio Perrotta⁶, Valeria Pinto⁷, Enrico Polati⁸, Paolo Rigano⁷, Giacomo Robello¹, Alessandra Rosa¹, Giovanna Russo⁹, Laura Sainati⁹, Vittorio Schweiger⁹, Aurora Vassanelli¹⁰, Pietro Bonomo¹¹, Oliviero Olivieri¹², Maria Domenica Cappellini⁹, Lucia De Franceschi¹²

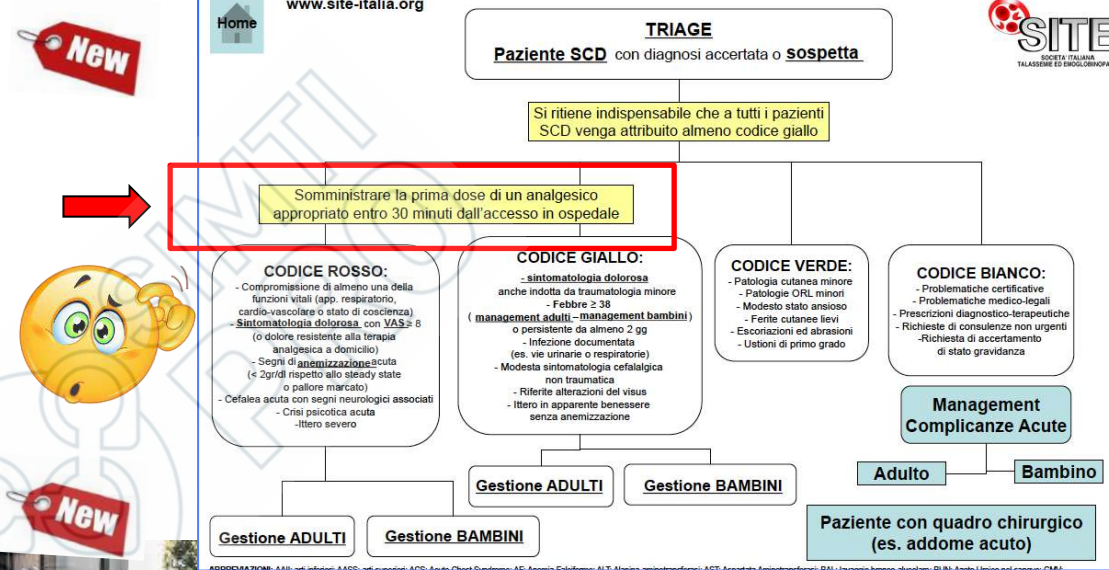
Marzo 2020

New

AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMIOLOGIA E TALASSEMIA

Triage
gestione trasfusionale

Scaricabile e release 3 (marzo 2020)



l'anemia falciforme è stata considerata tra le condizioni di salute che sono più fortemente associate al rischio di avere una forma di Covid-19 più grave (CDC USA)
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>

8- management della terapia trasfusionale - 2



Sindromi falcemiche

La terapia di prima scelta per pazienti con crisi falcemiche frequenti (2-3 / anno) è rappresentata dall'**Idrossiurea**.

I cardini del trattamento degli **eventi acuti** sono

-terapia di supporto

-terapia trasfusionale, che può condizionarne la sopravvivenza e la qualità di vita .

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale - 3



I punti chiave del management della terapia trasfusionale nelle sindromi falcemiche sono i seguenti

la buona conoscenza dei meccanismi fisiopatologici della SCD porta alle migliori scelte delle strategie terapeutiche più appropriate

il trattamento delle sindromi falcemiche adotta allo stesso tempo misure curative e preventive

deve essere potenziato lo screening e il trattamento della patologia d'organo

è essenziale adottare un approccio sistematico usando la modalità più semplice ed efficace, nel momento in cui si manifesta il rischio di complicanze (Bartolucci P, 2012)

La SCD nelle sue manifestazioni acute è da annoverare tra le **patologie con evoluzione tempo-dipendente** il cui trattamento richiede interventi
TEMPESTIVI e MIRATI



Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale - 6



Sindromi falcemiche

In caso di comparsa di evento acuto il trattamento del dolore deve essere instaurato quanto più rapidamente possibile e comunque **entro 30 minuti compreso il triage**, prima di procedere all'identificazione delle cause o delle possibili diagnosi differenziali (*Standard UK 2008, Forni 2014*)

CODICE ROSSO	Compromissione di almeno coscienza), cefalea acuta ed acuta, sintomatologia dolorosa
CODICE GIALLO	Sintomatologia dolorosa e febbre, infezioni, modesta sintomatologia apparente benessere senza
CODICE VERDE	Patologie cutanee minori, lesioni cutanee lievi, escoriazioni ed

CODICE N. Colore	DENOMINAZIONE	DEFINIZIONE
1 Rosso	EMERGENZA	Interruzione o compromissione di una o più funzioni vitali
2 Arancione	URGENZA	Funzioni vitali a rischio Rischio evolutivo o dolore severo
3 Azzurro	URGENZA DIFFERIBILE	Condizione stabile con sofferenza Richiede prestazioni complesse
4 Verde	URGENZA MINORE	Condizione stabile Richiede prestazioni monospecialistiche
5 Bianco	NON URGENZA	Problema non urgente o di minima rilevanza clinica

ALGORITMO PER LA GESTIONE IN PRONTO SOCCORSO DEGLI EVENTI ACUTI NEI PAZIENTI AFFETTI DA ANEMIA FALCIFORME

Gian Luca Forni¹, Manuela Balocco¹, Maddalena Casale², Paolo Cremonesi³, Gabriele Finco⁴, Giovanna Graziadei⁵, Silverio Perrotta², Valeria Pinto¹, Enrico Polati⁶, Paolo Rigano⁷, Giacomo Robello¹, Alessandra Rosa¹, Giovanna Russo⁸, Laura Sainati⁹, Vittorio Schweiger⁶, Aurora Vassanelli¹⁰, Pietro Bonomo¹¹, Oliviero Olivieri¹², Maria Domenica Cappellini⁵, Lucia De Franceschi¹²

- 1 Centro della Microcitemia e Anemie Congenite, E.O. Ospedali Galliera, Genova
- 2 Dipartimento della Donna, del Bambino, Università della Campania "L. Vanvitelli, Napoli
- 3 S.C. Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza E.O. Ospedali Galliera, Genova
- 4 Rianimazione e Terapia Intensiva Presidio San Giovanni di Dio, Università di Cagliari, Cagliari
- 5 Centro anemie congenite, Policlinico di Milano, Milano
- 6 Dipartimento di Chirurgia, sezione di Anestesia, Università di Verona, Verona
- 7 U.O.C. Ematologia II con Talassemia, Ospedali Riuniti P.O. Cervello Palermo, Palermo
- 8 Centro di riferimento di ematologia pediatrica, Università di Catania, Catania
- 9 Clinica di Pediatria Oncoematologica, Università degli Studi di Padova, Padova
- 10 U.O.C. di Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
- 11 Dipartimento di Medicina Trasfusionale, Ospedale Arezzo, Ragusa
- 12 Dipartimento di Medicina, sezione di Medicina Interna B- AOUI, Università di Verona, Verona

Scaricabile dal sito: http://www.site-italia.org/file/Triage_SCD.pdf
release 3 (marzo 2019)

TRIAGE

Paziente SCD con diagnosi accertata o **sospetta**

Si ritiene indispensabile che a tutti i pazienti SCD venga attribuito almeno codice giallo

Somministrare la prima dose di un analgesico appropriato entro 30 minuti dall'accesso in ospedale

CODICE ROSSO:

- Compromissione di almeno una delle funzioni vitali (app. respiratorio, cardio-vascolare o stato di coscienza)
- **Sintomatologia dolorosa** con **VAS** ≥ 8 (o dolore resistente alla terapia analgesica a domicilio)
- Segni di **anemizzazione acuta** (< 2gr/dl rispetto allo steady state o pallore marcato)
- Cefalea acuta con segni neurologici associati
 - Crisi psicotica acuta
 - Ittero severo

Gestione ADULTI**Gestione BAMBINI****CODICE GIALLO:**

- **sintomatologia dolorosa** anche indotta da traumatologia minore
- **Febbre** ≥ 38
- (**management adulti** – **management bambini**)
- o persistente da almeno 2 gg
- Infezione documentata (es. vie urinarie o respiratorie)
- Modesta sintomatologia cefalalgica non traumatica
- Riferite alterazioni del visus
- Ittero in apparente benessere senza anemizzazione

Gestione ADULTI**Gestione BAMBINI****CODICE VERDE:**

- Patologia cutanea minore
- Patologie ORL minori
- Modesto stato ansioso
- Ferite cutanee lievi
- Escoriazioni ed abrasioni
- Ustioni di primo grado

CODICE BIANCO:

- Problematiche certificative
- Problematiche medico-legali
- Prescrizioni diagnostico-terapeutiche
- Richieste di consulenze non urgenti
- Richiesta di accertamento di stato gravidanza

Management Complicanze Acute**Adulto****Bambino**

Paziente con quadro chirurgico (es. addome acuto)

Il trattamento del dolore nei pazienti SCD deve essere instaurato quanto più rapidamente possibile e comunque entro 30 minuti compreso il triage, prima di procedere all'identificazione delle cause o delle possibili diagnosi differenziali.

Si considera obiettivo iniziale minimo ridurre del 30% il punteggio VAS-dolore entro le prime 2 ore dall'accesso.

FASE DIAGNOSTICA - esami emato-chimici e strumentali da richiedere per valutare la gravità dell'evento acuto nel paziente SCD.

- Valutare FC, PAO, SpaO₂, emocromo completo (conta neutrofili), profilo biochimico epato-renale, coagulazione, PCR, LDH (quando possibile).
- Se TC >38° C emocolture, PCR
- Se diagnosi sospetta chiedere Test di Sickling o striscio periferico; se possibile dosaggio di HbS.
- ECG (nel bambino su indicazione clinica).
- Gruppo sanguigno TAI (Test di Coombs indiretto) e prove di emo-compatibilità.

NEL FRATTEMPO si prosegue con gli esami diagnostici
NOTA: Nel paziente con diagnosi sospetta di SCD, non è detto che si possa giungere alla diagnosi di SCD o altra emoglobinopatia in regime di urgenza / emergenza !

8- management della terapia trasfusionale - 4



Sindromi falcemiche

La terapia trasfusionale è applicabile come *trasfusione semplice* o come *scambio eritrocitario*.

La **trasfusione semplice** è indicata in caso di livelli di Hb del paziente <7 g/dL, **(Grado di raccomandazione: 2C+)** (ASA 1996, Expert Working Group, 1997, Simon 1998, British Commettee 2001, Clinical practice 2001, Practice guidelines 2002, Hill 2002, Carson 2002, ISS 2003, Hebert 2001, Wu 2001, Vincent 2002, Rao 2004)

ma non dovrebbe essere applicata in caso di Hb del paziente >11 g/dL (Miller 2011, Rees 2018).

8- management della terapia trasfusionale - 5



Sindromi falcemiche

Lo **scambio eritrocitario** è indicato (GdR 3B) nei casi in cui è necessario **ridurre rapidamente la concentrazione di HbS senza aumentare l'ematocrito e la viscosità ematica o in caso di sintomi neurologici acuti** (Rees 2010), ed è efficace anche nel trattamento delle complicanze croniche (Alashimi, Cochr 2011). Il volume di scambio efficace è pari a **15-20 ml/Kg** (Miller 2011).

Qualora lo scambio avvenga con sangue intero, come nel caso dell'**exanguino-trasfusione** (applicabile nel paziente pediatrico di basso peso, < 20 Kg), il sangue utilizzato come scambio dovrebbe avere Hb ideale di 10-11 g/dL (Miller 2011, Rees 2018), corrispondente a **Ht 30%**

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Esacerbazione acuta di anemia

(Parvovirus B19, sequestrazione epatica o splenica, crisi emolitica)

In caso di livelli di Hb del paziente < 7 g/dL è indicata la **trasfusione** (Grado di raccomandazione: 2C+).

Se non è presente anemizzazione, oppure se dopo la correzione dell'anemizzazione il punteggio VAS ≥ 7
si procede con scambi eritrocitari (*Bartolucci 2012, Rees 2018*)

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Crisi vascolare acuta, crisi vaso-occlusiva, crisi dolorosa

interessamento muscolo-scheletrico (arti e colonna lombo-sacrale) con dolore, febbre, leucocitosi, segni di infiammazione locale, **infarti muscolari** e **osteonecrosi** (Milner 1991) (Steinberg 2001)

Se Hb del paziente < 7 g/dL è indicata la **trasfusione (GdR: 2C+)**.

Se non è presente anemizzazione, oppure se dopo la correzione dell'anemizzazione il punteggio VAS ≥ 7 **si procede con scambi eritrocitari (Bartolucci 2012): obiettivo iniziale minimo ridurre il punteggio VAS del 50% di quello rilevato all'esordio**

Prevenire l'evoluzione delle crisi vaso-occlusive in **sindrome polmonare acuta (Bartolucci 2012)**.

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Acute chest syndrome

nel 75% dei pazienti è preceduta da un episodio di crisi vascolare acuta (Laurie 2010). La severità è varia: il 13% dei pazienti richiede ventilazione assistita, con una mortalità pari al 3% (Rees 2018, Bartolucci 2012, Forooq 2018, Dolatkhah 2020)

Se **ipossia di lieve entità** (Laurie 2010) e **calo di Hb di oltre 1 g/dL**, (Alashimi 2011), comunque con Hb <10 g/dL (Cho 2011), è applicabile la trasfusione semplice (Alashimi 2011).

Se valori di Hb >10 g/dL la trasfusione semplice non è applicabile: aumenterebbe la viscosità ematica, con peggioramento del quadro clinico o più rapida evoluzione negativa (Cho 2011)

in questi casi è applicabile lo **scambio eritrocitario**, con l'obiettivo di **ridurre la concentrazione di HbS < 30%** (Laurie 2010, Miller 2011, Rees 2018, Bartolucci 2012, Milner 1991, Forooq 2018, Dolatkhah 2020)

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Acute chest syndrome

nel 75% dei pazienti è preceduta da un episodio di crisi vascolare acuta (*Laurie 2010*). La severità è varia: il 13% dei pazienti richiede ventilazione assistita, con una mortalità pari al 3% (*Rees 2010, Dastgiri 2016, Rees 2018*).

Se **ipossia moderata o severa**, è applicabile lo scambio eritrocitario, con l'obiettivo di ridurre la concentrazione di HbS < 30% (*Laurie 2010, Miller 2011, Rees 2010*).

Nei casi con **rapida evoluzione in senso negativo**, è applicabile lo scambio eritrocitario, con l'obiettivo di ridurre la concentrazione di HbS < 30% (*Laurie 2010, Miller 2011, Rees 2010, Cho 2011, Dastgiri 2016, Rees 2018*), **da eseguire come procedura urgente (ASFA 2022)**

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Acute chest syndrome - Terapia trasfusionale a lungo termine

Ricorrenti episodi di ACS sono correlati a una “patologia polmonare da SCD” e a una precoce mortalità (*Miller 2011, Cho 2011, Dastgiri 2016*)

Nei pazienti che **non rispondono a idrossiurea** o che per varie ragioni non la assumono (*Miller 2011*) è applicabile la **trasfusione semplice o lo scambio eritrocitario di mantenimento** (HbS <30%, Hb 10g/dL)(*Rees 2010, Miller 2011, Cho 2011*)

Una storia di ACS ricorrenti **augmenta il rischio di stroke** (*Miller 2011*)

Si è inoltre osservata una drammatica **riduzione dell'incidenza di ACS** in pazienti che ricevono **terapia trasfusionale cronica dopo un primo episodio di stroke** (*Miller 2011, Dastgiri 2016*)

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Stroke

elevata incidenza nei primi 10 anni di vita dei soggetti con omozigosi HbSS e nei primi 20 anni di vita nei soggetti con doppia eterozigosi HbSC

L'emorragia intracranica può manifestarsi a tutte le età ma è più comune tra i 20 e i 30 anni ed è tipicamente associata sia a sindromi moyamoya-simili sia ad aneurismi cerebrali.

Il trattamento è neurochirurgico e ha una mortalità del 26% a 2 settimane. (*Rees 2010, Rees 2018*)

Lo stroke è stato associato a recenti (nelle due settimane precedenti) episodi di ACS ricorrenti, (*Miller 2011, Escourt 2020*)

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Stroke

Nei casi di stroke associato a **calo di Hb di oltre 1 g/dL**, (*Alashimi 2011*), e comunque con Hb <10 g/dL (*Cho 2011*), è applicabile la **trasfusione semplice** (*Alashimi 2011, Escourt 2020*).

Nei casi di stroke con **valori di Hb >10 g/dL** la trasfusione semplice non è **applicabile** (*Cho 2011*): è indicato lo **scambio eritrocitario (HbS <30%)** (*Laurie 2010, Miller 2011, Rees 2010, Adams RJ, Escourt 2020*)

Nei casi di **stroke emorragico**, è applicabile la **trasfusione urgente per aumentare il valore di Hb a 10 g/dL** (*Rees 2010, Rees 2018, Escourt 2020*) oppure lo **scambio eritrocitario effettuato manualmente o l'exanguino-trasfusione, non è applicabile lo scambio automatizzato** (rischio emorragico da ACD-A)

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Stroke - Terapia trasfusionale a lungo termine

Il rischio di stroke ricorrente è correlato a vasculopatia che può essere rilevata con doppler transcranico: tipicamente **la velocità di flusso cerebrale è aumentata**: nei pazienti con velocità di flusso aumentata al doppler transcranico, **mantenere valori di HbS <30% riduce il rischio di stroke del 90%**. (*studio STOP, Rees 2010, Bartolucci 2012, Cho, 2011, Escourt 2020*).

Il trattamento trasfusionale periodico è accettato come **prevenzione primaria dello stroke** (*Cho 2011*) e **prevenzione secondaria della ricorrenza dello stroke**, che limita il rischio di emorragia intracranica (*Bartolucci 2012*).

Nei bambini con SCD di età >2 anni e con velocità media maggiore di 200 cm/sec a livello dell'a.cerebrale media al Doppler transcranico: effettuare EEX periodiche (*Cho 2011, Escourt 2020*)

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Colestasi intraepatica

Si manifesta con ittero senza dolore e senza anemizzazione: può evolvere acutamente e rapidamente in multiorgan failure. *(Sheehy 1980, Ahn 2005)*

Monitorare funzionalità epatica ed **eseguire al più presto uno scambio eritrocitario con l'obiettivo di portare la concentrazione di HbS < 30%** *(Sheehy 1980, Ahn 2005)*

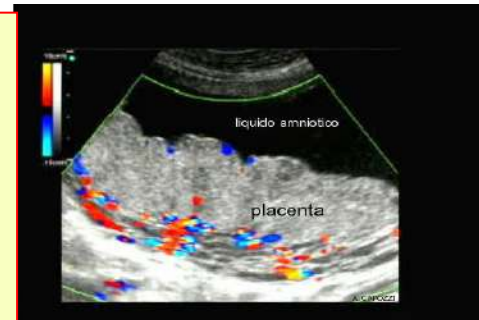
Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Gravidanza

Sempre da considerarsi **a rischio nelle pazienti con HbSS** per la possibile **insorgenza o l'aggravamento di complicanze tipiche della malattia** (crisi vasoocclusive, crisi di sequestro, retinopatia, ecc., più **frequenti nel terzo trimestre - 46%**), **mortalità materna (<2%)**, **nascita di neonati con basso peso** (frequenti), **mortalità fetale e perinatale (5-6%)**, **pre-eclampsia e parto pretermine** (Schillirò, Lottenberg 2005, Howard 1995).

Nelle gravidanze non trattate:
aumentato rischio di
aborto precoce,
ritardo di crescita fetale
sofferenza fetale acuta



Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Gravidanza

Programmare scambio eritrocitario, per mantenere HbS <30% (*Rees 2010*) e Hb 10 g/dL. (*Cho 2011*) o trasfusione semplice (se non è possibile effettuare scambi eritrocitari), **fin dal 1° trimestre**;

facendo precedere ogni procedura, se effettuata con metodica automatizzata, da una valutazione ecografica per **escludere eventuali segno di distacco placentare.**

Proseguire **fino al parto**, che può essere condotto con TC in elezione (vedi gestione peri-operatoria), oppure con parto spontaneo “protetto”, in analgesia

Proseguire per i primi 6 mesi dal parto, o comunque fino alla fine dell'allattamento

(*Boga 2016, Jackson 2018, Taher 2020, Ezihe-Ejiofor 2021*)

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Gravidanza

Hematology 2019



Complications in pregnant women with sickle cell disease

Kim Smith-Whitley

Division of Hematology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA

globally. **Few therapeutic interventions have been explored other than prophylactic and selective transfusion therapy.** Unfortunately, existing data are limited, and it remains unclear whether prophylactic use of chronic transfusions will improve pregnancy outcomes. Management of pregnant women with SCD is best accomplished with a multidisciplinary team that includes a sickle cell expert and an obstetrician familiar with high-risk pregnancies. Women with SCD should have individualized care plans that outline management of acute pain and guidelines for transfusion therapy. Neonates require close monitoring for neonatal abstinence syndrome and hemolytic disease of the newborn. Ideally all young women

Biomedicines 2023, 11, 597. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020597>



Article

Outcomes of Pregnancy in Sickle Cell Disease Patients: Results from the Prospective ESCORT-HU Cohort Study

Anoosha Habibi ^{1,2,*}, Giovanna Cannas ³, Pablo Bartolucci ^{1,2}, Ersi Voskaridou ⁴, Laure Joseph ⁵, Emmanuelle Bernit ⁶, Justine Gellen-Dautremer ⁷, Corine Charneau ⁸, Stephanie Ngo ⁹ and Frédéric Galactéros ^{1,2}

Comparative Study Niger Postgrad Med J. 2019 Jan-Mar;26(1):1-7.

doi: 10.4103/npmj.npmj_177_18.

Towards zero mortality in sickle cell pregnancy: A prospective study comparing haemoglobin SS and AA women in Lagos, Nigeria

Ochuwa Adiketu Babah ¹, Monsurat Bolanle Aderolu ², Ayodeji A Oluwole ¹, Bosede B Afolabi ¹

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Gravidanza

2023 Rajauria et al. Cureus 15(1): e34318. DOI 10.7759/cureus.34318

The Effect of Sickle Cell Hemoglobinopathy on Pregnancy, Labor, Puerperium, and Fetal Outcome: A Retrospective Cohort Study From a Single Centre

Surbhi Rajauria¹, Charu Batra Atreja¹, Anshu Mujalda², Jagdish Mujalda³, Shikha Yadav⁴, Ramesh K. Kundal¹

Group	Severe anemia		Moderate anemia		Mild anemia		B.T.	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
AA (n=100)	18 (4)*	18	63	63	19	19	4	4
AS (n=187)	55 (15)*	29.41	94	50.27	38	20.32	15	8.02
SS (n=38)	23 (18)*	60.53	13 (2)*	34.21	2	5.26	20	52.63

TABLE 3: Showing degree of anemia and blood transfusion in study groups

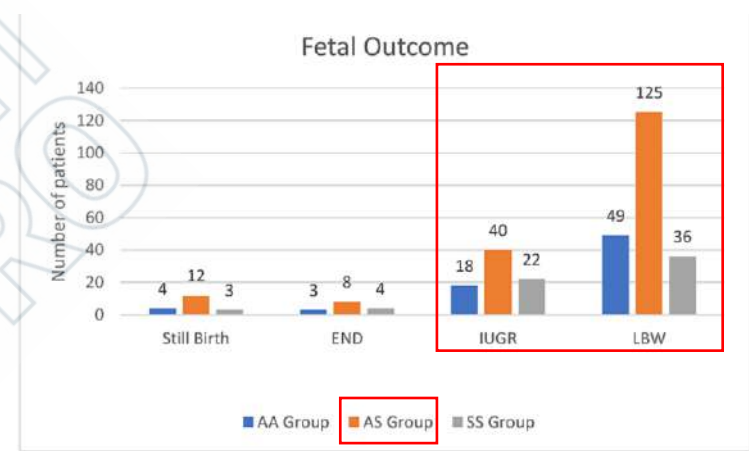


FIGURE 1: Graphical summary of fetal outcome in three groups

AA: Control group with normal Hb, AS: Sickle cell trait, SS: Sickle cell anemia/diseases, END: Early neonatal death, IUGR: Intrauterine growth restriction, LBW: Low birth weight

In order to minimize adverse maternal and fetal outcomes, identification of women with higher risk, regular third-trimester screening for foetal growth, women with SCD, and management of anemia is important [60,61]. In a recent meta-analysis, Oteng-Ntim et al. observed that there is a need to research effective interventions and management in every secondary and tertiary care hospital to improve maternal outcome and minimise complications among women with SCD in developing countries [62].

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Gravidanza

JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY
2022, VOL. 42, NO. 8, 3560–3567
<https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2158314>



RESEARCH ARTICLE

Maternal morbidity and mortality associated with mode of delivery in sickle cell disease

Tracey Martinborough^a, Wendy Allen-Davis^a, Tiffany Hunter-Greaves^a, Minerva Thame^b, Marvin Reid^b and Donnette Simms-Stewart^a

This retrospective observational study compared pregnancy outcomes based on mode of delivery in women with homozygous sickle cell disease (HbSS) to women without (HbAA) using delivery records of 48,600 parturients between January 1992 and January 2020. Fisher's exact tests and Mann-Whitney's test were used to analyse variables based on sickle cell status. Vaginal delivery and HbSS were more associated with labour induction/augmentation (AOR = 2.4, (0.7–7.8)), intrapartum complications (AOR = 2.6, (0.5–14)), postpartum haemorrhage (AOR = 2.8 (0.5–15.2)) and postpartum infections (AOR = 9.6 (1.7–54.4)). Caesarean delivery resulted in more postpartum infections in the HbSS group (AOR = 23.6 (0.9–638.4)). Vaginal delivery in HbSS resulted in more intrapartum complications and postpartum haemorrhage but caesarean delivery greatly increased the risk of postpartum infections and hypertensive disorders. Sickle cell disease (SCD) did not confer increased risk of adverse perinatal outcomes regardless of mode of delivery.

Partorienti con HbSS hanno maggiori complicanze peripartum rispetto alle partorienti con HbAA

Parto per via vaginale e HbSS si associano a travaglio più prolungato, doloroso e complicato (OR 2.4), maggior incidenza di emorragia post-parto (OR 2.8), infezioni post-partum (OR 2.8)

Parto mediante Taglio Cesareo e HbSS si associano a maggior incidenza di infezioni post-partum (OR 23.6) e disordini ipertensivi

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Gravidanza

Recommendations (adapted from Refs.42,43)

- If transfusion is needed, pregnant women with SCD should be given ABO-compatible, extended Rh- and Kell-matched, CMV-negative units. If there are clinically significant red cell antibodies (current or historical) then the red cells selected should be negative for the corresponding antigens (1C).
- The risks and benefits of prophylactic transfusion during pregnancy should be discussed with the patients as part of the haematology/obstetric consultation (2C).
- Prophylactic transfusion is not routinely recommended for sickle pregnancy, but should be considered for women with:
 - a Previous or current medical, obstetric or fetal problems, related to SCD. (2C).
 - b Women previously on hydroxycarbamide due to severe disease (2C).
 - c Multiple pregnancy (2C).
- Women receiving long-term transfusions for stroke prevention or for the amelioration of severe sickle complications should continue with regular transfusions throughout pregnancy (1B).
- Transfusion may be required in women with worsening anaemia (1B).
- Transfusion should be considered for those with acute SCD complications (e.g., acute chest syndrome, stroke) (1B).

Recommendations

- Women with SCD can be offered vaginal delivery and vaginal birth after previous caesarean (VBAC) if there are no other contraindications (2D).
- In women who have hip replacements (because of avascular necrosis) suitable positions for delivery should be discussed prior to delivery (1D).

Recommendation

- Pregnant women with SCD who have a normally growing baby should be delivered between 38 and 40 weeks of gestation (2D).

Recommendations

- Women with SCD should be advised to give birth in hospitals that are able to manage both the complications of SCD and high-risk pregnancies (1D).
- The relevant MDT (senior midwife in charge, senior obstetrician, anaesthetist and haematologist) should be informed as soon as labour is confirmed (1D).
- Blood should be cross-matched for delivery if there are atypical antibodies present (since this may delay the availability of blood) (1D).
- Women should be kept warm and given adequate fluid during labour, using a fluid balance chart to avoid fluid overload (1D).
- Continuous intrapartum electronic fetal heart rate monitoring is recommended owing to the increased risk of fetal distress, which may necessitate operative delivery (1D).
- Women with SCD should be offered anaesthetic assessment in the third trimester of pregnancy (2D).
- Opiates may be used for analgesia, except for pethidine (1D).
- Regional analgesia is recommended for caesarean section (1D).

British Journal of Haematology, 2021, **194**, 980–995

bjh guideline

Management of sickle cell disease in pregnancy. A British Society for Haematology Guideline

Eugene Oteng-Ntim,^{1,2} Sue Pavord,³ Richard Howard,⁴ Susan Robinson,¹ Laura Oakley,^{5,6} Lucy Mackillop,³ Shivan Panchar,⁷ Jo Howard^{8,9} on behalf of the British Society for Haematology Guidelines Committee

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Gravidanza

TRANSFUSION 2018;

Improvement of maternal and fetal outcomes in women with sickle cell disease treated with early prophylactic erythrocytapheresis

Alice Vianello,¹ Elisa Vencato,¹ Maurizio Cantini,² Giovanni Zanconato,³ Erminia Manfrin,⁴ Alberto Zamo,⁴ Francesco Zorzi,¹ Filippo Mazzi,¹ Nicola Martinelli,¹ Elena Cavaliere,³ Francesca Monari,⁵ Donatella Venturelli,⁶ Francesca Ferrara,⁷ Oliviero Olivieri,¹ and Lucia De Franceschi¹

TABLE 1. Clinical characteristics of studied subjects*

Characteristic	Healthy subjects (n = 53)	SCD subjects (n = 18)
Age at delivery (years)	33.3 ± 3.2	31.2 ± 6.6
Ethnic group		
African descendant	53/100	15/83.3
Caucasian descendant	0/0	3/16.7
Genotype	AS 3/5.6 AA 50/94.4	SC 6/33.3 SS 10/55.6
Intensive treatment for SCD before pregnancy		
HU	NA	6/33.3
ECP	NA	4/22.2
HU and ECP on demand	NA	2/11.1
Untreated	NA	6/33.3
BMI (kg/m ²)	28.4 ± 4.9	26.0 ± 3.2
Mean blood pressure (mmHg)	86.9 ± 8.5	86.1 ± 10.7
Pulse pressure (mmHg)	43.7 ± 7.1	45 ± 6.5

* Data are shown as mean ± SD (n of studied subjects) or number (%). BMI = body mass index.

Obstetric evaluation and placental ultrasonography combined with determination of arterial impedance by umbilical arterial Doppler was carried out within 24 hours before each ECP. A continuous-flow apheresis system (COM.TEC, Fresenius Kabi) was used to reach HbS levels lower than 30% total Hb. Complete blood count and HbS levels were determined before and after ECP. Direct and indirect antiglobulin tests were performed before each ECP. Citrate anticoagulant rate was selected in proportion of 1:12 to blood volume exchanged.³⁰ The inlet pump flow-rate and centrifugation speed were software-guided (Fresenius Kabi, Version 04.03.08) based on patient characteristics (Fresenius Kabi, Technical Manual for COM.TEC). Total blood volume was calculated according to Nadler's equation, and RBC volume replacement was based on hematocrit (Hct) values.³⁰

RESULTS

An early prophylactic ECP program was associated with low alloimmunization rate in SCD women

A prophylactic ECP program for SCD women was started at 10.7 ± 5.2 weeks of gestation (n = 23), earlier than that reported in previous studies using either classic transfusion or ECP regimens.¹⁶⁻²⁰ ECP procedures were well tolerated and peripheral venous access was generally used (98.1%; Table 2). A total of 1.3% of patients showed minor adverse events such as fever (Table 2). Total blood

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Gestione PRE-operatoria / Prevenzione delle complicanze post-operatorie

L'eritro-exchange è indicato nella **preparazione di interventi chirurgici maggiori**, compresa la **chirurgia oftalmica** (Grado di raccomandazione: **2C+**) con l'obiettivo di portare HbS <30%, da eseguirsi nelle 24-72 ore precedenti l'intervento. (Rees 2010, Rees 2018, Estcourt 2020, Alwaheed 2022).

Nella preparazione di interventi chirurgici a basso rischio o a rischio intermedio può essere sufficiente la trasfusione semplice, mantenendo la concentrazione di Hb 10 g/dL (Rees 2010, Rees 2018, Estcourt 2020, Alwaheed 2022)

NON E' INDICATO alcun programma di PREDEPOSITO per autotrasfusione, indipendentemente dal livello di Hb del paziente.

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Gestione PRE-operatoria / Prevenzione delle complicanze post-operatorie

Negli interventi svolti in **regime di urgenza / emergenza**, se non è possibile eseguire adeguata preparazione, è indicata la trasfusione semplice pre-operatoria e intraoperatoria, associata ad abbondante idratazione. Richiedere comunque la determinazione di HbS pre-operatorio.

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Gestione INTRA-operatoria / Prevenzione delle complicanze post-operatorie

Nella gestione intra-operatoria, si raccomanda di effettuare
adeguata idratazione per via sistemica
trasfusione semplice per compensare eventuali perdite ematiche,
prevenzione dell'acidosi metabolica
prevenzione dell'ipotermia

**NON E' INDICATO alcun programma di RECUPERO
INTRAOPERATORIO del sangue autologo, da considerarsi, in questi
pazienti SEMPRE CONTROINDICATO**

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Gestione POST-operatoria / Prevenzione delle complicanze post-operatorie

Nella gestione POST-operatoria, si raccomanda di effettuare adeguata idratazione per via sistemica prevenzione delle complicanze infettive prevenzione dell'ipotermia, adeguata terapia del dolore

Procedure eseguite in I-II giornata possono essere gravate da un **rischio emorragico elevato**, se eseguite con metodica automatizzata: se necessario, eseguire **scambio manuale**.

Controllare il valore di HbS post-operatorio (in I-II giornata) e programmare scambi eritrocitari con l'obiettivo di mantenere

HbS < 30%

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Gestione PRE-operatoria / Prevenzione delle complicanze post-operatorie

Nel caso di valutazione di un **potenziale donatore di Cellule Staminali Emopoietiche** a favore di un familiare affetto da SCD, è ammissibile la donazione di CSE da **SANGUE MIDOLLARE**, in un donatore ETEROZIGOTE, con trait falcemico, in assenza di patologia d'organo, **PREVIA ADEGUATA PREPARAZIONE** con scambio eritrocitario, come previsto nel peri-operatorio

NON E' INDICATO alcun programma di **PREDEPOSITO** per autotrasfusione, indipendentemente dal livello di Hb del donatore

La donazione di **CSE periferiche mobilizzate con fattore di crescita emopoietico** comporta un **livello di rischio elevato per il donatore eterozigote per trait falcemico** (in particolare trombotico)

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

Criteri di idoneità alla donazione di CSE

“Gruppo di lavoro per la definizione di criteri per la selezione del donatore di Cellule Staminali Emopoietiche (CSE)” (Istituito con Decreto Congiunto CNT/CNS 11 09 2018)



Accordo, ai sensi dell'Allegato I, punto 3, del decreto legislativo n. 16 del 2010, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante “Criteri per la selezione del donatore di cellule staminali emopoietiche”.

Repertorio atti n.231/CSR del 30 novembre 2022

Il Gruppo di lavoro è **multidisciplinare** e si avvale di **competenze specialistiche** per l'approfondimento di problematiche specifiche, allo scopo di definire i **criteri di idoneità alla donazione di CSE**, che non raramente richiedono delle **valutazioni diverse da quelle applicate per la donazione di sangue ed emocomponenti**

Componenti GdL	CNT	CNS	Ministero Salute	IBMDR	SIMTI	SIdEM	GITMO
CONSULENTI	Terapia Intensiva	Trombosi ed Emostasi	Emoglobinopatie	Malattie infettive			

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

8- management della terapia trasfusionale – quadri specifici di SCD

Quali pazienti possono essere avviati allo scambio eritrocitario “periodico” (“mantenimento”)

In pazienti con **crisi ricorrenti** o con **anamnesi positiva per eventi maggiori** (in particolare stroke, acute chest syndrome), viene proposto un **regime di mantenimento con EEX periodici**, per prevenire la ricomparsa di eventi acuti.

L'obiettivo di mantenere il valore di **HbS al di sotto del valore soglia del paziente, e comunque sempre 30%**.



Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

9- reazioni avverse

Tab.1 REAZIONI IMMEDIATE

IMMUNOLOGICHE	NON IMMUNOLOGICHE
Reazione Emolitica Acuta	Contaminazione batterica/shock settico
Reazioni febbrili non emolitiche	Edema polmonare cardiogeno
Reazioni Allergiche (orticaria, anafilassi)	Emolisi non immunologica
Edema polmonare Acuto non cardiogeno: TRALI (transfusion-associated Acute Lung Injury)	Squilibri metabolici (iperkaliemia, ipocalcemia)
	Alteazioni emocoagulative e CID

Tab.2 REAZIONI RITARDATE

IMMUNOLOGICHE	NON IMMUNOLOGICHE
Reazione Emolitica Ritardata	Contaminazione batterica
Sindrome iperemolitica	Trasmissione malattie virali o protozoarie
	Edema polmonare cardiogeno
	Sovraccarico di ferro



Transfusional Approach in Multi-Ethnic Sickle Cell Patients Real-World Practice. A Preliminary Data Analysis of Multicenter Survey

G. Graziadei¹, L. Sainati², P. Bonomo³, D. Venturini⁴, N. Maseri⁵, M. Casale⁶, A. Vassanelli⁷, G. Lodi⁸, FB. Plei⁹, V. Voi¹⁰, L. De Franceschi¹¹, P. Rigano¹², A. Quota¹³, LD. Nocarangelo¹⁴, G. Russo¹⁵, R. Rosso¹⁶, M. Allo¹⁷, D. D'Ascola¹⁸, E. Faocchini¹⁹, S. Macchi²⁰, F. Ardoni²¹, A. Piperno²², F. Bonetti²³, G. Palazzini²⁴, MG. Bisconte²⁵, A. Sauti²⁶, R. Lis²⁷, F. Glona²⁸, S. Campis²⁹, G. Colarusso³⁰, P. Giordano³¹, G. Boscardi³², S. Marite³³, A. Filosa³⁴, R. Origa³⁵, M. Murgia³⁶, P. Maroni³⁷, B. Gianesini³⁸, L. Badalamenti³⁹, GL. Forni⁴⁰

¹Wera Classens Center, General Medicine Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ²Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova, Italy; ³Azienda Ospedaliera Maria Palmiro Anzico, Ragusa, Italy; ⁴Servizio Immunotrasfusionale, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Modena, Italy; ⁵Pediatric Clinic Hemato-Oncology Department, University of Milano-Bicocca, MBM Foundation, San Gerardo Hospital, Monza, Italy; ⁶Department of Woman, Child and General and Specialist Surgery, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italy; ⁷Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera Universitaria (AOUI), Verona, Italy; ⁸Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna, Ferrara, Italy; ⁹Department of Epidemiology & Biostatistics, Imperial College London, United Kingdom; ¹⁰Centro per le Emoglobinopatie - Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, Ospedale San Luigi Gonzaga, Torino, Italy; ¹¹Policlinico GB Rossi, Università di Verona, Italy; ¹²Campus of Hematology Franco e Piersi Cutini, A.O.U.R. "Villa Sofia-Cervello" di Palermo, Italy; ¹³Servizio di Talassemia, Ospedale "Vittorio Emanuele II" Gela (CL), Italy; ¹⁴Italian Association of Pediatric Hematology Oncology (AIOP) Coagulation Disorders Working Group, Brescia, Italy; ¹⁵Pediatric Hematology/Oncology Unit, Università di Catania, Italy; ¹⁶Ospedale "Femrotto", Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico "Vittorio Emanuele", Ospedale "Femrotto", Catania, Italy; ¹⁷Servizio Microcitemia, Presidio Ospedaliero S. S. Crocifisso, Italy; ¹⁸Centro Microcitemia, Azienda Ospedaliera "Bianchi-Malacarne-Morilli", Reggio Calabria, Italy; ¹⁹U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico "Sant'Orsola Malpighi", Bologna, Italy; ²⁰Servizio Trasfusionale, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Ravenna, Italy; ²¹Ospedale Santa Maria della Misericordia, Ravenna, Italy; ²²Interdisciplinary Bone Anemias Center, Ospedale San Gerardo di Monza, Italy; ²³Policlinico San Matteo di Pavia, Italy; ²⁴Oncocematologia Pediatrica, Policlinico di Modena, Italy; ²⁵Unità Operativa Ematologia, Centro di Microcitemia, Azienda Ospedaliera di Cosenza, Presidio Ospedaliero "Annunziata" Cosenza, Italy; ²⁶Ospedale Spirito Santo, Pescara, Italy; ²⁷Unità Operativa Dipartimentale Talassemia, Presidio Garibaldi-Centro AINRAS Garibaldi, Catania, Italy; ²⁸Hematologia, Department of Cellular Biotechnologies and Hematology, "La Sapienza" Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma, Italy; ²⁹Ospedale Umberto I, Siracusa, Italy; ³⁰Nuovo Ospedale Prato Santo Stefano, Prato, Italy; ³¹Italian Association of Pediatric Hematology Oncology (AIOP) Coagulation Disorders Working Group, Bari, Italy; ³²Ospedale di Bolzano, Italy; ³³Pediatric Immunohematology and Bone Marrow Transplantation Unit, Milan, Italy; ³⁴UOD Centro per le Microcitemie, ADRNA, Cardinale, Napoli, Italy; ³⁵Ospedale Pediatrico Microcitemico, Università di Cagliari, Italy; ³⁶Centro Provinciale per le Microcitemie, Ospedale San Martino di Oristano, Italy; ³⁷Hematologia, Talassemia e Congenital Anemia Center, Ospedale Galliera, Genova, Italy; ³⁸University of Palermo, Italy

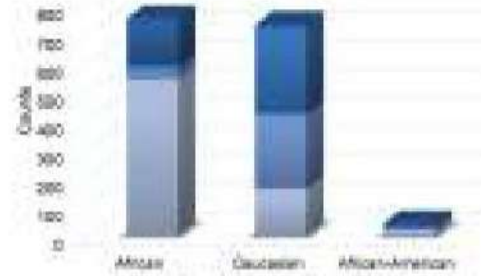
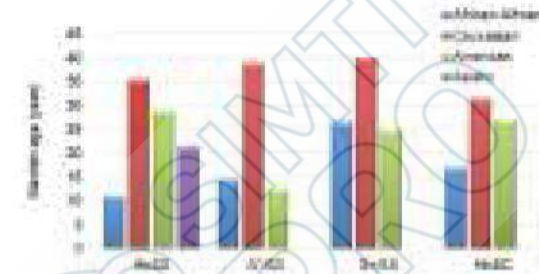
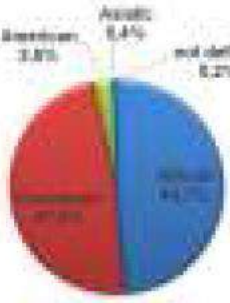


Fig. 1 34 Centers - 15 Italian regions
1579 patients (802 male and 777 female)

Fig.3: Median age in function of genotype (23 yrs – IQR: 10-41 y)



Fig. 4 Therapies and genotypes distributions. Acute transfusion regimen (ATR), Chronic transfusion regimen (CTR) and Hydroxycarbamide (HC), combination therapy (CTR-HC) distributed throughout genotypes.

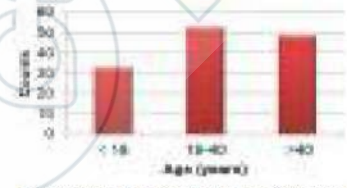


Fig.7 Counts of alloimmunized patients for range of age

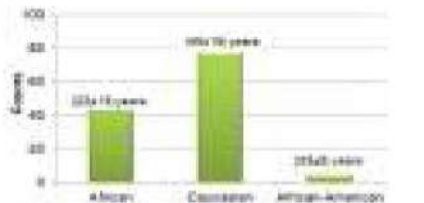


Fig 8 Counts of alloimmunized patients in function of ethnicity

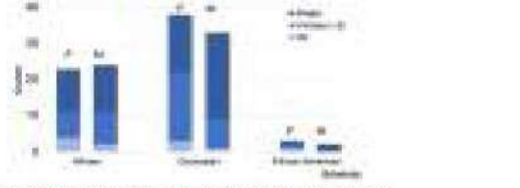


Fig.9 Patients with single and multiple antibodies (ND: not determinable) differentiated for ethnicity and gender (F: female, M: male)

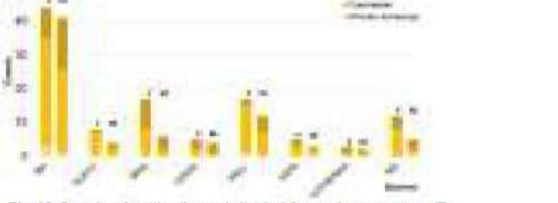


Fig.10 Counts of antibodies subdivided for system, gender (F: female, M: male) and ethnicity (ND: not determinable)



PROCEDURE DI SCAMBIO ERITROCITARIO IN PAZIENTI CON SINDROMI FALCEMICHE. ESPERIENZA DEL SIT DI VERONA

Yasanelli Aurora, Cantini Maurizio, Benini Fabio, Giuffrida Annachiara, Marianna Rinaldi, Federica Randon, Aprili Giuseppe.

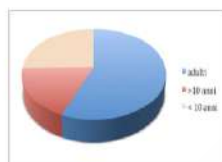
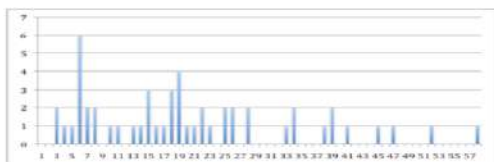
Unità Operativa Complessa di Medicina Trasfusionale dO, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

INTRODUZIONE

Presso l'Unità di Aferesi dell'Unità Operativa Complessa di Medicina Trasfusionale di Verona, è attivo dal maggio 2001 un protocollo per la gestione dei pazienti con sindromi falcemiche, condiviso con l'U.O di Oncematologia Pediatrica e con la U.O Medicina Interna B – Centro per le microcitemie della stessa Azienda Ospedaliera. Il protocollo in uso prevede il supporto trasfusionale del paziente con sindrome falcemica con semplice trasfusione o con scambio eritrocitario (EEX, eritroexchange) in caso di evento acuto (crisi vascolare acuta), nel peri-operatorio e durante la gravidanza, con l'obiettivo di mantenere il valore di HbS < 30%. Dal maggio 2010 è definito un target di HbS < 30%. In pazienti con crisi ricorrenti o con anamnesi positiva per eventi maggiori (in particolare stroke, acute chest syndrome), viene proposto un regime di mantenimento con EEX periodici, per prevenire la ricomparsa di eventi acuti.

METODI

Dal 18 maggio 2001 al 30 aprile 2014 sono state eseguite presso l'Unità di Aferesi del SIT di Verona **1494 procedure di scambio eritrocitario (eritro-exchange, EEX)** in **55 pazienti**, **31 dei quali giunti alla nostra osservazione in età adulta** (M/F 6/25; età media alla 1° visita: 30 a, range 16-58 a) e **24 giunti alla nostra osservazione in età pediatrica** (M/F 12/12; età media alla 1° visita: 10 a; range 4-18 a); dei pazienti pediatrici, in particolare, **14/24 avevano età <10 anni alla prima visita (media 6 anni)** e 10/24 avevano età compresa tra 10 e 18 anni (media 15 anni).



numero di pazienti alla 1° visita / fascia di età (range 0-58 anni)

Dei 55 pazienti, 29 sono attualmente in regime di scambio periodico: 4 in età pediatrica: 7, 11, 16 e 17 anni e 25 in età adulta: 20 per la prevenzione di eventi acuti e 9 nel corso di una o più gravidanze. I restanti 26 pazienti (13 in età pediatrica e 13 adulti) sono stati trattati limitatamente alla comparsa di eventi acuti.

Le procedure di EEX sono state effettuate con separatore cellulare COM.TEC Fresenius, mediante circuito COM.TEC Fresenius, mediante doppio accesso vascolare, con una velocità di flusso di 20-30 ml/min nell'adulto e 15-20 ml/min nel paziente pediatrico, generalmente da accesso vascolare periferico nel paziente adulto e nel paziente pediatrico in regime di scambio periodico, mentre nel paziente pediatrico con eventi acuti generalmente da accesso vascolare centrale. Per ogni procedura è stato scambiato 0.7-1 volume eritrocitario del paziente, utilizzando unità di concentrati eritrocitari filtrati pre-storage, compatibili per ABO-Rh e Kell e tipizzate per antigeni minori in caso di pazienti portatori di alicorpi (6 pazienti alicorpi immunizzati). In nessun caso è stata effettuata manipolazione dell'unità di concentrato eritrocitario.

RISULTATI

In **539/1.494** casi la procedura è stata condotta per la comparsa di eventi acuti e in **955/1.494** casi al di fuori di eventi acuti, come terapia di mantenimento (**755/1.494** EEX), nel perioperatorio (**52/1.494** EEX), o nel decorso della gravidanza (**128/1.494** EEX).



Le procedure di EEX effettuate nel paziente pediatrico di età < 10 anni (**84/1.494 EEX totali**), sono state condotte per lo più in regime di urgenza per la comparsa di eventi acuti (**62/84 EEX**), in 1 paziente nel peri-operatorio (**1/84 EEX**) e in 2 pazienti come prevenzione di eventi acuti (**doppio intracranico patologico**) (**21/84 EEX**). Per ogni procedura il valore di HbS post-procedura risultava dimezzato rispetto al valore di partenza, ottenendo il valore target di HbS (< 30%) dopo 1-2 procedure, in caso di evento acuto. Le procedure di mantenimento sono solitamente programmate rispettando il "valore soglia" individuale per ciascun paziente, e comunque prima che il valore di HbS sia > 30-40%. In due soli pazienti sono state registrati eventi avversi in concomitanza con la procedura (3/1.494 procedure totali), ma in nessuno dei casi imputabile alla procedura in sé. Negli altri 1.491 casi, compresi tutti i casi pediatrici, non si sono manifestate reazioni avverse.

CONCLUSIONI

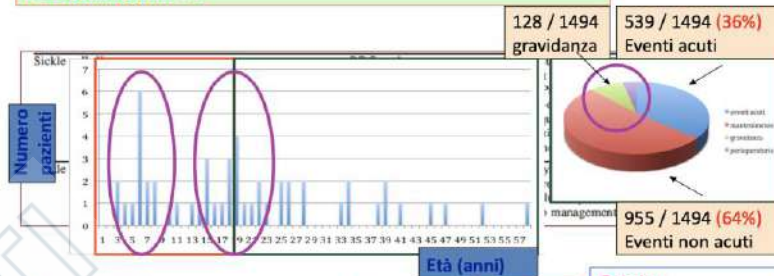
I dati sopra riportati si riferiscono all'esperienza nell'attività di EEX in 55 pazienti con sindrome falcemica, adulti e pediatrici, per un totale di 1.494 procedure. Nelle 539 procedure effettuate in fase acuta e nelle 955 procedure effettuate in 25 pazienti in mantenimento o nel perioperatorio o nel decorso della gravidanza (media di 33 procedure/paziente per tutto il periodo di osservazione), lo scambio è stato condotto in assenza di reazioni avverse gravi. In tre soli casi (pazienti adulti) al termine della procedura si è assistito alla comparsa di reazioni avverse, apparentemente non attribuibili alla procedura in sé, mentre nelle altre 1.491 procedure non si è registrato alcuna reazione avversa. La procedura viene considerata efficace nel ridurre il valore di HbS al di sotto dei valori target di 30% e priva di rischi di comparsa di reazioni avverse gravi.



42° Convegno Nazionale di Studi di Medicina Trasfusionale

Casistica SIT VERONA al 30 aprile 2014

EEX totali dal 18 maggio 2001 al 30 aprile 2016= **2124**
Pazienti totali: **77**



Pediatrici = **24 / 55**

(M/F 12/12, età 1° vis: 10 a; range 4-18 a)

14/24 età < 14 anni

10/24 età 14 - 18 anni

Adulti = **31 / 55**

(M/F 6/25; età 1° vis: 30a range 18-58 a)

Fenotipo

Hb SS: **35**

Hb SC: **9**

Hb β-S: **9**

Hb AS: **2**

Origine

41/55 centro Africa

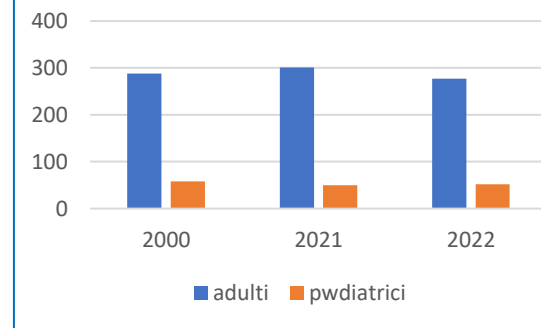
5/55 nord Africa

3/55 Latino-america

4/55 Italia

2/55 Europa EST

EEX SIT Verona



Al 31 dicembre 2023 : > 5000 procedure di EEX in >90 pazienti adulti e pediatrici

Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie



Nella gestione della SCD adottiamo strategie trasfusionali consolidate, ma seguendo regole nuove che hanno condizionato e cambiato la nostra vita e il nostro modo di lavorare

«uscito da quel vento non sarai lo stesso che vi è entrato...» (Murakami)

Un ringraziamento a tutto il personale medico ed infermieristico dell'Unità di Aferesi di dell'UOC Medicina Trasfusionale AOUI Verona

