



Emoglobinopatie: supporto trasfusionale e nuovi approcci terapeutici

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

La sottoscritta, in qualità di Relatrice
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.

-



EPIDEMIOLOGIA

ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITA'



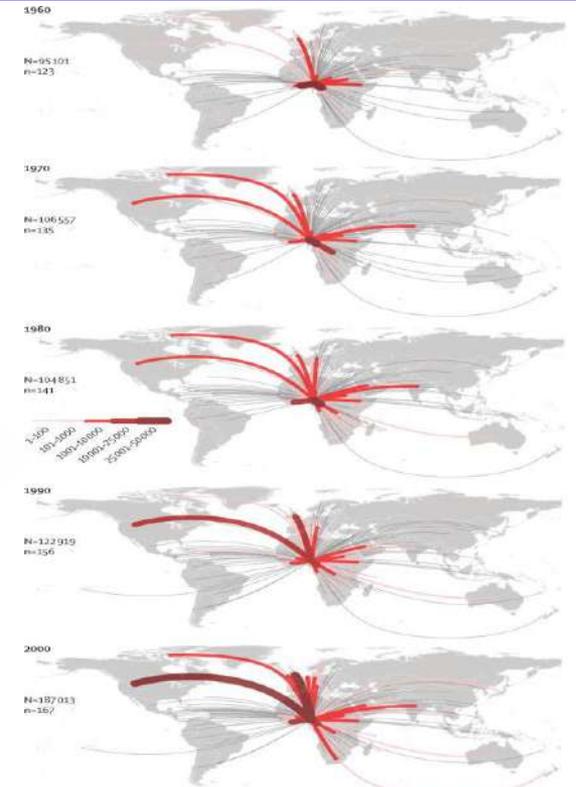
Circa 5.5.milioni di neonati portatori di HbS

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”





PROGRAMMA DI SCREENING NEONATALE

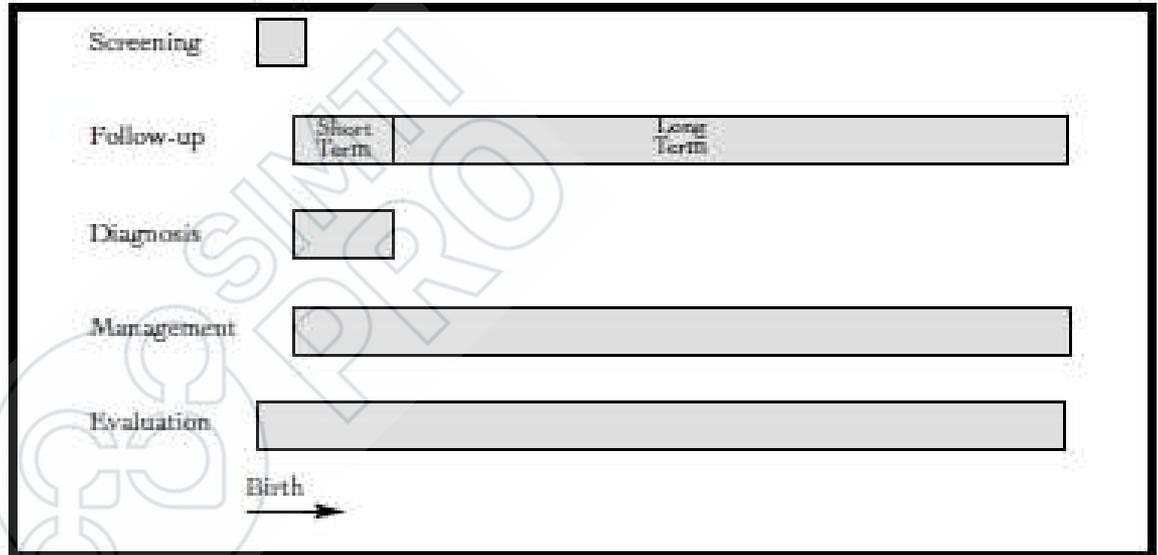
1. Screening

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.

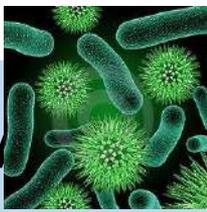
Scopo screening emoglobinopatie :”diagnosi presintomatica e trattamento precoce della anemia falciforme”.

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



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 = HSβ ⁰ thal >HbSC>HbSβ ⁺ thal | IV antibiotics | Penicillin prophylaxis |
| Pain crisis | HbSS = HSβ ⁰ thal >HbSC>HbSβ ⁺ thal | Non-steroidal anti-inflammatories, narcotics (PO or IV), IV fluids | Hydroxyurea, chronic transfusions, HSCT |
| Acute chest syndrome | HbSS = HSβ ⁰ thal >HbSC>HbSβ ⁺ thal | Antibacterials (cephalosporins, macrolides), pain medications (NSAIDs, narcotics), IV fluids | Incentive spirometry, hydroxyurea, chronic transfusions, HSCT, asthma management |
| Overt stroke | HbSS = HSβ ⁰ thal >HbSC>HbSβ ⁺ thal | Chronic transfusions, HSCT | Annual TCD screening |
| Silent cerebral infarction | HbSS = HSβ ⁰ thal >HbSC>HbSβ ⁺ thal | Unknown | Unknown |
| SCD retinopathy | HbSC>HbSS = HSβ ⁰ thal >HbSβ ⁺ thal | Laser | Annual ophthalmologic exams |
| Avascular necrosis | HbSC>HbSS = HSβ ⁰ thal >HbSβ ⁺ thal | Physical therapy, surgical intervention | Comprehensive joint exam |
| SCD nephropathy | HbSS = HSβ ⁰ thal>HbSC>HbSβ ⁺ 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

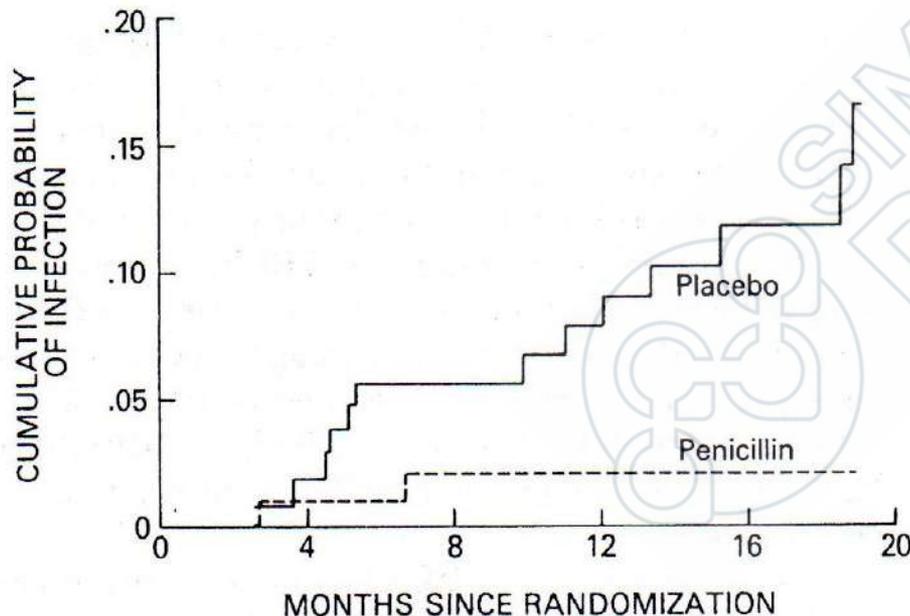
Prophylaxis with Oral Penicillin in Children with Sickle Cell Anemia. Gaston MD, Marilyn H. N Engl J Med 1986; 314:1593-1599
June 19 1986



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

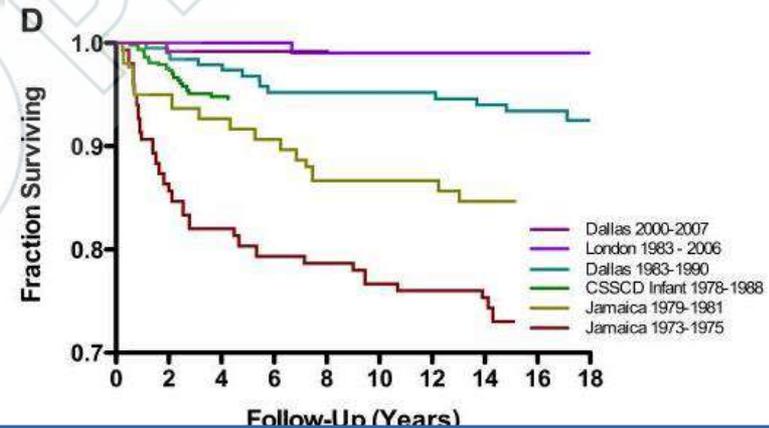
PEDIATRICS[®]
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

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



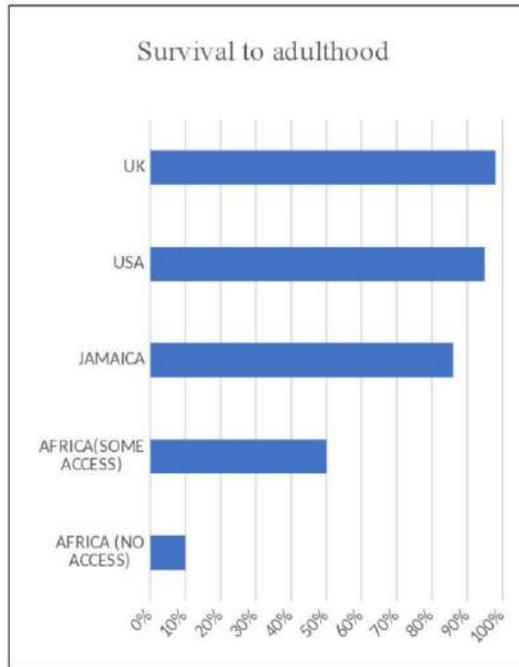
- Dx neonatale
- Profilassi penicillinica < 3 mesi di vita
- Informazione delle famiglie
- Follow-up periodici

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%



Comprehensive care: Individuals with SCD benefit from comprehensive care programs that provide regular medical follow-up, psychosocial support, educational resources, and genetic counseling. These programs help individuals and their families manage the disease effectively and improve their quality of life. (Review) Medicine (Baltimore) sept 2023

Sickle cell anaemia: existing disparities between HICs and LMICs



| HICs | LMICs |
|---|--|
| NBS, early diagnosis and comprehensive care available | NBS, early diagnosis and comprehensive care not commonplace. |
| | Late presentation with acute SCD complications and high mortality. |
| Disease-modifying therapies more available | Disease-modifying treatments (hydroxyurea and chronic blood transfusions) not widely available or affordable |
| Racial inequalities exist in high-resource settings relating to: <ul style="list-style-type: none"> ▶ access to primary and specialised care ▶ barriers to receiving pain treatment | SCD diagnosis and care not linked to primary care, and limited numbers of SCD centres in district hospitals |
| Fewer health workers with knowledge and expertise in SCD management | Lack of universal health coverage for SCD diagnosis and treatment |
| Challenges with transition from paediatric to adult care | Inadequate public awareness about SCD and the effective interventions available |

HICs, high-income countries; LMICs, low-income and middle-income countries; NBS, newborn screening; SCD, sickle cell disease.

Odame I. Sickle cell disease in children: an update of the evidence in low- and middle-income settings *Arch Dis Child* 2022;**0**:1–7.

.....With the limited resources in LMICs to administer chronic blood transfusions, iron chelation therapy and curative haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), **hydroxyurea therapy** is the most feasible disease-modifying treatment for SCA to reduce pain episodes, dactylitis, ACS, severe anaemia and need for blood transfusions and hospitalisations, and to prevent stroke

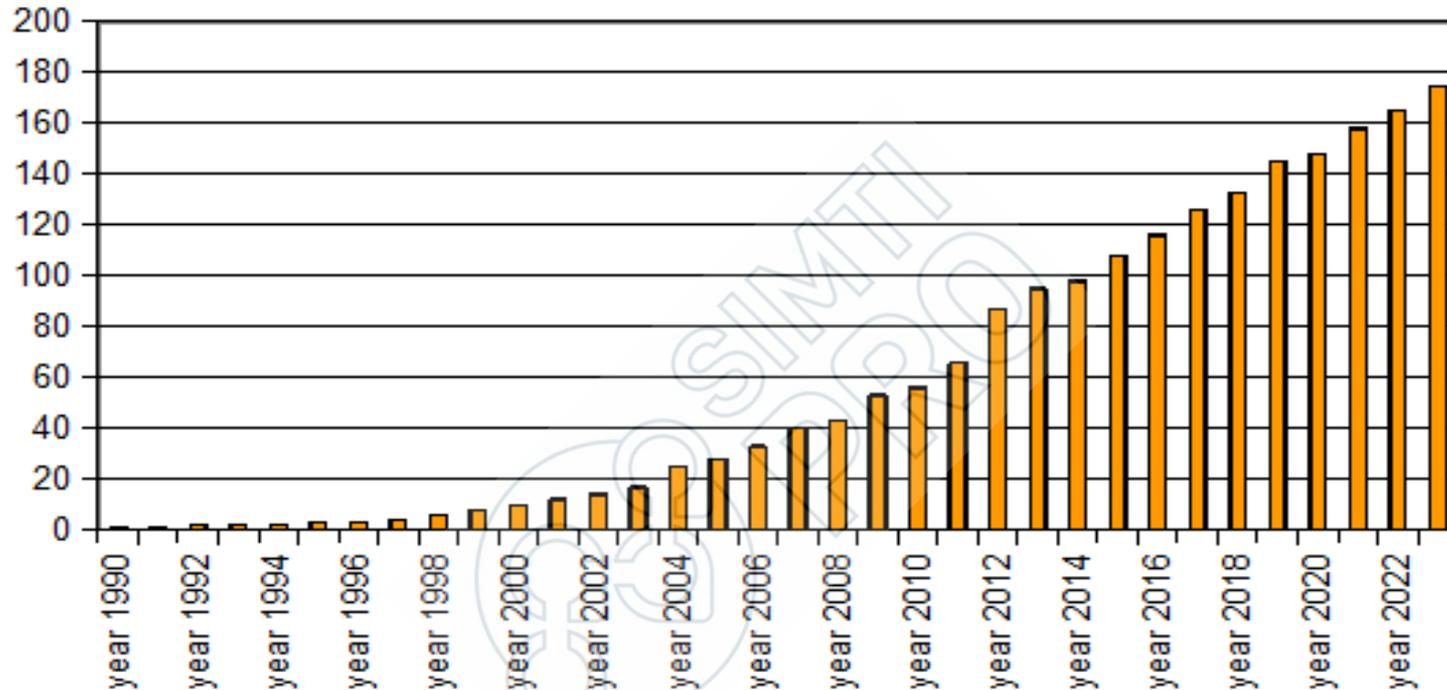
Available evidence suggests 4.4 million people have sickle cell disease whilst about 43 million are living with sickle cell trait.

About 80% of sickle cell disease cases occur in sub-Saharan Africa, **the mortality rate for children <5 years of age ranges from 50% to 80%.**

The high burden of the disease in this setting is further exacerbated due to lack of access to comprehensive healthcare in the region.

Adigwe o.P. et al. A Critical Review of Sickle Cell Disease Burden and Challenges in Sub-Saharan Africa *Journal of Blood Medicine* 2023;**14** 367–376

diagnosi di drepanocitosi a Modena



gennaio 2023

Popolazione residente Emilia Romagna 4.460.030

Immigrazione 12.8% (568.804)

Popolazione ghanese immigrata 11073

20-30 % portatori HbS in Ghana

Modena 5545 Bologna 527 Reggio Emilia 2170

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

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 **Ostetricia-ginecologia**



Rev. 0, Dicembre 2017
Pag. 1 / 25

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena

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

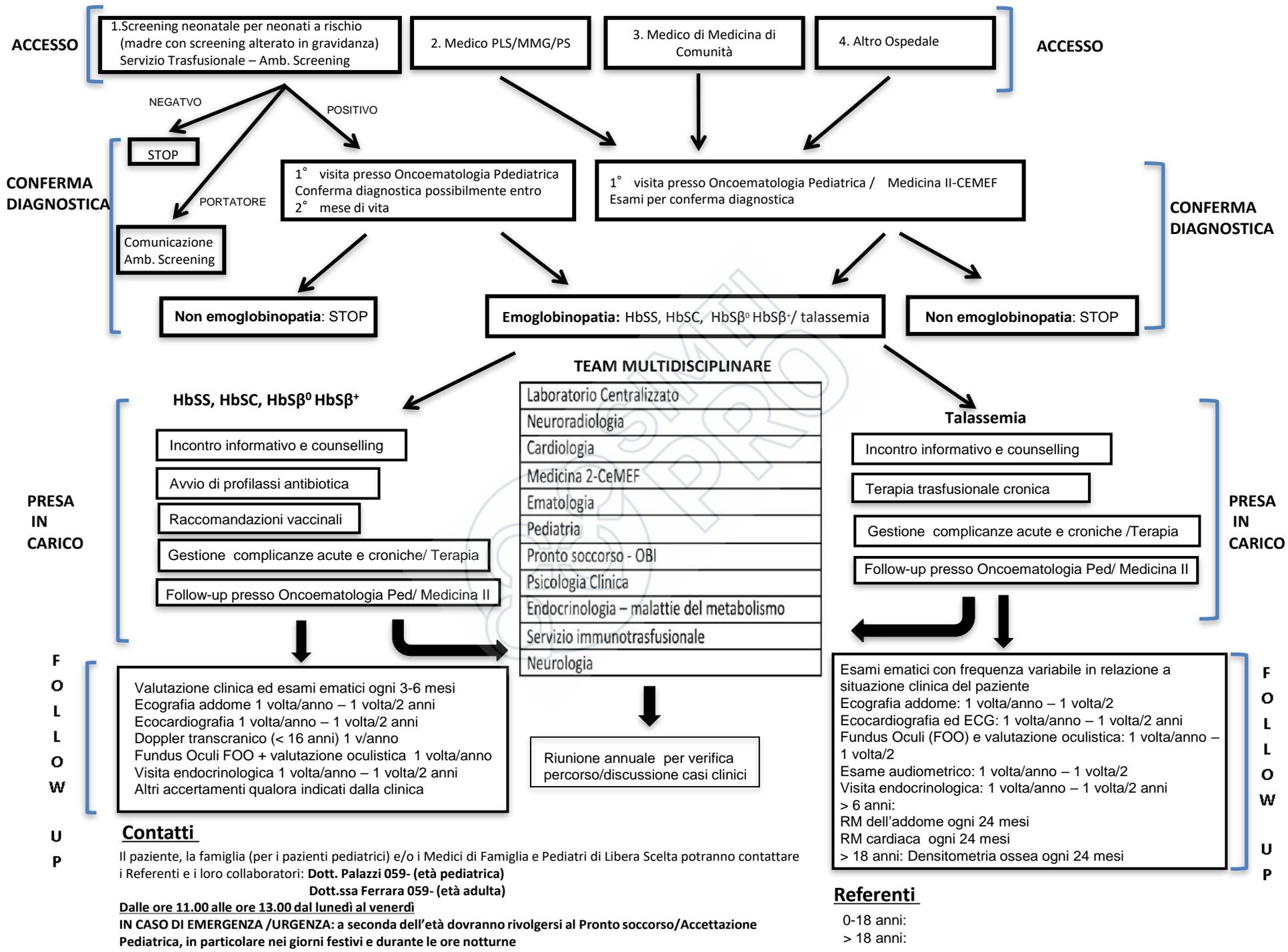
CONSULENZA SPECIALISTICA

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 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 (Il SIT offre a tutti i neonati a rischio l'analisi del profilo emoglobinico mediante HPLC su sangue cordonale)**
- 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.

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

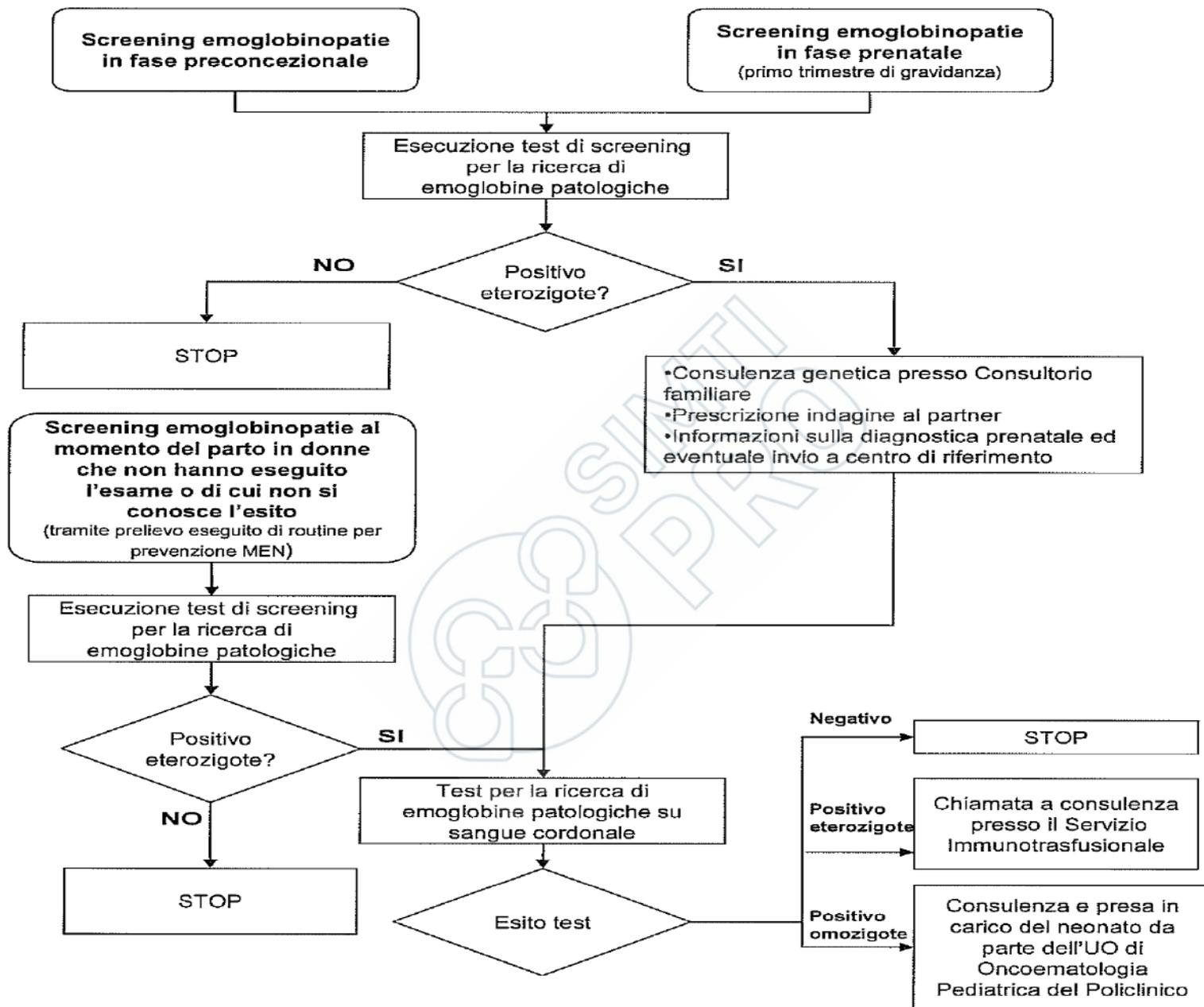
Dove la prevalenza di emoglobinopatie è alta (superiore a 1,5 casi per 10.000 gravidanze), la linea guida *Antenatal Care*³ ha valutato come test con il miglior rapporto efficacia/costo la cromatografia liquida ad alto rendimento (HPLC). Lo scopo dello screening è identificare le donne portatrici e offrire 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.*

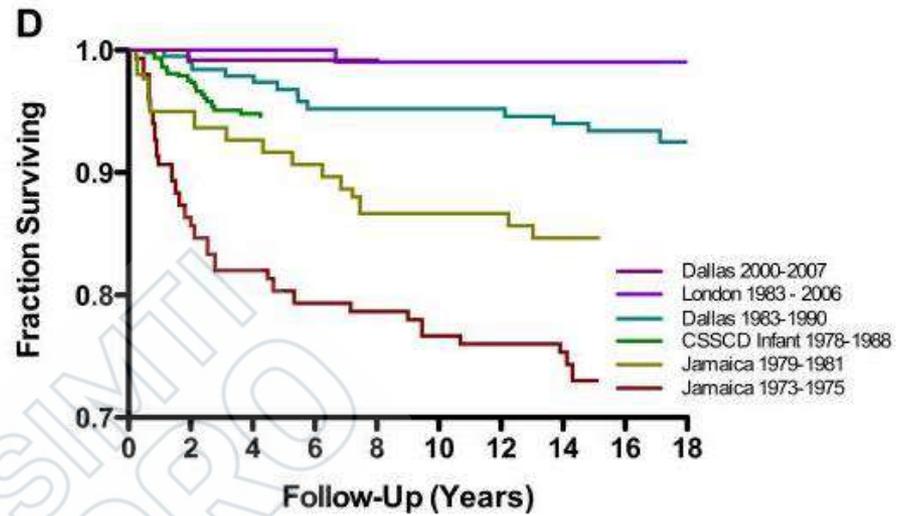
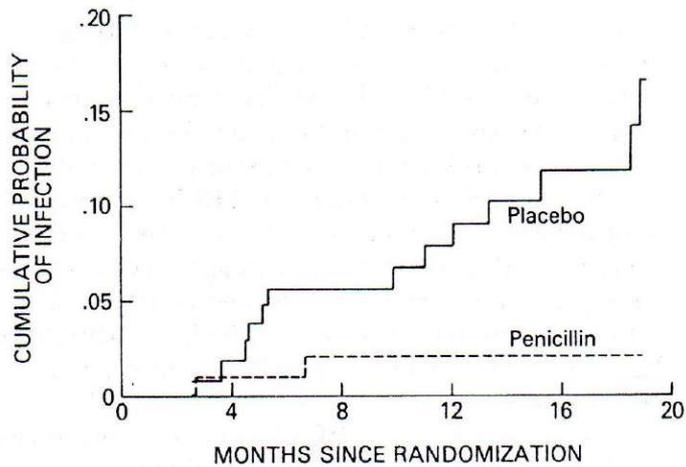
0.015
%

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 |
|---------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------|------------------------------|----------------------|--------------------|
| 2023 | 4914 | 188 | 38 | 36 | 24 | 2 |
| 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 |
| TOTALE | 50.404 | 2389 | 517 | 415 | 366 | 27 |



Indicazioni

- ◆ Si suggerisce di offrire il trattamento con HU ai bambini con malattia drepanocitica SS o Sβ° a partire dai 9 mesi di vita, indipendentemente dalla presentazione di manifestazioni cliniche.

A

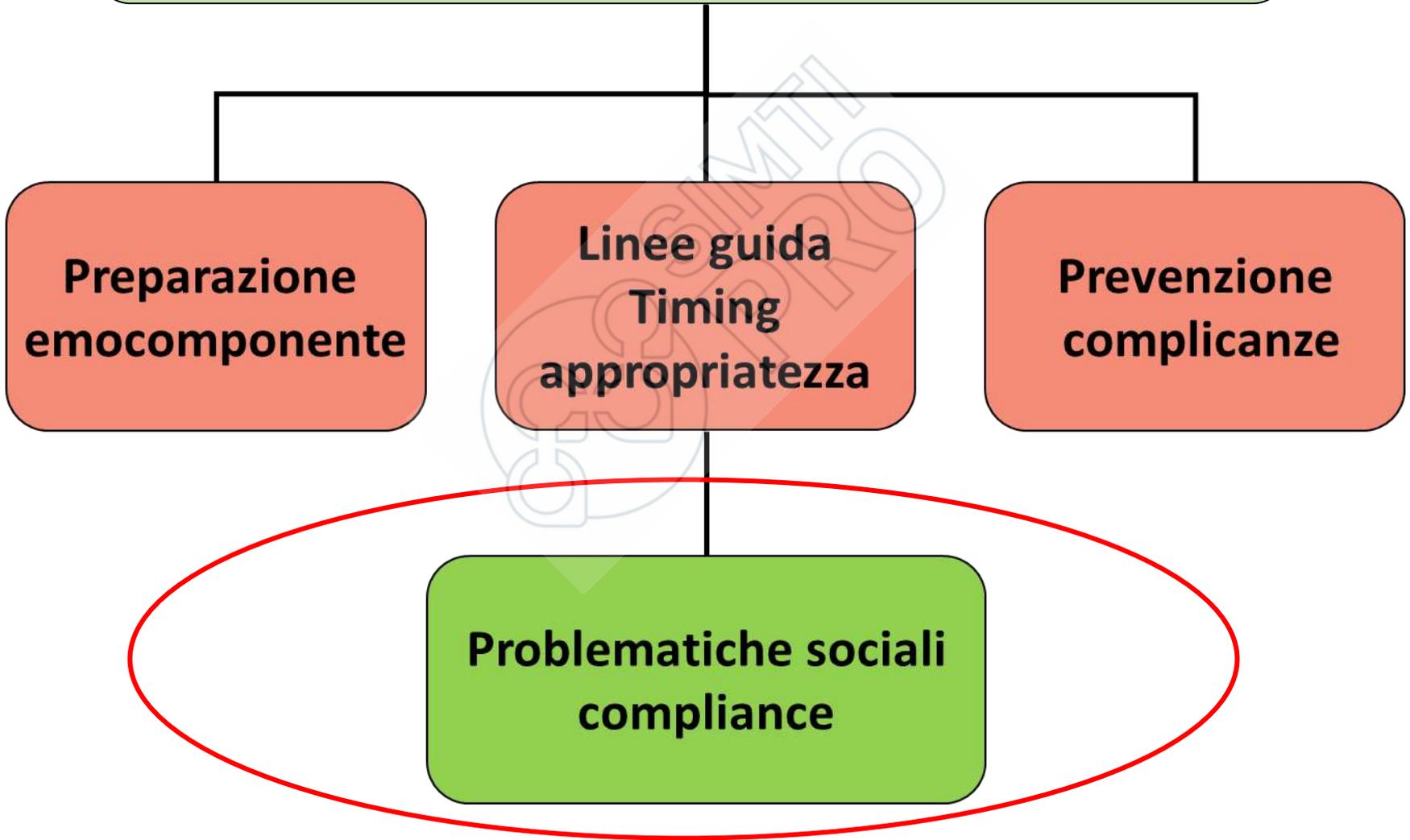
Problematiche Trasfusionali in SCD

Preparazione
emocomponente

Linee guida
Timing
appropriatezza

Prevenzione
complicanze

Problematiche sociali
compliance



TERAPIA TRASFUSIONALE

Eritrociti concentrati leucoridotti pre-storage Max 14gg

Emocomponente ottenuto con la rimozione della maggior parte dei leucociti da un concentrato eritrocitario tramite filtrazione prestorage (in linea)

| Parametro da verificare | Requisito |
|--|--|
| Volume | Definito sulla base del sistema utilizzato |
| Emoglobina | Minimo 40 g per unità |
| Ematocrito | 0,50 - 0,70 |
| Leucociti residui (leucodepleto) | $< 1 \times 10^6$ per unità |
| Emolisi alla fine del periodo di conservazione | $< 0,8\%$ della massa eritrocitaria |
| Conservazione | $4^\circ\text{C} \pm 2$ |



1 unità' nell'adulto Hb aumento in genere 1g/dl e Ht 3%
Pediatrici 10-15 ml/Kg aumentano Hb 2-3 g/dl

Leucodeplezione riduce reazioni febbrili post trasfusionali, trasmissione citomegalovirus, alloimmunizzazione HLA e refrattarietà piastrinica
Irradiazione previene trasfusione associata graft versus host disease in pazienti sottoposti a trapianto di midollo

(Raccomandazioni SIMTI sul corretto uso degli emocomponenti e degli emoderivati.) Linder GE, Chou stRed cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease Haematologica 2021 Volume 106(7):1805-1815

Apporto di ferro trasfusionale (mg) = Volume of RBC (mL) x 1.08
Volume globuli rossi trasfusi (mL) = Volume unità x ematocrito
Volume unità (mL) peso unità (mg) x 0.93

Esempio

285 mL di sangue trasfuso x 65% ematocrito = 185 mL RBC

185 mL RBC x 1.08 = 200 mg Fe

(apporto di ferro trasfusionale per unità)

HbS

ANEMIA FALCIFORME TERAPIA TRASFUSIONALE

Conseguenze certe

- Bassa ossigenazione
- Danno cronico d'organo
- Fatigue, low quality of life

Conseguenze possibili

- Aumento della viscosità
- Aumento crisi vaso-occlusive
- Più dolore

Emoglobina

Bassi
valori

Range ottimale di Hb

- Variabilità individuale
- Dipendente composizione Hb

Alti
valori

- Anemia acuta: diminuzione valori basali di Hb >2g/dl sintomatica

Terapie per incrementare l'Hb

- Trasfusioni
- Idrossiurea
- EPO
- Voxelotor

SINDROMI FALCEMICHE

| GENOTIPO | VALORI EMOGLOBINA STEADY-STATE g/dl |
|----------------|--|
| SS | 6-9 |
| S/B0 | 6-9 |
| SC | 9-12 |
| S/B+TALASSEMIA | 10-13 |

Table 1 Overall disease severity and typical hematologic features of the common genotypes of SCD

| Genotype | Abbreviation | Name | Typical peripheral blood findings in untreated patients | | | | Overall disease severity ^b |
|-------------------|----------------|---|---|-----------|---------------------|-------------------|---------------------------------------|
| | | | Main Hbs | Hb (g/dL) | MCV (fL) | Reticulocytes (%) | |
| β^S/β^S | Hb SS | Sickle cell anemia ^c | S | 6–9 | Normal ^a | 10–25 | +++ |
| β^S/β^0 | Hb S β^0 | Sickle- β^0 -thalassemia ^c | S | 6–9 | Decreased | 10–25 | +++ |
| β^S/β^C | Hb SC | Sickle-Hb C disease | S \approx C | 9–12 | Normal ^a | 5–10 | ++ |
| β^S/β^+ | Hb S β^+ | Sickle- β^+ -thalassemia | S > A | 10–13 | Decreased | 2–10 | + |

^aCoinheritance of α -thalassemia trait will produce microcytosis in HbSS and HbSC. Some individuals with HbSC without α -thalassemia trait may be mildly microcytic.

^bA population-based generalization that may not apply to the individual.

^cSome use the term “sickle cell anemia” to apply to both HbSS and HbS β^0 .

Hb: hemoglobin; Hbs: hemoglobins; MCV: mean cell volume; SCD: sickle cell disease.

ANEMIA

Haemoglobin levels to diagnose anaemia at sea level (g/l)[‡]

| Population | Non -Anaemia* | Anaemia* | | |
|---|---------------|-------------------|----------|---------------|
| | | Mild [‡] | Moderate | Severe |
| Children 6 - 59 months of age | 110 or higher | 100-109 | 70-99 | lower than 70 |
| Children 5 - 11 years of age | 115 or higher | 110-114 | 80-109 | lower than 80 |
| Children 12 - 14 years of age | 120 or higher | 110-119 | 80-109 | lower than 80 |
| Non-pregnant women (15 years of age and above) | 120 or higher | 110-119 | 80-109 | lower than 80 |
| Pregnant women | 110 or higher | 100-109 | 70-99 | lower than 70 |
| Men (15 years of age and above) | 130 or higher | 110-129 | 80-109 | lower than 80 |

Suggested adjustments for several ethnic groups to the thresholds of haemoglobin concentration used by WHO to define anaemia

| Ethnic Group | Suggested adjustment (g/l) | References |
|---------------------------------|----------------------------|------------|
| African Americans | -10.0 | (18) |
| East Asian Americans | 0 | (18) |
| Hispanic Americans | 0 | (18) |
| Japanese Americans | 0 | (18) |
| American Indians | 0 | (18) |
| Jamaican girls (13–14 yrs) | -10.7 | (19) |
| Indonesians from West Indonesia | 0 | (20) |
| Thais | 0 | (21) |
| Vietnamese | -10.0 | (22) |
| Greenland men | -8.0 | (23) |
| Greenland women | -6.0 | |

Proposed lower limits of normal for hemoglobin concentration in white and black adults

| Group | Hemoglobin, g/dL |
|-----------------------|------------------|
| White men, y | |
| 20-59 | 13.7 |
| 60+ | 13.2 |
| White women, y | |
| 20-49 | 12.2 |
| 50+ | 12.2 |
| Black men, y | |
| 20-59 | 12.9 |
| 60+ | 12.7 |
| Black women, y | |
| 20-49 | 11.5 |
| 50+ | 11.5 |

Based on Scripps-Kaiser data for the 5th percentiles for the populations in question. NHANES data are considered to be confirmatory. To convert hemoglobin from grams per deciliter to grams per liter, multiply grams per deciliter by 10.

Reproduced from: Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107:1747. Copyright © 2006 The American Society of Hematology.

VARIAZIONI ETNICHE

| | Men | | |
|------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| | SF, $\mu\text{g/L}$ | TSAT, % | Hb, g/dL |
| Asian | 249 \pm 17 [14] (40,874) | 37 \pm 1 [6] (22,543) | 15.1 \pm 0.1 [8] (20,265) |
| European | 68 \pm 16 [15] (48,115) | 32 \pm 1 [8] (38,532) | 14.8 \pm 0.1 [10] (28,169) |
| African American | 87 \pm 16 [9] (14,025) | 30 \pm 1 [8] (13,839) | 14.2 \pm 0.1 [5] (2882) |
| South Asian | 57 \pm 35 [1] (150) | 32 \pm 5 [1] (150) | — |
| Hispanic | 151 \pm 83 [2] (5549) | 29 \pm 4 [1] (5122) | 15.0 \pm 0.2 [1] (427) |

¹Values are estimated marginal means \pm SEs [number of studies included in the analyses] (number of people included). The estimated marginal means were calculated from linear mixed-effects models using the *lmer* and *emmeans* functions in R (R Foundation for Statistical Computing). Hb, hemoglobin; SF, serum ferritin; TSAT, transferrin saturation.

| | Women | | |
|------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------------|
| | SF, $\mu\text{g/L}$ | TSAT, % | Hb, g/dL |
| Asian | 113 \pm 7 [13] (31,036) | 29 \pm 1 [7] (13,075) | 13.1 \pm 0.1 [9] (9706) |
| European | 27 \pm 7 [20] (62,736) | 25 \pm 1 [10] (45,433) | 13.5 \pm 0.1 [13] (33,352) |
| African American | 45 \pm 7 [8] (20,413) | 22 \pm 1 [7] (19,908) | 12.7 \pm 0.2 [4] (1350) |
| South Asian | 35 \pm 16 [2] (488) | 18 \pm 2 [2] (242) | 12.6 \pm 0.5 [1] (188) |
| Hispanic | 54 \pm 35 [2] (7784) | 25 \pm 4 [1] (7241) | 13.3 \pm 0.3 [1] (543) |

¹Values are estimated marginal means \pm SEs [number of studies included in the analyses] (number of people included). The estimated marginal means were calculated from linear mixed-effects models using the *lmer* and *emmeans* functions in R (R Foundation for Statistical Computing). Hb, hemoglobin; SF, serum ferritin; TSAT, transferrin saturation.

Kang et al Ethnic Differences in Iron Status 2021

DIFFERENZE ANTIGENI ERITROCITARI

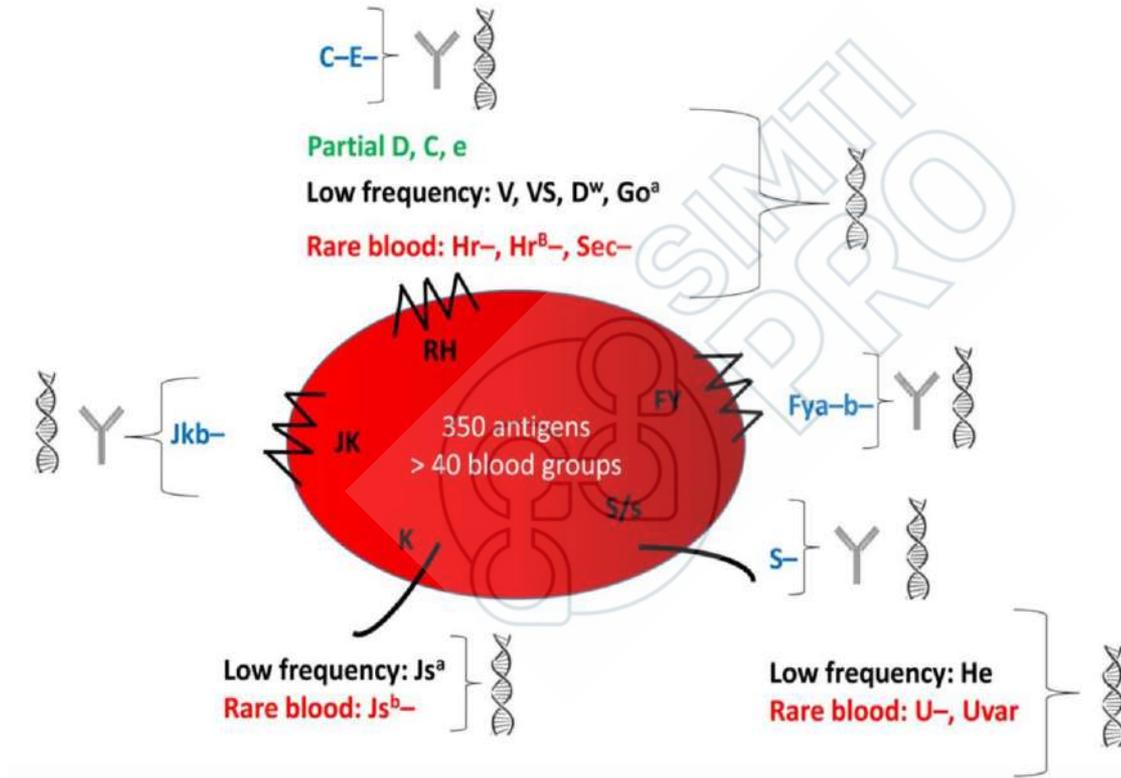
- inferiore a 1% la possibilità di matching degli antigeni eritrocitari di un donatore caucasico con un ricevente africano.
- Sistema Rhesus: D, CcEe **Fenotipo piu frequente nei pazienti africani D,c,e <2% donatori caucasici**
- Differente distribuzione di antigeni altamente immunogeni : C and E del 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 SC.

(Vichinsky N Engl J Med 1990)

| Category | % in white donors | % in black recipients |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Common antigens | | |
| ABO group | | |
| A | 43 | 27 |
| B | 9 | 20 |
| O | 44 | 49 |
| AB | 4 | 4 |
| RH | | |
| D | 85 | 92 |
| C | 68 | 27 |
| E | 29 | 20 |
| c | 80 | 96 |
| e | 98 | 98 |
| KEL | | |
| K | 9 | 2 |
| FY | | |
| Fy ^a | 66 | 10 |
| Fy ^b | 83 | 23 |
| JK | | |
| Jk ^a | 77 | 92 |
| Jk ^b | 74 | 49 |
| MNS | | |
| S | 51 | 31 |
| s | 89 | 93 |
| Partial RH antigens | | |
| Partial D among D+ | 1 | 7 |
| Partial C among C+ | 0 | 30 |
| Partial e among e+ | 0 | 2 |
| Low incidence antigens | | |
| VS (RH20) | 0.01 | 26-40 |
| Js ^a (KEL6) | 0.01 | 20 |
| Rare blood groups | | |
| U negative (MNS:-5) | 0 | 1 |
| Hr ^a negative (RH:-18) | 0 | 0.1 |
| Hr ^b negative (RH:-34) | 0 | 0.1 |
| RN (RH:-46) | 0 | 0.1 |
| Js ^b negative (KEL:-7) | 0 | 1 |

ME Reid et al The blood group facts book 2012

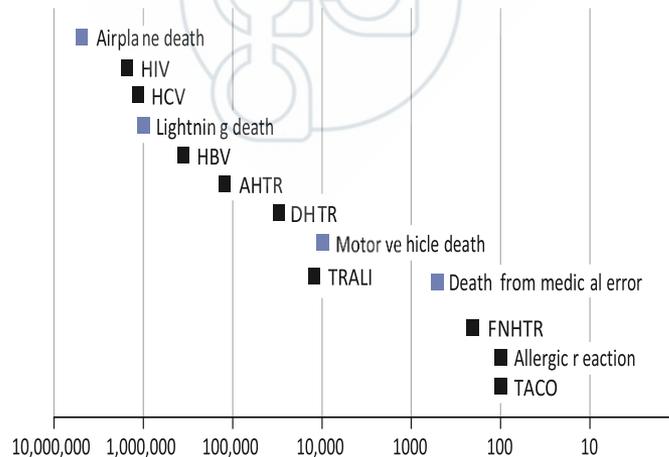
CARATTERISTICHE GRUPPI SANGUIGNI IN PAZIENTI SCD



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



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

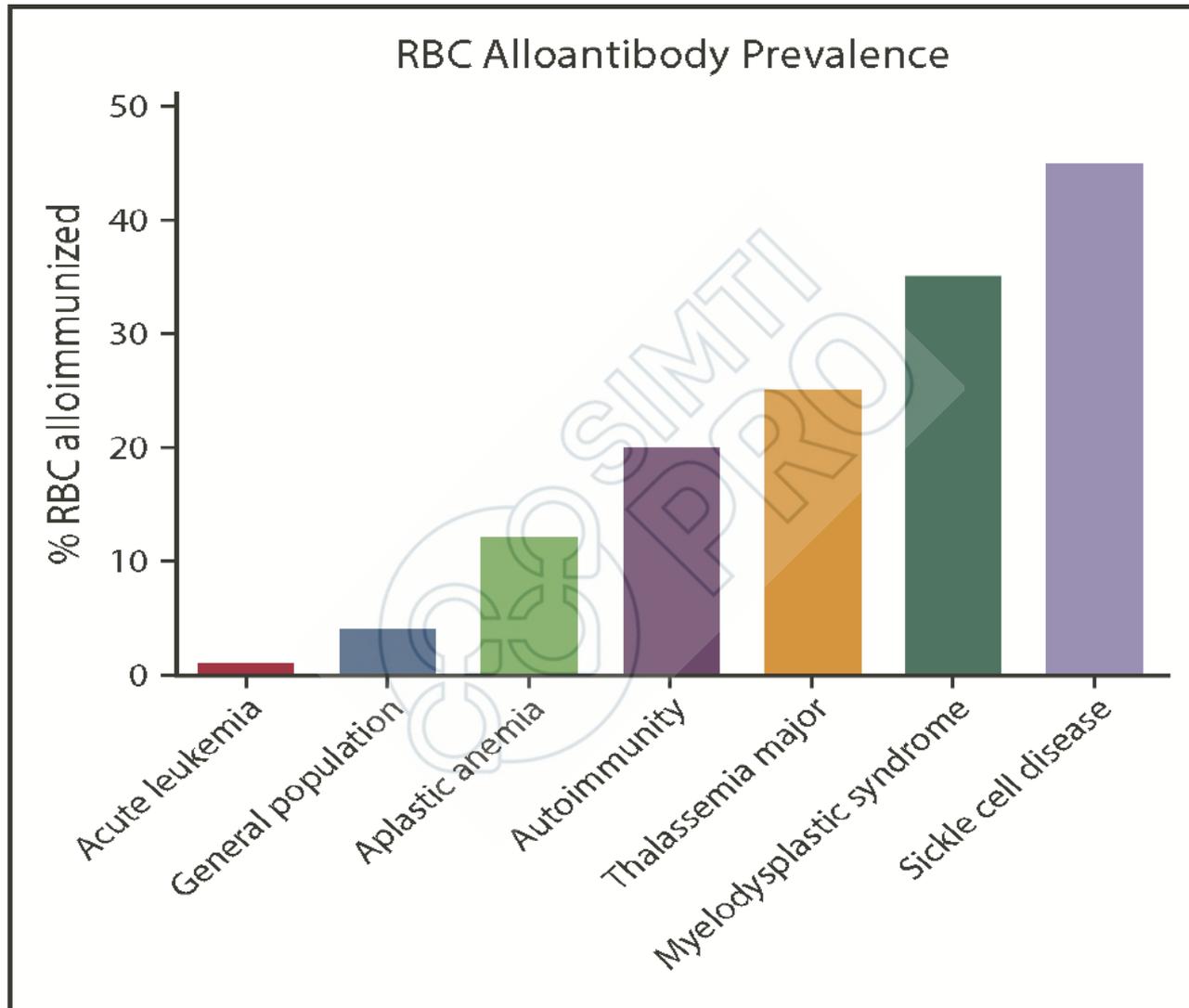
REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., Editor

Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion

Jeffrey L. Carson, M.D., Darrell J. Triulzi, M.D., and Paul M. Ness, M.D.

Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences



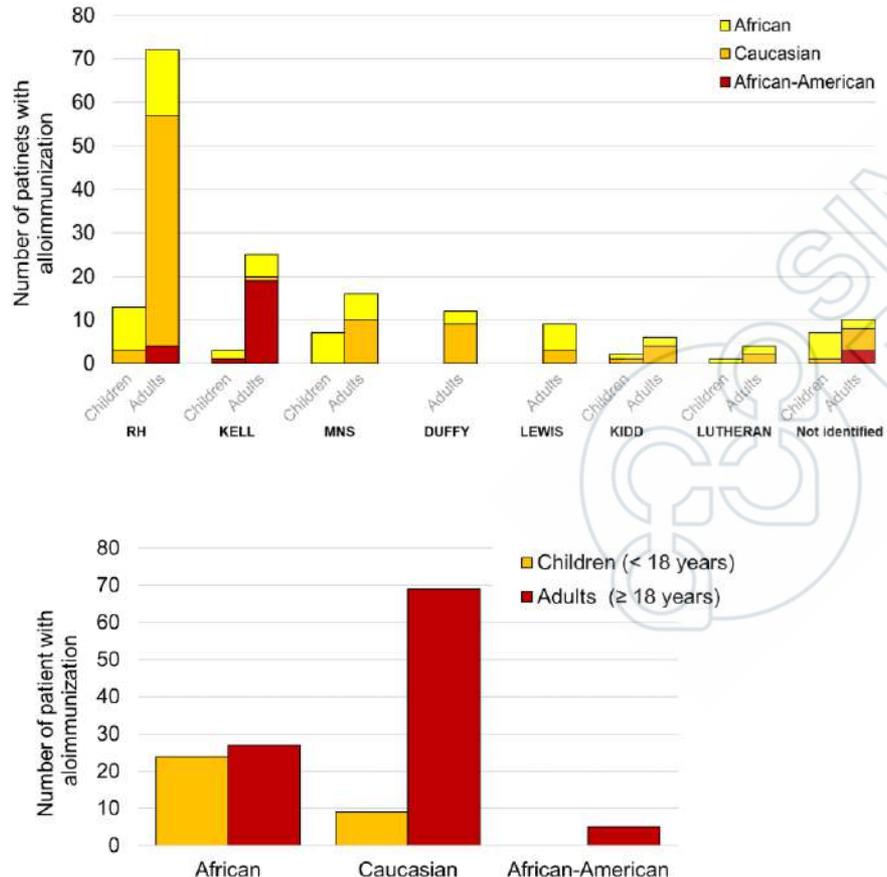
Transfusion-related red blood cell alloantibodies:
induction and consequences, Blood, 2019



American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO/TRASFUSIONI SITE-SIMTI-AIEOP

Alloimmunizzazione 8.5 %



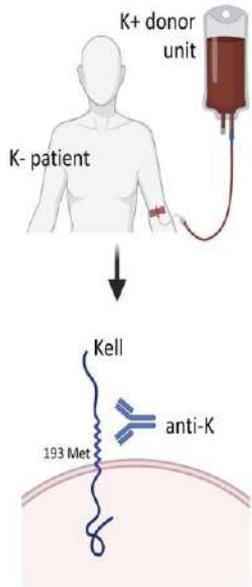
34 Centri – 15 regioni italiane
1579 pazienti (802 maschi e 777 femmine)

- 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**

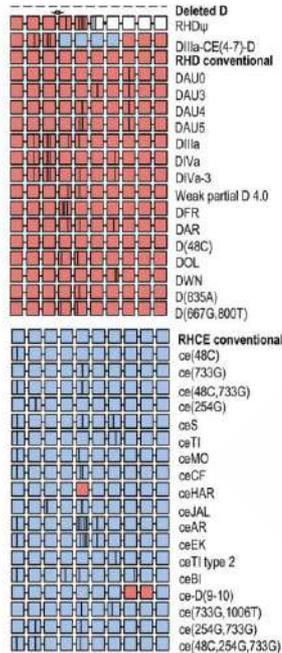
Transfusional Approach in Multi-Ethnic Sickle Cell Patients: Real-World Practice Data From a Multicenter Survey in Italy. Front. Med., 16 March 2022

ALLOIMMUNIZZAZIONE

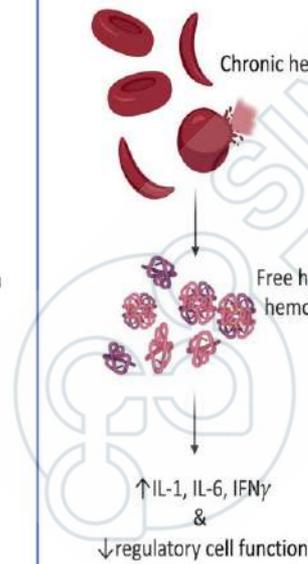
Recipient-donor red cell antigen mismatch



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. 1/20
- 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%)

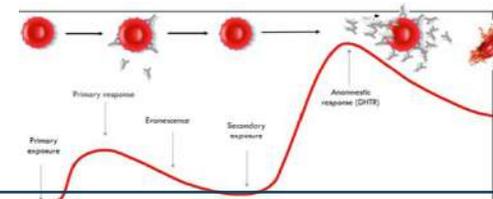
IPEREMOLISI

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' 6-11%



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 |

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^a/Jk^b, Fy^a/Fy^b, 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^b 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^a/Jk^b, Fy^a/Fy^b, 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^b and do not require Fy^b-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.



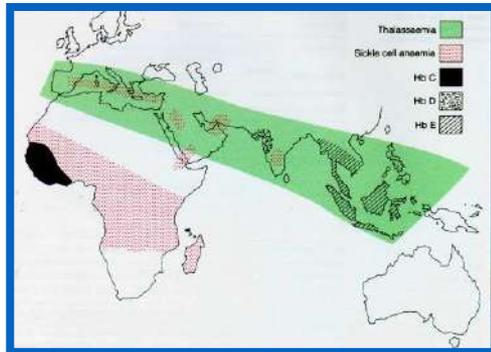
SCHEDA PROGETTO

| | |
|-----------------------------|---|
| Titolo | Prevenzione e gestione alloimmunizzazione RhD dei pazienti (africani) affetti da anemia falciforme : caratterizzazione molecolare dei pazienti e individuazione di pool di donatori dedicati |
| Area | Donatori e donazioni |
| Settore d'intervento | <u>Patient blood management</u> |
| | A2-D1 |
| Proponente | Soggetto Donatella Venturelli |
| | Indirizzo Servizio Immunotrasfusionale Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena |
| | Recapito venturelli.donatella@policlinico.mo.it |

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

Venturelli D.,Chou ST.,Westhoff C. unpublished data USA=Italy

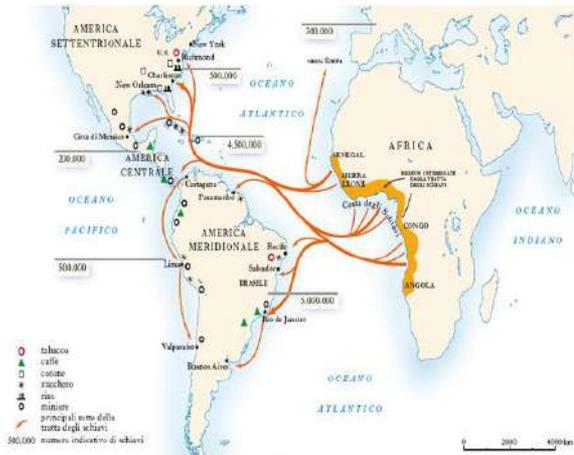
GENOTIPO/APLOTIPO epidemiologia



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

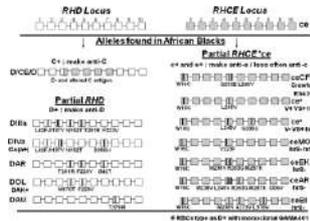
Presence of an African β -Globin Gene Cluster Haplotype in Normal Chromosomes in Sicily

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

I.R.C.C.S. CASI, Trona (A.R. M.L., S.A. T.L.) and Thalassemia Centre USI, 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> cDee | <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) |
| | | | | |

Decreasing alloimmunization-specific mortality in sickle cell disease in the United States: Cost-effectiveness of a shared transfusion resource

Satoko Ito¹  | Ankur Pandya²  | Ronald G. Hauser^{3,4}  |
Lakshmanan Krishnamurti⁵  | Edward Stites³  | Chris Tormey³  |
Harlan M. Krumholz^{6,7}  | Jeanne E. Hendrickson⁸  | George Goshua^{1,7} 

Of all patients, patients with sickle cell disease (SCD) are known to carry a disproportionate burden of this risk due to increased (1) prevalence of alloimmunization, as well as (2) incidence and (3) case fatality rates of delayed hemolytic transfusion reactions (DHTR) as a consequence of alloimmunization: all highest in patients with SCD.

Despite stringent testing protocols, **antibody evanescence rates of up to 81%** increase the risk of DHTRs due to undetected or unknown antibodies.

In addition, patients with SCD frequently receive **red blood cell transfusions at more than one hospital** and hospitals do not have access to the patients' entire serologic history.

A shared transfusion resource would allow the sharing of special requirements for transfusion across healthcare systems (i.e., **alloantibody history**), and thus decrease this risk relative to current practice .

National transfusion registry

GENOTIPO/Donatori

- Blue tag program American Red Cross Children Hospital Philadelphia
- EC di donatori caratterizzati molecularmente e dedicati specificamente per 21 gg ai pazienti affetti da anemia falciforme . Dopo 21 gg disponibili per altri pazienti di altri ospedali
- 1000 U al mese

Molecular phenotyping appeared to be used predominantly by academic centers, study that has addressed any global cost savings associated with obtaining molecular phenotypes availability of molecularly typed donors.

Although not yet universally applied, **molecular typing of donors on a large scale is feasible.**

BLUE TAG PROGRAM USA HAEM-MATCH Consortium UK .

*Karafin MS and Howard J, Genotyping and the Future of Transfusion in Sickle Cell Disease
Hematol Oncol Clin N Am 36 (2022) 1271–1284*

CONCLUSIONI

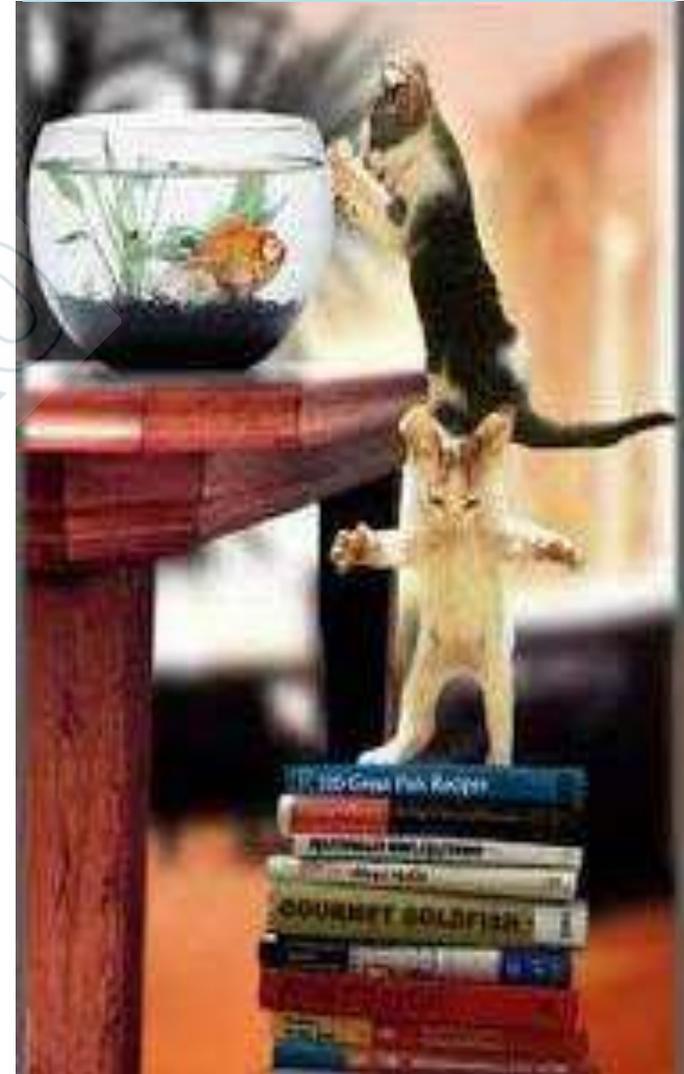
- la sopravvivenza è in costante aumento relata a profilassi antibiotica, vaccinazioni e terapia con idrossiurea-nuovi approcci terapeutici, **diagnosi precoce, educazione dei pazienti (e/o famiglie) e comprehensive care (PDCA)**. La malattia sta modificandosi da patologia ad alta mortalità in età pediatrica 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
- Dati trasfusionali condivisi?
- **Dal 2010 al 2050, ci si attende che il numero di bambini nati con l'anemia falciforme aumenti del 30% in tutto il mondo.**



Sickle cell disease:
***primum non nocere* (first do no harm)**

- **Mariane de Montalembert and Irene Roberts**
[Haematologica](#). 2010 Jan;95(1):

TEAM WORK

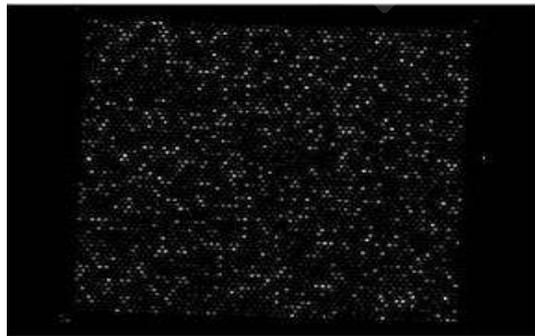
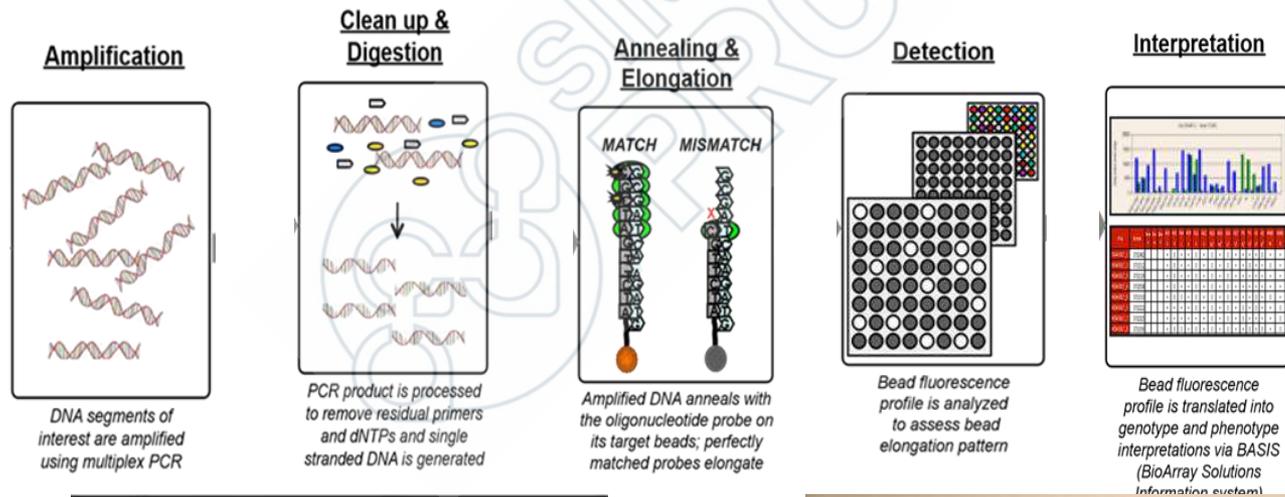


METODICA

Tipizzazione sierologica dei sistemi ABO e RHDCE

Estrazione del DNA da sangue intero (200 μ l)

Analisi del genotipo mediante DNA array (80 RHD-35RHCE)

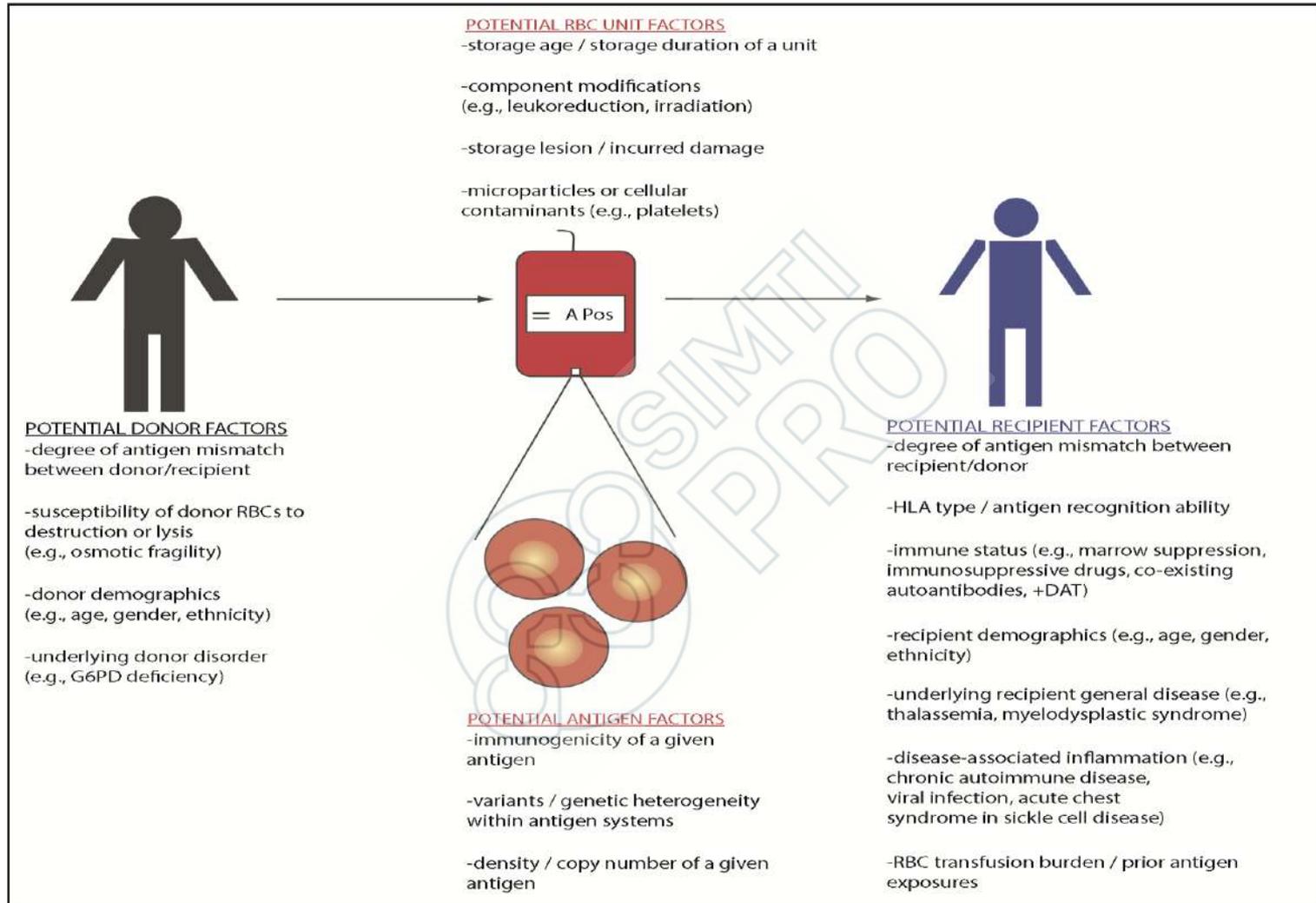




Il SIT offre a tutti i neonati a rischio l'analisi del profilo emoglobinico mediante HPLC su sangue cordonale. L'indagine viene offerta in coerenza con le Linee guida della gravidanza fisiologica in collaborazione con AUSL provincia di Modena .

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

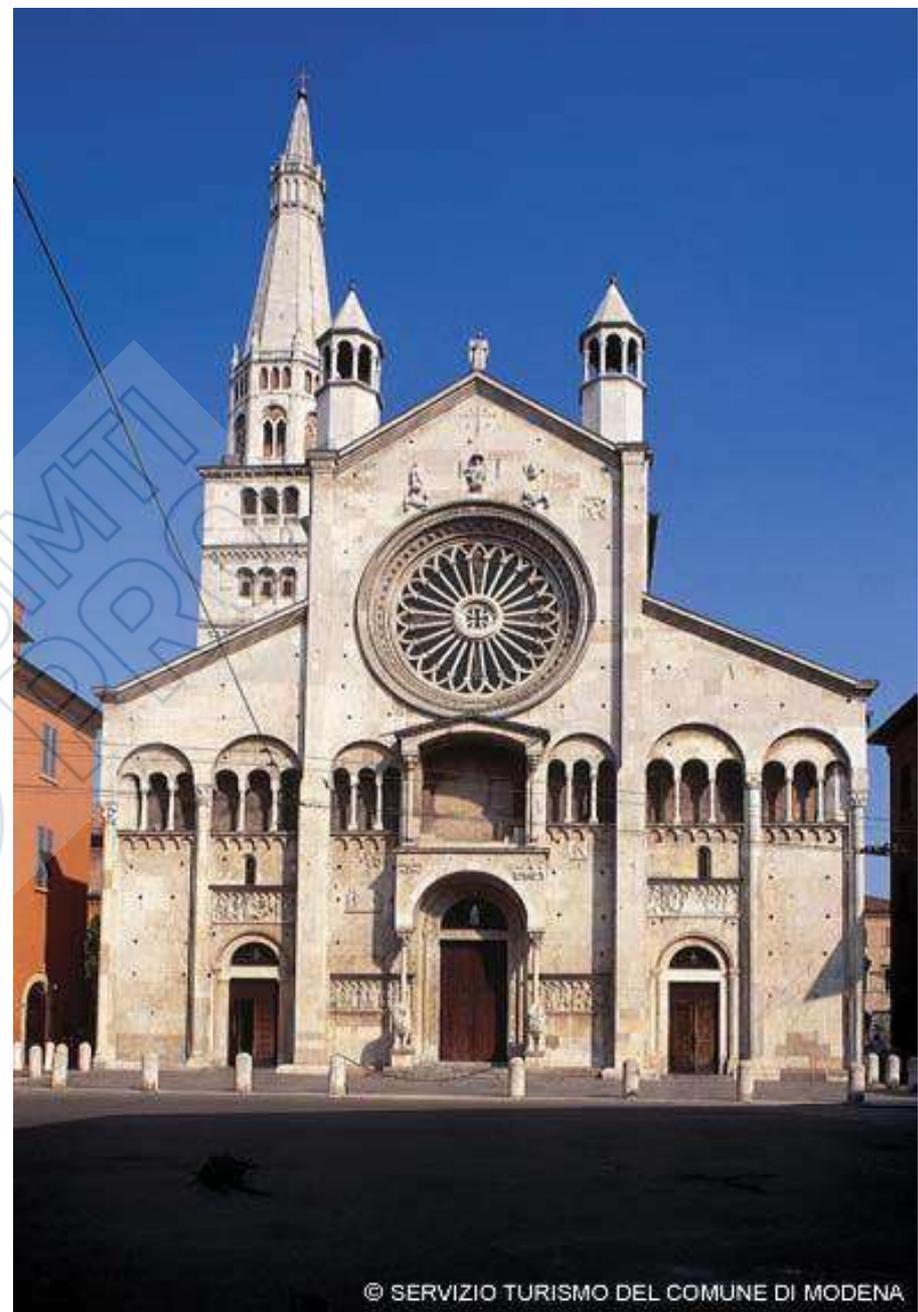
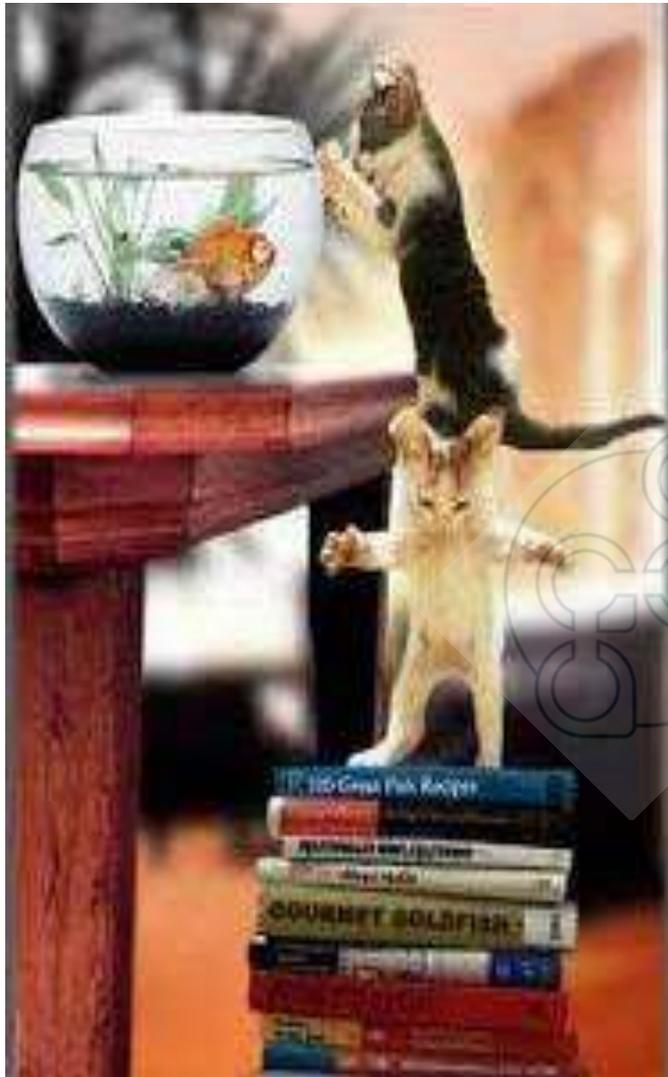
Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences



Christopher A. Tormey, Jeanne E. Hendrickson, *Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences*, *Blood*, 2019,



TEAM WORK



© SERVIZIO TURISMO DEL COMUNE DI MODENA

CONCLUSIONI-take home message

- Meccanismo non ben elucitato alloimmunizzazione (differenze antigeniche donatore /paziente ,**stato infiammatorio ,disregolazione sistema immunitario** suscettibilita' individuale –responders)
- **Strategie di cross match donatore ricevente** in funzione dell'assetto eritrocitario e della razza (varianti alleliche sistema RhDCE)
- **Caratterizzazione molecolare di pazienti e donatori** e incremento donazioni individui africani (programma Blue Tag).
- **Record pre-trasfusionale e monitoraggio post-trasfusionale** (screening anticorpale ripetuto e dosaggio HbA/HbS) per diagnosi di reazioni emolitiche ritardate
- Disponibilita' profilo immunoematologico in Registri Nazionali di pazienti affetti da anemia falciforme

TERAPIA TRASFUSIONALE

| | | BAMBINI | ADULTI |
|---|---|--|--|
| STOP 1 (Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia) | Children with abnormal TCD velocities who received long-term chronic transfusion to maintain HbS. <30% | Riduzione 92% rischio di stroke bambini in trasfusione cronica | Rischio stroke ischemico 20-29 anni, stroke emorragico >30 anni TDC non validato adulti. No studi transizione adulto se in terapia trasfusionale cronica. Individual assessment |
| STOP 2 Trial | Discontinuing chronic transfusion in children with normalized TCD led to increased rate of abnormal TCD conversion and stroke. Therefore, the trial recommends continuing transfusion therapy even after TCD velocities are normal. | TCD normalizzato dopo 30 mesi sospeso CT, studio terminato precocemente per bambini con stroke o TDC alterato, SIT | |
| TWITCH (TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea) | Hydroxyurea is noninferior to transfusion for primary stroke prevention in children without cerebral vasculopathy or prior history of TIA who have received transfusion for at least 1 year . The optimal duration of transfusion prior to switching to hydroxyurea has not been established. | Idrossiurea valida alternativa alle trasfusioni in pazienti selezionati | |
| SWITCH (Stroke With Transfusion Changing to Hydroxyurea) | Transfusion therapy is more effective than hydroxyurea in reducing secondary stroke in children. The trial closed early because approximately 10% of the patients treated with hydroxyurea/phlebotomy experienced a second stroke vs patients receiving chronic transfusion therapy. | Trasfusione+terapia chelante versus idrossiurea e flebotomia. Nessuna differenza ferro epatico nei 2 gruppi. TUTTA LA VITA AIEOP: dopo 3 anni regime trasfusionale meno intenso HbS <50% puo essere sufficiente a prevenire nuovo ictus | Trasfusione cronica se pregresso stroke ischemico. Studi limitati stroke emorragico. DBritish Society for Haematology. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease part II: indications for transfusion. <i>Br J Haematol.</i> 2017;176(2):192-209. |
| SIT (Silent Cerebral Infarct Transfusion Multi-Center Clinical Trial) | Children with silent cerebral infarcts and normal or conditional TCD velocities who received chronic transfusion and maintained HbS. | Riduzione incidenza SI 57% beneficio non completo (alcuni pazienti sviluppano infarti ricorrenti) | |

| Stroke prevention | |
|-----------------------------|---|
| Primary stroke prevention | <p>Children with SCA who have abnormal TCD screening should receive regular blood transfusions given every 3–4 weeks aimed to maintain HbS level <30% and haemoglobin level >90 g/L and <130 g/L.</p> <p>For children with SCA who have abnormal TCD screening and live in LMICs, where regular transfusions and chelation therapy are not available or affordable, hydroxyurea therapy with dose ranging from 20 mg/kg/day to maximum tolerable dose is recommended</p> |
| Secondary stroke prevention | <p>For children with SCA and a history of prior stroke regular blood transfusion with goals to increase haemoglobin >90 g/L and maintaining HbS level at <30% is recommended</p> <p>In LMICs where regular transfusion therapy is not available or affordable, hydroxyurea therapy is an alternative—inferior to transfusion therapy but better than no therapy at all for secondary stroke prevention.</p> |
| Hydroxyurea therapy | <p>Children with SCA who have severe disease (recurrent pain, dactylitis, ACS and anaemia) should be treated with hydroxyurea.</p> <p>Infants 9 months or older, children and adolescents with SCA should be offered hydroxyurea therapy regardless of clinical severity (depending on patients' or families' values, drug availability and costs) to prevent SCA-related complications.</p> <p>For children with SCA who need primary and secondary stroke prevention in LMICs where regular transfusions and chelation therapy are not available or affordable, hydroxyurea therapy is recommended.</p> |

Odame I. Sickle cell disease in children: an update of the evidence in low- and middle-income settings *Arch Dis Child*2022;**0**:1–7.

TABLE 3 Characteristics of individuals with partial D expression and anti-D.

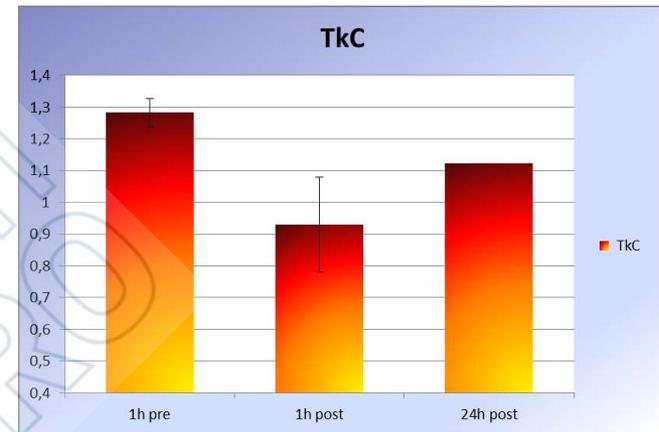
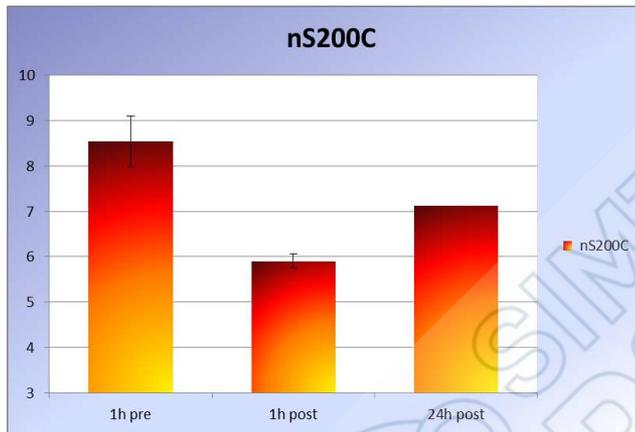
| UPID | RHD* | Transfusion pattern | Concurrent new antibody specificity | Number D+ units at anti-D detection | Anti-D duration (days) | DAT | Eluate | Compromised transfused RBC survival |
|------|---|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-----|---------------|-------------------------------------|
| 292 | DAU4 DAU4 | Episodic | | 1 | 757 | Neg | ND | Yes |
| 1215 | DAU3 Deleted RHD | Chronic | | 1 | ≥23 ^a | Neg | ND | No |
| 205 | Weak partial 4.0 Pseudogene (Ψ) | Chronic | | 6 | 347 ^b | 1+ | Anti-D | No |
| 486 | DOL DOL | Episodic | | 6 | ND | Neg | ND | No |
| 701 | DAR Deleted RHD | Episodic | | 11 | 3 ^c | 2+ | Positive | No |
| 117 | Weak partial 4.0 Deleted RHD | Chronic | | 21 | 135 | w+ | Panagglutinin | No |
| 104 | DAU3 DAU5 | Chronic | E | 38 | 1 ^d | 1+ | Anti-E | No |
| 14 | DIVa DIIIa-CE(4-7)-D | Chronic | | 52 | ND | ND | ND | No |
| 65 | DIIIa DAU3 | Chronic | | 294 | 186 | 3+ | ND | No |

VANTAGG/SVANTAGGI TIPIZZAZIONE MOLECOLARE PAZIENTI SCD

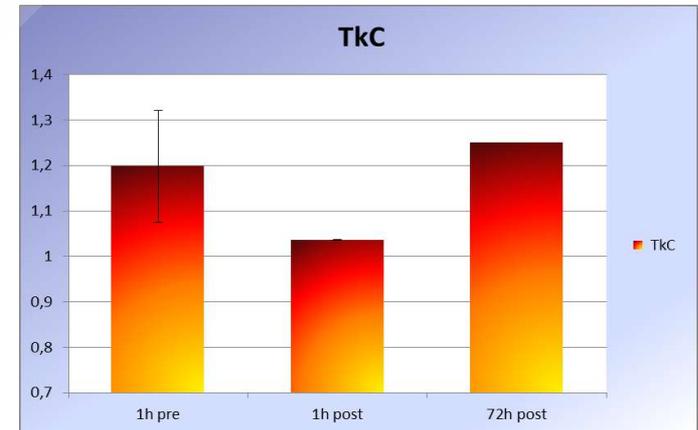
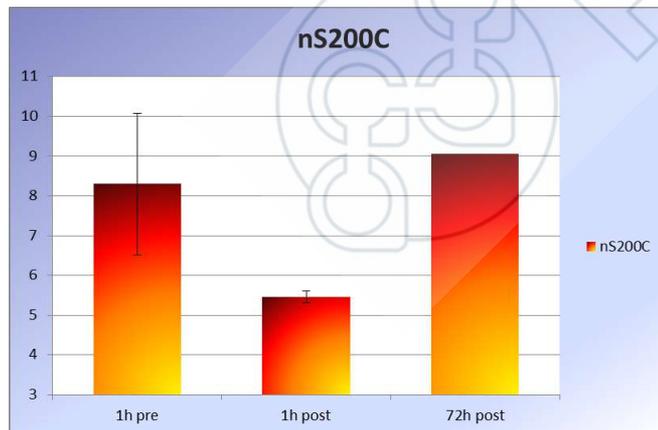
- Nessuna interferenza auto- o allo-anticorpi
- Nessuna interferenza eritrociti trasfusioni recenti
- Identificazione GATA site mutations (common 90% pazienti SCD)
- Identificazione antigeni verso cui non disponibili commercialmente gli antisieri: low prevalence antigens V/VS, Goa, or DAK Dombrock, Kell, Colton, Lutheran, Diego, and Scianna antigen systems.
- clinically significant high-prevalence antigens. (Pazienti SCD frequentemente negativi) Clinically significant high-prevalence antigens include U (approximately 2% of African Americans are U– or U variant), Jsb, Joa, or Hy (approximately 1% of African Americans are Js(b–), Jo(a–), or Hy–).
- Identificazione RH DCEgene variants

CONFRONTO PRE E POST TRASFUSIONE

Caso 1



Caso 2



DOPO 3 GIORNI I VALORI EMOREOLOGICI SONO NUOVAMENTE ALTERATI

Article

Environmental Factors in Northern Italy and Sickle Cell Disease Acute Complications: A Multicentric Study

Maria Elena Guerzoni ¹ , Stefano Marchesi ² , Giovanni Palazzi ³, Mariachiara Lodi ⁴, Margherita Pinelli ¹, Donatella Venturelli ⁵, Elena Bigi ¹, Nadia Quaglia ⁶, Paola Corti ⁷, Roberta Serra ⁸, Raffaella Colombatti ⁶ , Laura Sainati ⁶ , Nicoletta Masera ⁷, Francesca Colombo ⁷, Angelica Barone ⁸ and Lorenzo Iughetti ^{1,3,4,*} 

This study evidenced the role of low temperatures, low pressure, temperature excursions, low humidity values and high ozone levels in influencing the clinical course of SCD. Environmental factors are important determinants of the acute complications of SCD; however, the mode of action is still partially understood. Patients' education and a better knowledge of the modes of actions of these factors could reduce hospital accesses and, therefore, contribute to the development of new therapies.

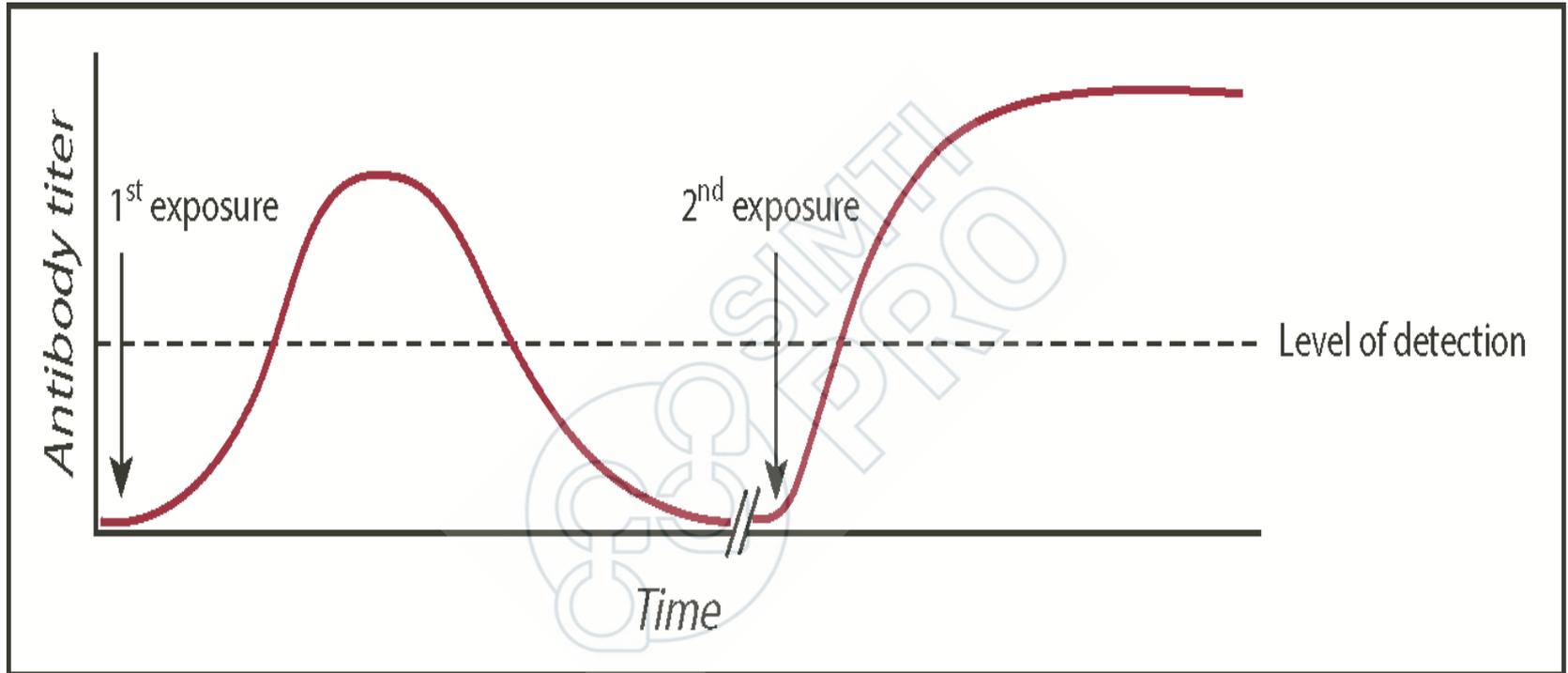
EVOLUZIONE NATURALE DELLA MALATTIA

- Available evidence suggests 4.4 million people have sickle cell disease whilst about 43 million are living with sickle cell trait.
- About 80% of sickle cell disease cases occur in sub-Saharan Africa,
- **the mortality rate for children <5 years of age ranges from 50% to 80%.**
- The high burden of the disease in this setting is further exacerbated due to lack of access to comprehensive healthcare in the region.
- *Adigwe o.P. et al. A Critical Review of Sickle Cell Disease Burden and Challenges in Sub-Saharan Africa Journal of Blood Medicine 2023:14 367–376*

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

Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences



Christopher A. Tormey, Jeanne E. Hendrickson,
Transfusion-related red blood cell alloantibodies:
induction and consequences, *Blood*, 2019, Figure 2.

| EUROPA | USA | AFRICA M.Oriente | AMERICA LATINA |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---|--|
| ALLOIMMUNIZZAZIONE | SOVRACCARICO MARZIALE | CARENZA UNITA' DISPONIBILI | CARENZA UNITA' DISPONIBILI IN ALCUNE NAZIONI TCD ND |
| CARENZA UNITA' DISPONIBILI | SICUREZZA UNITA' DI SANGUE | SOVRACCARICO MARZIALE | ALLOIMMUNIZZA ZIONE |
| SOVRACCARICO MARZIALE | REAZIONI TRASFUSIONALI | CONSENSO/ RIFIUTO DEI GENITORI | SICUREZZA UNITA' DI SANGUE |
| REAZIONI TRASFUSIONALI | | | SOVRACCARICO MARZIALE |