



LA MEDICINA TRASFUSIONALE

TRA EMOPATIE, EMOGLOBINOPATIE E BUON USO DEL SANGUE

Ragusa | 8-9 marzo 2024

L'eritroexchange nella terapia della drepanocitosi

Vincenzo Spadola

UOSD Talassemia Ragusa

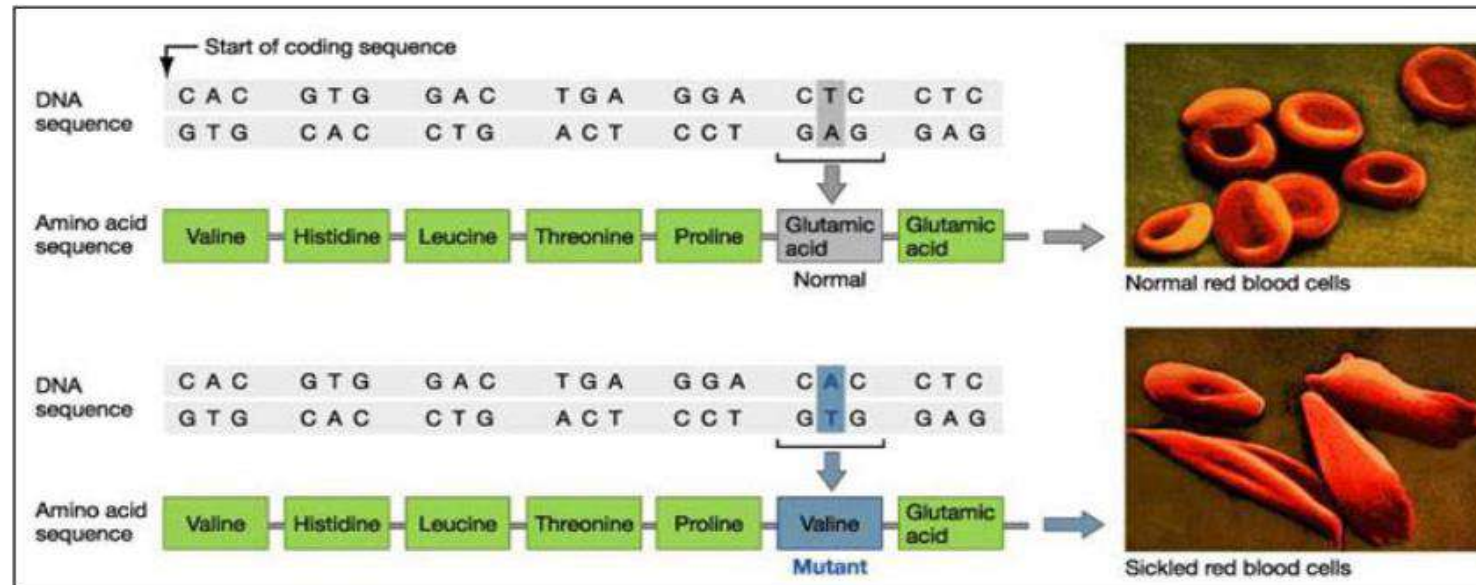
Relatore: **Vincenzo Spadola**

In conformità alla normativa prevista dalla Commissione Nazionale per la Formazione Continua del Ministero della Salute, è richiesta la trasparenza delle fonti di finanziamento e dei rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

- Posizione di dipendente in aziende con interessi commerciali in campo sanitario: NIENTE DA DICHIARARE
- Consulenza ad aziende con interessi commerciali in campo sanitario: NIENTE DA DICHIARARE
- Fondi per la ricerca da aziende con interessi commerciali in campo sanitario NIENTE DA DICHIARARE
- Partecipazione ad Advisory Board: **VERTEX SPA (TERAPIA GENICA)**
- Titolarità di brevetti in compartecipazione ad aziende con interessi commerciali in campo sanitario NIENTE DA DICHIARARE
- Partecipazioni azionarie in aziende con interessi commerciali in campo sanitario NIENTE DA DICHIARARE

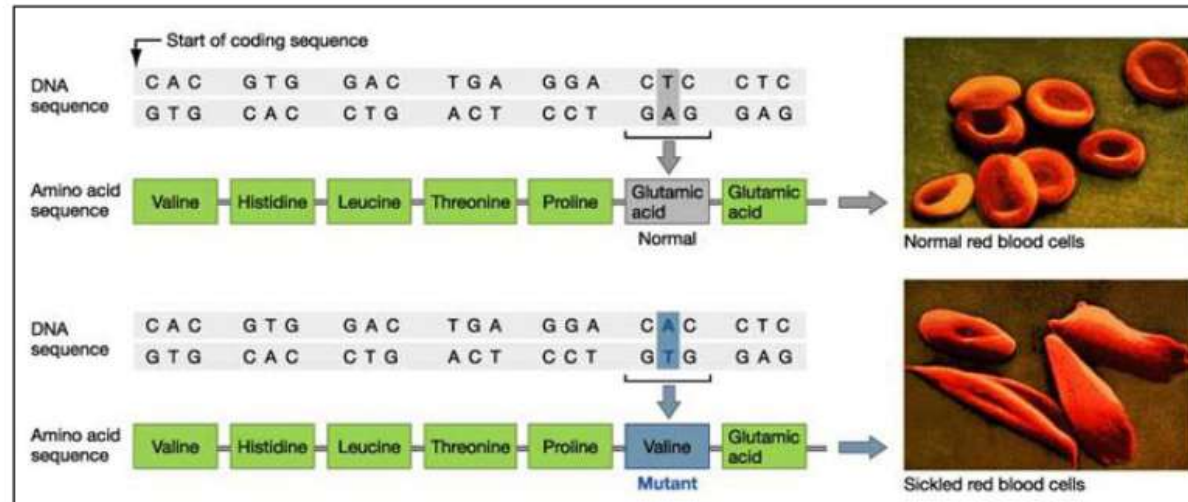
Anemia falciforme: alterazioni genetiche

- L'anemia falciforme è causata da mutazioni nel gene del β -globina (*HBB*)
- Una particolare mutazione del gene HBB **c.17A>C; p.Glu6Val** produce una versione anormale della beta-globina nota come emoglobina S (*HbS*).
- Nell'anemia falciforme, l'emoglobina S sostituisce entrambe le subunità beta nell'emoglobina.



Anemia falciforme (Sickle cell anemia): alterazioni genetiche

- Storicamente, il termine "anemia falciforme" è usato per descrivere i soggetti omozigoti per HbS.
- Con una maggiore conoscenza dello spettro di emoglobinopatie falciformi, la tendenza è stata quella di usare il termine ombrello "malattia delle cellule falciformi".

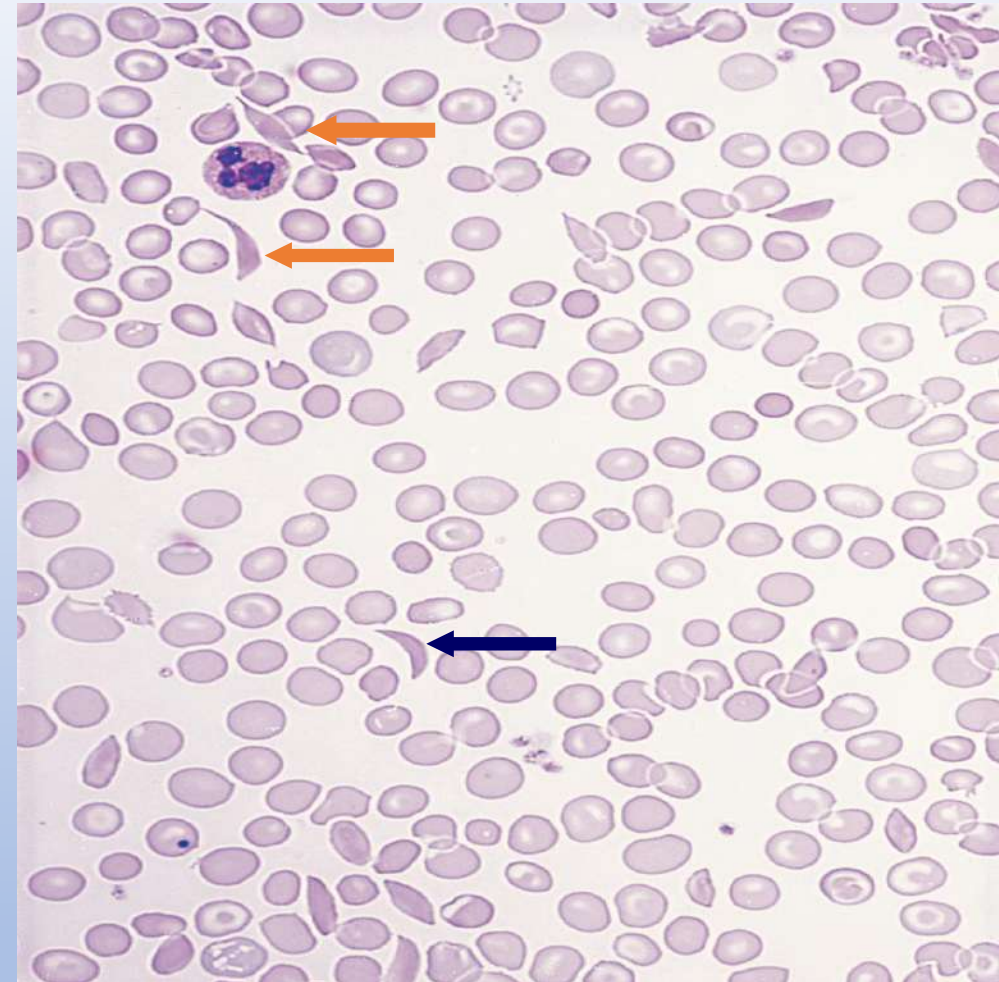
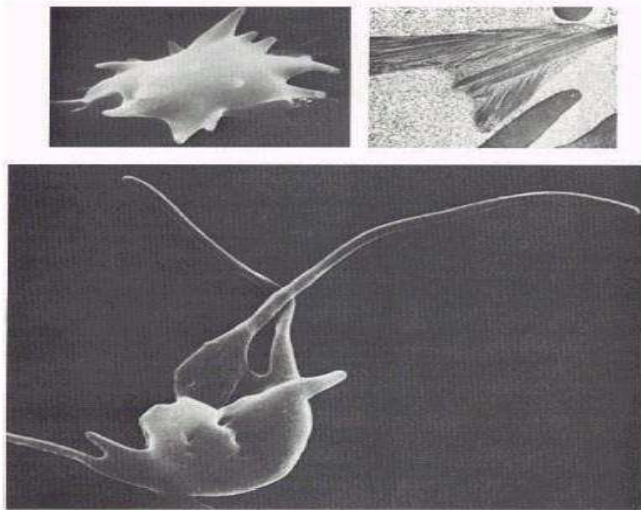


- Il termine anemia falciforme deve essere seguito da una descrizione genotipica dettagliata per l'individuo
 - **Hb S / S**
 - **Hb S / C**
 - **HbS / β^0 -talassemia**
- Hb S = c.17A>C; p.Glu6Val
Hb C = c.16G>A; p.Glu6Lys
 β^0 -talassemia = mutazioni multiple

Sickle cell disease:

Striscio di sangue periferico

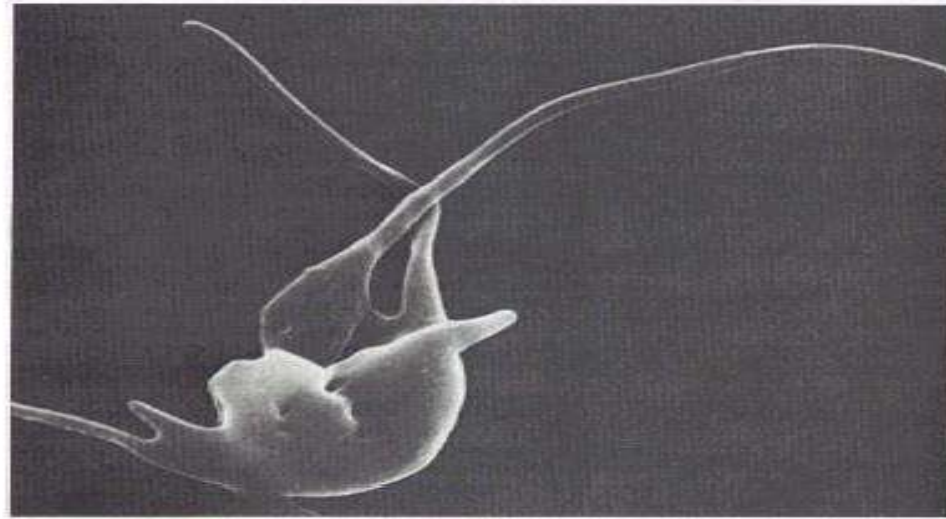
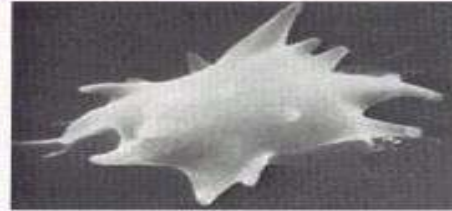
Sickle Cell Anemia - Pathophysiology



Deformazione delle emazie causata dall'emoglobina anomala, con aumentata adesione all'endotelio vascolare

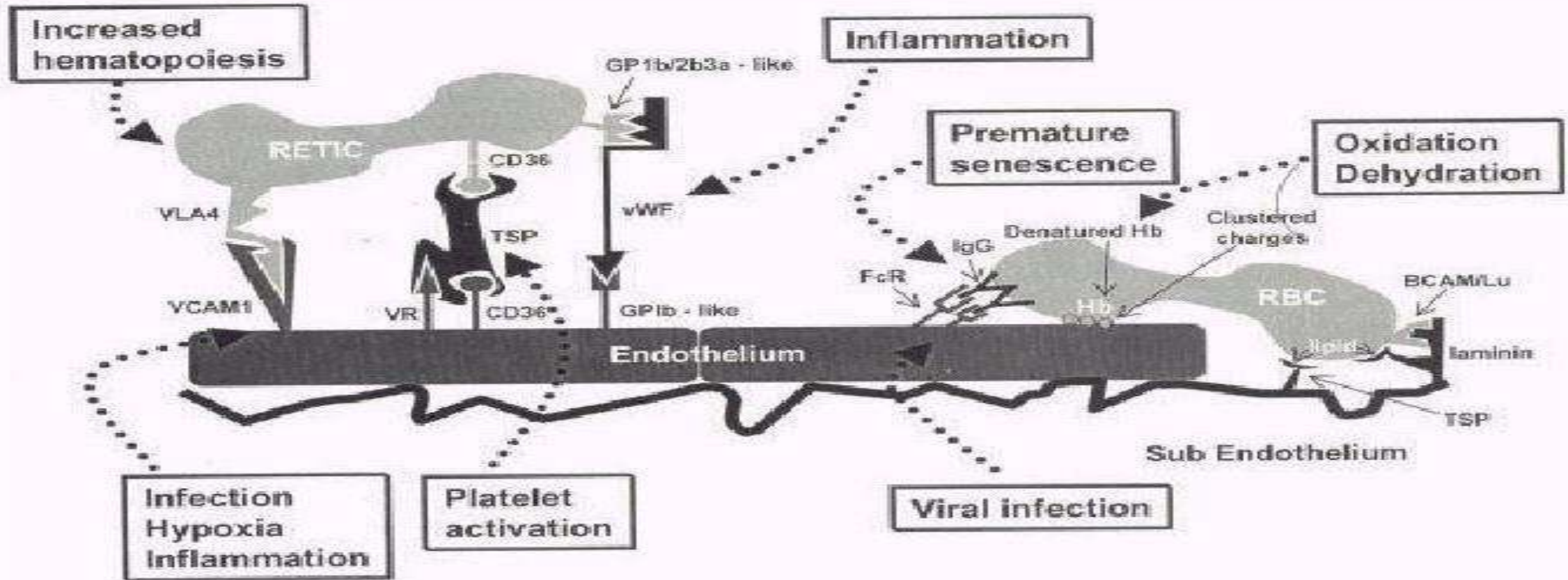
SEM: deformazione delle emazie causata dall'emoglobina anomala, con aumentata adesione all'endotelio vascolare

Sickle Cell Anemia - Pathophysiology

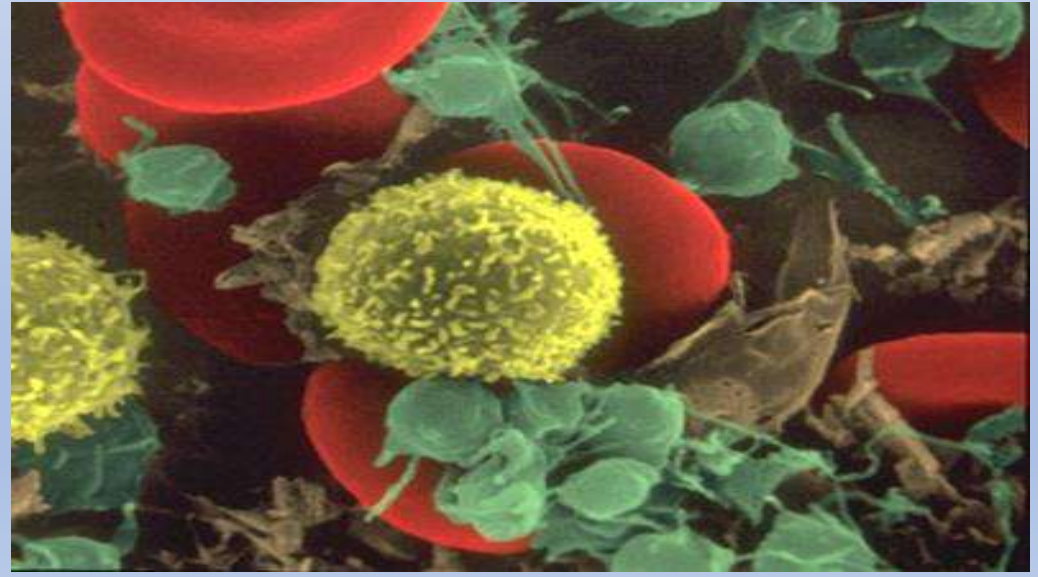
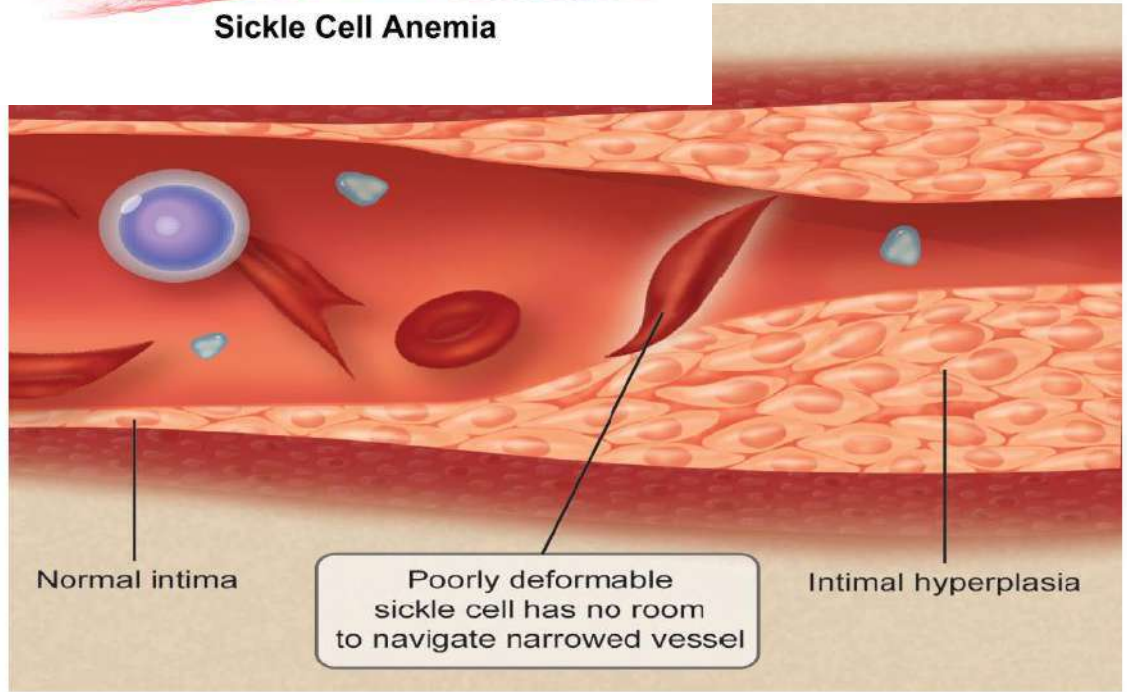
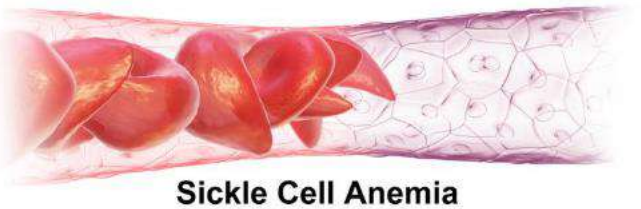
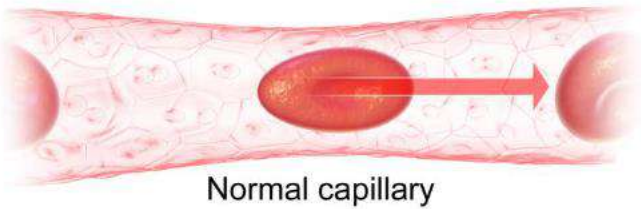
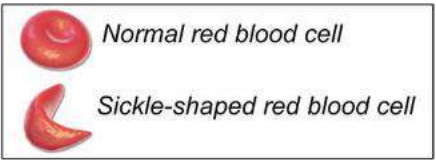


Aumentata espressione di ICAM-1, VCAM-1, E TNF e IL

Sickle Cell Anemia - Pathophysiology



LO STATO DI IPERCOAGULABILITA' FAVORISCE I FENOMENI VASO-OCCLUSIVI



The lumen of cerebral vessels in SCA patients having had a stroke is progressively filled with proliferated intima. Circulating in the narrowed vessels is a challenge for red cells whose deformability is reduced by the sickling. Professional illustration by Debra T. Dartez.

SCD: diversità nell'espressione clinica



Crisi vasocclusive acute

Sepsi

Ulcere cutanee

Priapismo

Insuff. epatica

Necrosi papillare acuta

Sindrome toracica acuta

Crisi di sequestro splenico

Crisi aplastiche

Insuff. renale

Stroke



Survey of sickle cell disease in Italy

GIOVANNA RUSSO-MANCUSO, MARIA ANTONIETTA ROMEO, VINCENZO GUARDABASSO, GINO SCHILIRÒ
Divisione di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Università di Catania, Italy

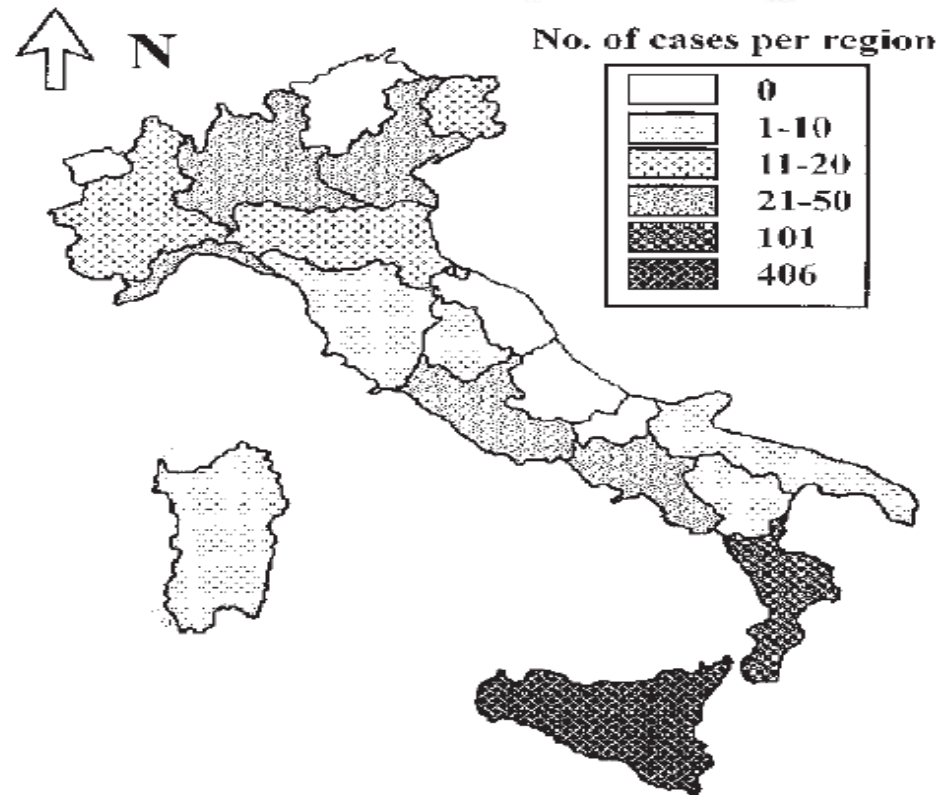


Figure 1. A map of Italy showing the prevalence of SCD reported in the various regions.

Table 1. Types of sickle cell disease and sex distribution.

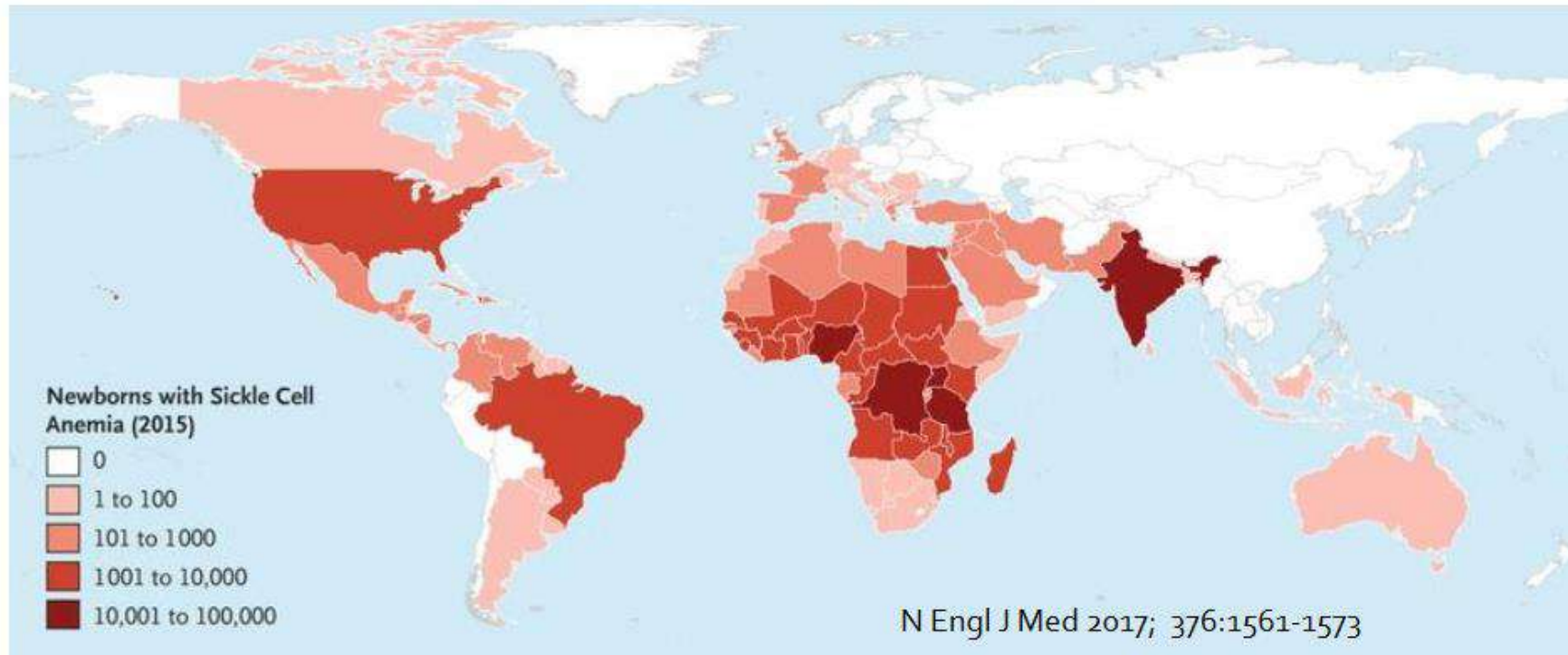
Diagnosis	Males	Females	No. of patients	%
S-C	8	2	10	1.4
S-D Los Angeles	1	4	5	0.7
S-Lepore	2	2	4	0.6
S- $\delta\beta$ Th	1	1	2	0.3
S-S	63	86*	149	21.4
S-Th	258	260	518	74.4
n.n.	6	2	8	1.1

* $p=0.008$ ($\chi^2=7.1$) males vs. females.

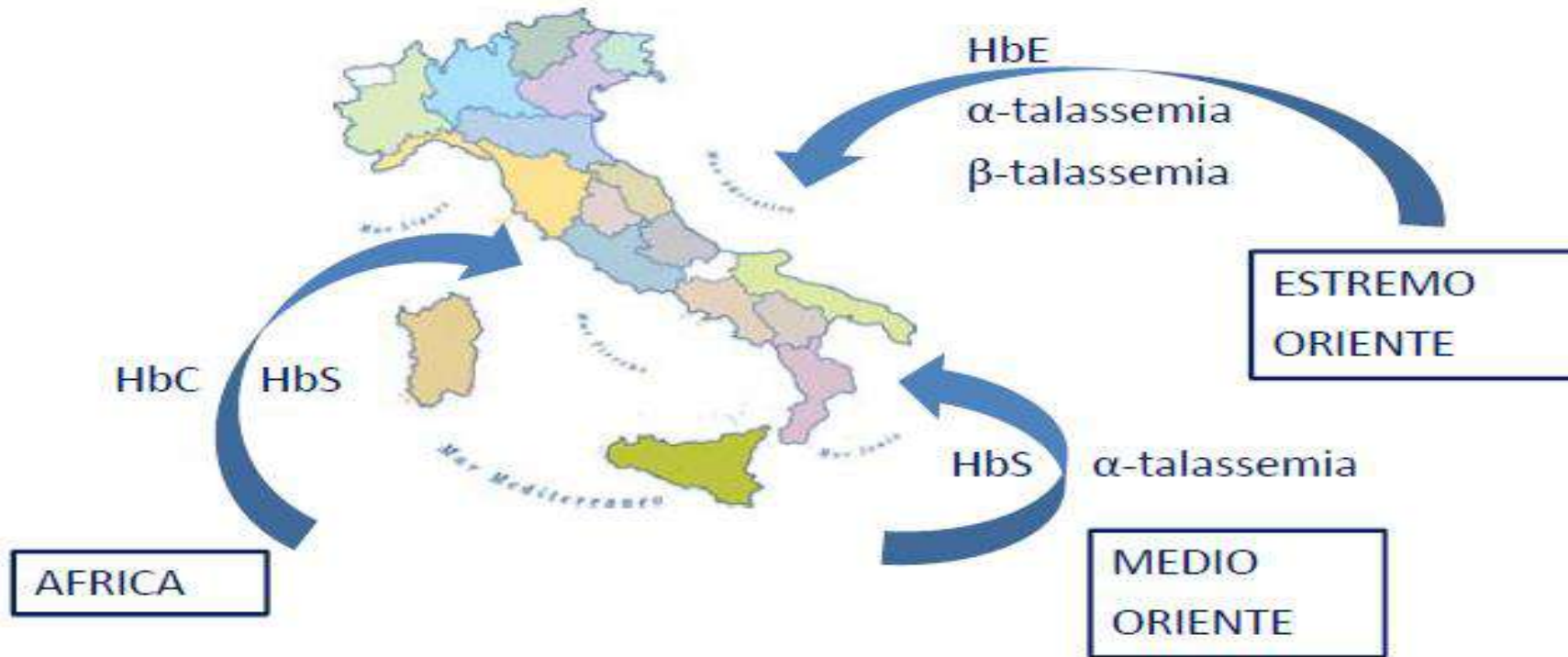
Sickle cell disease

L'emoglobinopatia più diffusa al mondo

- La malattia si manifesta in circa 1 su 500 nati afroamericani e 1 su ogni 1000-1400 nati ispano-americani.
- Circa 1 su 12 afroamericani porta l'allele HbS.

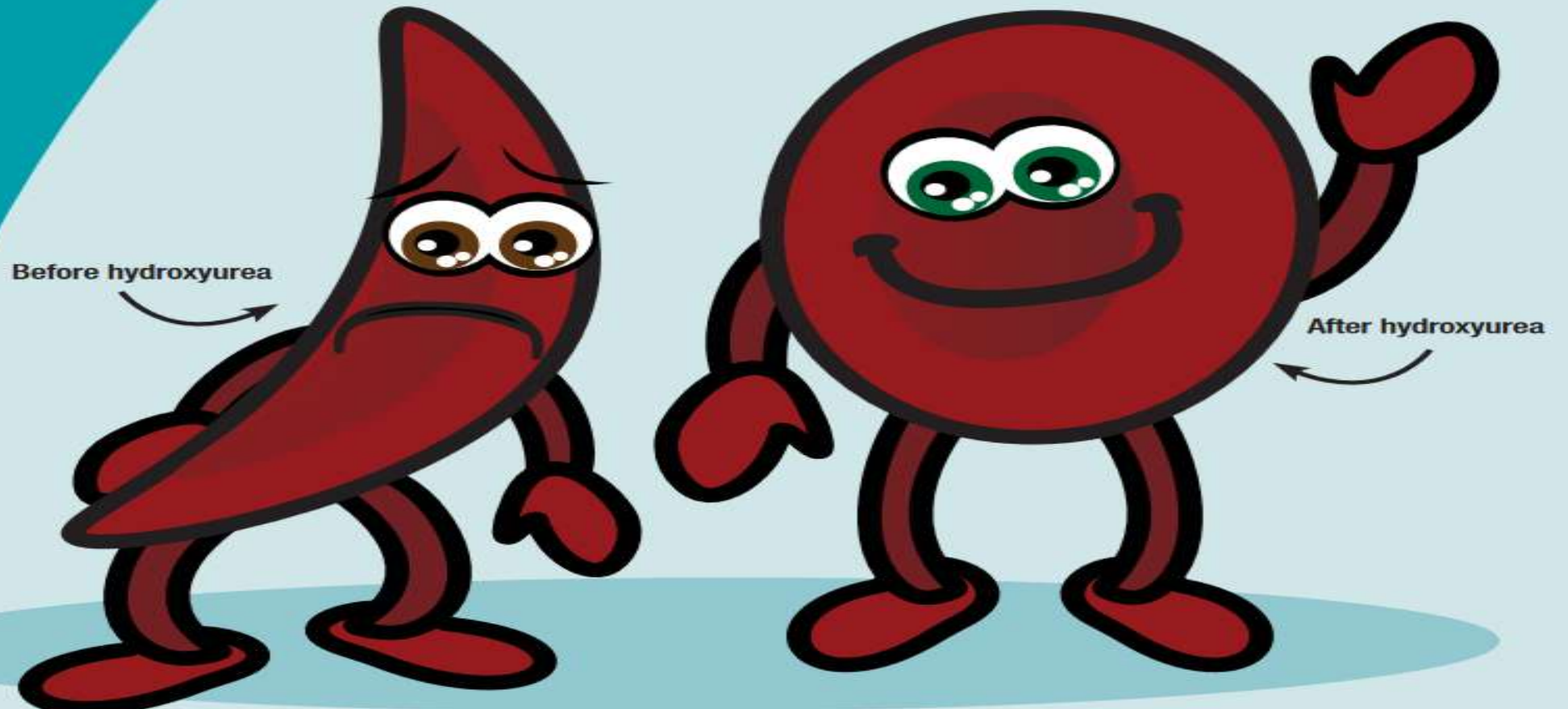


Contesto e razionale: Emoglobinopatie: flussi migratori

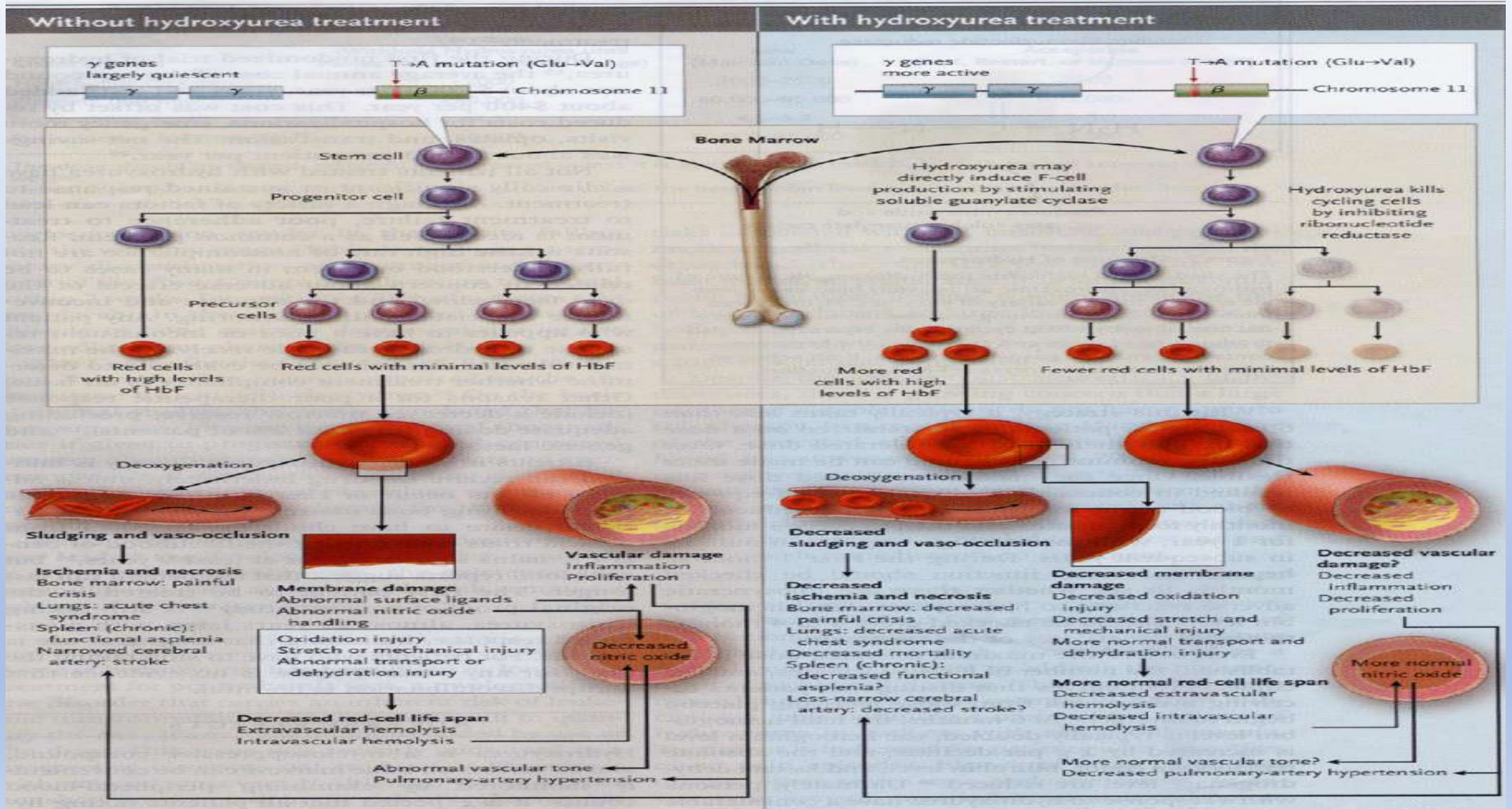


Galanello R, Campus S, Origa R. Le emoglobinopatie alla luce dei flussi migratori. Prospettive in Pediatria 2007;37:1-11

Hydroxyurea Treatment for Sickle Cell Disease



Idrossiurea, terapia di prima linea: effetti nella SCD



[J Clin Invest.](#) 1984 Aug; 74(2): 652–656.

doi: [10.1172/JCI111464](https://doi.org/10.1172/JCI111464)

PMCID: PMC370519

PMID: [6205021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6205021/)

Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia.

[O S Platt](#), [S H Orkin](#), [G Dover](#), [G P Beardsley](#), [B Miller](#), and [D G Nathan](#)

[Copyright and License information ►](#) [Disclaimer](#)

Rapid Publication

Hydroxyurea Enhances Fetal Hemoglobin Production in Sickle Cell Anemia

Orah S. Platt, Stuart H. Orkin, George Dover, G. Peter Beardsley, Barbara Miller, and David G. Nathan
Division of Hematology and Oncology, Children's Hospital, Division of Pediatric Oncology, Dana Farber Cancer Institute, Department of Pediatrics of the Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, and Department of Pediatrics, Johns Hopkins University and Hospital, Baltimore, Maryland 21205

Annals of Internal Medicine

NIH CONFERENCE

Systematic Review: Hydroxyurea for the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease

Sophie Lanzkron, MD; John J. Strouse, MD; Renee Wilson, MSc; Mary Catherine Beach, MD, MPH; Carlton Haywood, MA; HaeSong Park, MD, MPH; Catherine Witkop, MD, MPH; Eric B. Bass, MD, MPH; and Jodi B. Segal, MD, MPH

Ann Intern Med. 2008;148:939-955.

hematological effects of hydroxyurea therapy for very young children with SCA

Study	HUSOFT			BABY HUG			FOLL	
	Exit	Extension	Entry	Exit	Entry	Exit	Entry	
19	2001 ⁹	2005 ²¹	2011 ¹¹	2011 ¹¹	—	2011 ¹¹	—	
A	NA	NA	NC100006400	NC100006400	NC100006400	NC100006400	NC100690396	
1	4	4	14	14	14	14	14	
B	21	17	91	91	91	91	131	
3	3.2	5.2	1.2	1.2	3.2	4.8	4.8	
0	20.0	30.0	20.0	20.0	20.0	26.9	26.9	
00	1500	1500	1250	1250	1250	Investigator discretion	Investigator discretion	
5	8.8	9.1	8.9	8.9	9.2	9.2	9.2	
2	90	95	80	80	92	89	89	
8	20.3	23.7	26.0	26.0	22.5	19.6	19.6	
7	10.1	10.1	14.3	14.3	10.6	10.8	10.8	
6	4.2	NA	5.0	5.0	4.6	4.9	4.9	
A	NA	NA	284	284	225	223	223	
2	NA	8.2	9.1	9.1	7.8	7.9	7.9	
10	352	373	368	368	352	366	366	

hydroxyurea dose was 20 mg/kg/d for the main study, but patients were allowed to escalate to the MTD in the extension and follow-up.

treatment with standard observation for children with TCD velocities between 170 and 199 cm/s. Unfortunately, SCATE was closed early for slow enrollment, but the truncated study results may provide useful information about the benefits of hydroxyurea in this setting.⁴² The new EXTEND (EXpanding Treatment for Existing Neurological Disease: ClinicalTrials.gov identifier NCT02556099) trial is currently investigating the benefits of open-label hydroxyurea for children with either conditional or abnormal TCD velocities living in Jamaica, where chronic transfusion therapy is not feasible.

Together, the available published evidence supports the continued investigation of hydroxyurea in the setting of cerebrovascular disease. Although blood transfusions may be superior in most settings, challenging clinical scenarios are frequently encountered (eg, multiple erythrocyte alloantibodies, severe iron overload, or religious objection to blood transfusions), in which hydroxyurea could be an effective and even preferred treatment option for cerebrovascular disease in children with SCA. Especially in limited-resource countries without a safe and adequate blood supply, hydroxyurea may represent a clinically useful and cost-effective therapeutic strategy for preventing stroke.²⁹

Switching from transfusions to hydroxyurea

For patients with SCA who receive chronic transfusions, an important therapeutic goal is to maintain the total hemoglobin concentration high enough to suppress endogenous sickle erythropoiesis; operationally, this means maintaining $\leq 30\%$ HbS, which is typically measured just before each transfusion. Although this 30% HbS target has never been tested formally in a randomized clinical trial, it has both a physiological basis and many years of clinical effectiveness. In actual practice for stroke prevention, most academic practices can achieve values close to this goal; trough HbS levels in children transfused either for primary or secondary stroke prevention average $\sim 35\%$.^{30,31} Because transfusions are clinically



Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

Gruppo di redazione

Pietro Bonomo, Maria Paola Carta, Gian Luca Forni,
Daniele Prati, Paolo Rigano, Aurora Vassanelli

Edizione 2014

In collaborazione con



Le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

2.3 Sindromi falcemiche (SCD)

Le **sindromi falcemiche**, denominate anche SCD da "sickle cell disease" o drepanocitosi, sono caratterizzate da quadri clinici insidiosi, talora severi, imprevedibili e drammaticamente evolutivi; è importante che il paziente non sia mai sottovalutato e che vengano garantiti tempi brevi sia per la valutazione che per il trattamento. La terapia trasfusionale costituisce uno dei cardini della terapia, che, in occasione di alcune complicanze acute della malattia, è da considerarsi "salva vita".

Obiettivi In presenza di occlusioni vascolari: prevenire o interrompere il processo di falcizzazione intravascolare, mediante **diluizione** (se si effettua trasfusione semplice¹⁰⁻¹²) o **sostituzione** (se si effettua scambio eritrocitario)¹³ 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^{11,12}; riduzione delle complicanze emolitiche¹² e aumento dell'apporto di ossigeno¹³; mantenendo:

- 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^{12,14};
- **l'ematocrito (Ht) del paziente intorno al 30%** perché valori più alti comportano un aumento della viscosità ematica che può essere controproducente¹⁵.



Raccomandazioni per le strategie trasfusionali nelle emoglobinopatie

Gruppo di redazione

Pietro Bonomo, Maria Paola Carta, Gian Luca Forni,
Daniele Prati, Paolo Rigano, Aurora Vassanelli

Edizione 2014

4. Caratteristiche degli emocomponenti

Le indicazioni sotto riportate sono applicabili sia alle **talassemie trasfusione-dipendenti (talassemia major e intermedia trasfusione dipendente)**, sia alle **talassemie non trasfusione dipendenti (NTDT)**, sia infine alle **sindromi falcemiche**.

Per ciascuna di queste patologie, in un regime trasfusionale appropriato, la selezione del concentrato eritrocitario da assegnare al paziente dovrebbe tener conto delle caratteristiche e delle specifiche di prodotto di seguito descritte (vedi anche Allegato 1)^{16,17,48-59}.

Le raccomandazioni per la scelta del concentrato eritrocitario, leucodepleto o risospeso in soluzione additiva, sono riassunte nella Tabella III.
(Grado di raccomandazione: 3B).

Tabella III - Raccomandazioni per la scelta del concentrato eritrocitario.

1.	Utilizzare concentrato eritrocitario leucodepleto ottenuto secondo una delle seguenti modalità di produzione: <ul style="list-style-type: none">- concentrato eritrocitario da aferesi;- concentrato eritrocitario ottenuto da filtrazione in linea pre-storage del sangue intero, successiva centrifugazione e rimozione del plasma;- concentrato eritrocitario ottenuto con filtrazione in linea (pre-storage).
2.	Utilizzare un concentrato eritrocitario con durata di conservazione possibilmente <14 giorni. Nei casi di anemizzazione acuta, in particolare per le sindromi falcemiche, utilizzare concentrati eritrocitari con durata di conservazione possibilmente <7 giorni.
3.	Mantenere l'integrità del concentrato eritrocitario nella sua integrità, senza effettuare manipolazione (concentrazione) finalizzata alla concentrazione emoglobinica.
4.	Mantenere il concentrato eritrocitario nella sua integrità, senza effettuare lavaggio delle emazie, a meno che non ci si trovi in uno dei casi descritti oltre, Tabella IV punto e). In caso si renda indispensabile procedere a lavaggio delle emazie, utilizzare modalità automatizzata, a circuito chiuso.
5.	Non utilizzare unità irradiate a meno che il paziente non sia un candidato a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche.

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, 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 Ematologia-Centro della Microcitemia e Anemie Congenite, E.O. Ospedali Galliera, Genova

² Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli, 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. Complessa 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

SICKLE CELL DISEASE, ACUTE

Incidence: 273/100,000 (1/375 for Hb SS, 1/835 for Hb SC, 1/1667 for Hb S/β-thalassemia)	Indication	Procedure	Recommendation	Category
	Acute stroke	RBC exchange	Grade 1C	I
	Acute chest syndrome, severe	RBC exchange	Grade 1C	II
	Other complications*	RBC exchange	Grade 2C	III
# reported patients: >300**	RCT	CT	CS	CR
Acute stroke	0	1(52)	8(170)	NA
Acute chest syndrome	0	2(121)	15(160)	NA
Priapism	0	0	2(23)	1(1)
Multisystem organ failure	0	0	3(10)	3(1)
Hepatic sequestration/intrahepatic cholestasis	0	0	1(52)	3(4)
Splenic sequestration	0	0	3(204)	NA

*Includes priapism, multiorgan failure, splenic/hepatic sequestration and intrahepatic cholestasis.

**Includes patients who received RBC transfusion, manual RBC exchange or automated RBC exchange.



SICKLE CELL DISEASE, NON-ACUTE

Incidence: 273/100,000 (1/375 for Hb SS, 1/835 for Hb SC, 1/1667 for Hb S/β-thalassemia)	Indication	Procedure	Recommendation	Category
	Stroke prophylaxis	RBC exchange	Grade 1A	I
	Pregnancy	RBC exchange	Grade 2B	II
	Recurrent vaso-occlusive pain crisis	RBC exchange	Grade 2B	II
	Pre-operative management	RBC exchange	Grade 2A	III
# reported patients: >300*	RCT	CT	CS	CR
Stroke prophylaxis	2(326)	1(36)	NA	NA
Pregnancy	0	5(170)	1(5)	NA
Recurrent vaso-occlusive pain crisis	1(130)	1(21)	5(45)	NA
Pre-operative management	3(1035)	4(184)	NA	NA

*Includes patients who received RBC transfusion, manual RBC exchange or automated RBC exchange.

Transcranial color Doppler in stroke-free adult patients with sickle cell disease

G. Graziadei [✉](#), F. M. Casoni, F. Annoni, I. Cortinovis, P. Ridolfi, I. Gandolfi, A. Marcon, E. Di Pierro & M. D. Cappellini

Annals of Hematology **96**, 1547–1555 (2017) | [Cite this article](#)

528 Accesses | **5** Citations | [Metrics](#)

Abstract

The threshold velocity ≥ 200 cm/s at transcranial Doppler (TCD) evaluation is a useful cut-off for preventing the stroke (STOP trial) in pediatric patients with sickle cell disease (SCD), term including different types of sickle genotypes. Scanty data are available for adult SCD patients. We compared intracranial blood flow velocities between adult SCD patients and controls using transcranial color Doppler (TCCD), measuring the peak of systolic velocity (PSV) with the insonation angle correction and the pulsatility index (PI), an indicator of endothelial elasticity. Fifty-three adult SCD patients (aged >18 years) were enrolled (15 sickle cell anemia, 26 sickle cell thalassemia, and 12 HbS/HbC). None of the patients presented neurological signs. PSVs in middle cerebral artery (MCA) were higher in SCD patients than in controls ($p = 0.001$). In sickle cell anemia patients, PSVs were higher when compared to HbS/ β Thal ($p < 0.0060$) and HbS/HbC patients ($p < 0.0139$). PI was within the lower range of normality in SCD patients compared to controls. Moreover, MCA-PSV was higher with lower Hb levels and higher HbS%; PI did not change with variation of Hb levels and HbS%.

PSV and PI in SCD adult patients could be a relevant index to indicate the abnormal cerebral blood flow and to detect the sickle endothelial damage, in order to prevent cerebrovascular accidents.

Anemie Ereditarie - Centri e Pazienti



UOSD Talassemia Ragusa 217 Pazienti

- 85 talassemia major
- 29 talassemia intermedia
- 74 talasso-drepanocitosi
- 27 drepanocitosi omozigote
- 2 altre emoglobinopatie
- 17 trapiantati
- età 0 - 74 anni

— **Trasfusione dipendenti: 176**

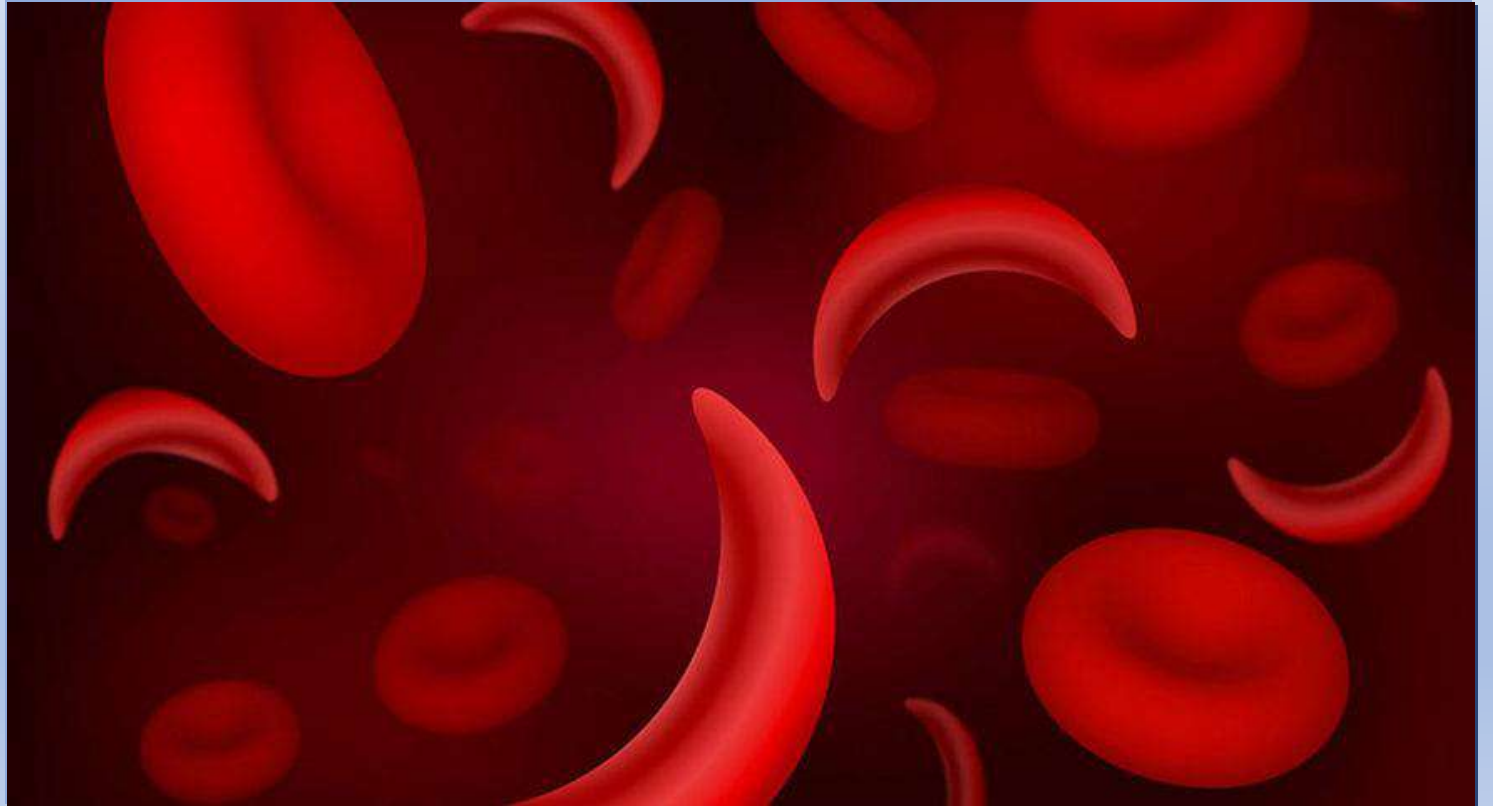
— **Pediatrici: 37**



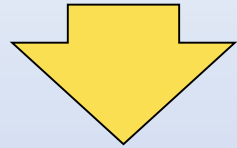
101 pazienti con SCD

74 HbS β Thal

27 Hb SS



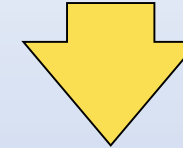
INDICAZIONI DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE **OCCASIONALE** NELLA DREPANOCITOSI



SEMPLICE TRASFUSIONE



- Anemizzazione acuta
- Sequestro splenico
- Crisi aplastica



ERITROEXCHANGE



- *CRISI VASO-OCCLUSIVE SEVERE IN FASE ACUTA , ENTRO 6/8 ORE*
- *PREPARAZIONE AD INTERVENTO CHIRURGICO*
- *GRAVIDANZE / PATERNITA' PROGRAMMATE , GIA' IN TERAPIA CON HU*

SEPARATORE
CELLULARE

In alternativa
anche con

METODO
MANUALE



PAZIENTI IN ETA'
PEDIATRICA

INDICAZIONE DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE **CRONICA** NELLA DREPANOCITOSI



SEMPLICE TRASFUSIONE

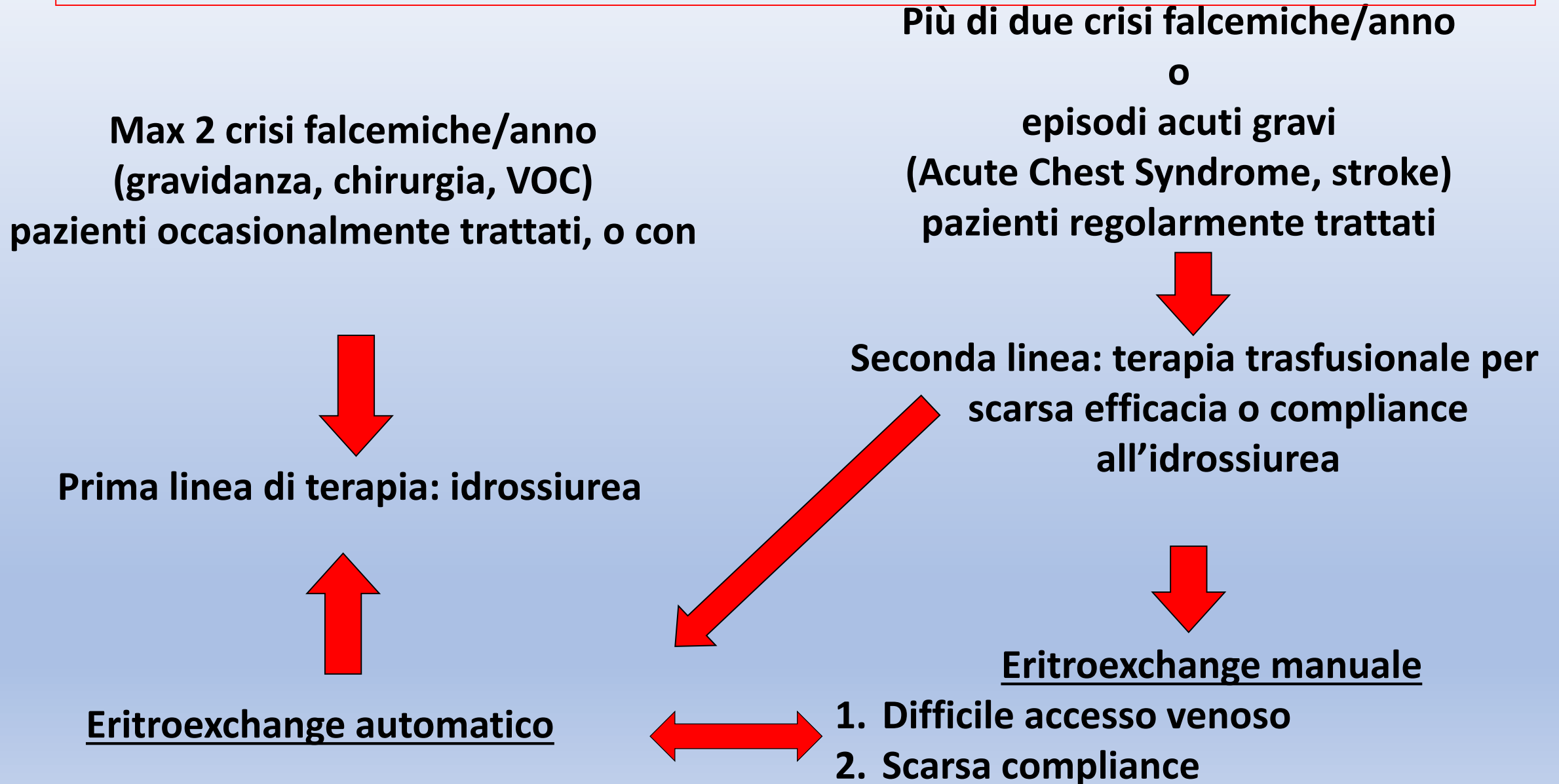
Fenotipo emolitico
Anemia da HU,
Insufficienza cardiaca/renale...



ERITROEXCHANGE

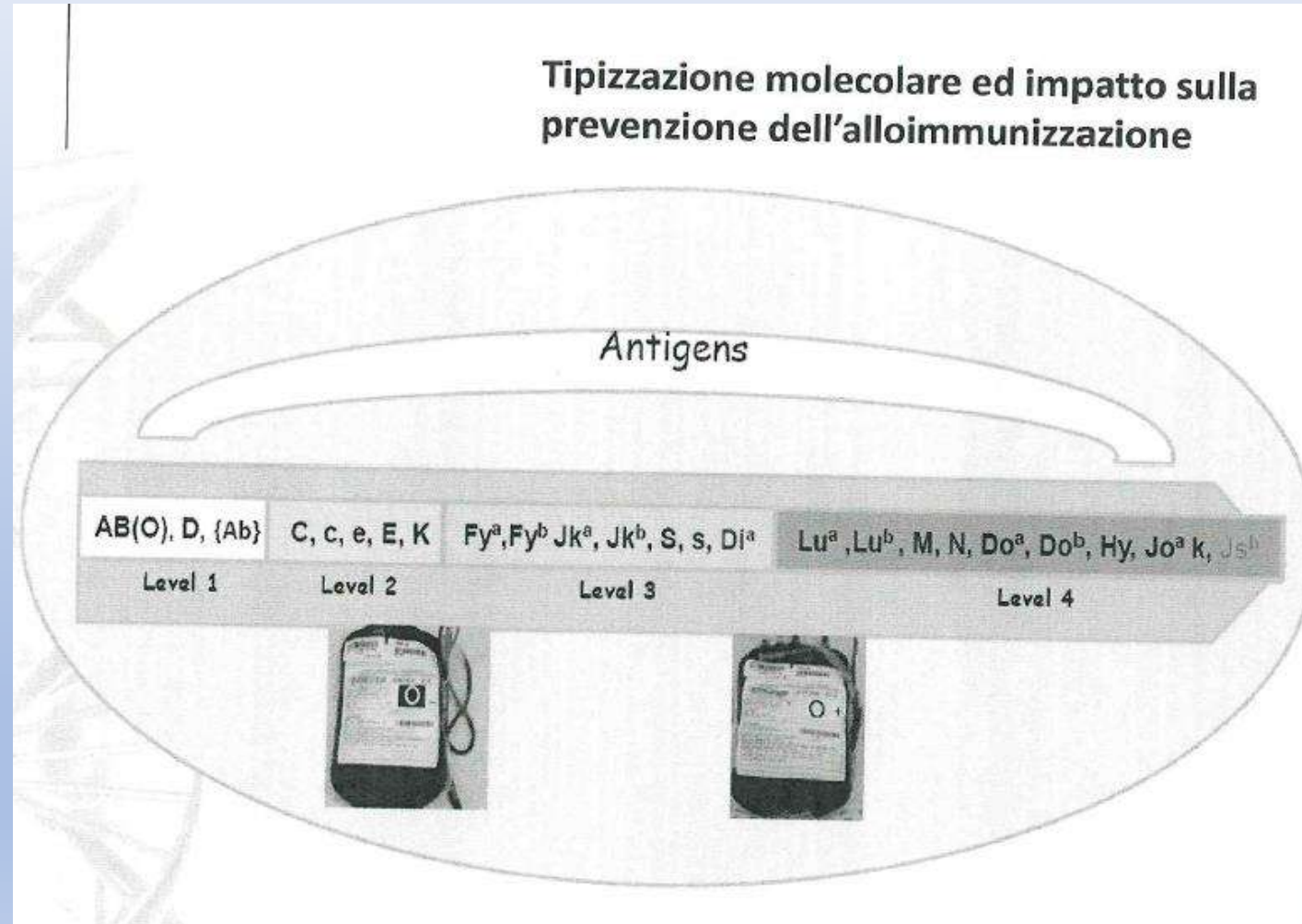
1. PAZIENTI CON > 2 CRISI ALGICHE SEVERE/ANNO E CON NECESSITA' DI OSPEDALIZZAZIONE E CHE ABBIANO PRESENTATO INTOLLERANZA, INEFFICACIA O RIFIUTO DELLA TERAPIA CON IDROSSIUREA.
2. *PAZIENTI CHE ABBIANO PRESENTATO ANCHE UN SOLO EPISODIO DI :*
 - *PRIAPISMO*
 - *STROKE*
 - *ACUTE CHEST SYNDROME*
3. PAZIENTI PEDIATRICI CON SCARSA QUALITA' DI VITA PER VOC, INFEZIONI RICORRENTI , SCARSO ACCRESCIMENTO

Flow chart in uso presso UOSD Talassemia di Ragusa



Caratteristiche dell'emocomponente utilizzato

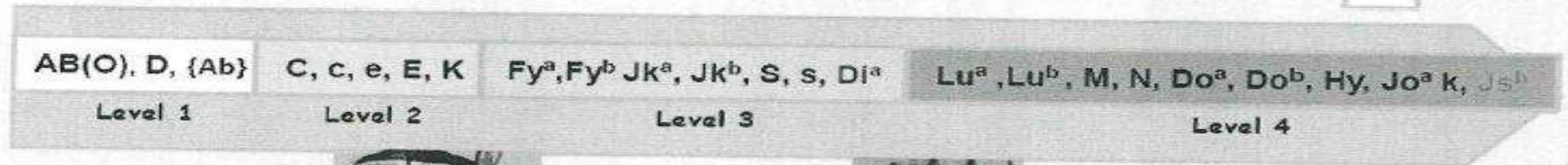
- GRC prefiltrati: contenuto medio Hb > 56 gr/unità
- Unità prive di emoglobine anomale (S-C)
- Età emocomponente: conservazione tra 7 e 14 giorni max
- Lavaggio emazie 10% / 5377 unità trasfuse
 - (dato 2023 UOSD Talassemia Ragusa):
 - Reazioni allergiche severe >grado II o lievi-recidivanti
 - Deficit IgA
 - Scarsa risposta agli antistaminici
- **Matching: ABO , Rh , Kell, livello 1-4, «perfect match»**



Tipizzazione molecolare

Tipizzazione molecolare ed impatto sulla prevenzione dell'alloimmunizzazione

Antigens



Alloimmunizzazione:

“sviluppo di alloanticorpi più comunemente verso antigeni eritrocitari del sistema Rh-Kell, ma anche diretti verso altri antigeni o contro anticorpi caldi o freddi di specificità non identificata”.

- **Talassemie trasfusione dipendenti (TDT):**

bassa incidenza di immunizzazione (prevalenza 15%):

Match di livello 2 (Sistema ABO, Rh, Kell)

- **Talassemie non trasfusioni dipendenti/drepanocitosi (NTDT/SCD):**

maggior probabilità di alloimmunizzazione: soggetti che iniziano trasfusioni non al primo anno di età ma in età giovanile, pertanto in epoca di maggiore «immunogenicità»: in pazienti già immunizzati con uno o più anticorpi necessario match 3 o superiore, perfect match se disponibile tipizzazione eritrocitaria in molecolare.



PAZIENTI DREPANOCITICI ALLOIMMUNIZZATI

IMMUNIZZATI A RAGUSA **6.6%**

PROVENIENTI DA ALTRI CENTRI **36.7%**

AB(O), D, {Ab}	C, c, e, E, K	Fy ^a , Fy ^b , Jk ^a , Jk ^b , S, s, Di ^a	Lu ^a , Lu ^b , M, N, Do ^a , Do ^b , Hy, Jo ^a , k, Jsb
Level 1	Level 2	Level 3	Level 4

Concentrati eritrocitari

leucodepleti prestorage

- Da donazione di sangue intero sottoposta a scomposizione tripla (leucodeplezione, buffy coat e plasma)
- Da donazione di sangue intero sottoposta a filtrazione e successiva scomposizione doppia (emazie concentrate leucodeplete e plasma)
- Da donazione di globuli rossi concentrati in aferesi

I SEPARATORI CELLULARI



1997
(240 min)



(180 min)



2015
(70 min)

SPIN DOCTORS: APHERESIS FOR HEMATOLOGISTS



Red cell exchange: special focus on sickle cell disease

Haewon C. Kim¹

¹Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

Long-term transfusion therapy is associated with potentially serious complications, among them transfusional iron overload. Both oral and parenteral iron chelation are effective in treating iron overload, but treatment failure is common due to poor compliance, drug toxicity, and/or intolerability.

In an effort to prevent transfusional iron overload, chronic transfusion therapy has been modified by raising the target HbS level to <50% from <30% or by replacing simple transfusion with manual RCE in selected patients. In the mid-1980s, when the blood cell separator for erythrocytapheresis became available, manual RCE was switched to automated RCE (erythrocytapheresis). Kim et al reported that long-term erythrocytapheresis with pre-exchange target HbS <50% prevented or markedly reduced transfusional iron overload in 14 patients with SCD.²⁶ Subsequently, several centers confirmed this finding.²⁷⁻³⁰ However, the main problem with erythrocytapheresis are the significantly increased blood requirements compared with simple transfusion. To reduce blood requirements, Kim et al modified the standard erythrocytapheresis procedure by incorporating RBC depletion with isovolemic hemodilution into the automated procedure.²⁶



Reazioni avverse EEX (2009-2023): 24/3700 procedure (0.64%)

- 5 allergiche
- 5 ipocalcemia
- 9 Blocchi del circuito per formazione di coaguli
- 2 lipotimia
- 3 emolisi post trasfusionale



Allomunizzazioni EEX 1997-2023: 8 Pazienti

- 1 paz anti f, K, Kpa, Ytb, Cw, Lua, Cob, V, Dia
- 1 paz anti A1, E, K, Kpa, Cw
- 1 paz anti E, c, Cw, Kpa
- 1 paz anti c, M, Fya, S, Lua, Cob
- 1 paz anti S, Jkb
- 1 paz anti Lua, N, Ytb
- 1 paz anti Kpa
- 1 paz anti M

Pazienti drepanocitici alloimmunizzati

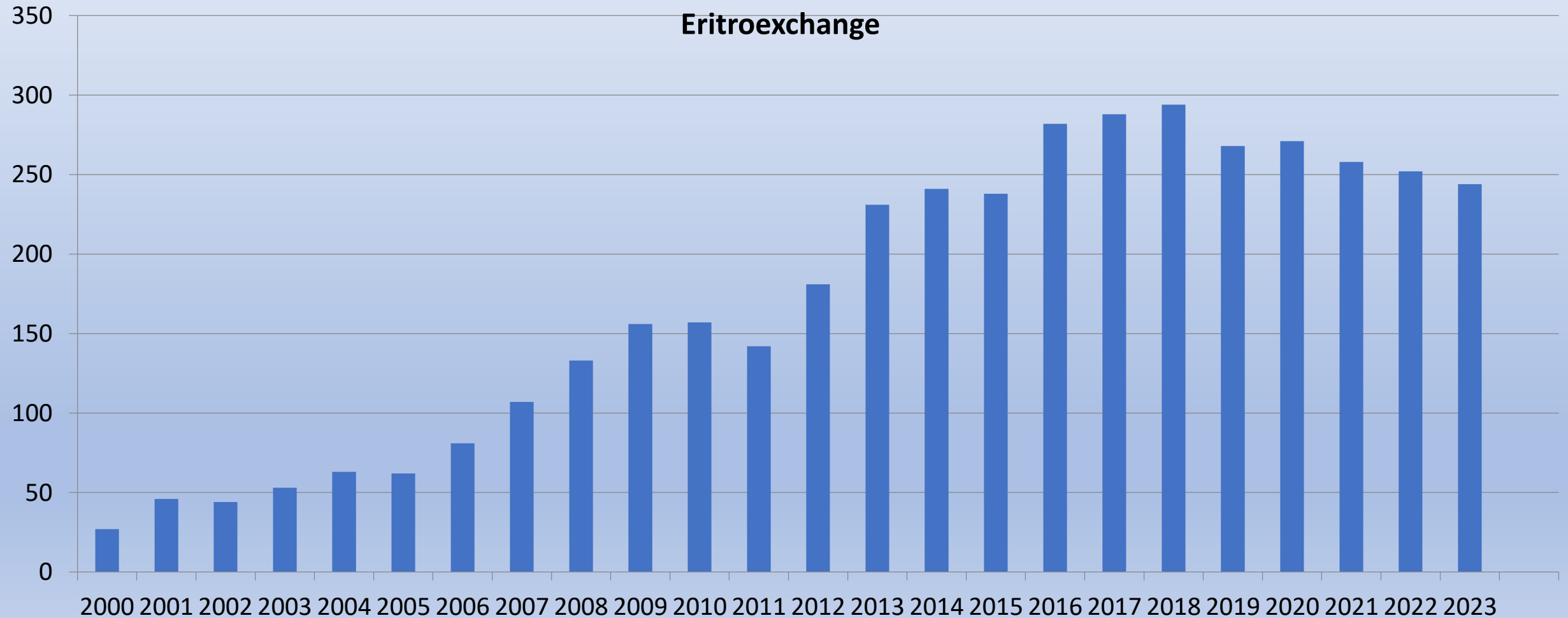
- a Ragusa 4/60 6.6%

- provenienti da altri centri 22/60 36.6%

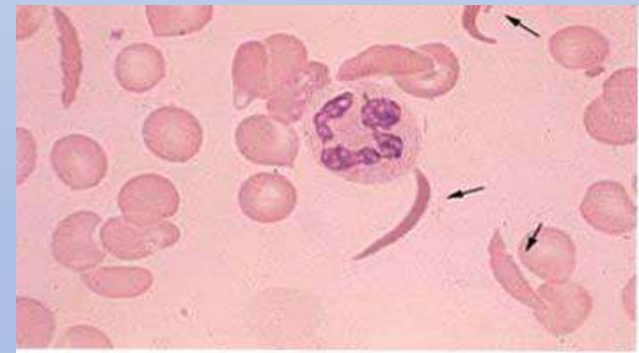
UOSD Talassemia Ragusa: rivalutazione clinica e «switch» terapeutico

Aggiornamento 2016-2023:

- Terapia trasfusionale (EEX+TX) dal 64 al 55%, di cui 38% TX per fenotipo emolitico
- Terapia con idrossiurea dal 24 al 28%
- Nessuna terapia 17%



“scarsa sintomatologia”
<2 complicanze/anno con ospedalizzazione



“sintomatici”

>2 complicanze/anno con ospedalizzazione

SEPSI, VOD, PRIAPISMO, ULCERE CUTANEE, o anche un solo evento ischemico maggiore (stroke, sindrome toracica acuta, necrosi ossea)



Ulcere cutanee



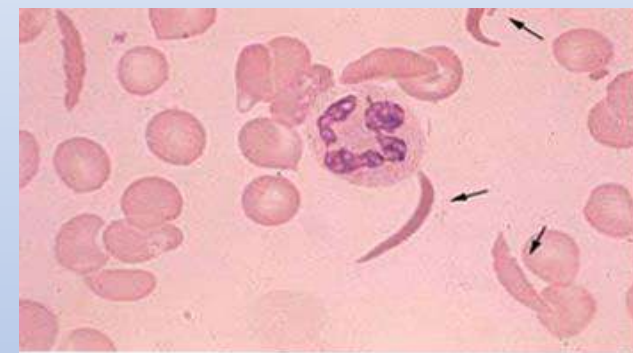
Crisi aplastiche



Insufficienza renale acuta



Sepsi



Sindrome toracica acuta

Stroke



Priapismo

Algie da crisi vasocclusive

Crisi acuta di sequestro splenico





2023, UOSD TALASSEMIA RAGUSA

101 PAZIENTI

17 PAZIENTI:

HbS β Thal

“scarsa sintomatologia”
<2 complicanze/anno
Trattati occasionalmente
(gravidanza, chirurgia, VOD)

84 PAZIENTI:

57 HbS β Thal
27 Hb SS

“sintomatici”
>2 complicanze/anno
SEPSI, VOD, PRIAPISMO, ULCERE CUTANEE
o almeno un evento ischemico maggiore
(stroke, acute chest syndrome, ecc.)
REGOLARMENTE TRATTATI



2023, UOSD TALASSEMIA

RAGUSA

84 PAZIENTI

29 PAZIENTI:

22 HbS β Thal
7 Hb SS

TERAPIA DI PRIMA LINEA: IDROSSIUREA

55 PAZIENTI:

30 HbS β Thal
15 Hb SS

**TERAPIA DI SECONDA LINEA: TRASFUSIONALE
PER INEFFICACIA O INTOLLERANZA**

ALL'IDROSSIUREA:

34 eritroexchange

21 trasfusione semplice

Eritroexchange automatico

1. Trigger pre EEX: HbS > 60%
2. The rate of Tx 30 ml/Kg b.w.
3. Target post:
Ht = 30% - HbS < 30%

Eritroexchange manuale

1. Trigger pre: HbS > 50%
2. The rate of Tx 15 ml/Kg b.w.
3. Target post:
Ht = 30% - HbS < 35%

OUTCOME CLINICO

34 pazienti in
eritroexchange automatico

- **100% < 2 COMPLICANZE/ANNO**
- **NESSUNA TRASMISSIONE DI VIRUS**
- **FERRITINA MEDIA: 268**
- **CHELAZIONE IN CIRCA IL 30% DEI PAZIENTI**

21 pazienti in
Trasfusione semplice

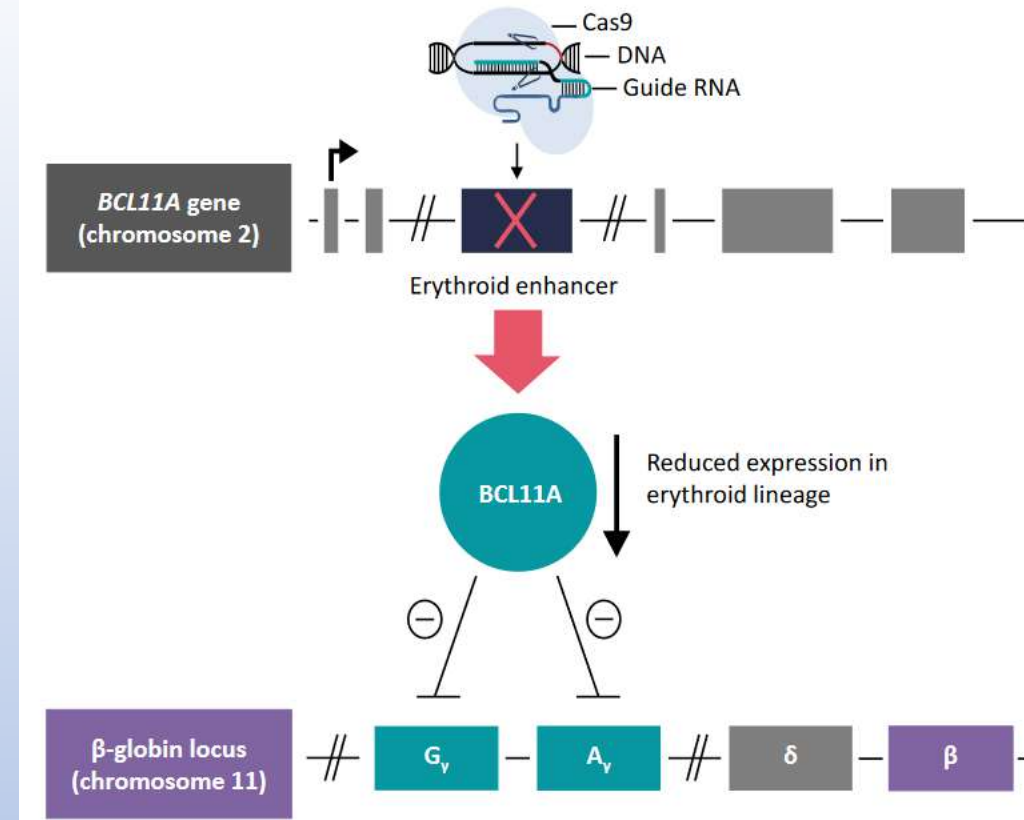
- **100% < 2 COMPLICANZE/ANNO**
- **NESSUNA TRASMISSIONE DI VIRUS**
- **FERRITINA MEDIA: 410**
- **CHELAZIONE IN OLTRE IL 90% DEI PAZIENTI**

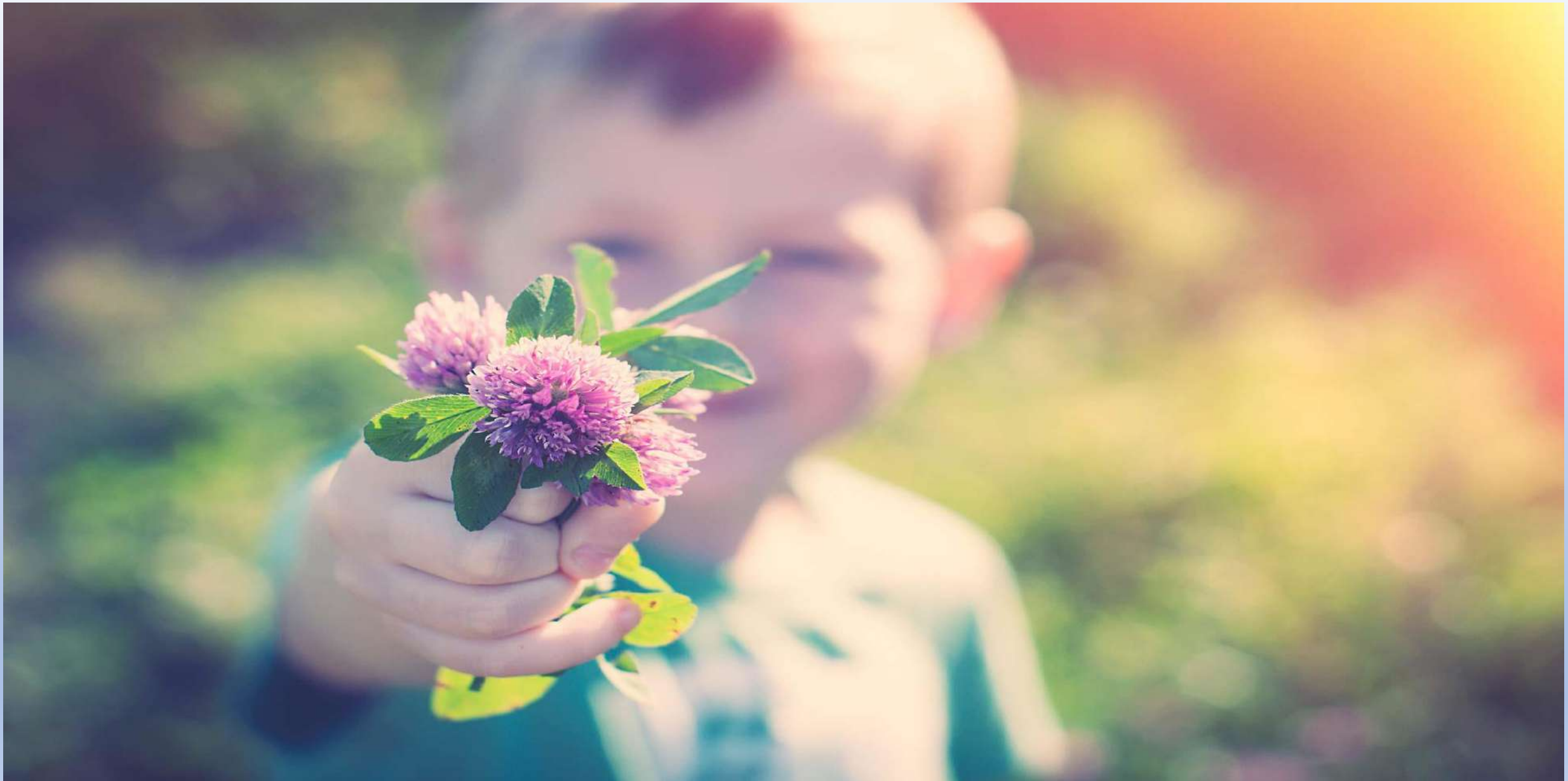
considerazioni

- L'eritroexchange **automatico** consente di trattare in acuto o in cronico le SCD, specie in Centri dove vi sono in carico parecchi pazienti falcemici in forme clinicamente moderate-severe. L'intervallo trasfusionale tra una procedura e l'altra è mediamente di 60 giorni (int. 40-70 gg) con HBS pretrasfusionali comprese tra il 40 e il 50%.
- L'eritroexchange **manuale** rimane metodica ideale in età pediatrica e nei casi dove lo scarso patrimonio venoso non consenta il doppio accesso venoso ad almeno 30 ml/min; il rendimento della metodica manuale è talvolta superiore al sistema automatizzato, con HBS pretrasfusionali talvolta inferiori al 40%.
- L'eritroexchange rimane una terapia che comunque va praticata solo ed esclusivamente quando vi sono segni e sintomi sicuramente riconducibili a crisi vaso-occlusive (VOC) e non su quadri clinici di pazienti falcemici dove la diagnosi differenziale orienterebbe su altre eziopatogenesi.

Considerazioni...future

- **Terapia genica:** il gene editing, «forbice molecolare» CRISPR-cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) su *bcl11a* consente di riattivare la produzione di emoglobina fetale (HbF) ad azione compensatoria sulla «sickle». La metodica non utilizza virus inattivati. La correzione genetica revertirà i pazienti allo status di trait con livelli accettabili di emoglobina e con la scomparsa delle pericolose life threatening VOC.
- Il Centro di Ragusa, già inquadrato come advisory board per la procedura, sta arruolando il primo paziente con emogruppo raro (6 donatori su 27000) ed ipertensione polmonare.





Grazie