



## LA MEDICINA TRASFUSIONALE

# TRA EMOPATIE, EMOGLOBINOPATIE E BUON USO DEL SANGUE

Ragusa | 8-9 marzo 2024

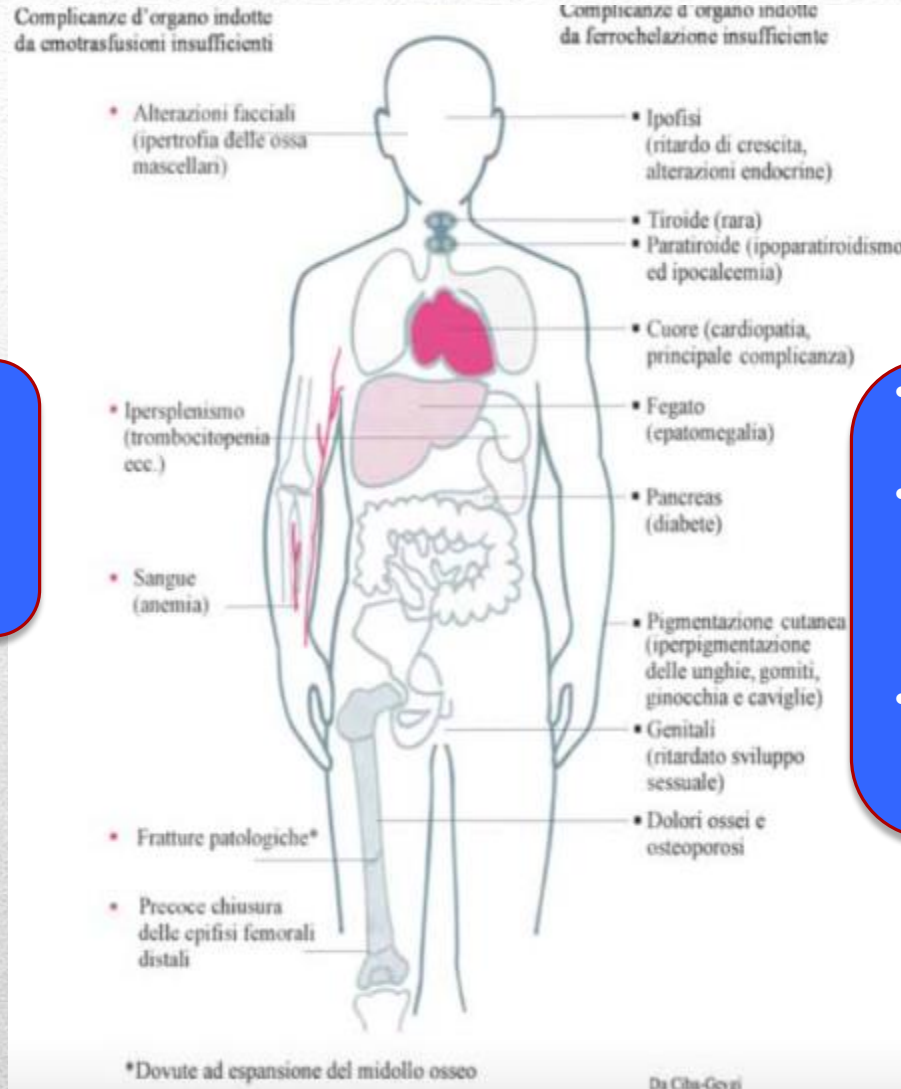
**La gestione delle talassemie: approccio multidisciplinare**

**Carlo Rapisarda**

*UOSD Talassemia Ragusa*



- Eritropoiesi inefficace
- Emolisi
- Anemia



- Incremento eritropoietina
- Soppressione epcidina ed aumento assorbimento marziale
- Eritropoiesi extramidollare

# Talassemia, un circolo vizioso

- Miglioramento anemia
- Soppressione eritropoiesi inefficace
- Riduzione assorbimento ferro intestinale
- Ridurre deficit di crescita
- Prevenire e/o curare danno d'organo

# Obiettivi

---

- Terapia obbligata per tutta la vita...al momento
- Assicura al paziente una crescita ed uno sviluppo regolare e una buona qualità di vita

# **Trasfusione emocomponenti**

---

- Mantenimento **soglia pretrasfusionale** di Hb **9-10,5 g/dL** per garantire un equilibrio tra necessità fisiologiche, inibizione eritropoiesi inefficace e sovraccarico marziale
- Il **volume di sangue da trasfondere** deve essere preferibilmente tra 10-15 mL/kg da somministrare in 3 ore circa
- Emoglobine pre-trasfusionali più elevate possono essere appropriate in *pazienti con cardiopatia* o con un'inadeguata soppressione del midollo
- Nei pazienti con cardiopatia è consigliabile non superare un volume di 5 mL/kg

# Indicazioni

---

- **Quadro clinico eterogeneo**
- **Obiettivi della trasfusione:** Miglioramento dell'ossigenazione dei tessuti, soppressione dell'eritropoiesi inefficace e riduzione del rischio trombotico (elevato soprattutto nei pazienti splenectomizzati)
- **Quando trasfondere?** In occasione di interventi chirurgici, complicanze acute o croniche, processi infettivi, gravidanza, etc

# **Talassemia intermedia non trasfusione dipendente**

---

TDT

NTDT

**Blood Transfusion**



200/250 mg<sub>Fe</sub> **Fast rate of IOL**

**Ineffective erythropoiesis  
increased intestinal  
absorption**



**Slow rate of IOL**

Pituitary dysfunction,  
hypothyroidism,  
hypoparathyroidism

Cardiac siderosis  
(arrhythmias,  
heart failure)

Liver fibrosis,  
cirrhosis, HCC

Diabetes

Hypogonadism

Bone disease

Silent strokes

Hypothyroidism

Pulmonary Hypertension

Liver fibrosis,  
cirrhosis, HCC

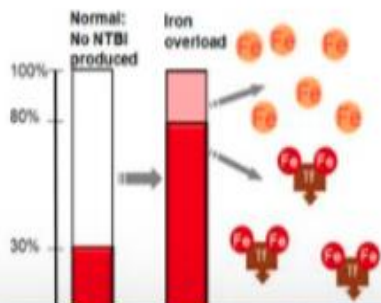
Proteinuria, glomerular  
hyperfiltration

Hypogonadism

Venous thrombosis

Leg ulcers

Bone disease



Il ferro in eccesso si deposita inizialmente a livello delle cellule del sistema reticolo-endoteliale poi nel parenchima dei vari organi

Le specie reattive dell'ossigeno (ROS) contribuiscono al danno ossidativo, alla disfunzione cellulare, all'apoptosi, alla fibrosi e alla necrosi negli organi bersaglio, inclusi il miocardio, il fegato e le ghiandole endocrine

- Secondario all'aumentato assorbimento intestinale di ferro, emolisi e alla terapia trasfusionale
- Poiché l'organismo umano non ha la capacità di eliminare il ferro in eccesso, è necessario sempre associare la terapia chelante alla terapia trasfusionale
- **Obiettivo:** prevenire danno d'organo
- **N.B.** Evitare un danno tossico da eccesso di farmaco chelante

# Gestione sovraccarico marziale





## FERRITINA SIERICA

- Strumento più comunemente utilizzato
- Basso costo
- Utile per monitorare terapia marziale
- Insufficiente come singolo indice
- Possibili falsi positivi
- non è predittiva dell'accumulo di ferro epatico e cardiaco

### **Pazienti con talassemia intermedia non trasfusi (NTDT):**

- Il valore della ferritina sierica spesso sottostima il grado di siderosi epatica  
o un valore di ferritina sierica  $> 800$  ng/ml è fortemente indicativo di sovraccarico di ferro epatico e si associa ad un rischio di complicanze secondarie alla siderosi

# **Strumenti di monitoraggio**

---

## FERRO EPATICO (LIC)

Correlato con il ferro corporeo totale, ma non è predittivo dell'accumulo di ferro cardiaco. Le modalità di dosaggio sono :

- Biopsia epatica: metodica considerata “gold standard”, ma invasiva.
- RMN:
  1. R2 (Ferriscan)
  2. T2\*: Si esegue nella stessa seduta in cui si valutano i depositi cardiaci.
- SQUID (Superconducting quantum interference device, dispositivo superconduttivo a interferenza quantistica)

valori normali: LIC <1,8 mg/g tes  
accumulo lieve: LIC 1,8-7 mg/g tes:  
accumulo moderato: LIC 7-15 mg/g tes  
accumulo severo: LIC >15 mg/g tes: si associa ad un  
rischio elevato di sviluppare complicanze epatiche,  
cardiache ed extra cardiache

# FERRO CARDIACO

Scarsamente correlato al ferro epatico e alla ferritina sierica

Modalità di valutazione:

## **RMN con misurazione del T2\*:**

- consente una contemporanea valutazione dei parametri funzionali cardiaci
- Alti costi
- Non sempre disponibile
- Non compatibile con componenti ferromagnetici

assenza di accumulo:  $T2^* > 20\text{ms}$   
accumulo moderato:  $T2^* 10-20\text{ms}$   
accumulo severo:  $T2^* < 10\text{ms}$ : si associa ad un  
elevato rischio di cardiopatia in atto  
o imminente

- Principale causa di morte e una delle maggiori cause di morbilità
- Miocardiopatia siderotica più frequente tra la seconda e terza decade di vita
- Il deposito di ferro nel cuore avviene principalmente nel ventricolo, con un accumulo maggiore nell'epicardio
- Assume aspetti sia della miocardiopatia dilatativa che restrittiva
  
- In gioventù, l'anemia grave può creare un'insufficienza cardiaca ad alta gittata con vasodilatazione. Nei pazienti più anziani, l'anemia cronica residua nonostante le trasfusioni induce una diminuzione del postcarico (vasodilatazione) e un aumento del precarico, portando ad una dilatazione asintomatica delle camere cardiache e ad un aumento della frazione di iniezione.
- Da pazienti asintomatici, alla cardiopatia strutturale senza segni o sintomi, allo scompenso cardiaco refrattario che richiede un intervento specializzato.
- Possono insorgere aritmie di vario grado, in genere extrasistoli sopraventricolari

# Tossicità cardiaca

---

- Multifattoriale: accumulo ferro, infezioni virus epatotropici
- Il ferro in eccesso inizialmente è localizzato nelle cellule di Kupffer. Successivamente si deposita nelle cellule del parenchima epatico determinando progressivamente fibrosi e cirrosi
- depositi di ferro epatico sono strettamente correlati con l'accumulo di ferro trasfusionale e sono stati utilizzati come marcatori dell'efficacia della terapia ferrochelante e della prognosi. Un incremento del ferro epatico è associato a rischio maggiore di sviluppare ridotta tolleranza glucidica, diabete mellito, cardiopatia e morte.
- Il danno epatico così instauratosi può in alcuni casi essere aggravato dalla stasi conseguente a scompenso cardiaco o dalla colelitiasi.

# Complicanze epatiche

---

- Disturbi accrescimento
- Ipogonadismo (ipogonadotropo)
- Disturbi del metabolismo glucidico
- Ipotiroidismo(primario)
- Ipoparatiroidismo e osteoporosi

# **Complicanze endocrinologiche**

---

- Gestione gravidanze
- Gestione pediatrica
- Malattie infettive (hcv, hiv, hbv)
- Patologie oncologiche ( k epatico)
- Interventi chirurgici in lezione ed in urgenza
- Colelitiasi
- Complicanze conseguenti ad eritropoiesi extramidollare

**altro**

---

## Quando iniziare la terapia chelante:

nei pazienti in terapia trasfusionale regolare

- età >2anni
- dopo circa 10-20 unità trasfusionali
- con valori di ferritina sierica > 1000 ng/ml o se disponibile il LIC: per valori > 3 mg/gtes

*In NTDT:*

- Ferritina serica > 800 ng/ml
- LIC > 5 mg/gtes

# Terapia chelante

---



## Obiettivi della terapia chelante:

- ferritina sierica: 500-1000ng/ml
- ferro epatico (LIC): 3-7 mg/g tes
- ferro cardiaco: T2\* > 20ms

*In NTDT:*

- Ferritina serica < 300ng/ml
- LIC < 3 mg/gtes
- Può essere interrotta

# Terapia chelante

---

- SOMMINISTRAZIONE S.C. MEDIANTE MICROINFUSORE 5-7 GIORNI/SETTIMANA PER 8-12 ORE AL GIORNO
- DOSAGGIO : 20-40mg/kg/die NEI BAMBINI  
40-60mg/kg/die NEGLI ADULTI
- EMIVITA: 20-30 min
- ESCREZIONE: feci 50%, urine 50%
- EFFETTI INDESIDERATI:  
Ritardo crescita, displasia scheletrica, reazioni cutanee, allergie, infezioni da Yersinia enterocolitica

# Deferoxamina (DFO)

---

- SOMMINISTRAZIONE PER OS ALLA DOSE DI 75 – 100 mg/Kg IN TRE SOMMINISTRAZIONE GIORNALIERE
- talassemia Major in cui la terapia con DFO è inadeguata
- Non controindicata l' associazione con altri chelanti
- EMIVITA:3-4 h
- ESCREZIONE: urine 90%, feci10%
- EFFETTI INDESIDERATI : neutropenia , agranulocitosi , ipertransaminasemia, artropatie ,deficit di zinco

# Deferiprone(DFP)

---

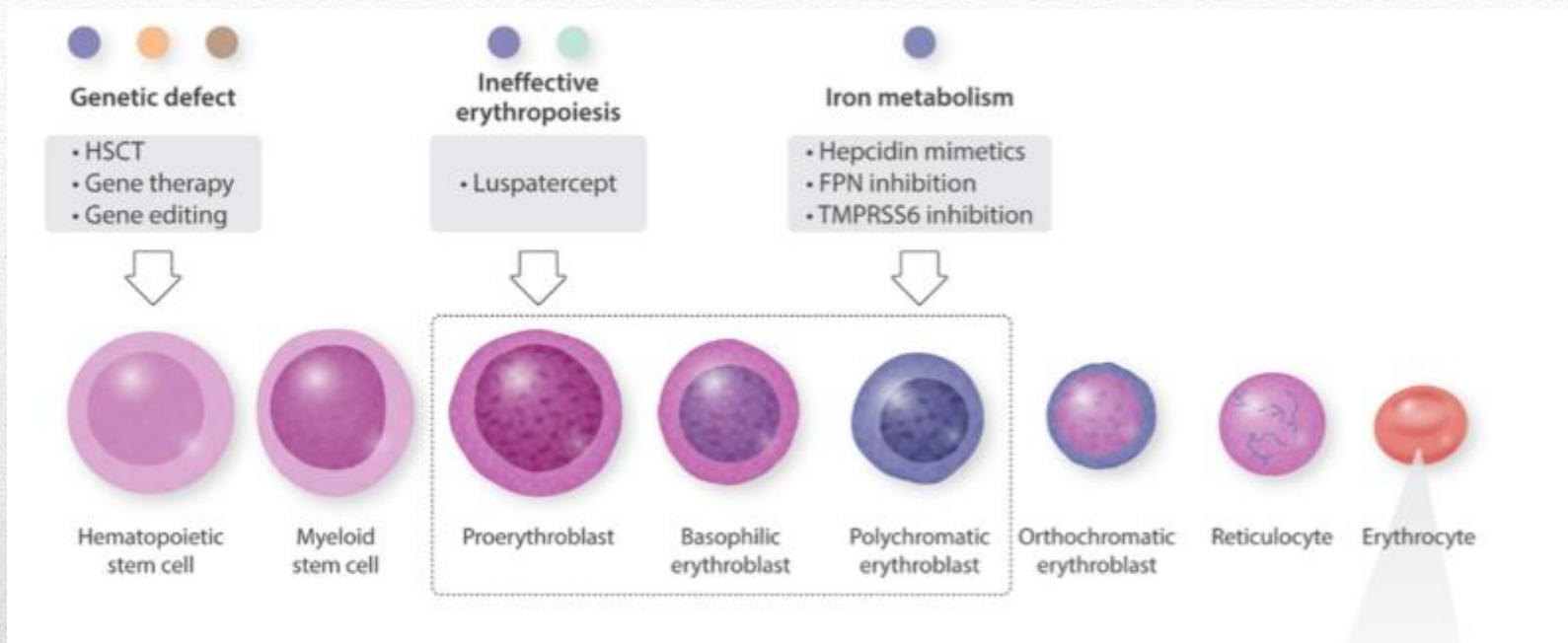
- SOMMINISTRAZIONE PER OS , IN UNICA DOSE GIORNALIERA
- COMPRESSE RIVESTITE 15-28 mg/Kg/DIE
- ESCREZIONE : feci 90%
- EMIVITA:8-16h
- EFFETTI INDESIDERATI: diarrea, eruzioni cutanee, riduzione funzionalità renale, ipertransaminasemia , epigastralgia

# Deferasirox (DFX)

---

## Monitoraggio della tossicità

	<b>DFO</b>	<b>DFP</b>	<b>DFX</b>
Reazioni locali anamnesi ed esame clinico	ogni tre mesi		
Ototossicità: es audiometrico	annuale  mantenere un indice terapeutico: <0.025 (dose media giornaliera settimanale in mg/kg/ferritina ug/ml)	annuale	annuale
Tossicità oculare anamnesi, visita oculistica	annuale	annuale	annuale
Accrescimento con altezza in piedi e da seduto	ogni 3 mesi		
Displasia scheletrica Rx colonna, mano-polso	ogni 2-3 anni		
Emocromo (GN, PLTS)		settimanale	mensile
Creatinina			mensile
Transaminasi		mensile nei primi 6 mesi	mensile



# Nuovi trattamenti per la Talassemia

- Nel 1981 a Pesaro primo trapianto di midollo osseo (TMO) in Italia ed in Europa su paziente talassemico
- Il razionale del trapianto di midollo osseo è di ripristinare la capacità del tessuto di produrre emoglobina funzionale
- E' la prima e fino ad ora\* unica terapia in grado di portare ad una guarigione definitiva ad un paziente  $\beta$ -talassemico

# **Trapianto di midollo allogenico (HSCT)**

---

- Nascita del “**protocollo di Pesaro**” ed il Pesaro risk assessment che stratifica l'esito del trapianto in tre classi basate su epatomegalia, fibrosi portale e storia di chelazione irregolare. (pz < 16 aa)
- La **classe 1** include i pazienti che non hanno nessuno dei fattori di rischio, i pazienti di **classe 2** che hanno uno o due fattori di rischio e i pazienti di **classe 3** che hanno tutti e tre.
- La sopravvivenza libera da talassemia (TFS) era rispettivamente dell'85-90% per la classe 1, dell'80% per la classe 2 e del 65-70% per la classe 3, mentre la mortalità correlata al trapianto è aumentata dalla classe 1 alla 3

# Trapianto di midollo allogenico (HSCT)

---



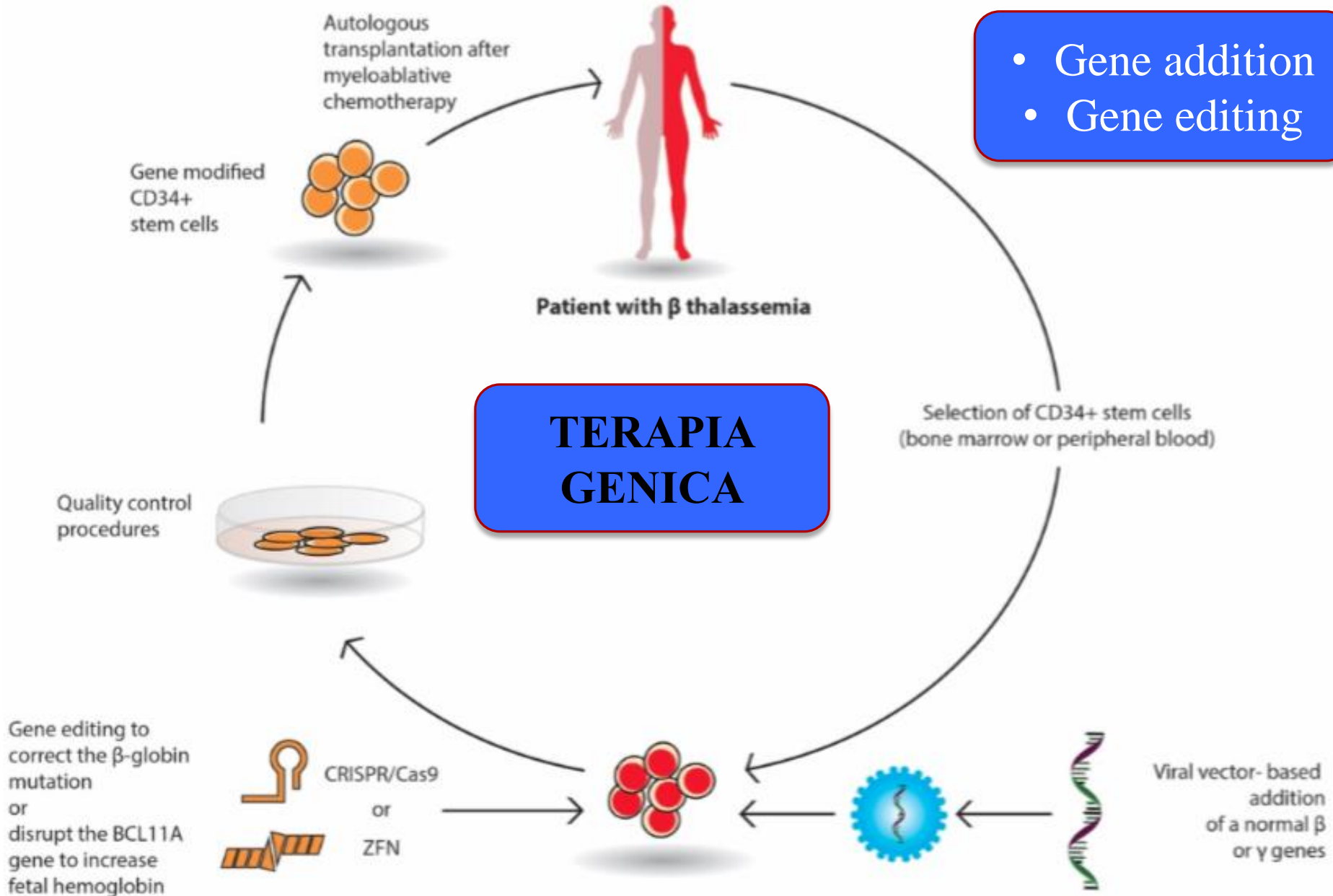
# Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel

Emanuele Angelucci,<sup>1</sup> Susanne Matthes-Martin,<sup>2</sup> Donatella Baronciani,<sup>3</sup> Françoise Bernaudin,<sup>4</sup> Sonia Bonanomi,<sup>5</sup> Maria Domenica Cappellini,<sup>6</sup> Jean-Hugues Dalle,<sup>7</sup> Paolo Di Bartolomeo,<sup>8</sup> Cristina Díaz de Heredia,<sup>9</sup> Roswitha Dickerhoff,<sup>10</sup> Claudio Giardino,<sup>11</sup> Ellane Gluckman,<sup>12</sup> Ayad Achmed Hussein,<sup>13</sup> Naynesh Kamani,<sup>14</sup> Milen Minkov,<sup>2</sup> Franco Locatelli,<sup>15</sup> Vanderson Rocha,<sup>16</sup> Petr Sedlacek,<sup>17</sup> Frans Smiers,<sup>18</sup> Isabelle Thuret,<sup>19</sup> Isaac Yaniv,<sup>20</sup> Marina Cavazzana,<sup>21,22,23,24</sup> and Christina Peters;<sup>2,25</sup> on behalf of the EBMT Inborn Error and EBMT Paediatric Working Parties

*Ai giovani pazienti con TM e con un fratello HLA identico disponibile dovrebbe essere offerto il trapianto il prima possibile valutando i fattori di rischio di Pesaro*

- Non si consiglia l'uso di cellule staminali raccolte da sangue periferico per rischio GVHD, mentre CB e BM sono equivalenti;
  - Nei casi di adulti in buone condizioni, HSCT da familiari HLA-mismatched e donatori non familiari HLA-identici sono consigliate procedure all'interno di studi controllati;
  - Il condizionamento mieloablativo (MAC) dovrebbe essere sempre utilizzato per il trapianto standard; sono in studio regimi ad intensità ridotta (RIC);
  - Ciclosporina e metotrexato rappresentano il gold standard per la profilassi GvHD.
-

- Gene addition
- Gene editing



- *TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ) Superfamily Ligand Traps*

- *Pyruvate Kinase Activation*
- *Phosphodiesterase 9 Inhibition*
- *Iron Metabolism Manipulation*

**Trattamenti “Disease-Modifying”  
(Non-Curative)**

---

- **Luspatercept**, un agente di maturazione eritroide, è una proteina di fusione ricombinante che si lega a ligandi selezionati della superfamiglia del fattore di crescita trasformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ );
- Legandosi a specifici ligandi endogeni (per esempio, GDF-11, activina B), luspatercept riduce l'attivazione della via Smad2/3-Smad4 e promuove la differenziazione della linea eritroide ristabilendo la funzione GATA-1
- La via di segnalazione Smad2/3 è insolitamente elevata nei modelli di malattia caratterizzata da eritropoiesi inefficace, ovvero SMD e  $\beta$ -talassemia, e nel midollo osseo di pazienti affetti da SMD
- Approvato da FDA nel 2019 e EMA nel 2020

## **Trattamenti “Disease-Modifying” (Non-Curative)**

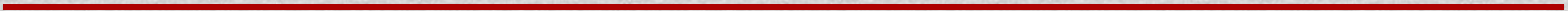
---

- **Somministrazione e posologia:** iniezione sottocutanea, la dose iniziale raccomandata è di 1,0 mg/kg somministrata una volta ogni 3 settimane.
- **Eventi avversi:** dolore osseo (19,7%), artralgia (19,3%), vertigini (11,2%), ipertensione (8,1%) e iperuricemia (7,2%);
- Il dolore osseo era più frequente durante le prime 12 settimane in entrambi i bracci dello studio e poteva essere alleviato con un'analgesia regolare;
- **Risposta** definita come riduzione del carico trasfusionale di RBC di almeno un terzo dopo  $\geq 2$  dosi consecutive (6 settimane);
- Nei pazienti che non ottengono una risposta, la dose deve essere aumentata a 1,25 mg/kg; la dose non deve essere aumentata oltre la dose massima di 1,25 mg/kg ogni 3 settimane.

# Luspatercept

---

- Cosa vogliamo per il futuro?



**grazie**

---