

# XIII CONGRESSO NAZIONALE SITE

Roma • Pontificia Università Urbaniana  
21-23 settembre 2023

## LIBRO DEGLI ABSTRACTS

### SEGRETERIA SITE

Via De' Poeti, 1/7 - 40124 Bologna  
Tel. 051 6390906  
Fax 051 4210174  
E-mail: [segreteria-site@ercongressi.it](mailto:segreteria-site@ercongressi.it)  
[www.site-italia.org](http://www.site-italia.org)

### SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Studio ER Congressi  
Via De' Poeti 1/7 - 40124 Bologna  
Tel. 051 4210559 - Fax 051 4210174  
[ercongressi@ercongressi.it](mailto:ercongressi@ercongressi.it)  
[www.ercongressi.it](http://www.ercongressi.it)



## CONSIGLIO DIRETTIVO S.I.T.E.

### Presidente

*Raffaella Origa (Cagliari)*

### Past President

*Gian Luca Forni (Genova)*

### Tesoriere

*Roberta Russo (Napoli)*

### Consiglieri

Maddalena Casale (Napoli)

Elena Cassinerio (Milano)

Rosario Di Maggio (Palermo)

Filomena Longo (Ferrara)

Valeria Maria Pinto (Genova)

Giovan Battista Ruffo (Palermo)

## SEGRETERIA SCIENTIFICA

*Antonia Gigante (Genova)* [segreteriascientifica@site-italia.org](mailto:segreteriascientifica@site-italia.org)

### SEGRETERIA SITE

Via De' Poeti, 1/7 - 40124 Bologna  
Tel. 051 6390906 - Fax 051 4210174  
[segreteriasite@ercongressi.it](mailto:segreteriasite@ercongressi.it)  
[www.site-italia.org](http://www.site-italia.org)

### SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Studio ER Congressi  
Via De' Poeti 1/7 - 40124 Bologna  
Tel. 051.4210559 - Fax 051.4210174  
[ercongressi@ercongressi.it](mailto:ercongressi@ercongressi.it)  
[www.ercongressi.it](http://www.ercongressi.it)



## INDEX

Comunicazioni Orali .....	1
Discussed Posters .....	5
Posters .....	12
Main Program .....	32



## Comunicazioni Orali

### CO1

#### **EFFETTO ADDITIVO DI VARIANTI GENETICHE MULTIPLE IN SEC23B-PIEZO1 SULLA DISOMEOSTASI DEL METABOLISMO DEL FERRO NELLE ANEMIE EREDITARIE.**

A. Nostroso<sup>1,2</sup>, B. E. Rosato<sup>1,2</sup>, R. Marra<sup>1,2</sup>,  
M. Ribersani<sup>3</sup>, A. Bulla<sup>4</sup>, G. C. Del Vecchio<sup>5</sup>,  
F.M. Esposito<sup>1,2</sup>, V. D'onofrio<sup>1|2</sup>, A. Iolascon<sup>1,2</sup>,  
I. Andolfo<sup>1,2</sup>, R. Russo<sup>1|2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli 'Federico II', Napoli, Italy; <sup>2</sup>CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, Napoli, Italy; <sup>3</sup>Università Sapienza di Roma Sezione Ematologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Roma, Italy; <sup>4</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Rodolico – San Marco", Catania, Italy; <sup>5</sup>U. O. C. Pediatria Generale e Specialistica " Bruno Trambusti", Bari, Italy

Le anemie ereditarie sono un gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate da una complessa correlazione genotipo-fenotipo. I due gruppi principali comprendono le anemie ipo-produttive e le anemie emolitiche dovute ad alterata deformabilità/permeabilità del globulo rosso. Del primo gruppo, l'anemia diseritropoietica congenita di tipo II (CDAII) rappresenta la più frequente ed è causata

da mutazioni bialleliche nel gene *SEC23B*. Nel secondo gruppo annoveriamo la stomatocitosi ereditaria deidrata (DHS), per lo più causata da mutazioni da guadagno di funzione nel gene *PIEZO1*. Sebbene i pazienti affetti da DHS e CDAII esibiscano fenotipi differenti, la forte tendenza al sovraccarico di ferro rappresenta la principale complicanza in entrambe le condizioni. Recenti studi hanno dimostrato come le anemie ereditarie possano essere causate da ereditarietà multilocus. Il presente studio si propone di effettuare una correlazione genotipo-fenotipo in pazienti con ereditarietà duale *SEC23B-PIEZO1*. Nella nostra coorte di pazienti (n=583, da gennaio 2019 a marzo 2023) il 34% presenta un'ereditarietà multilocus. Di questi, 6 presentano varianti patogenetiche a carico dei geni *SEC23B* e *PIEZO1*. Tali pazienti mostrano livelli intermedi di anemizzazione (RBC  $3.7 \times 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 10.1 g/dL, MCV 92.3 fL) rispetto ai pazienti con difetto isolato, CDAII (Hb 9.69 g/dL) o DHS (Hb 11.4 g/dL). Di contro, la valutazione dei parametri relativi al bilancio marziale ha evidenziato la presenza di un sovraccarico di ferro più marcato in pazienti con ereditarietà *SEC23B/PIEZO1* (ferritina 615.6 ng/mL, IS 92%) rispetto ai pazienti *SEC23B* monogenici (n=34; ferritina 255 ng/mL, IS 67.8%) o *PIEZO1* monogenici (n=49, ferritina=507 ng/mL). Tale studio dimostra l'importanza di un corretto inquadramento diagnostico per la gestione personalizzata del paziente e getta le basi per studi funzionali volti a comprendere il ruolo combinato di alterazioni a carico di entrambi i geni sul metabolismo del ferro.

## C02

**ELIMINATION OF VASO-OCCLUSIVE CRISES AFTER EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL IN PATIENTS WITH SEVERE SICKLE CELL DISEASE**

F. Locatelli<sup>1</sup>, H. Frangoul<sup>2</sup>, A. Sharma<sup>3</sup>, M. Bhatia<sup>4</sup>, M. Mapara<sup>5</sup>, L. Molinari<sup>6</sup>, D. Wall<sup>7</sup>, R. Liem<sup>8</sup>, P. Telfer<sup>9</sup>, A. Shah<sup>10</sup>, M. Cavazzana<sup>11</sup>, S. Corbacioglu<sup>12</sup>, D. Rondelli<sup>13</sup>, R. Meisel<sup>14</sup>, L. Dedeken<sup>15</sup>, S. Lobitz<sup>16</sup>, M. De Montalembert<sup>17</sup>, M. Steinberg<sup>18</sup>, M. Walters<sup>19</sup>, S. Imren<sup>20</sup>, D. Shi<sup>21</sup>, L. Bower<sup>22</sup>, C. Simard<sup>23</sup>, L. Zhang<sup>24</sup>, P. Morrow<sup>25</sup>, B. Hobbs<sup>26</sup>, S. Grupp<sup>27</sup>

<sup>1</sup>Catholic University of the Sacred Heart, Rome, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>2</sup>Sarah Cannon Center for Blood Cancer at The Children's Hospital at TriStar Centennial; <sup>3</sup>Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy, St. Jude Children's Research Hospital; <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Columbia University Irving Medical Center, New York – Presbyterian-Morgan Stanley Children's Hospital; <sup>5</sup>Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, Columbia University; <sup>6</sup>Sarah Cannon Pediatric Transplant and Cellular Therapy Program at Methodist Children's Hospital; <sup>7</sup>The Hospital for Sick Children/University of Toronto; <sup>8</sup>Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago; <sup>9</sup>Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust; <sup>10</sup>Stanford University; <sup>11</sup>Necker-Enfants Malades Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), University of Paris; <sup>12</sup>Children's Hospital Regensburg] University of Regensburg; <sup>13</sup>University of Illinois at Chicago; <sup>14</sup>Heinrich-Heine-University; <sup>15</sup>Hopital Universitaire des Enfants Reine Fabiola; <sup>16</sup>Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein; <sup>17</sup>Necker-Enfants Malades Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), University of Paris; <sup>18</sup>Boston University Chobanian & Avedisian School of Medicine; <sup>19</sup>UCSF Benioff Children's Hospital; <sup>20</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc; <sup>21</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc; <sup>22</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc; <sup>23</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc; <sup>24</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc; <sup>25</sup>CRISPR Therapeutics; <sup>26</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc; <sup>27</sup>Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania

Exagamglogene autotemcel (exa-cel) is a one-time, nonviral cell therapy being assessed in a Phase 3 trial in pts aged 12-35 yr with sickle cell disease (SCD) and a history of  $\geq 2$  vaso-occlusive crises (VOCs)/yr in 2 yr prior to screening. Primary efficacy endpoint is proportion of pts free of severe VOCs for  $\geq 12$  mos (VF12); key secondary efficacy endpoint is proportion of pts free from inpatient hospitalization for severe VOCs for  $\geq 12$  mos (HF12). Evaluable pts were followed for  $\geq 16$  mos after exa cel infusion; evaluation of VF12 and HF12 began 60 days after last RBC transfusion for post-transplant support or SCD management. As of 16 Sept 2022, 35 pts with

SCD (median age 21 [range 12-34] yr) received exa-cel. Of the 17 pts evaluable, 16 (94.1%) achieved VF12 (95% CI| 71.3%, 99. 9%; P=0.0001) and all 17 (100%) achieved HF12 (95% CI| 80. 5%, 100. 0%; P<0.0001). In pts achieving VF12, mean VOC free duration was 18. 7 (range| 13.1-36. 5) mos; 15 pts remained VOC free through follow-up and 1 pt had an adjudicated VOC in the setting of a parvovirus infection ~22. 8 mos after exa-cel; pt recovered fully and has since been VOC free. For all pts, mean total Hb was 12. 0 g/dL at Month 3 and was then maintained at  $\geq 12.0$  g/dL; mean HbF was 36. 8% at Month 3 and was then maintained at  $\geq 40. 0\%$ , with pan-cellular distribution. All pts engrafted neutrophils and platelets (median 27 and 33 days, respectively). All pts had  $\geq 1$  adverse event (AE), most Grade 1 or 2; 34 (97.1%) pts had AEs of Grade 3 or 4 severity. Most AEs and serious AEs (SAEs) occurred within first 6 mos after infusion. No pts had SAEs considered related to exa-cel. There were no malignancies. These results show exa-cel can deliver a one-time functional cure for pts with SCD.

## C03

**MORTALITY AND CLINICAL COMPLICATIONS AMONG PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE WITH RECURRENT VASO-OCCLUSIVE CRISES IN ITALY**

G. Forni<sup>1</sup>, C. Udeze<sup>2</sup>, M. Dovizio<sup>3</sup>, C. Veronesi<sup>4</sup>, L. Esposti<sup>5</sup>, N. Li<sup>6</sup>, T. Dang<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro, Ospedale Galliera; <sup>2</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc; <sup>3</sup>CliCon S. R. L. Società Benefit, Health Economics and Outcomes Research; <sup>4</sup>CliCon S. R. L. Società Benefit, Health Economics and Outcomes Research; <sup>5</sup>CliCon S. R. L. Società Benefit, Health Economics and Outcomes Research; <sup>6</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc; <sup>7</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc

Sickle cell disease (SCD) is characterized by vaso-occlusive crises (VOCs). This study sought to describe the mortality and clinical complications among patients with SCD with recurrent VOCs in Italy. This retrospective cohort study utilized an administrative database of Italian local health units to identify patients with SCD from January 1, 2010, to February 1, 2019. Eligible patients with SCD were required to have  $\geq 2$  VOCs per year in any 2 consecutive years during the eligibility period and be continuously enrolled for 1 year before and after their index date (second VOC in the second year of 2 consecutive years). Each patient was matched to 5 controls without disease by age, geographic area, gender, and index year. Patients and controls were followed from index until death, exiting the database, or end of study period (February 1, 2020), whichever occurred first. Demographics were assessed at index. Mortality (propor-



tion of total population and rate [deaths per 100 person-years]) was summarized for patients with SCD and controls, and a Z-test was used for significance testing ( $P < 0.05$ ) for mortality proportions. Clinical complications (proportion of total population) were summarized descriptively during follow-up for patients with SCD. In total, 111 patients with SCD met the inclusion criteria and were matched to 555 controls. The mean age of patients was 24.5 years, and 49.5% were male. Mortality proportion (SCD| 9/111 [8.1%] vs. controls| 13/555 [2.3%]) and rate per 100 person-years (1.6 vs. 0.42;  $P < 0.001$ , respectively) were higher for patients with SCD than for matched controls. The most prevalent complications in patients were chronic pain (17.1%), liver complications (13.5%), avascular necrosis (10.8%), and gallstones (10.8%). Despite the best available care, patients with SCD with recurrent VOCs continue to experience significant SCD-related clinical complications and elevated mortality, highlighting the need for innovative therapies in this space.

#### C04

##### **TRANSFUSION INDEPENDENCE AFTER EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL IN PATIENTS WITH TRANSFUSION-DEPENDENT THALASSEMIA (TDT)**

M. Cappellini<sup>1</sup>, F. Locatelli<sup>2</sup>, P. Lang<sup>3</sup>, S. Corbacioglu<sup>4</sup>, A. Li<sup>5</sup>, J. De La Fuente<sup>6</sup>, D. Wall<sup>7</sup>, R. Meisel<sup>8</sup>, A. Shah<sup>9</sup>, R. Liem<sup>10</sup>, M. Mapara<sup>11</sup>, B. Carpenter<sup>12</sup>, J. Kwiatkowski<sup>13</sup>, A. Kattamis<sup>14</sup>, S. Sheth<sup>15</sup>, S. Grupp<sup>16</sup>, P. Kohli<sup>17</sup>, D. Shi<sup>18</sup>, Y. Bobruff<sup>19</sup>, L. Ross<sup>20</sup>, C. Simard<sup>21</sup>, L. Zhang<sup>22</sup>, P. Morrow<sup>23</sup>, B. Hobbs<sup>24</sup>, H. Frangoul<sup>25</sup>

<sup>1</sup>University of Milan; <sup>2</sup>Catholic University of the Sacred Heart, Rome, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>3</sup>University of Tübingen; <sup>4</sup>University of Regensburg; <sup>5</sup>BC Children's Hospital, University of British Columbia; <sup>6</sup>Imperial College Healthcare NHS Trust, St Mary's Hospital; <sup>7</sup>The Hospital for Sick Children/University of Toronto; <sup>8</sup>Heinrich-Heine-University; <sup>9</sup>Stanford University; <sup>10</sup>Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago; <sup>11</sup>Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University; <sup>12</sup>University College London Hospitals NHS Foundation Trust; <sup>13</sup>Division of Haematology, Children's Hospital of Philadelphia and Department of Paediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania; <sup>14</sup>National and Kapodistrian University of Athens; <sup>15</sup>Joan and Sanford I Weill Medical College of Cornell University; <sup>16</sup>Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania; <sup>17</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated; <sup>18</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated; <sup>19</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated; <sup>20</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated; <sup>21</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated; <sup>22</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated; <sup>23</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated; <sup>24</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated; <sup>25</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated

*Incorporated; <sup>18</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated; <sup>19</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated; <sup>20</sup>CRISPR Therapeutics; <sup>21</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated; <sup>22</sup>Sarah Cannon Research Institute and The Children's Hospital at TriStar Centennial*

Exagamglogene autotemcel (exa-cel) is a one-time, non-viral cell therapy being assessed in a phase 3 trial in pts 12-35y with TDT and a history of  $\geq 100$  mL/kg/y or  $\geq 10$  U/y of packed red blood cell (RBC) transfusions 2y before screening. Primary and key secondary efficacy endpoints are proportion of pts who maintained a weighted average hemoglobin (H[b]  $\geq 9$  g/dL without RBC transfusion for  $\geq 12$  mos (TI12; primary endpoint) and  $\geq 6$  mos (TI6; key secondary endpoint). Evaluable pts were followed for  $\geq 16$  mos after exa cel infusion; evaluation of TI12 and TI6 started 60 days after last RBC transfusion for post-transplant support or TDT management. As of 06 Sept 2022, 48 pts (median age 20 [range 12-35] y; 28 [58.3%] with severe genotypes [ $\beta^0/\beta^0$  or  $\beta^0/\beta^0$ -like]) received exa-cel. Of the 27 pts evaluable, 24 (88.9%) achieved TI12 and TI6 (95% CI| 70.8%, 97.6%;  $P < 0.0001$ ). Pts achieving TI12 had mean time to last transfusion of 37 (SD, 20.6) days after exa-cel infusion and remained transfusion independent (mean [range] duration 20.5 [12.1, 40.7] mos). The 3 pts not achieving TI12 had substantial reductions (70.3%, 79.6% and 95.5%) in transfusion volume. For all pts, mean total Hb was  $\geq 11$ g/dL at Month 3 ( $\geq 12$ g/dL Month 6 onward) and mean HbF was  $\geq 6$  g/dL at Month 3 ( $\geq 9$ g/dL Month 6 onward) with pancellular distribution. All pts engrafted neutrophils and platelets (median 29 and 44 days, respectively). All pts had  $\geq 1$  adverse event (AE), most Grade 1 or 2; 41 (85.4%) pts had AEs of Grade 3 or 4 severity. Most AEs and serious AEs (SAEs) occurred within first 3 mos after infusion. Two pts had SAEs considered related to exa-cel. All SAEs resolved. There were no deaths, discontinuations, or malignancies. These results show exa-cel can deliver a one-time functional cure for pts with TDT.

#### C05

##### **EVALUATION OF THROMBOEMBOLIC EVENTS AND ANTICOAGULATION MANAGEMENT IN TRANSFUSION DEPENDENT THALASSEMIA PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION**

V. Di Stefano<sup>1,2</sup>, B. Giancesin<sup>3,4</sup>, M. Bertini<sup>5</sup>, M. Culcasi<sup>6</sup>, A.R. Denotti<sup>7</sup>, G. Derchi<sup>8</sup>, M. Giuditta<sup>2</sup>, F. Longo<sup>6</sup>, M.R. Manca<sup>9</sup>, V. Orecchia<sup>7</sup>, R. Origa<sup>7,10</sup>, I. Motta<sup>2,11</sup>

<sup>1</sup>University of Milan; <sup>2</sup>Unit of Medicine and Metabolic Disease, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; <sup>3</sup>Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro, E.O. Ospedali Galliera; <sup>4</sup>Fondazione For Anemia;

<sup>5</sup>Cardiology Unit, Sant'Anna University Hospital, University of Ferrara; <sup>6</sup>Day Hospital Thalassemia and Hemoglobinopathies, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara; <sup>7</sup>SC Centro Microcitemie e Anemie Rare, Ospedale Pediatrico Microcitemico 'A. Cao'; <sup>8</sup>Department of Cardiology, High Specialty Ligurian Clinical Institute (ICLAS); <sup>9</sup>Cardiologia pediatrica, Ospedale Pediatrico Microcitemico 'A. Cao'; <sup>10</sup>Università di Cagliari; <sup>11</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Italy

Atrial fibrillation (AF) represents an emerging issue in the thalassemia population with distinctive pathophysiological features. However, data on AF in these patients (pts) are limited, and the current management is based on the guidelines for the general population. In collaboration with SITE (Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie), we conducted a multicentric retrospective study in transfusion-dependent thalassemia (TDT) pts with AF, including thromboembolic events and anticoagulation management. So far, 3 centers (Cagliari, Ferrara, Milano) have participated in the study. Data of 130 TDT pts with a AF history, followed between June 1, 2003 and May 31, 2023 were included. At enrollment, 119 pts were alive (males 71, 60%), the mean age was 51.9 yr; 71% were splenectomized. Almost all pts (98%) had  $\beta$ -thalassemia, of which 20% had thalassemia intermedia and became transfusion dependent during the life. The mean age at first AF episode was 39.7 yr. The prevalence of stroke was 5%, rising to 7.6% if also considering transient ischaemic attacks. Compared to the literature, this prevalence is at least 10-fold higher than the general TDT population (0.25%-0.46%). Of note, splenectomy, a well-known risk factor for thrombosis, was present in 89% of those pts. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score at the first AF episode detected a low risk of thromboembolism in 66 (62%) pts and a high risk in 19 (18%). However, 72 pts initiated immediately anticoagulation. Only one patient had major bleeding during anticoagulant therapy without significant sequelae.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score has some limitations in these pts, given the significant role of age and the fact that it does not capture potential disease-specific risk factors, including splenectomy.

In conclusion, stroke represents a major and frequent complication in TDT pts with AF; therefore, early initiation of anticoagulant therapy, irrespective of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score, should be considered, but dedicated studies on this topic are needed.

## C06

### MANAGEMENT OF PREGNANCY IN A COHORT OF PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE: A RETROSPECTIVE EVALUATION OF A SINGLE CENTER

R. Rosso<sup>1</sup>, A. Bulla<sup>1</sup>, S. Costanzo<sup>2</sup>, F. Indelicato<sup>2</sup>, S. Pergolizzi<sup>2</sup>, M. A. Romeo<sup>1</sup>, B. Ximenes<sup>1</sup>, F. Di Raimondo<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Thalassemia Unit, A.O.U. Policlinico "G. Rodolico - San Marco"; <sup>2</sup>Servizio Immuno-Trasfusionale, A.O.U. Policlinico "G. Rodolico - San Marco"; <sup>3</sup>Hematology Unit with BMT, A.O.U. Policlinico "G. Rodolico - San Marco"; <sup>4</sup>Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, CHIRMED, Sezione di Ematologia, University of Catania, Italy

**Background.** In Sickle Cell Disease(SCD)pregnancy is an important risk factor for mothers and unborn children. We report a single center experience on 31 pregnancies that occurred in 18 patients with various forms of SCD. 17 pregnancies were treated with erythroexchange (EEX), 11 with red blood cell (RBC) transfusions, 2 refused any procedure. We have confirmed that EEX provides the best results without any side effects and has also showed to be very effective to control iron overload.

**Materials and Methods:** We report a retrospective evaluation of 18 patients, 5 affected by homozygous HbS, 9 by heterozygous HbS/ $\beta$ +, 4 by HbS/ $\beta$ 0. We recorded 31 pregnancies in the period between January 1992 and December 2022. Patients underwent transfusion therapy (TT) or EEX.

**Results.** The mean age at the time of pregnancy was 27.5 yo (range 20-35). 17 pregnancies were treated with EEX from the first trimester, on average every 5 weeks until delivery, while 11 were treated with TT, with an average of 14 total RBC units transfused. Delivery was performed by cesarean section in 23 patients, while natural delivery was performed in 5. All pregnancies were at term with a mean of 38 wks of gestation and the mean birth weight was 2520 gr in pregnancies treated with EEX and 2610 gr in patients with TT. In 17 pregnancies treated with EEX we observed no complications, while in 11 subjected to simple blood transfusions 3 spontaneous abortions occurred, in 2 patients that refused any therapeutic approach we observed stillbirth and acute chest syndrome, respectively at 26th and 19th wk of gestation.

**Conclusions.** In our patient cohort we observed that prophylactic EEX from 1st trimester of gestation is associated with a lower risk of complications in SCD women and their babies and our study confirms that prophylactic EEX during pregnancy is a safer and well-tolerated procedure, able to avoid both acute and chronic complications, it also prevents secondary hemochromatosis, compared to simple RBC transfusion, and must be started early.



## Discussed Poster

### DP01

#### **SAFETY AND EFFICACY OF KETOROLAC CONTINUOUS INFUSION FOR MULTIMODAL ANALGESIA OF VASO-OCCLUSIVE CRISIS IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE**

V. M. Pinto<sup>1</sup>, B. Gianesin<sup>1,2</sup>, S. Sardo<sup>3</sup>, F. Mazzi<sup>4</sup>, G. Baiardi<sup>5,6</sup>, S. Menotti<sup>4</sup>, F. Piras<sup>5</sup>, S. Quintino<sup>1</sup>, G. Robello<sup>1</sup>, F. Mattioli<sup>5,6</sup>, G. Finco<sup>3</sup>, G. L. Forni<sup>1</sup>, L. De Franceschi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>EO Ospedali Galliera, Centro della Microcitemia, delle Anemie Congenite e dei Disordini del Metabolismo del Ferro; <sup>2</sup>For Anemia Foundation; <sup>3</sup>University of Cagliari, Department of Medical Science and Public Health, Cagliari, Italy; <sup>4</sup>University of Verona and AOUI Verona, Department of Medicine; <sup>5</sup>University of Genoa, Department of Internal Medicine, Pharmacology & Toxicology Unit, Genoa, Italy; <sup>6</sup>EO Ospedali Galliera, Clinical Pharmacology Unit, Italy

Pain is an hallmark of sickle-cell-related acute clinical manifestations as part of acute vaso-occlusive crisis (VOC). In SCD pain has different origins such as vascular or neuropathic pain, which requires multimodal analgesia. This is based on the administration of drugs with different pharmacological mechanisms of action, maximizing analgesia and minimizing their adverse events and the risk of drug-addition in patients experiencing acute-recurrent pain events as in SCD. Ketorolac is a potent non-narcotic analgesic, being relatively safe and effective during pain-management in children and adults. Up to now, there is a lack of safety information on continuous

infusion ketorolac as used to control acute pain in patients with SCD, and the benefits/risks ratio needs to be investigated. Here, we report for the first time the safety profile of ketorolac in the special population of patients with SCD. Data from clinical records of vaso-occlusive crises treated from 2011-2021 at two tertiary centers (Verona and Genoa) were collected. Thirty-one patients were included in the analysis (38% males, age 33±10 years) for a total of 48 events included. We confirmed that that ketorolac in combination with tramadol, an opioid like molecule, is effective in pain control of adult patients with SCD experiencing acute severe VOCs defined by pain visual analog scale. Our study shows that short term (72 hours) continuous infusion of ketorolac plus tramadol is not associated with adverse events such as liver or kidney acute dysfunction or abnormalities in coagulation parameters during patients' hospitalization and within 30 days after patients discharge. This is extremely important for patients with SCD, who should have access to multimodal therapy to control recurrent acute pain crisis in order to limit central sensitization a faresome issue of undreateted recurrent acute pain and of chronic pain.

### DP02

#### **ABSTRACT NOT PUBLISHABLE**



## DP03

**VARIANTI NEL GENE *PIEZO1* POSSONO CAUSARE ALTERAZIONI DELL'ERITROPOIESI CAUSANDO MISDIAGNOSI CON LE ANEMIE DISERITROPOIETICHE**

V. D'onofrio<sup>1,2</sup>, B. E. Rosato<sup>1,2</sup>, A. Nostroso<sup>1,2</sup>,  
R. Marra<sup>1,2</sup>, F. M. Esposito<sup>1,2</sup>, M. Raia<sup>2</sup>, G. D'alterio<sup>2,3</sup>,  
M. Capasso<sup>1,2</sup>, A. Iolascon<sup>1,2</sup>, R. Russo<sup>1,2</sup>, I. Andolfo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli "Federico II"; <sup>2</sup>CEINGE, Biotecnologie Avanzate; <sup>3</sup>Scuola Europea di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Milano, Italy

*PIEZO1* è un meccano-recettore che negli eritrociti regola lo stato di idratazione ed il volume cellulare. Mutazioni da guadagno di funzione (GoF) in *PIEZO1* causano la stomatocitosi ereditaria disidratata (DHS), una sindrome pleiotropica caratterizzata da anemia emolitica da difetto di trasporto di membrana del globulo rosso.

In questo studio abbiamo analizzato 80 pazienti affetti da DHS, valutando la conta reticolocitaria, i livelli sierici di eritropoietina (EPO) ed eritroferone (ERFE), ed abbiamo osservato caratteristiche di diseritropoiesi (mutazione dipendente) simili a quelli dei pazienti affetti da anemia diseritropoietica di tipo II (CDAII).

Per studiare il meccanismo patogenetico della diseritropoiesi nella DHS, il modello cellulare eritroide HUDEP2 ingegnerizzato per la variante p. R2456H di *PIEZO1* (HUDEP2-KI) è stato indotto al differenziamento eritroide tramite EPO. L'analisi dell'espressione dei marcatori di superficie ha evidenziato una significativa riduzione di CD235a, dimostrando il ruolo di *PIEZO1* nelle fasi tardive del differenziamento. L'analisi morfologica ha rivelato una riduzione della proliferazione nelle HUDEP2-KI rispetto al controllo con una riduzione della percentuale di eritroblasti ortocromatici, ed aumento relativo dei reticolociti. L'analisi di trascrittomico mediante RNAseq a differenti giorni di differenziamento ha evidenziato la deregolazione di numerosi geni coinvolti nella regolazione dei processi apoptotici, dell'ipossia e della glicolisi. L'analisi dei singoli geni ha evidenziato un complessivo aumento dei segnali proapoptotici, probabilmente a causa dell'alterazione di geni mitocondriali attivati dall'ipossia. Questo esita in una deregolazione metabolica che si manifesta con un aumento della fase finale della glicolisi.

Questo studio evidenzia l'importanza della diagnosi differenziale tra DHS e CDAII e dimostra per la prima volta il meccanismo patogenetico della diseritropoiesi legata a mutazioni da GoF in *PIEZO1*.

## DP04

**LA VARIANTE COMUNE E756DEL NEL GENE *PIEZO1* E LE SUE IMPLICAZIONI NELLA DIAGNOSI CLINICA E MOLECOLARE DELLA STOMATOCITOSI EREDITARIA DISIDRATATA.**

F.M. Esposito<sup>1,2</sup>, B. E. Rosato<sup>1,2</sup>, R. Marra<sup>1,2</sup>,  
V. D'onofrio<sup>1,2</sup>, A. Nostroso<sup>1,2</sup>, M. Ribersani<sup>3</sup>, I. Elisa<sup>3</sup>,  
V. Giorgi<sup>3</sup>, R. Celia<sup>3</sup>, I. D'alba<sup>4</sup>, A. Gambale<sup>1,2</sup>,  
V. Pinto<sup>5</sup>, G. L. Forni<sup>5</sup>, A. Iolascon<sup>1,2</sup>, R. Russo<sup>1,2</sup>,  
I. Andolfo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italy; <sup>2</sup>CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, Napoli, Italy; <sup>3</sup>Università Sapienza di Roma Sezione Ematologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Roma, Italy; <sup>4</sup>Division of Paediatric Hematology and Oncology, Ospedale G. Salesi, Ancona, Italy; <sup>5</sup>Centro della Microcitemia, delle Anemie Congenite e dei Disordini del Metabolismo del Ferro, Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Genova, Italy

La stomatocitosi ereditaria disidratata (DHS) è una sindrome pleiotropica caratterizzata da vari fenotipi tra cui anemia emolitica e sovraccarico di ferro epatico. Il 90% delle DHS è causata da mutazioni nel gene *PIEZO1*, che codifica per un meccano-recettore. L'attribuzione di patogenicità delle varianti in *PIEZO1* presenta diverse difficoltà a causa dell'elevato tasso mutazionale. In particolare, la variante p. E756del, presente in circa il 33% della popolazione africana, si associa ad un fenotipo lieve e conferisce resistenza alla malaria. In questo studio ci proponiamo di valutare la frequenza della variante E756del nella nostra casistica di pazienti con DHS e di effettuare una correlazione genotipo-fenotipo.

Nella nostra coorte di pazienti (n=583), arruolati da Gennaio 2019 a Marzo 2023 nell'unità di Genetica Medica del nostro Istituto, 14 dei 129 pazienti affetti da DHS presentavano la variante E756del o la forma allelica E756dup. Il 7% dei casi mostrava la variante E756del in forma isolata e il 29% la E756dup isolata. La restante parte dei pazienti (21%) presentava eredità multi-locus o una variante aggiuntiva in *PIEZO1* (43%). Il 29% di tali pazienti mostrava anemia emolitica ben compensata e lieve sovraccarico di ferro epatico. Nei casi di multi-locus l'anemia emolitica era da moderata a severa.

Questi dati evidenziano l'importanza di sospettare l'ereditarietà di queste varianti in pazienti con anemia emolitica compensata e/o sovraccarico di ferro epatico, non solo nei soggetti di origine africana ma anche in quelli provenienti da paesi del bacino del mediterraneo in cui la malaria era un tempo endemica. Il 29% dei nostri pazienti, infatti, è di origine africana mentre la restante parte è di origine europea (prevalentemente Italia). Tale riscontro, dal punto di vista molecolare, inoltre, è fondamentale

per evitare che le suddette varianti vengano escluse dal filtro di frequenza nelle popolazioni, come accade nelle attuali pipeline bioinformatiche.

## DP05

### ABSTRACT NOT PUBLISHABLE

## DP06

### SINGLE-CENTER EXPERIENCE WITH LUSPATERCEPT AND RESEARCH OF PREDICTORS OF RESPONSE IN TRANSFUSION-DEPENDENT $\beta$ -THALASSEMIA

R. Rosso<sup>1</sup>, A. Bulla<sup>1</sup>, A. Duminuco<sup>2</sup>, M.A. Romeo<sup>1</sup>, E. Scalisi<sup>2</sup>, B. Ximenes<sup>1</sup>, F. Di Raimondo<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Thalassemia Unit, A.O.U. Policlinico "G. Rodolico - San Marco"; <sup>2</sup>Post Graduate School, Hematology Unit with BMT, A.O.U. Policlinico "G. Rodolico - San Marco"; <sup>3</sup>Hematology Unit with BMT, A.O.U. Policlinico "G. Rodolico - San Marco"; <sup>4</sup>Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, CHIRMED, Sezione di Ematologia, University of Catania, Italy

**Background.** Current advanced therapies improve health and survival of patients with transfusion-dependent (TD)  $\beta$ -thalassemia but their morbidity is still high. The advent of luspatercept represented a breakthrough by reducing the need for transfusions.

**Materials and Methods.** In our single-center experience, we evaluated 22 patients with TD  $\beta$ -thalassemia receiving luspatercept. 15 patients were female and 7 male, with a mean age of 42yo (range 28-67). 12 patients have thalassemia major and 10 thalassemia intermedia. Baseline cohort and treatment characteristics are in Table 1. The data collection period is 12 months (April 2022-April 2023). All also received best supportive care, including transfusions and iron chelation therapy.

**Results:** 14 of 22 patients (63.6%) met criteria for anemia response, with a reduction in transfusion burden (TB) of at least 33% from baseline. 10 of 22 (45.4%) obtained a reduction of TB > 50%, including 3 patients who, from the 1st administration of drug, obtained a free-transfusions period. While the advantage was observed in all subjects, subgroup analysis of genotype suggest that luspatercept showed significant benefit in non- $\beta^0/\beta^0$  patients. In particular, transfusion independence was achieved by 2 patients with  $\beta^+/\beta^+$  genotype, both homozygous IVS1.6, and 1  $\beta^0/\beta^+$  patient. Pre-transfusion hemoglobin (Hb) levels increased from baseline by 0.5-1.5 g/dL, with mean Hb values > 9.5 g/dL for most responder patients.

**Conclusions.** This single-center experience shows that the use of luspatercept for TD  $\beta$ -thalassemia is effective and safe (adverse events in Table 1). Despite better

outcomes in TD  $\beta$ -thalassemia patients with non- $\beta^0/\beta^0$  genotype, current study shows variable efficacy of luspatercept depending on severity of genotype and phenotype, and even with same genotype. According to our data, luspatercept could be indicated in all patients with low transfusion frequency, in order to improve Hb values, or in patients with high TB and iron overload, with poor compliance to iron chelation therapy.

Table 1.

All patients, n	22
Median age, years (range)	42 (28 - 67)
Male/Female sex, n (%)	
<b>Diagnosis</b>	
Thalassemia major, n (%)	12 (55)
Thalassemia intermedia, n (%)	10 (45)
<b>Genotype</b>	
$\beta^0/\beta^0$	2 (10)
$10\beta^+/\beta^+$	10 (45)
$\beta^+/\beta^+$	10 (45)
RBC transfusion-dependent, n (%)	22 (100)
Median pretransfusion hemoglobin level g/dl (range)	9 (7.2 - 10.5)
Previous splenectomy, n (%)	14 (63.7)
Not splenectomy, n (%)	8 (36.3)
Antiplatelet ongoing therapy, n (%)	13 (59)
Current iron chelation therapy, n (%)	22 (100)
Median ferritin value, ng/mL [IQR]	630 [87 - 5818]
Luspatercept starting dose 1 mg/kg, n (%)	22 (100)
Luspatercept dose increased 1.25 mg/kg, n (%)	13 (59)
Duration of luspatercept therapy in months, median (range)	5.9 (2 - 12)
<b>Side effects</b>	
Muscle aches, n (%)	12 (54.5)
Bone aches, n (%)	22 (100)
Arthralgia, n (%)	18 (82)
Dizziness, n (%)	0 (0)
Dyspnea, n (%)	1 (4.5)
Palpitations, n (%)	1 (4.5)
Abdominal pain, n (%)	0 (0)
Hyperuricemia, n (%)	1 (4.5)
Lactate dehydrogenase (LDH) increased, n (%)	1 (4.5)
<b>Prior therapy</b>	
Hydroxyurea, n (%)	1 (4.5)

## DP07

### DIAGNOSI DIFFERENZIALE NELL'AMBITO DELLE ANEMIE MICROCITICHE EREDITARIE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

E. De Michele<sup>1</sup>, A. Brina<sup>1</sup>, F. Annarumma<sup>1</sup>, M.R. Storino<sup>2</sup>, R. Marra<sup>2,3</sup>, B. E. Rosato<sup>2,3</sup>, M. De Martino<sup>2,3</sup>, M. P. Ottaiano<sup>2,3</sup>, M. Grosso<sup>2,3</sup>, I. Ferrara<sup>4</sup>, S. Amabile<sup>5</sup>, I. Andolfo<sup>2,3</sup>, R. Russo<sup>2,3</sup>, A. Iolascon<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>UOC SIT Dipartimento Oncoematologico, AOU San Giovanni e Ruggi; <sup>2</sup>CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, Napoli, Italy; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli 'Federico II'; <sup>4</sup>UOC Ematologia e Trapianto CSE, AOU San Giovanni e Ruggi; <sup>5</sup>Programma di Medicina Genomica, AOU San Giovanni e Ruggi, Università Salerno, Italy

Le anemie microcitiche ereditarie si classificano in (1) difetti nelle catene globiniche, (2) difetti nella sintesi dell'eme e (3) difetti nella disponibilità/acquisizione di

ferro da parte dei precursori eritroidi. Tra i difetti della sintesi dell'eme si annoverano le anemie sideroblastiche congenite, tra cui quella legata all'X (XLSA) è la forma più comune, causata da mutazioni germinali nel gene eritroide-specifico ALAS2.

Si descrive il caso di un giovane maschio di 19 anni con riscontro occasionale di anemia microcitica ipocromica non sideropenica, in assenza di manifestazioni emorragiche ed emolitiche in anamnesi. Presentava astenia, che migliorava con assunzione per os di folati. Anamnesi familiare negativa per talassemie, emoglobinopatie e/o anemie congenite. Gli esami di I livello confermavano anemia microcitica ipocromica (Hb 8.8 g/dl, MCV 64.7 fl) in assenza di Hb patologiche all'elettroforesi, bilancio del ferro nella norma, presenza allo striscio di sangue periferico di marcata anisopoichilocitosi e anisocromia associata ad ipocromia. L'ecografia dell'addome evidenziava milza lievemente aumentata (14.8 cm).

Nell'ipotesi di una emoglobinopatia atipica, il paziente veniva indirizzato ad indagini di II livello. Il test genetico sui loci HBB, HBA1-HBA2 e HBD mediante sequenziamento ed MLPA risultava negativo. Si richiedeva, pertanto, approfondimento molecolare di III livello, ovvero NGS mediante pannello multigenico per difetti ereditari del globulo rosso. L'analisi evidenziava la presenza della variante NM\_000032.5|c.568G>C, p.Asp190His in stato emizigote nel gene ALAS2, classificata come variante probabilmente patogenetica. L'analisi del midollo osseo confermava la diagnosi molecolare.

Il paziente veniva, quindi, posto a regime terapeutico con piridossina, comportando un notevole miglioramento della sintomatologia e dei valori di Hb (valori medi attuali 10 g/dL).

#### DP08

### HEALTHCARE RESOURCE UTILIZATION AMONG PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE WITH RECURRENT VASO-OCCLUSIVE CRISES IN ITALY

G. Forni<sup>1</sup>, C. Udeze<sup>2</sup>, M. Dovizio<sup>3</sup>, C. Veronesi<sup>4</sup>, L. Esposti<sup>5</sup>, N. Li<sup>6</sup>, T. Dang<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro, Ospedale Galliera; <sup>2</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc; <sup>3</sup>CliCon S. R. L. Società Benefit, Health Economics and Outcomes Research; <sup>4</sup>CliCon S. R. L. Società Benefit, Health Economics and Outcomes Research; <sup>5</sup>CliCon S. R. L. Società Benefit, Health Economics and Outcomes Research; <sup>6</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc; <sup>7</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc.

Sickle cell disease (SCD) is characterized by vaso-occlusive crises (VOCs). This study sought to understand the healthcare resource utilization (HCRU) among patients with SCD with recurrent VOCs in Italy. This ret-

rospective cohort study utilized an administrative database of Italian regions and local health units to identify patients with SCD from January 1, 2011, to February 1, 2019. Eligible patients with SCD were required to have  $\geq 2$  VOCs [i. e. , SCD with crisis, priapism, splenic sequestration, or acute chest syndrome on an inpatient admission) per year in any 2 consecutive years and be continuously enrolled for 1 year before and after their index date (second VOC in the second year of 2 consecutive years). The dataset does not contain emergency department information; thus, the frequency of VOCs is likely to be under-reported. Each patient was matched to 5 controls without disease by age, region, gender, and index year. Patients and controls were followed from index until death, exiting the database, or study period end (February 1, 2020), whichever occurred first. Demographics were assessed at index, and rate of HCRU (per-patient-per-year [PPPY]) was assessed during follow-up. T-test was used for significance testing for HCRU ( $P < 0.05$ ). In total, 111 patients met the inclusion criteria for SCD with recurrent VOCs and were matched to 555 controls. The mean age of patients was 24.5 years; 49.5% were male. Compared to controls, patients had significantly higher mean utilization of prescriptions (12.17 vs 2.46;  $P < 0.001$ ), outpatient services (6.20 vs 1.03;  $P < 0.001$ ), and all-cause hospitalizations (1.96 vs 0.07;  $P < 0.001$ ) (all PPPY). In 1 year, patients averaged 22.6 days in the hospital; controls averaged 1.1 days. This analysis shows the significant economic burden for patients with SCD in Italy, which is likely underestimated given the lack of data on emergency room admissions in the database.

#### DP09

### MORTALITY AND CLINICAL COMPLICATIONS AMONG PATIENTS WITH TRANSFUSION-DEPENDENT BETA-THALASSEMIA IN ITALY

G. Forni<sup>1</sup>, C. Udeze<sup>2</sup>, M. Dovizio<sup>3</sup>, C. Veronesi<sup>4</sup>, L. Esposti<sup>5</sup>, N. Li<sup>6</sup>, T. Dang<sup>7</sup>

Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro, Ospedale Galliera; Vertex Pharmaceuticals, Inc; CliCon S. R. L. Società Benefit, Health Economics and Outcomes Research; CliCon S. R. L. Società Benefit, Health Economics and Outcomes Research; CliCon S. R. L. Società Benefit, Health Economics and Outcomes Research; Vertex Pharmaceuticals, Inc; Vertex Pharmaceuticals, Inc.

Individuals with TDT experience clinical complications that can lead to early mortality. This study sought to describe mortality and clinical complications among patients with TDT in Italy. This longitudinal, retrospective cohort study used a database of Italian local health units to identify patients with  $\geq 8$  RBCTs over a 12-month



period and  $\geq 1$  ICT prescription between 1 January 2010, and 1 February 2019. The index date was the first transfusion of the  $\geq 8$  RBCs in any 12-month period during the eligibility period. Eligible patients were required to be continuously enrolled for 1 year before and after their index date. Each patient was matched to 5 controls without disease by age, geographic area, gender, and index year. Patients and controls were followed from index until death, exiting the database, or end of study period 1 February 2020, whichever occurred first. Demographics were assessed at index. Mortality (proportion of total population and rate [deaths per 100 person-years]) was summarized for patients and controls, and a z-test was used for significance testing ( $P < 0.05$ ) for mortality proportion. Clinical complications (proportion of total population) were summarized descriptively during follow-up for patients with TDT. In total, 214 patients with TDT met the inclusion criteria and were matched to 1,070 controls. Mean age of patients was 46.7 years, and 45.8% were male. Mortality proportion (Patients with TDT| 47/214 [22.0%] vs controls| 48/1,070 [4.5%];  $P < 0.001$ , respectively) and rate per 100 person-years (4.8 vs 0.8) were higher for patients with TDT than for matched controls. The most prevalent complications in patients with TDT were endocrine complications (19.2%), liver complications (14.5%), malignancies (13.1%), and cardiopulmonary complications (12.1%). Despite the best available care, patients with TDT experience substantial clinical complications and elevated mortality, highlighting the need for innovative therapies in this space.

## DP10

### RED BLOOD CELL EXCHANGE: A SINGLE-CENTRE RETROSPECTIVE REAL-LIFE EXPERIENCE.

Chiara Marcon<sup>1,2</sup>, M. Medeot<sup>1</sup>, G. Battaglia<sup>2</sup>, S. Mauro<sup>1</sup>, B. Antonella<sup>1</sup>, G. Barillari<sup>1</sup>, C. Savignano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Trasfusionale di Udine;  
<sup>2</sup>Ematologia Clinica Università di Udine (DAME), Italy

Background: Hydroxyurea (HU) therapy leads to clinic improvement in sickle cell disease (SCD). Erythroexchange (EEX) represents a possible therapeutic strategy in association or not with drugs.

Materials and Methods: Both manual (mEEX) and automated (aEEX) performed in SCD patients in Udine was retrospectively analyzed. Pre-post EEX blood count, %HbS before EEX, indications for treatment, association with HU and complications were recorded.

Results: 10 patients (mean age 27.2 years 18.7-45.4) were treated since 2018| 7 HbSS, 2 HbS/β, 1 HbS/C. 7 were in HU therapy (3 discontinuous intake). 7 cases started EEX due to acute events (3 chest crises, 3 painful crises, 1 stroke). EEX was started in 2 patients, on maximal HU therapy with  $> 70\%$  HbS and major complication

(1 meningitis with embolism, 1 femoral head necrosis). 1 patient needs to suspend HU due to paternity wish. 73 procedures were performed (66 aEEX, 7 mEEX), mEEX were done in 3 patients with inadequate peripheral veins. Median pre-procedure HbS was 59.1% (29.5-91.2). All patients were mildly anemic (median pre-procedure Hb was 9.6 g/dL [7.5-11.8] and HCT was 29.1% [22.1-36.2]). Comparison of Hb and Hct before and after EEX, show a significant increase in values (Figure 1). Patients reported no onset of hyperviscosity and general amelioration of symptoms. 1 patient developed iron overload (ineffective erythropoiesis already present) and immunization for M and Cw Ag (transfusion in another facility). All patients showed good adherence to the therapeutic program.

Conclusions: EEX treatment led to resolution of all acute events and to laboratory improvement even after the first procedure. EEX proved to be safe. In the guidelines [9th ASFA 2023] evidence-based indications for chronic treatment are few, due to the absence of randomized clinical trials especially in adult. Many points still remain to be defined (frequency of procedures, target, association with other therapies) to evaluate the long-term efficacy.

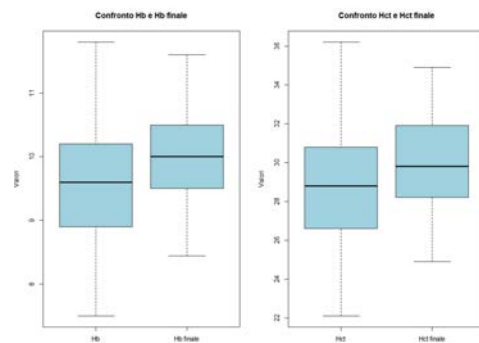


Figure 1.

## DP11

### INCREASE OF SERUM PENTRAXINE 3 (PTX3) AS A POSSIBLE BIOMARKER OF BONE REMODELLING IN PATIENTS WITH TRANSFUSION DEPENDENT THALASSEMIA TREATED WITH LUSPATERCEPT: PRELIMINARY DATA

G. Cicco<sup>1</sup>, D. Grande<sup>1</sup>, A. Vitucci<sup>2</sup>, A. Palma<sup>2</sup>, M.C. Longo<sup>2</sup>, P. Musto<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, "Aldo Moro" University School of Medicine of Bari; <sup>2</sup>Unit of Hematology and Stem Cell Transplantation, AOUC Policlinico di Bari, Italy

**Introduction.** The prevalence of fractures in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia (TDT) ranges from 16 to 49%. It has been reported that administration of Luspatercept (a TGF-beta ligand that stimulates erythropoiesis) in animal models with myelodysplastic syndrome induces an increase in bone mass. The aim of our study was to evaluate some parameters of bone metabolism in patients affected by TDT treated with Luspatercept.

**Materials and Methods.** 53 patients (27F/26M) with TDT, aged 21-57 yrs, were enrolled for the study at the Thalassemia Regional Center, University of Bari. Fifteen patients treated with Luspatercept (group1) and 38 untreated (group2) were examined. The drug was administered every 21 days, when hemoglobin value was  $\leq 11$ . 5g/dl, at a concentration of 1 mg/kg/day, adjusted to a dosage of 1.25 mg/kg/day based on the patient's clinical response.

**Results.** A significant increase of PTX3 in group1 (6,758 $\pm$ 2,078 vs 4,453 $\pm$ 1,785 pg/mL, P<0.0006) was observed, while no significant differences between the two groups were found regarding other parameters (Figure 1).

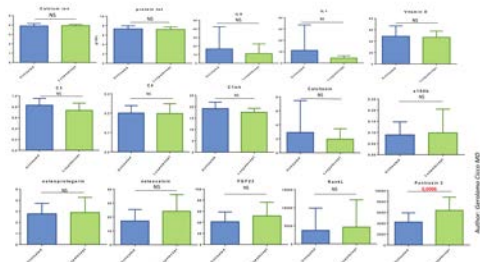


Figure 1.

**Discussion:** PTX3 is a prototypic humoral pattern recognition molecule also involved in tissue repair and regulation of cancer-related inflammation. It has been reported that femoral bone in PTX3 KO mouse (ptx3<sup>-/-</sup>),

have less trabecular bone formation compared to the wild-type. Furthermore, an inverse correlation between TGF  $\beta$ 1 and PTX3 expression in fibroblasts has been demonstrated. In our still preliminary experience, PTX3 was found significantly increased in TDT patients treated with Luspatercept compared to the untreated ones. We hypothesize that such an increase could be related to the inhibition of TGF  $\beta$  by luspatercept. We are now evaluating dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in our patients to correlate these finding with the possible clinical effects of Luspatercept on bone remodelling. Preliminary data support this hypothesis, that is currently evaluated in a multicenter clinical trial.

## DP12

### SAFETY OF LUSPATERCEPT AND MANAGEMENT OF ADVERSE EVENTS IN REAL LIFE: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

S. Leoni<sup>1,2</sup>, D. Panzieri<sup>1,2</sup>, N. Scaramellini<sup>2,3</sup>, M. Ferraresi<sup>1,2</sup>, M. Migone De Amicis<sup>2</sup>, E. Cassinero<sup>2</sup>, G. Graziadei<sup>2</sup>, I. Motta<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>University of Milan; <sup>2</sup>Unit of Medicine and Metabolic Diseases, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; <sup>3</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Italy

Thirty-five out of 208 transfusion-dependent thalassemia (TDT) patients (pts) followed at Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico in Milan received at least one dose of luspatercept for compassionate use or after marketing-authorization. The median age at treatment initiation was 44 years (range 20-64); 17 were males. This study aims to evaluate the safety of luspatercept in real life.

The drug proved to be well tolerated in most pts, but 51% of patients complained of bone pain, 2 experienced hypertension, 1 a gout attack and glaucoma, and 1 patient had acute hepatitis, considered a severe adverse event (SAE). 2 pts ceased the treatment because of AE. We here describe the management of 2 AEs.

A 38-yo male reported acute pain and swelling of his left toe after 7 doses. Lab tests showed high serum urate levels suggesting acute gout attack; oral NSAIDs and allopurinol were initiated with resolution within 30 days. The patient regularly continued the treatment.

A 51-yo male complained of abdominal pain, diarrhea, dark urines, and jaundice after the first dose. He had received the the 2nd dose of anti-SARS-CoV2 mRNA vaccine 15 days before; no other new drugs were started the days before. Lab tests showed acute cholestatic hepatitis with no biliary dilatation at abdominal ultrasound. Serology for common hepatotropic viruses, autoimmunity and stool culture and parasitological exam were negative. A liver biopsy was performed, showing "acute hep-

atitis with a cholestatic imprint, compatible with toxic/pharmacological etiology". We decided to suspend luspatercept. Nine months later, the patient underwent the 3rd dose of the anti-SARS-CoV2 vaccine with no AEs.

In conclusion, luspatercept proved to be generally well tolerated. Compared to the clinical trials, no thrombotic events were observed, possibly due to the more careful selection of pts. Though a correlation with the vaccine cannot be ruled out, this is the 1st case of liver injury reported during luspatercept.





## Posters

P01

### ATRIAL FIBRILLATION IN TRANSFUSION DEPENDENT THALASSEMIAS: THE FATHAL STUDY

V. Di Stefano<sup>1,2</sup>, B. Gianesin<sup>3,4</sup>, M. Bertini<sup>5</sup>, M. Culcasi<sup>6</sup>, A. R. Denotti<sup>7</sup>, G. Derchi<sup>8</sup>, M. Giuditta<sup>2</sup>, F. Longo<sup>6</sup>, M.R. Manca<sup>9</sup>, V. Orecchia<sup>7</sup>, R. Origa<sup>7,10</sup>, I. Motta<sup>2,11</sup>

<sup>1</sup>University of Milan; <sup>2</sup>Unit of Medicine and Metabolic Disease, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; <sup>3</sup>Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro, E.O. Ospedali Galliera; <sup>4</sup>Fondazione For Anemia; <sup>5</sup>Cardiology Unit, Sant'Anna University Hospital, University of Ferrara; <sup>6</sup>Day Hospital Thalassemia and Hemoglobinopathies, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara; <sup>7</sup>SC Centro Microcitemie e Anemie Rare, Ospedale Pediatrico Microcitemico 'A. Cao'; <sup>8</sup>Department of Cardiology, High Specialty Ligurian Clinical Institute (ICLAS); <sup>9</sup>Cardiologia pediatrica, Ospedale Pediatrico Microcitemico 'A. Cao'; <sup>10</sup>Università di Cagliari; <sup>11</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Italy

Atrial fibrillation (AF) represents an emerging issue in the thalassemia population related to increased life expectancy.

However, data on AF in these patients (pts) are limited, and the current management is based on the guidelines for the general population. Nevertheless, AF in these pts has distinctive features that could require specific management.

In collaboration with SITE (Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie), we conducted a multicentric retrospective study that aims to study the prevalence of AF in transfusion-dependent thalassemia (TDT) adults in Italy and its management. So far, 3 centers (Cagliari, Ferrara, Milano) participated in the study. Data of 130 TDT pts with a history of AF, followed between June 1, 2003 and May 31, 2023 were included. At enrollment, 119 pts were alive (males 71, 60%), the mean age was 51.9 yr; 71% were splenectomized. Almost all pts (98%) had  $\beta$ -thalassemia, of which 20% had thalassemia intermedia and became transfusion dependent during the life. The mean age at first AF episode was 39.7 yr.

Overall, AF prevalence in TDT was 13.8%, with a significant rise above 50 years, differently from the general population in which the prevalence is 2-4%, and pts are older. Prevalence was higher in males (18.2% vs 10.2%).

Among the known risk factors for AF, the most frequent were diabetes (16%), heart failure (22%) and smoke (20%). Regarding disease-specific factors contributing to the pathophysiology of AF, cardiac iron overload was present in 48.7% at any time before AF and in 29% of pts at the time of first event. Most subjects had left atrial dilatation (58.1%), which can result from anemia. In 87% of pts, a rhythm control attempt was implemented at anytime. Amiodarone was the most widely used drug. Transcatheter ablation was performed in 29 pts (22%), and 20 (77%) reported improvement in symptoms. In conclusion AF represents a significant morbidity in TDT pts, and specific guidelines are necessary to provide the best care.

P02

### INSUFFICIENZA MULTIORGANO IN PAZIENTE CON DREPANOCITOSI E INFEZIONE DA LEISHMANIA VISCERALE CON CONSEGUENTE SINDROME EMOFAGOCITICA

P. Albertini<sup>1</sup>, S. Macchi<sup>1</sup>, L. Albertazzi<sup>1</sup>, M.L. De Simone<sup>1</sup>, F. Muriana<sup>1</sup>, M. Lazzarini<sup>1</sup>, F. Longo<sup>2</sup>, O. Sofritti<sup>2</sup>, C. Valentini<sup>3</sup>, M. Righini<sup>3</sup>, M. Monti<sup>3</sup>, C. Moretti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Spoke per Talassemia ed Emoglobinopatie, Unità Operativa di Medicina Trasfusionale, Ospedale S. Maria delle Croci-Ravenna; <sup>2</sup>Centro Hub per Talassemia ed Emoglobinopatie, Arcispedale S. Anna – Ferrara; <sup>3</sup>Unità Operativa Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Maria delle Croci-Ravenna

Caso Clinico. Si riporta il caso di un uomo di 24 anni, originario del Senegal, con diagnosi nota di drepanocitosi omozigote (SCD) e scarsa aderenza alla terapia con idrosiurea, che accede in Pronto Soccorso per dolore intenso al fianco sinistro. All'ingresso, si riscontrano iperbilirubinemia, anemia severa, insufficienza renale acuta, rialzo degli indici di emolisi e dei valori di PCR. La TC total body mostra iposplenia, alterazioni parenchimali renali, un'area infartuale al rene destro, epatomegalia, microlitiasi nella colecisti e nel dotto cistico. Viene esclusa la diagnosi di Acute Chest Syndrome (ACS). Il paziente viene ricoverato in Unità di terapia Intensiva e, successivamente, nel reparto di Nefrologia. Viene eseguita terapia trasfusionale per Hb<7-8 g/dl, idratazione, eparina, paracetamolo e FANS per iperpiressia, terapia analgesica con morfina, varie linee di antibiotico terapia ad ampio spettro (Piperacillina-Tazobactam, Ciprofloxacina e Metronidazolo, Meropenem e Vancomicina) per la persistenza dello stato febbrile e Lamivudina per riscontro di infezione occulta da HBV. La insufficienza renale acuta si associa a insufficienza epatica severa, a uno stato anasarcatico da deficit di sintesi epatica e a proteinuria. Per valori di Hb di 8 g/dl ed HbS 48.2%, si esegue una procedura di eritroexchange (EEX) con raggiungimento di valori di HbS 10.5% e Hb totale 9.3 g/dl. Viene, inoltre, iniziata la terapia sostitutiva extrarenale continua (CRRT), per trattare il quadro di insufficienza renale a genesi multifattoriale, aggravato da microangiopatia da emolisi e stato febbrile-settico. A seguito del peggioramento degli indici di colesterasi e in considerazione della insufficienza multiorgano, viene posto il sospetto di Leishmaniosi, che viene confermata dalla positività della PCR per ricerca di Ab anti-Leishmania. Si effettua una biopsia osteo-midollare (BOM) che mostra un quadro di Sindrome Emofagocitica da Leishmaniosi Viscerale, per cui viene iniziato trattamento con terapia steroidea. In considerazione della varietà dei quadri di glomerulonefrite che possono essere determinati dall'infezione da Leishmania, viene sottoposto a biopsia renale, che non

risulta diagnostica. La terapia con Amfotericina B liposomiale e. v. porta rapidamente al miglioramento della funzionalità renale, che permette la sospensione del trattamento dialitico, con stabilizzazione dei valori di creatinina sierica (sCr) a circa 4. 2-4. 4 mg/dl, miglioramento degli indici epatici, con persistenza di elevati indici di colesterasi. Il controllo PCR per Leishmania risulta negativo dopo circa 46 giorni. A seguito del rialzo del valore di HbS (29. 4%), si ripete una procedura di eritroexchange (EEX). Dopo circa 60 giorni di ricovero, il paziente viene dimesso in buone condizioni (Hb 10. 4 g/dl, HbS 15. 4%, sCr 4. 21 mg/dl, ALT 34 U/L, GGT 270 U/L, LDH 549 U/L, PCR 8. 1 mg/L). Viene organizzato uno stretto follow up clinico-strumentale e si continua il programma di EEX periodiche al fine di mantenere la HbS<30%.

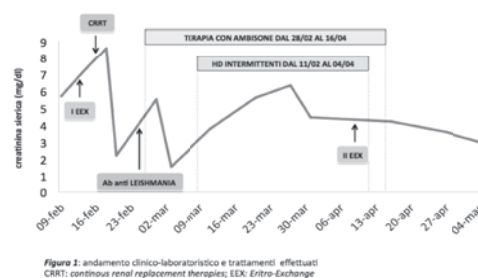


Figure 1. andamento clinico-laboratoristico e trattamenti effettuati  
CRRT: continuous renal replacement therapies; EEX: Eritro-Exchange

Figure 1.

Conclusion. La Leishmaniosi Viscerale (Kala-Azar) colpisce organi interni, in particolare midollo osseo, linfonodi, fegato, milza, reni e, in assenza di trattamento, può essere mortale. Il coinvolgimento renale in corso di Leishmaniosi viscerale si verifica in circa il 46% dei casi e rappresenta uno dei principali fattori prognostici negativi della malattia (Daher *et al.*, Nature, 2022). Grazie alla terapia antiparassitaria specifica, è possibile la risoluzione dell'infezione, che può consentire il recupero, parziale o totale, della funzionalità renale.

È importante, dunque, nel paziente con drepanocitosi, porre attenzione a tutti i casi di dolore addominale acuto associato a febbre, anemizzazione severa, organomegalia e disfunzioni epato-renali, andando sempre ad escludere un processo infettivo acuto che può scatenare una crisi falcemica e tenere conto che la Leishmaniosi rappresenta un problema emergente.

## P03

**HEALTHCARE RESOURCE UTILIZATION AMONG PATIENTS WITH TRANSFUSION-DEPENDENT BETA-THALASSEMIA IN ITALY**

G. Forni<sup>1</sup>, C. Udeze<sup>2</sup>, M. Dovizio<sup>3</sup>, C. Veronesi<sup>4</sup>,  
L. Esposti<sup>5</sup>, N. Li<sup>6</sup>, T. Dang<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro, Ospedale Galliera; <sup>2</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc; <sup>3</sup>CliCon S.R.L. Società Benefit, Health Economics and Outcomes Research; <sup>4</sup>CliCon S. R. L. Società Benefit, Health Economics and Outcomes Research; <sup>5</sup>CliCon S. R. L. Società Benefit, Health Economics and Outcomes Research; <sup>6</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc; <sup>7</sup>Vertex Pharmaceuticals, Inc. Italy

Patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia (TDT) require regular red blood cell transfusions (RBCTs) for survival. This study sought to understand the healthcare resource utilization (HCRU) among patients with TDT in Italy. This retrospective cohort study utilized an administrative database of Italian regions and local health units to identify patients with  $\geq 8$  RBCTs over a 12-month period and  $\geq 1$  iron chelation therapy (ICT) prescription between January 1, 2011, and February 1, 2019. The index date was the first transfusion of the  $\geq 8$  RBCTs during a 12-month period. Eligible patients were required to be continuously enrolled for 1 year before and after their index date. Each patient was matched to 5 controls without disease by age, region, gender, and index year. Patients and controls were followed from index until death, exiting the database, or end of study period (February 1, 2020), whichever occurred first. Demographics and rate of HCRU (per-patient-per-year [PPPY]) were assessed at index and during follow-up, respectively. A *t*-test was used for significance testing for HCRU ( $P < 0.05$ ). A total of 214 patients met the inclusion criteria for TDT and were matched to 1,070 controls. The mean age of patients with TDT at index was 46.7 years, and 45.8% were male. Matched controls had similar demographics. Patients averaged 18.2 RBCTs PPPY. Compared to matched controls, patients had significantly higher mean utilization of prescriptions (20.30 vs 4.91;  $P < 0.001$ ), outpatient services (21.92 vs 1.58;  $P < 0.001$ ), and all-cause hospitalization (1.35 vs 0.09;  $P < 0.001$ ) (all PPPY). In 1 year, patients averaged 16.1 days in the hospital compared to matched controls, who averaged 1.5 days. This analysis shows the significant economic burden for patients with TDT in Italy, which is likely underestimated given the lack of data on emergency room admissions in the database.

## P04

**RBC IMMUNIZATIONS IN POLYTRANSFUSED HAEMOGLOBINOPATHIC PATIENTS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE**

M. Di Giorgio<sup>1</sup>, S. Pergolizzi<sup>2</sup>, G. Ventura<sup>3</sup>,  
S. Costanzo<sup>2</sup>, R. Sciortino<sup>1</sup>, S. Sciacca<sup>3</sup>, C. Consalvo<sup>1</sup>,  
M. Signorino<sup>1</sup>, R. Lisi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Talassemia ARNAS Garibaldi Catania; <sup>2</sup>Servizio Medicina Trasfusionale Policlinico Catania; <sup>3</sup>Servizio Medicina Trasfusionale ARNAS Garibaldi Catania, Italy

Development of auto and alloantibodies directed against RBCs is one of the most frequent complications in polytransfused patients with hemoglobinopathies.

**Aim.** To show the prevalence of auto and alloimmunizations in a small group of Sicilian patients hospitalized at Thalassaemia: 20 polytransfused patients with reduced transfusion yield, hypersplenism, recurrent transfusion reactions or increased hemolysis indices were selected. 15 patients with thalassaemia major, 2 with thalassaemia intermedia and 3 with SCD on EEX therapy. All samples were processed at the immunohaematology laboratory of the Polyclinic of Catania. Plasma/serum and eluate in acid glycine were analyzed on microcolumn and on a solid phase. Antigen phenotyping was performed using specific antisera and commercial molecular platform.

**Results.** Alloantibodies were identified in 13 patients (65%) in a variable number from 1 to 4. Three patients were affected by SCD, 8 major and 2 intermediate. The most commonly alloantibodies we found belong to the Kell system (anti-K, anti-Kpa), Lewis (anti-Lea; anti-Le[b]), Lutheran (anti-Lua), HLA (anti-Bga), Rh. In 15 patients (75%) we detected the presence of autoantibodies and 9 of them (45%) also presented alloantibodies at the same time. In 6 patients (30%) only autoimmunizations were found. 100% of intermediate and SCD patients developed alloantibodies, 66% of SCD patients also had autoantibodies. All patients who started a regular transfusion regimen after 10 years of age developed alloantibodies, of whom 75% also had autoimmunizations. The frequency of autoantibodies is higher in splenectomized patients.

No significant differences based on gender.

**Conclusions.** Our case series shows the high prevalence of immunizations in patients with clinical features suggestive of haemolysis, therefore we believe it is useful to implement immunohaematology investigations in larger cohorts to ensure the better match assignment for our patients.



**P05****PROGRAMMA DI SCREENING NEONATALE PER ANEMIA FALCIFORME NELLA PROVINCIA DI MODENA**

D. Venturelli<sup>1</sup>, M. Rolli<sup>1</sup>, G. Bergonzini<sup>3</sup>, L. Vecchi<sup>1</sup>,  
A. Pancaldi<sup>2</sup>, M.E. Guerzoni<sup>2</sup>, L. Iughetti<sup>2</sup>,  
G.B. Ceccherelli<sup>1</sup>, G. Palazzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Immunoematologia e Medicina trasfusionale Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena; <sup>2</sup>Dipartimento Materno Infantile Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina di Laboratorio Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Italy

L'anemia falciforme fa era una patologia circoscritta soprattutto alle regioni tropicali, in particolare dell'Africa sub-sahariana, delle regioni tribali dell'India e del Medio Oriente fino a qualche decennio fa. A causa dei flussi migratori però da zone ad alta endemia verso zone a bassa endemia, come l'Europa, il tratto falciforme è ormai diffuso a livello globale. In particolare nella provincia di Modena il 13.2% di immigrati proviene da Ghana Nigeria e Senegal, paesi in cui la anemia falciforme è endemica. È stato quindi realizzato un programma ufficiale di screening neonatale nel 2014 supportato dal Sistema Sanitario Nazionale e privo di costi per i pazienti. L'obiettivo principale dello screening è quello di diagnosticare precocemente i neonati affetti e iniziare terapia antibiotica e programmi vaccinali, molto prima della tipica insorgenza dei sintomi clinici. Durante lo studio effettuato dal 2015 al 2022 con cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) sono state testate in totale 45490 donne sia durante la gravidanza che al momento del parto. Tra queste, 2201 hanno mostrato un pattern emoglobinico anormale e 479 un pattern mutato di emoglobina S. Successivamente, entro una settimana dalla nascita, sono stati testati anche i campioni di sangue del cordone ombelicale dei neonati di madri portatrici 42 hanno mostrato un pattern mutato di emoglobina S. I neonati affetti da anemia falciforme sono invece risultati in totale 25 di cui 10 omozigoti SS e sono stati sottoposti immediatamente ai protocolli di profilassi antibiotica e vaccinale e inseriti in uno specifico Percorso diagnostico terapeutico di gestione multidisciplinare. I pazienti omozigoti sono tutti stati inclusi in un programma di precoce somministrazione di idrossiurea entro l'anno di vita. I risultati di questo screening hanno dimostrato come i flussi migratori abbiano modificato l'incidenza della malattia all'interno della nostra Provincia e come la morbilità e il numero di ricoveri ospedalieri siano significativamente ridotti rispetto ai pazienti non sottoposti a screening in precedenza.

**P06****ABSTRACT NOT PUBLISHABLE****P07****METAEMOGLOBINEMIA IN ETÀ PEDIATRICA: CINQUE CASI DOVUTI A CINQUE DIVERSE CONDIZIONI**

F. Di Stasio<sup>1</sup>, C. Pellegrinelli<sup>1</sup>, E. De Luca<sup>1</sup>, T. Agovino<sup>2</sup>,  
G. M. Ferrari<sup>3</sup>, P. Corti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scuola Di Specializzazione In Pediatria, Università Degli Studi Di Milano-Bicocca; <sup>2</sup>UOC di Pediatria, ASST Papa Giovanni XXIII; <sup>3</sup>Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Italy

La metaemoglobinemia è una rara condizione caratterizzata da aumento di metaemoglobina (MetaHb), che impedisce all'eme di svolgere il ruolo di trasportatore dell'ossigeno con conseguente ipossiemia e cianosi senza dispnea, non responsive all'ossigenoterapia.

Descriviamo 5 casi pediatrici visti presso IRCCS San Gerardo dei Tintori e Ospedale Papa Giovanni XXIII, trattati con Blu di Metilene.

Il primo caso è un neonato con cianosi nelle prime ore di vita (MetaHb 24,6%), causata da carenza dell'enzima NADH-citocromo b5 reductasi (metaemoglobinemia congenita tipo I). Il secondo è un bambino di due anni con incremento di MetaHb (12,5%) in corso di febbre, con evidenza di emoglobina di Tubingen, rara forma di emoglobina M. Il terzo è un ragazzo con deficit completo di G6PDH con incremento di MetaHb (20%) durante il trattamento con rasburicase per esordio di leucemia con iperleucocitosi. Il quarto caso è un lattante con cianosi, desaturazione e incremento di MetaHb (37%) escluse cause note, l'incremento è stato attribuito ad assunzione di spinaci. Il quinto caso è un ragazzo con cianosi, cefalea e MetaHb al 48,5% dopo assunzione di droga inalante (conosciuta come Popper) contenente nitriti.

La metaemoglobinemia è causata da condizioni congenite o acquisite che alterano l'equilibrio tra sistemi di ossidazione e riduzione dell'emoglobina. La diagnosi si basa sull'anamnesi, l'aumento di MetaHb e la differenza di saturazione di ossigeno tra pulsossimetria ed emogasanalisi. Il trattamento con Blu di Metilene va considerato con MetaHb superiore al 20% nei soggetti sintomatici o superiore al 30% se asintomatici. Nel cronico può essere indicata la somministrazione di acido ascorbico a cicli, considerando il rischio di nefrolitiasi da ossalati. La metaemoglobinemia è una diagnosi da considerare in caso di cianosi senza cause respiratorie, cardiache o infettive; al di là delle differenti condizioni predisponenti, il trattamento in acuto deve essere eseguito prontamente.

P08

### DIFETTI CONGENITI COMBINATI DELL'EMOGLOBINA E DEL GLOBULO ROSSO

C. Giubbilei<sup>1</sup>, S. D'angelo<sup>1</sup>, F. Morelli<sup>1</sup>, V. Paradiso<sup>1</sup>, A. M. Vannucchi<sup>2</sup>, V. Carrai<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SOD Ematologia, Università degli studi di Firenze; <sup>2</sup>Center for Innovation and Research in Myeloproliferative Neoplasms, SOD Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Università degli studi di Firenze; <sup>3</sup>SOD Ematologia, Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Italy

Introduzione: La principale causa di anemia ereditaria sono le emoglobinopatie; altri difetti a carico del GR sono i difetti enzimatici e di membrana. Contrariamente a quanto noto, non è così raro ereditare difetti diversi a carico del GR tuttavia i pochi dati in let. creano il rischio di sottodiagnosi soprattutto quando ad esser combinati sono più eterozigosi in cui il fenotipo potrebbe non essere così eloquente. Introduciamo tre casi in cui la diagnostica genetica è stata ampliata riscontrando mut composte e giustificando il fenotipo.

Materiali e metodi: Caratteristiche principali in Tabella 1.

- P1 clinica compatibile con talassemia intermedia (TI), milza 14,5;  
 P2 portatrice di trait Beta-tal (padre noto portatore), sintomatica per anemia moderata associata ad iperferritinemia;  
 P3 clinica compatibile con TI, anemia moderata, splenomegalia ingravescente (20 cm) sintomatica.

Tabella 1.

	Caso 1 (P1), F 28 anni, caucasica	Caso 2 (P2), F 35 anni, caucasica	Caso 3 (P3), F 33 anni, asiatica
<b>Indici laboratoristici</b>	Hb basale: <9 g/dl MCV 68 fl MCH 21 pg. RDW 21% reticolociti 2,8% HbA2 6%, HbF 6,9%, bilirubina tot 1.04 mg/dl, diretta 0.54 mg/dl	Hb basale: 6-9 g/dl MCV 62 fl MCH 20 pg RDW 16% non reticolocitosi ferritina 2000-3000 ST 86% bilirubina nei limiti	Hb basale: 7-8 g/dl MCV 76 fl MCH 21 pg RDW 25% reticolociti 3,6% HbA2 4,7%, HbF 1,3% bilirubina diretta 0,77 mg/dl
<b>Analisi Genetica</b>	triplicazione gene alfa eterozigosi: • HBB:c.118C>T; • PKLR:c.17108G >A • G6PD:c.72T>A	trait B-talassemia; omozigosi TFR2; eterozigosi: • SPTB:c.610G>A • SLC4A1:c.539G >A	triplicazione gene alfa eterozigosi: • HBB:c.92+1G>A (VS1G>A) • SPTA1:c.1688G >A varSPTA1:c.6531-12C>T

Discussione: In let. la var PKLR (legata a deficit di PK) sembrerebbe migliorare il fenotipo della beta talassemia, mentre la var G6PD trovata in P1 sarebbe di significato incerto. Le mut riscontrate in P2 sono classificate come probabilmente patogenetiche l'una e a significato incerto l'altra; in P2 si sono espresse con un fenotipo patologico che aggiunto ad emocromatosi (TRF2) ne ha limitato le opzioni terapeutiche impedendo salassi. Le

mut di SPTA1, in let. associate a sferocitosi/ellissocitosi/piropoichilocitosi, determinano in P3 un fenotipo compatibile con sferocitosi ereditaria, giustificando il rapido aggravarsi della splenomegalia, da sempre presente in linea con il fenotipo di TI, ma non spiegabile l'acuto peggioramento clinico.

Conclusioni: Alcune delle varianti trovate non hanno un significato sicuramente patologico, questo non esclude che in presenza di altri difetti genetici del GR possano aggravare il fenotipo. Visti i pochi dati a riguardo, sarebbe opportuno sempre estendere l'analisi genetica a più difetti e raccogliere più casi così da indagare frequenza e delineare i fenotipi dei più comuni difetti combinati.

P09

### DIXON-BASED R2\* MRI AS AN INTEGRATION/SUBSTITUTE OF STANDARD T2\*/R2\* IN THE EVALUATION OF IRON OVERLOAD IN THALASSEMIA MAJOR IN THE UPPER ABDOMEN

V.M. Pinto<sup>1</sup>, L. Bacigalupo<sup>2</sup>, B. Gianesin<sup>1</sup>, A. Cazzato<sup>3</sup>, S. Quintino<sup>1</sup>, G.L. Forni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>EO Ospedali Galliera, Centro della Microcitemia, delle Anemie Congenite e dei Disordini del Metabolismo del Ferro; <sup>2</sup>EO Ospedali Galliera, Department of Diagnostic Imaging, Radiology and Nuclear Medicine; <sup>3</sup>Università degli studi di Genova, Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)

Introduction: In magnetic resonance imaging (MRI) relaxometry a dedicated software is needed to obtain standard T2\*/R2\* values for iron overload evaluation in patients (pts) with Transfusion Dependent Thalassemia (TDT). Echo asymmetry and least square estimation-IQ (IDEAL-IQ) is a Dixon-based MRI sequence that allows measurement of R2\* values without a dedicated software. The aim of this analysis was to compare measurements of R2\* in the upper abdomen (liver, pancreas, vertebra) between standard T2\*/R2\* multiecho sequences and the ones obtained from R2\* IDEAL-IQ in TDT pts.

Methods and Results: Standard T2\*/R2\* and R2\* IDEAL-IQ measurements (1.5T GE scanner) were performed for 60 TDT pts (25 males, 42.5±9.5 years) in the same session for in the period from 2019-2021. All pts had at least one evaluation of R2\* in the liver, 55/60 in the pancreas and 59/60 in the vertebra. The 64% of pts had multiple evaluations within a time interval of (1.36±0.49) years. The agreement between the two methods was respectively, for the liver, Rp=0.990, p<0.001, bias -0.35 Hz, 95% CI -4.14, 3.43; for the pancreas Rp = 0.81, p<0.001 with an estimated bias of 15.2 Hz (95%CI 7.0-23.3 Hz), indicating that IDEAL-IQ returned lower evaluations of R2\* respect the reference method; for the vertebra, Rp = 0.95, p<0.001 with and estimated bias of

14. 6 (95% CI 6. 0, 23. 2 Hz). Comparison between the 2 techniques relatively to consecutive evaluations showed positive coefficient of linear regression; for the liver (39 pts) 1. 02 (95% CI 0. 95-1. 09 – 39 pts); for the pancreas 0. 37 (95% CI 0. 22-0. 52 – 35 pts); and for the vertebra 0. 63 (95% CI 0. 50-0. 76 – 38 pts).

Conclusions: Our data suggest that R2\* values from IDEAL-IQ can confirm and/or replace R2\* values obtained from standard T2\* sequences, with the advantage that IDEAL-IQ does not require a dedicated post processing software.

## P10

### HYPERHOCYSTEINEMIA (HCY) IN PATIENTS AFFECTED BY ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA (AIP)

E. Di Pierro<sup>1</sup>, F. Grande<sup>2</sup>, L. Duca<sup>1</sup>, M. Perrone<sup>1</sup>, V. De Stefano<sup>3</sup>, G. De Luca<sup>3</sup>, P. Ventura<sup>4</sup>, G. Graziadei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; <sup>2</sup>Università di Pavia; <sup>3</sup>Università degli studi di Milano; <sup>4</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena-Policlinico, Italy

Objectives. Homocysteine (Hcy) is an intermediate of methionine metabolism, and its elevated levels are associated with endothelial damage, neurotoxicity and increased risk for vascular diseases. Previous studies have reported increased levels of plasma Hcy in some AIP patients, leaving the reasons unclear. In this study, we evaluated different causes of Hyperhomocysteinemia (HHcy) in a cohort of 23 no-treated AIP patients (10 low and 13 high excreters) in order to determine possible changes in Hcy metabolism.

Methods. Total porphyrins and heme precursors were determined in urine; biochemical analysis for Hcy, folic acid, and vitamin B12 were performed in serum. ELISA or colorimetric assays were used for vitamin B6, SAM, SAH and heme measurements. Genotyping was applied to define the inherited status for c. C677T MTHFR polymorphism.

Result. We found 14 patients (60. 9%) with HHcy (>15. 40 µmol/L) of which 9 mild (<25 µmol/L) and 5 moderate (<50 µmol/L). HHcy was frequently associated with low blood concentrations of folate and values were inversely correlated as expected ( $r=-0. 65$ ,  $p=0.0008$ ). Despite the allele distribution of MTHFR polymorphism was comparable to those in the Italian population (53% vs 50%), the Hcy average values were higher than normal even after stratification for polymorphism (18.7-35.2). On the contrary, the average values of vitamin B12 (434. 2±198. 8ng/L), B6 (64.6±41.6 nmol/L) and folate (7.9 ±5.3 µg/L) were similar to those of healthy population. Despite no difference in Hcy values, the high excreters AIP showed increased levels of B12 and significantly

reduced levels of both folate and B6 compared to low excreters. Finally, heme and SAM were significantly reduced while SAH increased in AIP patients compared to healthy subjects.

Conclusion| After exclusion of genetic and dietary deficiencies, we conclude that HHcy in these patients is associated with AIP itself. A combined depletion of heme and SAM metabolite could represent the most likely cause.

## P11

### OSTEONECROSI DELLA SPALLA NELLA DREPANOCITOSI

V. Privitera<sup>1</sup>, A. D. Cossio<sup>2</sup>, M. Botti<sup>3</sup>, D. Silvestri<sup>5</sup>, M. Tealdo<sup>1</sup>, A. Piperno<sup>3,4</sup>, P. Corti<sup>1</sup>, G.M. Ferrari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Ematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università di Milano-Bicocca; <sup>2</sup>Dipartimento di Ortopedia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università di Milano-Bicocca; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano Bicocca; <sup>4</sup>Centro delle Malattie Rare, Disordini del Metabolismo del Ferro, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori; <sup>5</sup>Centro di Ricerca Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università di Milano-Bicocca, Italy

L'osteonecrosi avascolare (AVN) è una delle principali complicanze della drepanocitosi (SCD). Le ricorrenti crisi vaso-occlusive, gli infarti ossei e l'osteomielite ne rappresentano i principali fattori di rischio. La spalla, dopo l'anca, rappresenta l'articolazione più colpita. Raramente asintomatica, AVN si presenta con dolore a cui segue la disabilità motoria. Presso il nostro centro è in corso uno studio osservazionale su AVN della spalla. Sono state riviste le cartelle cliniche dei pazienti SCD seguiti per almeno 6 mesi, di età superiore a 7 anni, includendo i pazienti sottoposti ad almeno una risonanza magnetica (RM) degli arti superiori tra il 2009 e maggio 2023. La classificazione di AVN della spalla è stata eseguita basandosi su uno schema di codifica alfanumerico che teneva conto della localizzazione, della percentuale di volume coinvolta e del rapporto con la superficie articolare. Sono stati studiati 61 pazienti con SCD la cui età media a maggio 2023 era 24,1 anni (range 7. 8–59. 1). I pazienti hanno eseguito 163 RM degli arti superiori e in 26 (42,6%) è stata riscontrata la presenza di AVN della spalla. Di questi, 17 avevano un genotipo SS, 7 S/betaTal e 2 SC. L'età media di riscontro di AVN nel gruppo dei 26 pazienti era 23,5±13 anni (range 8,5–53,4), mentre era 20,4 anni nei pazienti SS, 25,2 anni nei pazienti S/betaTal e 43,6 anni nei pazienti SC. L'incidenza cumulativa di AVN della spalla a 30 anni è 45. 9% (SE 8.5). Venti hanno presentato anche AVN dell'anca. Inoltre, il 71% (5/7) dei pazienti con progressiva osteomielite agli arti superiori ha

poi sviluppato AVN. Viceversa, nel gruppo senza pregressa osteomielite, il 38,8% (21/54) ha sviluppato AVN della spalla. Dodici pazienti, tutti sintomatici, sono stati sottoposti ad intervento di core decompression ad una età media di 21,3 (range 14,3–35,6), con beneficio.

I genotipi SS e S/betaTal si confermano avere un fenotipo di malattia più severo con una maggior predisposizione ad AVN ad un'età più precoce.

## P12

### CLINICAL IMPLICATIONS OF PSEUDO-GAUCHER CELLS: A CLINICAL CASE OF A 54 YEARS OLD MAN AFFECTED BY DELTA BETA-THALASSEMIA AND ALPHA-THALASSEMIA

S. Alberti<sup>1</sup>, I. Motta<sup>2</sup>, S. Leoni<sup>1</sup>, E. Cassinerio<sup>3</sup>, M. Ferraresi<sup>1</sup>, D. L. Panzieri<sup>1</sup>, G. Graziadei<sup>3</sup>, N. Scaramellini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Milan; Unit of Medicine and Metabolic Disease, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; <sup>2</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan; Unit of Medicine and Metabolic Disease, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; <sup>3</sup>Unit of Medicine and Metabolic Disease, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Italy

A 54 y-old man affected by delta-beta-thalassemia and alpha-thalassemia was evaluated for pancytopenia and therapy-resistant autoimmune hemolytic anemia with splenomegaly (26x11 cm). The bone marrow (BM) biopsy showed an interstitial histiocytic infiltrate CD68R+ PAS+ of pseudo-Gaucher cells, characterized by abundant and light cytoplasm, representing 30% of the whole cellularity. To exclude Gaucher disease (GD), beta-glucocerebrosidase and chitotriosidase on dried blood spot were evaluated, resulting in low and elevated respectively. However, the analysis of the GBA1 gene was normal, as well as the enzyme activity on leucocytes; therefore, GD was excluded.

Pseudo-Gaucher cells were also found in two other patient's BM biopsies, both affected by beta-thalassemia and monoclonal gammopathy with undetermined significance.

Pseudo-Gaucher cells are histiocytes with abundant cytoplasm containing needle-like inclusions, resembling Gaucher's cells. They cannot be distinguished from true Gaucher cells by routine hematoxylin-eosin staining and do not have any specific immunohistochemical characteristics. Cytomorphologic features at iron staining, periodic acid Schiff staining and electron microscopical are essential to differentiate pseudo-Gaucher cells from true Gaucher cells, crystal-storing histiocytes and sea-blue histiocytes.

Pseudo-Gaucher cells are a hallmark of increased cell

turnover and can be detected in hematological (ex. thalassemia, sickle cell disease) and onco-hematological (ex. chronic myeloid leukemia, plasma cell disorders, myelofibrosis and myelodysplasia) disorders that may coexist, especially considering the ageing of patients with hemoglobin disorders. Pseudo-Gaucher cells can also result from inadequate digestion of mycobacterial bacilli by histiocytes.

Therefore, identifying and interpreting the pseudo-Gaucher cells is challenging and essential for a prompt and accurate diagnostic workup. Their prognostic and therapeutic impact is still to be defined.

## P13

### UTILIZZO DI DENOSUMAB NELL'OSTEOPOROSI ASSOCIATA ALLA TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE

C.A. Cattaneo<sup>1</sup>, M. Poggi<sup>2</sup>, S. Lupo<sup>1</sup>, G. Biolcati Rinaldi<sup>1</sup>, S. Beccari<sup>1</sup>, I. Gagliardi<sup>1</sup>, F. Longo<sup>3</sup>, A. Carnevale<sup>4</sup>, M.C. Zatelli<sup>1</sup>, M.R. Ambrosio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Section of Endocrinology and Internal Medicine, Dept of Medical Sciences, University of Ferrara; <sup>2</sup>Endocrinology, Department of Clinical and Molecular Medicine, S. Andrea Hospital, Sapienza University of Rome; <sup>3</sup>Day Hospital Thalassemia and Hemoglobinopathies, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara; <sup>4</sup>Department of Translational Medicine, University of Ferrara, Italy

L'osteoporosi rappresenta una complicanza importante nei pazienti con Talassemia. Il suo trattamento si avvale principalmente dell'uso di bifosfonati, mentre l'uso di Denosumab in questi pazienti è stato ancora poco studiato. Lo scopo del nostro studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia con Denosumab. È stata condotta un'analisi retrospettiva multicentrica su pazienti afferenti all'ambulatorio dedicato alle Complicanze Endocrine della Talassemia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara e all'UOC di Endocrinologica dell'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma. Sono stati valutati 40 pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia, major o intermedia, trasfusione dipendente in terapia con Denosumab, 60 mg per via sottocutanea ogni 6 mesi, che hanno effettuato almeno due somministrazioni. La casistica esaminata è risultata caratterizzata da una leggera prevalenza femminile (60%); un'età media di 52,33±6,37 anni a Ferrara e di 46,68±9,58 anni a Roma. In tutti i pazienti la prescrizione del Denosumab è stata eseguita in prevenzione secondaria e come farmaco di seconda linea. Il nostro studio ha mostrato come la somministrazione di Denosumab induca un incremento della BMD a 12 mesi rispetto al basale del 6,35% a livello lombare ( $p<0,05$ ), 6,99% a livello del femore totale e 0,41% a livello del collo femorale. Dopo 24 mesi di terapia è



stato osservato un decremento della BMD in tutti i tre siti. A 12 mesi è emerso un incremento della BMD maggiore nella popolazione femminile rispetto a quella maschile, in modo statisticamente significativo a livello della colonna lombare. Complessivamente la terapia ha ridotto dell'88,57% la comparsa di nuove fratture. In conclusione la terapia con Denosumab si è dimostrata efficace nell'incrementare la BMD a 12 mesi (soprattutto nelle donne) sia a livello lombare che femorale e una riduzione dell'insorgenza di fratture a 24 mesi, ma sembra perdere la sua efficacia sulla BMD dopo i 12 mesi.

## P14

### QUALITÀ DI VITA SALUTE CORRELATA NELLA DREPANOCITOSI: RISULTATI DI UNO STUDIO CONDOTTO CON PROTOCOLLO STANDARDIZZATO IN DUE CENTRI DI RIFERIMENTO

V. Voi<sup>1</sup>, S. Lauria<sup>1</sup>, G. Fregnan<sup>2</sup>, D. Fantasia<sup>3</sup>, G. Reggiani<sup>3</sup>, M. P. Boaro<sup>3</sup>, E. Maran<sup>3</sup>, A.C. Frigo<sup>4</sup>, G.B. Ferrero<sup>1</sup>, R. Colombatti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SSD Microcitemia - Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche – AOU San Luigi Gonzaga; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria - Università di Torino; <sup>3</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Salute Donna e Bambino, Azienda Ospedale-Università di Padova; <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche Vascolari, Università degli Studi di Padova, Italy

**Introduzione.** La drepanocitosi (Sickle Cell Disease - SCD) ha un impatto significativo sulla qualità di vita correlata alla salute (HRQoL). Le crisi vaso-occlusive, i ricoveri, le complicanze acute e croniche, fattori psicologici, sociali ed economici sono gli aspetti multidimensionali che rendono scarsa la HRQoL dei pazienti. Questo studio vuole indagare l'impatto di un approccio integrato sulla HRQoL nei pazienti con SCD in due centri di riferimento.

**Metodi.** I test PROMIS sono stati usati per valutare la HRQoL, includendo i domini: interferenza e intensità del dolore, fatica, ansia, depressione, capacità fisiche, disturbi del sonno, relazioni tra pari e con la famiglia e valutazione del dolore percepito negli ultimi 7 giorni. I punteggi T per ciascun paziente e dominio sono stati standardizzati con la piattaforma HealthMeasures Scoring Service. I dati relativi alla HRQoL dei 2 centri sono stati poi comparati.

**Risultati.** Lo studio ha coinvolto pazienti di ogni età e di tutti i genotipi SCD, e i loro caregivers: 53 pazienti tra 6-26 anni nel primo sito (età media 14,2) e 24 pazienti di pari età nel secondo. Nel secondo centro sono stati valutati anche 15 pazienti di età tra 6,1 e 71,2 anni. Nei 2 Centri è emerso che i sintomi di depressione e ansia peggiorano con l'età ( $p < 0,05$ ) e più della metà dei pazienti hanno una compromissione della HRQoL in almeno 3 items. Due terzi della popolazione riporta la percezione di dolore negli ultimi 7 giorni. Si è osservata discordanza tra

la percezione dei caregiver e i punteggi dei pazienti per gli items riguardanti l'ansia e l'impatto del dolore (Figura 1A,B). In tutti i giovani adulti ed adulti è emersa l'esigenza di maggior supporto emotivo e psicologico.

**Conclusioni.** I due studi paralleli sono tra i primi nella valutazione della HRQoL nei pazienti con SCD che vivono in Italia, evidenziando la necessità di approcci assistenziali completi che affrontino gli aspetti fisici, psicologici, sociali ed economici della malattia.

Figura 1 A Centro 1

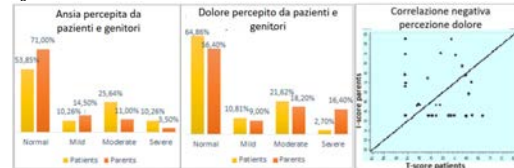


Figura 1B Centro 2

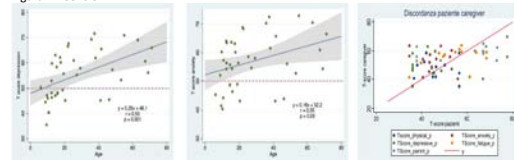


Figura 1.

## P15

### L'IMPORTANZA DELL'ANAMNESI FAMILIARE NELLA QUANTIFICAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO NEI PAZIENTI BETA-TALASSEMICI TDT IN TERAPIA CON LUSPATERCEPT – UN CASO CLINICO

I. Fotzi, T. Casini, A. Tondo, E. Chiocca, M. Veltroni, I. Trambusti

SOC "Oncologia, Ematologia, TCSE e Terapia Genica" - AOU Meyer IRCCS Viale Pieraccini 24 - 50139 Firenze, Italy

La terapia con Luspatercept (L.) ha migliorato il management della beta-talassemia. Tuttavia tale tp. è stata associata a complicanze tromboemboliche nei pazienti splenectomizzati, sebbene rare. M., uomo di 52 aa, affetto da Talassemia Major TDT con frequenza di 2 U di GR ogni 21 giorni. Anamnesi patologica muta per TEV. Splenectomizzato a 5 anni, non profilassi antiaggregante per conta piastrinica inferiore a 800.000/mmc. Da un anno in tp. con L. ogni 21 gg alla dose di 1.25 mg/kg accolta da M. con entusiasmo, vista la riduzione globale del fabbisogno trasfusionale del 25%. All'inizio del trattamento la quantificazione del rischio di TEV con PADUA score risultava pari a 1 per tp ormonale sostitutiva tiroidea. Non anomalie cardiologiche, in tp con acenibitore per riscontro in passato di funzione sistolica lievemente ai limiti inferiori, poi normalizzata. Ad un anno

dall'inizio del trattamento M. presenta improvvisa caduta a terra con emiparesi facio-brachiale sx. Condotta al DEA, all'angio TC encefalo aspetto a carotid web dell'arteria carotide dx (una lesione displastica focale dell'intima a eziologia incerta forse genetica) e al doppler apposizione trombotica, al RM encefalo lesione ischemica iper-acuta. M. è stato avviato a terapia fibrinolitica con miglioramento clinico. È stato posizionato stent carotideo. Rivediamo M. a controllo c/o nostro reparto, accompagnato per la prima volta dal padre e dalla madre non deambulante per pregresso ictus in giovane età, episodio a noi purtroppo non riferito. Abbiamo sospeso la terapia con L. dato l'elevato rischio di ricorrenza di ictus nei pazienti con carotid web, M. prosegue tp con ASA e clopidogrel. Lo screening trombotico genetico ha escluso una trombofilia ereditaria. La storia familiare e personale di TEV, ancor più dello screening trombotico, va scrupolosamente analizzata prima di una tp. con L. affinché questi pazienti possano beneficiare di una terapia anti-aggregante per ridurre il rischio di complicanze TE.

**P16**

**ALLOIMMUNIZATION AGAINST PUBLIC ANTIGENS IN CLINICAL PRACTICE OF HEMOGLOBINOPATHIES: RARE ANTIBODIES AND TREATMENT CHALLENGES**

L. Torti, L. Maffei, N. Ardu, P. De Fabritiis, F. Sorrentino

*Hemoglobinopathic Unit, Hematology Department Sant'Eugenio Hospital, Italy*

Transfusion therapy remains an important support in the management of patients with hemoglobinopathies. Alloimmunization against high-frequency erythrocyte antigens is a problematic situation in terms of laboratory diagnosis and clinical management. We report two cases of Major Thalassemia and Sickle Cell Disease (respectively) of female patients all immunized against public Ag, Yta and JsB, both blood-groups antigens of high incidence. A 40-year-old from Syria was referred to our Center for Intermedia Beta-thalassemia, with severe anemia, widespread pains, and hemosiderosis. She had already been transfused several times during pregnancies and after surgical removal of the tonsils. The immunohematological test (IET) at the end of 2023 April, performed after positive results of the Direct Coombs exam (TAD, 3+, anti-IgG) showed the presence of multiple alloantibodies against e, C, K, and Yta antigens. Considering important difficulties in finding transfusion units of phenotype-similar, crossmatching compatible red blood cells (RBCs), the complex issues related to a language barrier, and logistical problems, finally we have opted for immunosuppressive-therapy with monoclonal

antibody anti-CD20 (mAB).

She has ended the first administration with good tolerance, with subsequent likely start of treatment with Luspatercept, after mAB four doses.

A 30-year-old from Nigeria with SCD was referred to Our Center for bilious colic and gallstones, for elective cholecystectomy. IET demonstrated alloantibodies with specificity against JsB, being present usually with high frequency in the general population. Therefore she was transfused with RBCs (JsB negative) from the reserve of frozen-rare-blood before and immediately after surgical intervention, obtaining HbS levels of 73% and absence of perioperative complications. Management of anti-public alloimmunization poses several problems of diagnostic nature regarding difficulties of Ab identification and transfusional care. RBC allosensibilization remains a significant clinical challenge in these patients who would otherwise benefit from transfusions.

Strategies to identify increased numbers of suitable donors and alternatives to transfusions such as synthetic blood substitutes or innovative therapy deserve further work.

Table 1 and Figure 1.

	PATIENT 1	PATIENT 2
DIAGNOSIS	Beta-thalassemia Intermedia	Sickle Cell Disease
AGE	40	29
ETHNICITY	Syria	Nigeria
GENOTYPE	NA	NA
PREVIOUS TRANSFUSION	Yes	Yes
ABO BLOOD GROUP	A	O
RH BLOOD GROUP	Positive	Positive
EXTENDED RED CELL PHENOTYPE	e/De King	e/Dee King
TAD (DIRECT COOMBS TEST)	Positive (TAD 3+, IgG positive)	Negative
TAD (INDIRECT COOMBS TEST)	Positive	Positive
ALLOANTIBODIES IDENTIFIED	Anti e, C, K, Yta	Anti JsB
Hb VALUES*	NA	85% (Before transfusion)
RETICULOCYTES*	1543 ng/ml	121 ng/ml
Hb VALUES*	8.9 mg/dL	8.4 mg/dL
PREVIOUS TRANSFUSIONS	Yes	Yes
IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY	Yes	Yes
PREVIOUS TRANSFUSIONAL REACTIONS	Yes	NA
SPLENECTOMY	Yes	No
COMORBIDITIES	Surgical removal of tonsils	Gallstone, pancreatitis, recurring VOC
NEED OF HOSPITALIZATION	No (treated as outpatient)	Yes (in the surgical Department)

FIGURE 1: Ultrasound images of Patient 2 showing several gallbladder stones and thickened wall



LEGEND: VOC: vaso-occlusive events. \* All values are the average in the last 3 months before access to Our Center. NA: Not available.

**P17**

**LUSPATERCEPT IN ADULTS WITH BETA-THALASSEMIA: CASE-SERIES OF A REAL-LIFE RECENT EXPERIENCE**

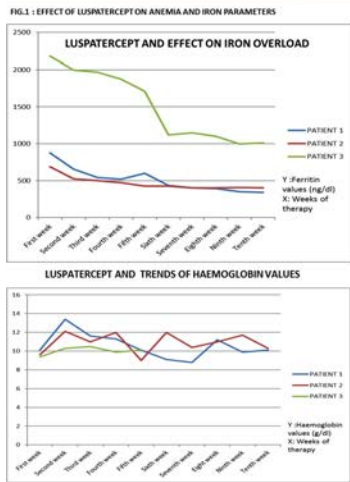
L. Torti<sup>1</sup>, L. Maffei<sup>1</sup>, N. Ardu<sup>1</sup>, P. De Fabritiis<sup>1</sup>, F. Sorrentino<sup>1</sup>

*Hemoglobinopathic Unit, Hematology Department Sant'Eugenio Hospital, Italy*

$\beta$ -thalassemia is a hereditary blood disorder resulting in ineffective erythropoiesis and anemia. Management with regular blood transfusions is associated with complications including iron overload. Luspatercept (Reblozyl<sup>®</sup>) is an agent that stimulates the production of red blood cells and is used to treat anemia caused by  $\beta$ -thalassemia. However, the long-term effects of luspatercept treatment on patients are not known. Here, we report our recent experience of the last 3 months, showing safety and efficacy results of luspatercept in  $\beta$ -thalassemia, enrolling 3 adults female with transfusion-dependent (TD)  $\beta$ -thalassemia.

Table 1 and Figure 1.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Genotype	Beta-Thalassemia Intermedia	Beta-Thalassemia Major	Beta-Thalassemia Intermedia
Age	48	48	48
Ethnicity	Canadian	Canadian	Canadian
Medication	Hydroxyurea, Cobal 10 (10) plus B12, and alpha 2-Hemoglobin	Hydroxyurea, Cobal 10 (10)	Hydroxyurea, Cobal 10 (10)
Indication for treatment	No	No	No
Adverse events	0	0	0
Neutropenia	Positive	Positive	Positive
Weight (kg)	58	58	58
Baseline hemoglobin	88 g/L	58 g/L	88 g/L
Baseline RBC count	4.00 x10 <sup>12</sup> /L	3.00 x10 <sup>12</sup> /L	4.00 x10 <sup>12</sup> /L
Baseline ferritin (ng/g)	Negative	Negative	Negative
Baseline transferrin saturation (%)	Negative	Negative	Negative
Number of administrations of luspatercept	1	1	1
Adverse events	None	None	None
Transferrin saturation (%)	Negative	Negative	Negative
Baseline ferritin	142 ng/g	142 ng/g	142 ng/g
Hb increase	4.4 mg/dL	4.4 mg/dL	4.4 mg/dL
Baseline color	Normal	Normal	Normal
Supportive therapy	No	No	No
Indication for transfusion reduction	No	No	No
Comments	Very good, 100% transfusion free status, blood above	Very good, transfusion free status, ferritin, 100% transfusion free	Very good, transfusion free status, ferritin, 100% transfusion free
ETICAP (Erythropoiesis Stimulating Agent)	No	No	No



We have chosen firstly 3 adults with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia to receive the best supportive care plus luspatercept (at a dose of 1.00 per kilogram of body weight) for at least 48 weeks. We rely on clinical priority and usual routine availability of compatible red cell concentrates (RBCs). Clinical and laboratory features of our population of patients treated were shown in Table 1. All patients had obtained a reduction in the transfusion burden of at least 33% from baseline, with a reduction of at least 2 red-cell units over this 4-12-weeks interval (Figure 1). Adverse events of transient bone pain, arthralgia, and hyperuricemia, were always mild and responsive to analgesic therapy with paracetamol and allopurinol. All patients needed supported therapy with B vitamins such as Folate and B12 supplementation. Iron metabolism median values in patients treated were also improved, during usual chelation therapy not stopped, as shown in Figure 1. Assessment of Beta-HCG values was evaluated in all patients before treatment and we suggest the use of safe contraceptive methods during therapy. These results provide a positive benefit-risk profile for the recommended luspatercept doses (1 mg/kg) in treating adult patients with  $\beta$ -thalassemia who require regular RBC transfusions. All adverse events were easily manageable. Finally, Luspatercept may be a novel and efficient treatment for  $\beta$ -thalassemia patients. Additional studies and longer follow-up are needed to better understand the mechanism of action, the differences in response obtained and the effects on central iron deposits. Undoubtedly the recent approval of luspatercept offers a new, long-term therapeutic option for adult patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia to reduce anemia and iron overload.

**P18**

**LA PREVENZIONE VA IN PORTO**

R. Sciortino<sup>1</sup>, A. Catania<sup>2</sup>, C. Consalvo<sup>1</sup>, M. Di Giorgio<sup>1</sup>, M. Signorino<sup>1</sup>, E.R. Lisi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U. O. D. di Talassemia, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi; <sup>2</sup>Lega Navale Italiana, delegazione regionale Sicilia orientale, Italy

La talassemia è una malattia ereditaria e in Italia si contano circa 7000 persone affette, di queste 2400 risiedono in Sicilia. La condizione di portatore sano ha invece una prevalenza del 7-8% in Sicilia.

Il D. A. n. 22830 del 12/8/97 ha reso gratuiti gli esami di laboratorio necessari all'identificazione della condizione di portatore sano di talassemia ed emoglobinopatie per tutte le donne in età fertile, nell'ottica della prevenzione di coppia. Nonostante tali interventi, i report del RESTE (Registro Siciliano Talassemie ed Emoglobinopatie) segnalano annualmente nuovi casi sul territorio siciliano.

Si registrano inoltre un allungamento della vita media dei soggetti affetti da talassemia, una nuova distribuzione per fasce d'età dei pazienti e un relativo incremento delle esigenze assistenziali di cui la terapia trasfusionale resta il caposaldo. A fronte di questi dati, in Italia nel 2022 si è registrato un decremento complessivo dello 0,7% dei nuovi donatori di sangue di tutte le età e nello specifico del -1,1% dei giovani donatori con età compresa tra i 18 e i 35 anni. Il progetto Vela e Salute, nato dalla convenzione tra la UOD di Talassemia dell'ARNAS Garibaldi di Catania e la Lega Navale Italiana, ha l'obiettivo di promuovere la prevenzione della talassemia e diffusione della cultura del dono del sangue, attraverso una navigazione a vela della costa orientale della Sicilia. Il progetto ha preso il via da Pozzallo l'8 maggio 2023, data scelta per celebrare la Giornata Internazionale delle Talassemie, e ha coinvolto quattordici sezioni della Lega Navale Italiana e dieci porti della Sicilia orientale dove è stata realizzata una capillare campagna informativa su prevenzione della talassemia e donazione del sangue con il supporto di autoemoteche delle locali associazioni di volontariato.

Il progetto Vela e Salute ha incluso un congresso, con relatori nazionali e internazionali, sullo stato dell'arte e prospettive future in talassemia.

## P19

### UTILIZZO DELL'ERITROPOIETINA RICOMBINANTE UMANA NEL PAZIENTE CON DREPANOCITOSI E MALATTIA RENALE AVANZATA: ESPERIENZA DI REAL LIFE MONOCENTRICA

C. Giubbilei<sup>1</sup>, S. D'angelo<sup>1</sup>, F. Morelli<sup>1</sup>, V. Paradiso<sup>1</sup>, A.M. Vannucchi<sup>2</sup>, V. Carrai<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SOD Ematologia, Università degli studi di Firenze; <sup>2</sup>Center for Innovation and Research in Myeloproliferative Neoplasms, SOD Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Università degli studi di Firenze; <sup>3</sup>SOD Ematologia, Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Italy

**Introduzione.** Il danno organico progressivo si riscontra frequentemente nei pz adulti con drepanocitosi (SCD) ed è causato dall'ischemia cronica generata dalle VOCs e dall'anemia stessa; anche il rene può risentirne con sviluppo di IRC e, successivamente di end stage renal disease (ESRD). In corso di IRC, la ridotta produzione di EPO endogena impatta sull'eritropoiesi con conseguente peggioramento dell'anemia multifattoriale nel pz SCD+IRC. L'uso di EPO è controverso in questo setting di pz per il timore che lo stimolo sull'eritropoiesi possa promuovere l'insorgenza di VOCs a causa dell'iperviscosità; in letteratura sono pochi i dati soprattutto nei pz con malattia renale avanzata.

**Materiali e Metodi.** Paziente A, 51M omozigosi HBBc. 20A>T

- prima della presa in carico | supporto trasfusionale 1/biset, Hb 8.5g/dl e HbS 13.8%, IRC gIV, creatinina 3 mg/dl;
- dalla presa in carico | EPO 25.000 UI/2sett dal 04/2022, introdotta HU con posologia ridotta per IRC; in corso EPO 5.000 UIx3/sett, intervallo trasfusionale 1/quadrisett + EEX, HbS preEEX 21%, HbF 1,7%, creatinina 4,11 mg/dl.

Paziente B, 37F omozigosi HBBc. 20A>T

- prima della presa in carico | supporto trasfusionale 1/sett, HbS 5% sottostimata per diluizione, IRC GIIB-IV creatinina 5,8 mg/dl;
- dalla presa in carico per ESRD dialisi 3/sett; dal 09/2021 EPO 5.000 UI/sett e shift EEX, intervallo trasfusionale 1/biset, HbS preEEX 33%, HbF <0.5%, creatinina 9,8 mg/dl

**Conclusioni.** Entrambi i pz hanno completato un anno di trattamento con EPO senza maggiore predisposizione ad eventi vascolari ischemici; l'EPO non è risultata aggravante per lo sviluppo di VOCs e per sintomi prodromici da iperviscosità. In corso di tp, PzA ha raggiunto trasfusione indipendenza per la patologia di base, con aferesi IUGRC solo pre-EEX; PzB ha mantenuto trasfusione dipendenza per dialisi ma con intervallo trasfusionale aumentato. Non si è osservato aumento frequenza EEX, compatibilmente con produzione HbS in linea con SCD e non aumentata come da risposta a terapia con EPO

## P20

### ACUTE HEPATITIS AND LYMPHADENOPATHIES: WHAT IS UNDERNEATH?

S. Leoni<sup>1,2</sup>, S. Tiraboschi<sup>2</sup>, N. Scaramellini<sup>2,3</sup>, I. Motta<sup>2,3</sup>, E. Cassinerio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Milan; <sup>2</sup>Unit of Medicine and Metabolic Diseases, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; <sup>3</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Italy

In April 2023, a 28y. o. man with transfusion-dependent thalassemia regularly followed at Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico, presented to the Emergency Department complaining of acute abdominal pain. In his medical history, he also has left hip replacement and splenectomy. Abdominal Computed Tomography (CT) showed hepatomegaly and multiple abdominal lymphadenopathies; lab tests documented acute hepatitis. He reported a recent travel to Egypt. Considering the susceptibility of thalassaemic patients to Yersinia enterocolitica infections, iv ciprofloxacin was initiated.

After admission, lab tests documented both IgM and IgG for HAV positive with high titer with a subsequent



rapid progression to acute liver failure (AST 3415 U/L, ALT 2149 U/L, total bilirubin 14.59 mg/dL, PT ratio 2.5) that required an urgent evaluation by the liver transplant team.

Meanwhile, a CT scan of the abdomen and thorax was requested, confirming abdominal and axillary lymphadenopathies. Differential diagnosis included|:

- Abdominal tuberculosis, ruled out by Quantiferon;
- Abdominal lymphadenitis probably due to Yersinia| fecal culture was negative but given the high suspicion in a high-risk patient, we shifted to iv ceftriaxone;
- Lymphoma| LDH and beta-2-microglobulin were increased; to rule it out, total body Positron Emission Tomography and lymph node biopsy will be performed at the resolution of the acute event.

In two weeks, the patient improved and was discharged with a planned abdominal CT in July, two months after the acute event.

HAV infections probably cannot fully explain the rapidly worsening clinical presentation. Abdominal adenitis due to Yersinia is still the most probable diagnosis, even if the stool samples tested negative, given the high susceptibility of thalassemia patients to this bacterium and the clinical picture. On the other hand, lymphoma must be ruled out; meanwhile, the patient is closely monitored to detect the appearance of B symptoms.

## P21

### EARLY AND LATE TRANSFUSION-RELATED HEART DYSFUNCTION IS PREDICTED BY IRON STATUS AND TRANSFUSION PARAMETERS IN BETA-THALASSEMIA MAJOR

A. Ricci<sup>1,2</sup>, M. Pasquinelli<sup>2</sup>, A. Carusi<sup>2</sup>, P. Ventura<sup>2</sup>, E. Buzzetti<sup>2</sup>, C. Garuti<sup>2</sup>, M. Bevini<sup>3</sup>, A. Pietrangelo<sup>1,2</sup>, E. Corradini<sup>1,2</sup>, F. Ferrara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Internal Medicine Unit and Centre for Hereditary Anemias, ERN-EuroBloodNet Center for Iron Disorders, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena-Policlinico; <sup>2</sup>Internal Medicine and Centre for Hemochromatosis and Hereditary Liver Diseases, ERN-EuroBloodNet Center for Iron Disorders, Azienda Ospedaliero-Universitaria di :Modena-Policlinico; Department of Medical and Surgical Sciences, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; <sup>3</sup>Transfusion Unit, Hematology Department, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena-Policlinico, Italy

Background and aim. Despite significant advancements in the management of thalassemia, cardiac complications related to myocardial iron overload still represent a leading cause of death and disability in  $\beta$ -thalassemia major. This study investigated the presence of heart function changes in relation to scheduled blood transfusions

(BT) in transfusion-dependent thalassemic patients, to identify alterations in cardiac function early after BT or within a 7-10 days interval. Twenty patients (12 males, 8 females; average age 41.65 years), followed at the Center for Hereditary Anemias, University Hospital of Modena, were enrolled to perform an echocardiographic evaluation (ECE) before scheduled BT(T0), a targeted ECE immediately after the transfusion([T]/[early]), and a targeted ECE 7-10 days thereafter([T]/[late]). A complete medical history, biochemical data, and parameters related to iron status including serum levels of labile plasma iron(LPI), non-transferrin-bound iron(NTBI), and 3 year-average serum ferritin, were collected to assess predictors of transfusion-related cardiac changes.

Results. Ejection fraction significantly decreased at [T]/[late]. [T]/[early] global longitudinal strain significantly diminished in patients with serum ferritin>1500 ng/mL. Notably, several early and late post-transfusion changes could be consistently predicted by variables related to iron homeostasis (LPI, NTBI, ferritin), transfusion status (average pretransfusion H[*b*], or other. Overall, alterations in circulating iron status correlated with a worsening of echocardiographic parameters after transfusion, whereas normal levels of serum calcium and folic acid predicted the opposite.

Conclusion. Alterations in circulating iron status predict early and late alterations in cardiac response after scheduled blood transfusion in  $\beta$ -thalassemic patients; normal plasma levels of calcium and folic acid may contribute to appropriate functional response.

## P22

### PSYCHOLOGICAL ASPECTS IN PATIENTS WITH RARE CONGENITAL DISEASES: THE EXPERIENCE OF THE PSYCHOLOGY SERVICE OF THE HEMOGLOBIN AND CONGENITAL METABOLIC DISORDERS CENTER OF MILAN

F. Cantù<sup>1</sup>, I. Motta<sup>1,2</sup>, D. Panziera<sup>1,3</sup>, N. Scaramellini<sup>1,2</sup>, G. Graziadei<sup>1</sup>, E. Cassinerio<sup>1</sup>, S. Maggio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unit of Medicine and Metabolic Disease, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; <sup>2</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan; <sup>3</sup>University of Milan, Italy

Since 2020, 103 patients have benefited from the psychological support service of our center. Given the progressively increasing demand, starting from January 2023 a second psychologist joined the team. Currently, the two psychologists regularly follow 78 patients (57 women, 19 men), while 25 have interrupted or concluded the psychological treatment. The access to the service can occur through an explicit request from the patient or doctors' referral. The most common issues presented by patients are relationship difficulties, emotional dysregulation,

traumatic experiences acceptance of the pathology, adherence to pharmacological therapies, feeling of lack of time and fear of death. The most prevalent diagnoses are anxiety, mood, stress and adjustment disorder. A useful approach for understanding the patient's relational modalities is constituted by the attachment, which plays a crucial role in the development of the personality and vulnerability to psychopathology. Attachment is an innate behavior pattern aimed at avoiding separation as a guarantee of survival, the first relational ability from birth, activated by internal discontinuities deriving from interaction with the environment and deactivated by the achievement of the goal. The main attachment patterns found in our patients are the Insecure-Avoidant (A) and Insecure-Ambivalent (C) patterns, differently from the healthy population in which the Secure (B) is prevalent. The Disorganized pattern (D) is less frequent, typically associated with traumatic experiences. A comparison with an acquired chronic pathology (e.g., HIV infection, based on staff experience) brings to light two significant differences, one identifiable in the impact of diagnosis moment on the patient's life and the other in the attribution of responsibility of their organic condition. Psychological support represents a pillar in the holistic care of these patients and a disease-specific approach is required.

#### P23

##### ABSTRACT NOT PUBLISHABLE

#### P24

##### HB SOUTHERN ITALY: ETEROZIGOSI COMPOSTA PER VARIANTI EMOGLOBINICHE GENE ALFA-GLOBINICO HBA2

E.R. Testa, L. Geremia, S. Parusso, C. Puiatti, B. Sblattero, R. Testa, V. Brunetta<sup>1</sup>, A. Bontadini

*Dipartimento di Medicina Trasfusionale, Ospedale Santa Maria degli Angeli, ASFO (Azienda Sanitaria Friuli Occidentale), Italy*

Introduzione: Eterozigosi composta per le varianti HBA2 descritta come Hb Southern Italy c/o il Lab. Emoglobine Patologiche del DMT Pordenone, riferimento regionale Screening neonatale del FVG e dell'Amb. counselling prenatale. Rara doppia coereditarietà eterozigotica.

Case Report: Maschio 39aa di Napoli, counselling preconcezionale, moderata microcitosi RBC  $5.26 > 10^6/\mu\text{L}$ , Hb 12 g/dL, <MCV 69 fL, assetto emoglobinico in HPLC HbA2 2.20%. Test molecolare: eterozigote per le varianti HBA2:c.79G>A (Hb Caserta) e HBA2:c.391G>C (Hb Sun Prairie), la cui associazione sullo stesso gene HBA2

è descritta in letteratura con Hb Southern Italy.

Discussione: L'emoglobina Southern Italy, cosiddetta perché descritta in letteratura in Sud Italia (Campania e Sicilia) di origine mediterranea, è la co-ereditarietà di due mutazioni missense sullo stesso gene alfa-globinico HBA2, l'emoglobina Sun Prairie (130 Ala→Pro) e l'emoglobina Caserta (26 Ala→Thr). Rara variante emoglobinica del gene alfa2-globinico HBA2 da una combinazione di due noti difetti molecolari, l'Hb Caserta identificata come emoglobina instabile in un fenotipo alfa-talassemico e la variante Hb Sun Prairie di origine indiana-asiatica, la cui forma omozigote comporta anemia emolitica, microcitosi ed ipocromia, non nell'eterozigote. Gli omozigoti di Hb Southern Italy presentano grave anemia, come nell'Hb Sun Prairie allo stato omozigote, non necessariamente richiedono trasfusioni (NTDT). La combinazione di Hb Southern Italy con alfa0-talassemia può presentarsi come malattia da HbH trasfusione-dipendente (TDT). CONCLUSIONI: Il genotipo in eterozigosi è uno stato di portatore di trait alfa-talassemico, ma la diagnosi è importante per la prevenzione delle forme gravi di alfa-talassemia (idrope fetale da Hb di Bart o l'alfa-talassemia major da HbH) e per i casi come la co-ereditarietà delta e beta-talassemia ai fini di procreazione.

#### P25

##### IL PROFILO LIPIDICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA BETA-TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE, ESPERIENZA DEL CENTRO DI LECCE.

E. Colizzi<sup>1</sup>, V. Miccoli<sup>1</sup>, F. Parente<sup>2</sup>, A. Valiani<sup>2</sup>, F. Petrachi<sup>2</sup>, M. Serra<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Centro Talassemia, Ospedale "Vito Fazzi"; <sup>2</sup>Medicina Interna, Ospedale "Vito Fazzi", Italy*

È noto come nei pazienti talassemici sia descritta un'alterazione del normale profilo lipidico.<sup>1,2,3</sup> A tal proposito, nel Centro Talassemia dell'Ospedale "Vito Fazzi" di Lecce, è stata condotta un'analisi osservazionale dei livelli di colesterolo totale (CT), HDL, LDL, trigliceridi (TG) su una popolazione di 41 pazienti (26 maschi) affetti da beta-talassemia major. L'età media dei pazienti è 47 aa (15-76).

Nella popolazione in esame, i valori medi di CT sono risultati essere 111, LDL 61, HDL 38, mentre i TG 96 mg/dl.

In particolare, nei maschi i valori medi di CT, LDL, HDL e TG sono risultati essere rispettivamente 102, 34, 56 e 117 mg/dl, mentre nelle femmine CT 126, LDL 70, HDL 44, TG 93 mg/dl.

Nei pazienti che conservano la milza (19%) il profilo lipidico evidenzia valori tendenzialmente più bassi di CT (in media 93 mg/dl vs 114 mg/dl nei pazienti con asplenia), di LDL (48 mg/dl vs 64 mg/dl), valori di HDL pari a 34 mg/dl (39 mg/dl nei splenectomizzati) e TG pari a

111 mg/dl (107 nei splenectomizzati).

I valori medi di colesterolo riscontrati sono risultati essere al di sotto del range abituale per una popolazione sana.<sup>4</sup> Diversi studi<sup>1,2,3</sup> hanno dimostrato come questo riscontro derivi dal maggiore utilizzo del colesterolo a causa della spinta eritropoietica e del sequestro del sistema reticolo-endoteliale, più accentuato nei pazienti che conservano la milza.

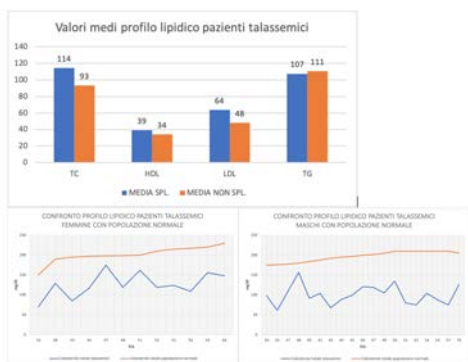


Figura 1.

#### Bibliografia

1. Hypocholesterolemia in adult patients with thalassemia a link with the severity of genotype in thalassemia intermedia patients, Ricchi P et al Eur J Haematol 2009;82(3)219-22
2. Lipid profile in b-thalassemia intermedia patients correlation with erythroid bone marrow activity. Amendola G et al Int J Lab Hematol. 2007;29(3)172-6.
3. Hypocholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. Shalev H et al, Am J Hematol. 2007;82(3)199-202
4. Plasma lipid distributions in selected North American populations the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. Circulation. 1979;60(2)427-39

#### P26

### EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TERAPIA CON NERIDRONATO NEI PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOPOROSI ASSOCIATA A BETA-TALASSEMIA

C.A. Cattaneo<sup>1</sup>, B. Berardi<sup>1</sup>, I. Gagliardi<sup>1</sup>, A. Gobbo<sup>1</sup>, F. Longo<sup>2</sup>, A. Carnevale<sup>3</sup>, M.C. Zatelli<sup>1</sup>, M.R. Ambrosio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Section of Endocrinology and Internal Medicine, Dept of Medical Sciences, University of Ferrara; <sup>2</sup>Day Hospital Thalassemia and Hemoglobinopathies, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara; <sup>3</sup>Department of Translational Medicine, University of Ferrara, Italy

Il trattamento dell'osteoporosi nei pazienti con  $\beta$ -talassemia si avvale principalmente dell'uso di bifosfonati. Il Neridronato è stato utilizzato in questa popolazione in uno studio multicentrico italiano, in cui si è dimostrato capace di aumentare la BMD della colonna lombare e del femore. (Forni et al, 2012). Lo scopo del nostro studio è

stato valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia con Neridronato nell'osteoporosi associata a talassemia in pratica clinica. È stato condotto uno studio retrospettivo su 28 pazienti affetti da talassemia major e intermedia in terapia trasfusionale con diagnosi di osteoporosi e trattati con somministrazione di Neridronato 100 mg ev ogni 90 giorni per almeno 1 anno. Il trattamento con Neridronato ha mostrato nel primo anno un aumento della BMD della colonna lombare (1,69%), miglioramento meno marcato rispetto allo studio di Forni et al, in cui tuttavia i pazienti presentavano quadri di osteoporosi pretrattamento meno severi. Ha mostrato una riduzione della BMD del femore totale (0,25%) e della BMD del collo femorale (2,60%,  $p < 0,05$ ). Nei pazienti con ipercalcemia la riduzione della BMD del collo femorale è maggiore del 2,93% rispetto ai soggetti con normali valori di calcemia ( $p < 0,05$ ). A livello del collo femorale la BMD subisce una riduzione maggiore in chi ha ferritina  $> 1000$  ng/ml (11,05%) rispetto a chi ha ferritina  $< 1000$  ng/ml. Durante lo studio abbiamo rilevato la comparsa di 7 nuove fratture. In conclusione, nel nostro studio il trattamento con Neridronato ha portato ad un miglioramento della BMD della colonna lombare ad 1 anno. A livello del collo femorale invece si è osservata una riduzione della BMD statisticamente significativa. L'analisi sembra indicare che la terapia con Neridronato debba essere considerata in prevenzione primaria in pazienti con quadro osteoporotico non severo, con buoni livelli di ferritina e senza ipercalcemia. Si rendono necessari ulteriori studi per confermare queste ipotesi.

#### P27

### EXTRAMEDULLARY ERYTHROPOIESIS IN A NON-TRANSFUSION-DEPENDENT THALASSEMIA PATIENT: HUGE MASSES, HUGE CHALLENGES

N. Scaramellini<sup>1,2</sup>, I. Mott<sup>1,2</sup>, A. Palleschi<sup>3,4</sup>, M. Migone De Amicis<sup>2</sup>, M. Vicenzi<sup>1,5</sup>, C. Hu<sup>2</sup>, E. Cassinero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan; <sup>2</sup>Unit of Medicine and Metabolic Disease, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico of Milan; <sup>3</sup>Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan; <sup>4</sup>Thoracic Surgery and Lung Transplantation Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico of Milan; <sup>5</sup>Department of Cardio-Thoracic-Vascular Diseases, Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Italy

Ineffective erythropoiesis is the hallmarks of non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT). Among the consequences, we find expansion of the erythroid compartment outside the bone marrow. We present the case of a 66-year-old NTDT female who was diagnosed at the age of 20 due to the presence of a large pelvic mass. She

was splenectomized at the age of 30 due to worsening anemia, and developed pulmonary hypertension (PH). The major burden of the disease was the presence of extramedullary erythropoiesis masses; the pelvic mass increased in size, leading first to intestinal sub occlusion, dyspareunia and later to ureteropelvic stasis. Concomitantly, multiple small paravertebral masses appeared over the years. She was treated with hydroxyurea for 5 years, but the drug was discontinued due to the development of peri malleolar ulcers that even limited walking. We then started transfusion support to increase Hb level, and she is currently transfused every 3 weeks to maintain a pre-hemoglobin level of at least 9 g/dL. In 2022, she developed worsening dyspnoea, not explained by PH. A chest CT scan showed bilateral extramedullary erythropoiesis masses causing shift of the descending thoracic aorta, and compression of the intermedius bronchus. The thoracic surgeon's evaluation ruled out the utility of surgical exeresis as well as the possibility of an endobronchial stent at that level. Thus, a dedicated respiratory physiotherapist started a Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) approach with improvement of respiratory function. We are now exploring targeted irradiation, although the site presents several contraindications or the use of off-label pharmacotherapy that could impact on the size of the mass

P28

**ABSTRACT NOT PUBLISHABLE**

P29

**PULMONARY HYPERTENSION: AN INSIDIOUS COMPLICATION IN A TRANSFUSION DEPENDENT THALASSEMIA (TDT) PATIENT**

A.D. Di Mauro<sup>1</sup>, N. Scaramellini<sup>2</sup>, V. Di Stefano<sup>1</sup>, M. Vicenzi<sup>3</sup>, M. Migone De Amicis<sup>4</sup>, G. Graziadei<sup>4</sup>, I. Motta<sup>2</sup>, E. Cassinerio<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University of Milan. Unit of Medicine and Metabolic Disease, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; <sup>2</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan. Unit of Medicine and Metabolic Disease, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; <sup>3</sup>Department of Cardio-Thoracic-Vascular Diseases, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico. Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan; <sup>4</sup>Unit of Medicine and Metabolic Disease, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Italy

Pulmonary hypertension (PH), characterized by elevated pulmonary artery pressure (PAP), is a known com-

plication in chronic hemolytic anemias, which are included in PH-group 5. In literature, the prevalence of PH in  $\beta$ -thalassemia patients was found to be between 10–78.8%, with a five-fold higher occurrence in non-transfusion-dependent patients compared to transfusion-dependent (TDT). Splenectomy and older age are both recognized risk factors for PH. We describe the case of a 49-year-old male patient, affected by TDT, splenectomized and treated with luspatercept from 2017, who reported worsening dyspnea and perimalleolar edema. We first ruled out pulmonary embolism (PE) and parenchymal lung diseases with a CT scan; echocardiography showed chronic right cardiomyopathy and signs of PH, which was not described at the previous report, with no significant intracardiac shunt. Lung scintigraphy confirmed no signs of PE, while right heart catheterization was consistent with pre-capillary PH with right ventricle (RV) dysfunction and preserved cardiac output, suggestive for PH type 5. We started off-label treatment with soluble guanylate cyclase inhibitor (riociguat), luspatercept was stopped and the hemoglobin transfusion threshold was raised to 10 g/dl.

Less than a month later, he presented the same symptoms. Echocardiography showed worsened severe RV dilatation and dysfunction. Right cardiac catheterization confirmed the diagnosis with no sign of new diseases. An off-label second-line therapy with endothelin receptor antagonist (ambrisentan) was started, with current clinical stability.

Our patient had no history of heart failure and had never suffered from cardiac iron overload in adult life. However, chronic anemia and subsequent elevated cardiac output are emerging as deleterious factors affecting heart structure. Given the aging of TDT population, we expect to observe emerging complications that might require the revision of therapeutic goals, including transfusion.

P30

**L'IPPOSSIA TISSUTALE CRONICA COME POSSIBILE DRIVER DI ALTERAZIONI PATOLOGICHE NEI PAZIENTI CON  $\beta$ -TALASSEMIA**

A. Piolatto<sup>1</sup>, G. Boccia<sup>1</sup>, Cm. Gaglioti<sup>1</sup>, T. Ceglie<sup>1</sup>, L. Beratto<sup>2</sup>, A. Manca<sup>3</sup>, J. Cusato<sup>3</sup>, A. Roetto<sup>1</sup>, A. D'Avolio<sup>3</sup>, A. Rainoldi<sup>2</sup>, G.B. Ferrero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino; <sup>2</sup>SUISM, Università degli Studi di Torino; <sup>3</sup>Farmacologia clinica, Università degli Studi di Torino, Italy

Questo studio ha lo scopo di valutare l'ipossia cronica nella  $\beta$ -Thalassemia, utilizzando il muscolo scheletrico come modello. La funzionalità neuromuscolare è stata



valutata in associazione con l'attivazione della risposta all'ipossia cronica in uno studio cross-sectional di pazienti TDT e NTDT trattati secondo il miglior standard of care (SoC), paragonati ad individui sani. I muscoli vasto mediale e vasto laterale sono stati studiati con elettromiografia ad alta densità in contrazioni isometriche ad intensità controllata. La dimensione media delle fibre è stata stimata dalla velocità di conduzione del segnale (MFCV). I livelli sierici di HIF1 $\alpha$  e HIF2 $\alpha$  sono stati misurati tramite ELISA. Per valutare attività fisica e qualità di vita (QoL) sono stati usati score GPAQ e FACIT-F. Sono stati arruolati 36 soggetti (15 sani, 10 NTDT, 11 TDT), di età media 29 anni (range 20-43), il 50% donne. La forza media era minore nei TDT ( $P=0.038$ ), a parità di altri fattori. La velocità di scarica delle unità motorie era superiore nei TDT che nei sani ( $P=0.014$ ), mentre MFCV era minore in TDT ( $P=0.027$ ). Il gruppo NTDT ha mostrato valori intermedi. I livelli di HIF1 $\alpha$  erano  $4.3 \pm 4.3$ ,  $2.9 \pm 1.9$  e  $24.9 \pm 42.2$  ng/mL nei sani, NTDT e TDT ( $P=0.056$ ). I livelli di HIF2 $\alpha$  non erano significativamente diversi. HIF1 $\alpha$  e HIF2 $\alpha$  correlavano negativamente con la forza massima (Spearman's  $\rho=-0.34$ ,  $P=0.04$  e  $\rho=-0.45$ ,  $P=0.005$ ) e con MFCV ( $\rho=-0.42$ ,  $P=0.02$  e  $\rho=-0.60$ ,  $P<0.001$ ). La qualità di vita, ridotta nei pazienti, correlava con la capacità motoria ( $P<0.05$ ). Lo scarso esercizio non può essere sufficiente a spiegare le differenze riscontrate; invece, queste osservazioni potrebbero essere spiegate dalla presenza di un ambiente neuromuscolare caratterizzato da fibre più piccole e da una diminuita efficienza di propagazione del segnale. In questo contesto, l'ipossia cronica potrebbe rappresentare un fattore determinante nel promuovere tali alterazioni, nonostante i migliori SoC.

P31

### STUDI DI FUNZIONALITÀ DEL GLOBULO ROSSO MEDIANTE ECTACITOMETRO IN GRADIENTE DI OSSIGENO (OXYGENSCAN) PER LA RICERCA DI NUOVI MARCATORI BIOLOGICI NELLA DREPANOCITOSI.

M. D'agnolo<sup>1</sup>, M. P. Boaro<sup>1</sup>, G. Reggiani<sup>1</sup>, V. Munaretto<sup>1</sup>, R. Trapanese<sup>1</sup>, M. Martella<sup>1</sup>, M.D.M. Manu Pereira<sup>2</sup>, A. Idrizovic<sup>2</sup>, A. Collado Gimbert<sup>2</sup>, G. Castellani<sup>3</sup>, M. Rab<sup>4</sup>, R. Colombatti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova; <sup>2</sup>Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona; <sup>3</sup>Department of Physics, University of Bologna; <sup>4</sup>Laboratory of Clinical Chemistry & Hematology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University

**Introduzione.** La Drepanocitosi è una malattia ematologica dall'elevata variabilità fenotipica, in cui l'emoglobina S (HbS) presenta ridotta funzionalità. La variabilità

nelle manifestazioni cliniche è il limite principale per la definizione di un marcatore fisiologico in grado di fornire informazioni sullo stato della patologia. Il software OxygenScan dell'ectacitometro LORRCA valuta la tensione di ossigeno (Point of Sickling, PoS) in grado di innescare il processo di falcizzazione dell'eritrocita (RBC), definendo un possibile nuovo biomarcatore in questo campo.

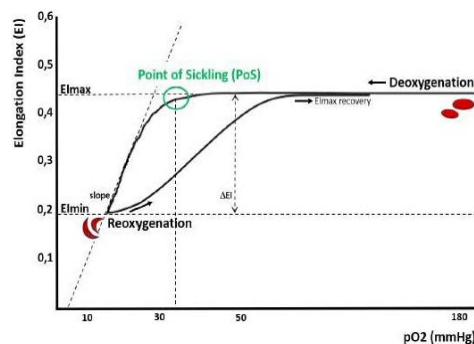


Figure 1.

**Materiali e Metodi.** Campioni di sangue di pazienti SS, SC, S $\beta$ o e S $\beta$ + sono valutati mediante ectacitometro LORRCA e software OxygenScan, grazie ai quali viene ricreato il passaggio del sangue attraverso i vasi. I risultati, espressi come Elongation Index (EI, un indice morfologico ricavato dai due diametri dell'RBC), riflettono la deformabilità in condizioni di normossia (EI max), ipossia (EI min) e a seguito di riossigenazione (EI recovery). Il PoS è calcolato come differenza del 5% dalla condizione ossigenata (EI max).

**Risultati.** Sono state analizzate 60 curve di pazienti con drepanocitosi| 49 HbSS, 6 HbSC e 5 HbS/Beta0. Sono emerse differenze nei parametri di deformabilità sulla base del genotipo e della terapia in atto. Pazienti HbSC mostrano, durante riossigenazione, un EI recovery non in grado di ripristinare la condizione di normossia (EI max). Inoltre, pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche mostrano ripristino fisiologico della condizione ematologica.

**Conclusioni.** Vista l'elevata variabilità fenotipica della Drepanocitosi, è necessario definire un marcatore fisiologico per monitorare il danno cronico e la risposta del paziente ai trattamenti disponibili. Lo studio del PoS potrebbe rappresentare un valido metodo per individuare tale indicatore diagnostico. Attualmente, studi preliminari delle curve ottenute in OxygenScan hanno permesso di discriminare il genotipo HbSC.

P32

### NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE: ASPETTATIVE E SPERANZE

M. Tabini, K. Bussoli, S. Orlando M.T. Mazzocchi

Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore  
Policlinico Milano, Italy

Introduzione. Il Centro Malattie Rare di Milano partecipa da più di 10 anni ai nuovi protocolli di ricerca farmacologica che permettono l'aumento dell'emoglobina sierica. I pazienti coinvolti negli studi sono sia trasfusione dipendenti che non trasfusione dipendenti. Con l'avvento delle nuove terapie proposte, l'equipe ha riscontrato la necessità di comprendere le aspettative dei pazienti, chiarire le loro perplessità ed aiutarli ad accettare il cambiamento.

Scopo. Lo staff infermieristico ha valutato la necessità di approfondire le emozioni e le reazioni del paziente che si trova arruolato nel nuovo percorso terapeutico. Per capire cosa provano e cercare di andare incontro alle loro necessità ci è sembrato importante effettuare una analisi attraverso una raccolta dati.

Pazienti e Metodi. I pazienti intervistati sono pazienti afferenti al nostro centro affetti da talassemia Major e Intermedia. Per raccogliere i dati abbiamo pensato di distribuire un questionario a domande aperte.

Risultati. I risultati attesi sono capire quanto i pazienti vogliono essere coinvolti in una nuova prospettiva di terapia e vita.

Conclusioni. Se i pazienti riusciranno a partecipare in modo pro-attivo al nuovo percorso terapeutico si sentiranno più motivati e i risultati saranno migliori.

P33

### PROTOCOLLO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PTA) PER LA PRESA IN CARICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA EMOGLOBINOPATIA

E. De Michele, M. Frigino, A. Brina, C. Albano,  
S. Albanese, O. Fabbriatore, F. Annarumma.

UOC Sit, Dipartimento Oncoematologico, AOU S.  
Giovanni di Dio e Ruggi, Italy

Il Percorso Terapeutico Assistenziale (PTA) per Emoglobinopatie della AOU di Salerno è uno strumento di gestione clinica che definisce il processo assistenziale, sulla base di evidenze scientifiche e linee-guida, tenuto conto delle aspettative e dei bisogni dei pazienti e nel rispetto della normativa vigente, in continuo divenire, oggetto di monitoraggio in termini di impatto clinico ed economico, mediante l'utilizzo di specifici indicatori, in una prospettiva di crescente miglioramento della qualità.

La gestione di patologie complesse richiede il contributo di molteplici attori, in un sistema interprofessionale, interdisciplinare e multidisciplinare; il PTA ha lo scopo di definire gli obiettivi, i ruoli e gli ambiti di intervento, garantendo la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate. I trattamenti e le cure (convenzionali e innovative) sono attuati in relazione alle evidenze disponibili e alle specifiche linee guida riportate in bibliografia. Il PTA descrive in modo dettagliato la gestione e la presa in carico del paziente *indicazioni alla terapia trasfusionale, management della terapie trasfusionale, gestione eventi avversi, terapia ferrochelante, supporto psicologico, terapie innovative, importanza Ruolo delle Associazioni Pazient*. Sono inoltre presenti, in allegato, tabella con specifici indicatori e standard correlati (Hb pre-trasfusionale, visita oculistica, esame audiometrico, visita cardiologica, valutazione deposito ferro, valutazione mineralizzazione ossea, consulenza endocrinologica, consulenza epatologica, verifica dello stato vaccinale, corso di aggiornamento/educazione sanitaria specifica per i pazienti e familiari). A garanzia dell'attuazione e del miglioramento continuo degli standard organizzativi e di qualità nei setting individuati sono previste attività di Auditing periodico Clinico ed Organizzativo con frequenza semestrale per la trattazione e discussione di casi clinici e/o eventuali criticità.

P34

### TALASSEMIA E LUSPATERCEPT: LA NOSTRA ESPERIENZA

E. De Michele<sup>1</sup>, A. Brina<sup>1</sup>, G. Coppola<sup>1</sup>, I. Moccia<sup>1</sup>,  
S. Apicella<sup>1</sup>, A. Foglia<sup>2</sup>, F. Annarumma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Sit, Dipartimento Oncoematologico, AOU S.  
Giovanni di Dio e Ruggi; <sup>2</sup>Patologia Clinica e  
Biochimica Clinica, Dipmed, Scuola Medica Salernitana,  
Italy

Premessa. Presso il DH del SIT sono seguiti circa 80 pz ematologici cronici, di cui la metà con Emoglobinopatie. La maggior parte dei pz è TD. La pubblicazione in GU del 9/12/2021 del regime di rimborsabilità AIFA del medicinale LUSPATERCEPT, per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione dipendente associata a Beta Talassemia, ha permesso l'accesso a pz selezionati in ottemperanza alle buone pratiche SITE.

Metodi. Abbiamo reclutato 4 pz sottoposti a tempo zero ai seguenti esami: ferro, reticolociti, epo sierica, HbForesi, uricemia, parametri coagulativi, ecocardio, eco addome ed eco tiroide, RM T2 \* Cuore e Fegato, LIC, monitoraggio PA, peso, HB, esami ematochimici, intake trasfusionale. Un pz ha sospeso terapia per insorgenza di importante algia lombosacrale, RM ha rilevato multiple protrusioni lombo-sacrali. Un pz è pronto ad iniziare la prima somministrazione, due pz sono arrivati rispettiva-

mente a XI e IV ciclo ciclo (1 mg/Kg).

Risultati. Il pz 1 ha ottenuto una riduzione del numero di unità trasfuse di più di 1/3 (regime trasfusionale pre-terapia 2 unità ogni 17-18 giorni, regime attuale 1 unità ogni 12-14 giorni[i]), riduzione dei valori della ferritina, con rimodulazione del ferrochelante. Nessun effetto collaterale riferito, tranne una lieve astenia e algia lombare al primo ciclo. Il pz 2 ha raggiunto una riduzione di circa la metà del numero di unità trasfuse rispetto allo scorso anno (2 unità ad intervallo di circa 3 settimane, attualmente 1 unità ad intervallo di circa 16 gg).

Conclusioni. La modulazione della eritropoiesi tardiva, favorendo la maturità eritroide, riduce il fabbisogno trasfusionale. La riduzione degli accessi ospedalieri rappresenta un importante miglioramento della qualità di vita. Da considerare anche i vantaggi relativi al risparmio di emocomponenti e alla riduzione del ferrochelante. Il nostro auspicio è che a breve termine la terapia con Luspatercept sia estesa anche alla talassemia intermedia non trasfusione dipendente.

### P35

#### **UN CASO DI MALATTIA DREPANOCITICA IN UNA BAMBINA MIGRANTE: NECESSITÀ DELLA CREAZIONE DI UN PERCORSO DIAGNOSTICO ASSISTENZIALE PER I MINORI MIGRANTI GIUNTI PRESSO L'HOT SPOT DI LAMPEDUSA PER L'IDENTIFICAZIONE DI CASI A RISCHIO DI MALATTIA**

G.B. Ruffo, M. L. La Torre, C. Colomba, Z. Borsellino, L. Cuccia, F. Miciotto

<sup>1</sup>U. O. Ematologia e Talassemia ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli; <sup>2</sup>Dipartimento PROMISE A. O. Policlinico Università degli Studi di Palermo; <sup>3</sup>U. O. Malattie Infettive Pediatriche ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli; <sup>4</sup>U. O. Ematologia e Talassemia ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli; <sup>5</sup>U. O. Ematologia e Talassemia ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli; <sup>6</sup>U. O. Ematologia e Talassemia ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli

Introduzione. La malattia drepanocitica o Sickle Cell Disease (SCD) è l'emoglobinopatia ereditaria più diffusa al mondo, con un alto tasso di mortalità e morbilità. Oggi l'immigrazione da paesi dove la malattia ha una elevata prevalenza, ha contribuito ad una ulteriore diffusione della SCD in Italia, dove era già endemica in Sicilia e nel meridione.

Caso Clinico. D, 6 aa, originaria del Sierra Leone giunge a Lampedusa dopo un viaggio di 3 giorni su un barcone proveniente dalla Tunisia e successivamente trasferita a Palermo. All'E. O. aspetto notevolmente sofferente, grave malnutrizione, disidratazione moderata-severa, sclere itteriche e congiuntive pallide.

All'auscultazione cardiaca soffio sistolico 2/6 L. Addome trattabile con milza a 2 cm dall'arco costale. Non deambula per forti dolori agli arti inf. (VAS 10) edematosi e tumefatti, specialmente a sn. Anamnesi ostacolata da barriera linguistica, madre affetta da TBC bacillifera. Gli esami ematici evidenziano anemia emolitica (Hb 8.8 g/dL, Ht 25.9%, bil. Tot. 1.87 mg/dL, ind. 1.08 mg/dL, LDH 737 U/L). Si intraprende terapia del dolore con paracetamolo e. v. , tramadolo gtt, terapia reidratante e profilassi antibiotica. L'RX tibio-tarsica sn mostra alterazione osteo-strutturale della diafisi tibiale associata ad inspessimento periosteale. Nel sospetto di SCD complicata da crisi vaso-occlusiva ed emolisi acuta si avvia studio dell'Hb in HPLC che conferma la diagnosi (HbS 70.2%, HbA assente, HbF 20.2%, HbA 22.1%). Per il peggioramento dell'anemia (Hb 8.4 g/dL), data l'impossibilità di eseguire scambio eritrocitario, si esegue emotrasfusione con pronta risposta clinica-laboratoristica. Dimissione protetta presso casa famiglia e follow up ematologico.

Conclusioni. La SCD è un'anemia emolitica cronica ereditaria, caratterizzata dalla presenza di una variante dell'Hb. La diagnosi clinica può risultare difficile, specialmente in emergenza, ma fondamentale per intraprendere prima possibile adeguato trattamento. Il riconoscimento precoce della malattia, è necessario per la prevenzione non solo degli eventi acuti potenzialmente mortali ma anche del danno cronico e progressivo. Gli attuali flussi migratori da aree ad alta prevalenza di SCD fanno prevedere un incremento dell'incidenza. Il caso descritto sottolinea la necessità di un percorso diagnostico per l'identificazione precoce dei minori migranti, attraverso screening con l'utilizzo di un test rapido con il prelievo di singola goccia di sangue capillare.

### P36

#### **VARIANTE ALFA GLOBINICA HB WEST ALLIS IN COMBINAZIONE CON HBS, FENOTIPO NORMOCITEMICO**

E.R. Testa, L. Geremia, S. Parusso, C. Puiatti, B. Sblattero, R. Testa, V. Brunetta<sup>1</sup>, A. Bontadini

*Dipartimento di Medicina Trasfusionale, Ospedale Santa Maria degli Angeli, ASFO (Azienda Sanitaria Friuli Occidentale), Italy*

Introduzione. Caso clinico il cui assetto emoglobinico in HPLC presentava HbA2 normale, HbS 24.5% in eterozigosi con test di falcizzazione negativo e presenza di variante alfa Hb West Allis.

Caso Clinico. Maschio 69aa, Costa D'Avorio, riscontro di lieve calo emoglobinico e microcitemia in normocitemia. All'assetto emoglobinico HbA2 2.2%, HbS 27.5% in eterozigosi, valore un po' ridotto (solitamente HbS>30%) test di falcizzazione negativo. Il cromatogramma riportava inoltre un picco non trascurabile di

possibile variante emoglobinica del 7.4%, che in cromatografia migrava nelle HbD, da identificazione molecolare. In anamnesi patologica remota: ipertensione arteriosa, retinopatia ipertensiva con distrofia-atrofia maculare, nefropatia ipertensiva con IRC lieve. Emocromo 2019 Hb 12.8 g/dL, MCV 81.8 fL, Fe 131 microg/dL, 39.4 % saturazione transferrina. Analisi genetica: HbS allo stato eterozigote con valore più basso dell'atteso per la presenza di alfa talassemia; Delezione 3.7 allo stato eterozigote per trait alfa+-talassemico; Variante alfa Hb West Allis. La variante che migra nelle HbD con un picco del 7.4% nel cromatogramma, è in combinazione con HbS ed Hb West Allis. E' una variante emoglobinica delle catene alfa-globiniche, HBA1:c.339C>A p.(His113Gln), CAC>CAA al codone 112 nel gene alpha1 eterozigote. Variante alfa-globinica afroamericana. Dal punto di vista ematologico presenta in letteratura: Hb 12-12,6 g / dL, MCV 80-87.1 fL non ridotto, Hb A2 pari a 2.0-2.2%. Stabilità relativa: normale stabilità al calore, normale precipitazione con isopropanolo.

Conclusioni. Hb West Allis nella forma eterozigote ha emocromo normale o lieve calo emoglobinico o microcitemia, più evidente se in combinazione con altre varianti emoglobiniche come l'HbS o trait beta-thal. Tende a migliorare il quadro ematologico di un trait drepanocitico isolato, come altri trait alfa talassemici, riducendo la percentuale di HbS e raramente test di falcizzazione negativo, come nel caso in questione.

### P37

#### HAEMOGLOBIN VARIANTS INTERFERING WITH THE MEASUREMENT OF HbA1c: TWO CLINICAL CASES OF THE HAEMOGLOBIN AND CONGENITAL METABOLIC DISORDER CENTRE OF MILAN

C. Quaranta<sup>2</sup>, E. Cassinero<sup>2</sup>, N. Scaramellini<sup>2,3</sup>, C. Curcio<sup>2</sup>, M. Ammirabile<sup>2</sup>, D. Panzieri<sup>1</sup>, I. Motta<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>University of Milan; <sup>2</sup>Unit of Medicine and Metabolic Disease, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; <sup>3</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Italy

Glucose intolerance and diabetes are a growing problem, and many subjects are being tested for glycosylated haemoglobin dosage (HbA1c)

HbA1c is a marker of previous exposure to glucose. A transient increase of blood glucose concentration leads to a non-enzymatic glycation between glucose and the  $\alpha$  or  $\beta$  chains of haemoglobin A. Over the course of several weeks, the high concentration leads to additional irreversible reactions that alter the structural and functional properties of Hb, and glucose remains permanently attached to Hb during its lifetime.

The end products generated by this pathway are glycosylated haemoglobins and among them, glycosylated haemo-

globin A1c (HbA1c) is the most prevalent, produced by the carbonyl group of glucose covalently bound to the N-terminal valine of the  $\beta$  chain of Hb.

Haemoglobinopathies are genetic defects that cause an abnormal structure of globin chains. According to the WHO, around 7% of the global population is affected by haemoglobin variants, usually clinically silent, whose identification is critical because they can interfere in the measurement and dosing of HbA1c producing misleading results. Here we present the case of a 60-year-old male, who suffered from a stroke, erythrocytosis, mild haemolysis and diabetes. He was referred to our attention because of the interference of an abnormal Hb in HbA1c measurement.

The HPLC screening confirmed the Hb variant presence, and genetic test identified a rare high oxygen affinity Hb variant (Pitie Salpetriere) in heterozygosity, described clinically suitable with patient history.

Another case is referred to a male patient of a 23-year-old diabetic patient, with abnormal glycosylated haemoglobin dosage due to heterozygous mutation of HbS causing sickle cells disease.

Hb variants able to interfere during glycaemia dosage are being detected more and more often, allowing a better comprehension of possible artefacts detection during the glycaemia monitoring and to identify Hb variants in neonatal screening.

### P38

#### EMOGLOBINOPATIE E FLUSSI MIGRATORI IN UMBRIA, UNA REGIONE NON ENDEMICA: EPIDEMIOLOGIA DAL 1988 AL 2023

F. Arcioni<sup>1</sup>, M. Moretti<sup>2</sup>, S. Buratta<sup>4</sup>, L. Urbanelli<sup>4</sup>, C. Matteucci<sup>2</sup>, A. Lema Fernandez<sup>2</sup>, L. Berchicci<sup>3</sup>, C. Mecucci<sup>2</sup>, C. Emiliani<sup>4</sup>, P. Gorello<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Struttura Complessa di Oncoematologia Pediatrica con Trapianto di Midollo, Azienda Ospedaliera di Perugia; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina, Sezione di Ematologia, Laboratorio Genetica Molecolare, Università degli Studi di Perugia; <sup>3</sup>Servizio Immunotrasfusionale, Azienda Ospedaliera di Perugia; <sup>4</sup>Dipartimento di Chimica, Biologia e Biotecnologie, Università degli Studi di Perugia, Italy

L'Umbria è una regione considerata non endemica per emoglobinopatie, tuttavia i flussi migratori stanno incrementando considerevolmente la numerosità.

1988-2015: 262 pazienti.

- beta: 188 pz. 45 omozigoti o eterozigoti composti 143 portatori (60% beta-talassemia, 85% drepanocitosi, 40% HbS/beta tal. L'85% diagnosticati tra il 2012-201 e l'84,5% stranieri (Gorello *et al.*, Hemoglobin).
- alfa: 74 pz : 40 alfa-2 talassemia, 27 alfa-1 talasse-



mia e 7 triplicazioni alfa.

2016-2018: 152 pazienti (range età: 10 giorni-75 anni; rapporto M/F:76/76).

- beta: 104 pz (2 beta talassemie, 6 drepanocitosi, 1 HbS/beta thal, 1 HbE/HbE, 1 HbS/HbC, 93 portatori di varianti quantitative o qualitative); 58 stranieri (36 Africani, 5 Americani, 4 Asiatici e 59 Europei/i] e 46 Italiani .

- alfa: 48 pz (10 alfa-1 talassemia, 29 alfa-2 talassemia, 2 malattia da HbH, 7 triplo alfa); 30 stranieri (12 Africani, 6 Asiatici, 28 Europei e 2 nd) e 18 Italiani.

2019-2023 (COVID era) 230 pazienti (M/F:126/103; range di età 20 giorni – 75 anni; italiani/stranieri 101/128).

- beta: 168 pz (73%)

- alfa: 63pz (27%)

Complessivamente tra il 1988 e gennaio 2023 sono stati identificati 644 pazienti affetti da mutazioni dei geni globinici:

- beta: 459 (71%)

1) Omozigoti o eterozigoti composti: 78 pz (17 %), 26  $\beta$ -talassemia (6%), 30 drepanocitosi (7%), 12 HbS/beta thal (3%), 10 HbS/HbC (2%), 1 HbC/Hb O-Arab, 1 HbE/HbE, 1 HbC/HbC. 55/78 (71%) stranieri [36 (47%) Africa, 4 (5%) Asia, 5 (7%) America e 10 (13%) Europa], 15/78 (17%) Italia; 8/78 (11%) nd.

2) Eterozigoti: 381 pazienti (83%)

- alfa: 185 (29%).

L' incremento di pazienti malati o portatori necessita quindi di adeguamento in termini diagnostici e di gestione clinica del paziente anche in regioni storicamente Figura 1).

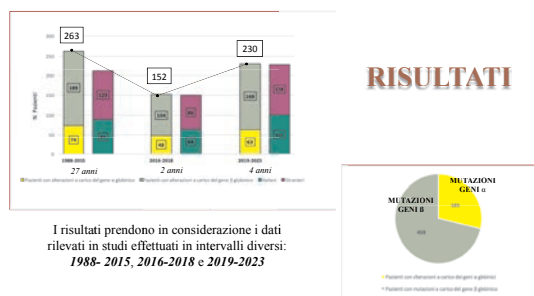


Figure 1.

### P39

#### TITOLO: EVOLUZIONE DEL LABORATORIO EMOGLOBINOPATIE – REVISIONE DELL'ATTIVITÀ DEL CENTRO MICROCITEMIE DI ROVIGO 2018-2022

C. Ambrosio, A. Spina, O. Zaka, O. Sofritti, B. Robecchi, M. Arzenton, C. Poletto, S. Iodice, M. Rinaldo, A. Frigato

*Ospedale "Santa Maria della Misericordia", Azienda ULSS5, Polesana Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara "Arcispedale Sant'Anna", Italy*

In virtù dell'ampia diffusione di soggetti portatori di mutazioni nei geni  $\alpha$  e  $\beta$  globinici in Italia, lo screening della popolazione fertile è fondamentale per individuare soggetti o coppie potenzialmente a rischio, consentendo loro di effettuare scelte riproduttive informate.

Questo lavoro ha lo scopo di illustrare la considerevole attività di consulenza, valutazione del rischio di coppia e studi familiari che il Centro di Microcitemia della UOC Medicina Trasfusionale della ULSS 5 Polesana, con il suo Ambulatorio e annesso Laboratorio, ha svolto dal 2018 al 2022.

Per ogni anno sono stati raccolti i dati delle mutazioni identificate con Reverse Dot Blot da sangue intero (Nuclear Laser Medicine, kit alfa, beta, beta plus), correlati poi con quelli dell'assetto emoglobinico eseguito con HPLC Variant II (Bio-Rad). Sono stati quindi estratti ed analizzati i dati di maggior interesse, come provenienza dei pazienti, etnia dei soggetti testati, mutazioni riscontrate.

Dall'analisi dei dati emerge che sono stati effettuati 1806 test molecolari totali, per 1189 pazienti (257 coppie e 16 famiglie) di cui il 59% proveniente da altre ULSS e il 54% di nazionalità extraEU. In particolare, si evidenzia come i flussi migratori siano probabilmente correlabili con l'aumento del riscontro di mutazioni HBB:c20A>T in eterozigosi (da 9,7% a 16,2%) e HBB:c79G>A in eterozigosi (da 5,5% a 8,9%). Inoltre, la maggior eterogeneità della popolazione che giunge al Centro rende conto dell'incremento negli anni di casi non conclusivi (da 7,4% a 9,2%), associati principalmente al riscontro di varianti  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  più rare,  $\delta$  talassemia e HPFH. Per tali casi, al fine di fornire una consulenza genetica quanto più completa, risulta necessario talvolta proseguire l'iter diagnostico con indagini di sequenziamento.



## Main Program

### AGING E TALASSEMIA

V.M. Pinto

*Centro della Microcitemia, delle Anemie Congenite e dei Disordini del Metabolismo del Ferro, Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Genova, Italy*

I miglioramenti nella gestione e nel trattamento delle Sindromi Talasemiche, quali l'ottimizzazione di regimi trasfusionali sempre più sicuri e la possibilità di una terapia chelante orale guidata anche dalla disponibilità di imaging insieme ad un approccio multidisciplinare della patologia attuato dai centri specialistici, hanno consentito una maggiore sopravvivenza che tende ad avvicinarsi a quella della popolazione generale, incrementando così il numero di pazienti talassemici adulti<sup>1-3</sup>.

Questa popolazione talassemica adulta è tuttavia più suscettibile a sviluppare complicanze relate alla patologia (quali ad esempio fratture secondarie all'osteoporosi)<sup>4-5</sup> ed altre condizioni patologiche tipiche della popolazione generale anziana ma ad una età più precoce, ponendo nuove sfide ai clinici<sup>6-9</sup>.

Sebbene siano disponibili raccomandazioni basate sull'evidenza per la gestione dei pazienti con talassemia<sup>10-11</sup> le problematiche riguardo l'aging della popolazione talassemica cominciano adesso ad essere affrontate<sup>12-14</sup>. Nell'ambito delle complicanze cardiovascolari, che rimangono la principale causa di morbilità e mortalità, l'ipertensione polmonare e le problematiche aritmologiche hanno una prevalenza aumentata. Nell'ambito delle complicanze endocrinologiche la nota osteoporosi e l'insufficienza surrenalica sono sempre maggiormente riscontrate e nuove acquisizioni si hanno anche sull'assetto immunologico. Patologie legate all'età quali neoplasie

e problematiche renali complicano la gestione del paziente talassemico adulto.

Affronteremo quindi nel corso della presentazione le nuove problematiche emergenti correlate all'invecchiamento dei pazienti con talassemia proponendo un approccio per rispondere a questa nuova sfida clinica.

### MASSE ERITROPOIETICHE E TALASSEMIA COMPRESSIONE DEL MIDOLLO SPINALE DOVUTA A EMOPOIESI EXTRAMIDOLLARE IN PAZIENTE CON E-BETA TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE

P. Albertini, S. Macchi, L. Albertazzi, M.L. De Simone, F. Muriana, M. Lazzarini, A. Sangiorgi, F. Baccarini, F. Verlicchi, C. Moretti

*Centro Spoke per Talassemie ed Emoglobinopatie, Unità Operativa di Medicina Trasfusionale, Ospedale S. Maria delle Croci-Ravenna, Italy*

L'emoipoesi extramidollare (EMH) è una rara manifestazione della talassemia che insorge come meccanismo compensatorio fisiologico dovuto alla incapacità del midollo osseo di soddisfare le esigenze circolatorie e all'anemia cronica grave non corretta dalle emotrasfusioni. La sua diagnosi si basa sui sintomi, confermati dalla Risonanza Magnetica (RM). L'interessamento del canale spinale può provocare la compressione delle strutture neurali, con conseguente compromissione neurologica.

Per la sua relativa rarità e variabilità nell'estensione delle masse e nella presentazione clinica, lo standard di cura per gestire la compressione del midollo spinale deve ancora essere stabilito. Le opzioni di intervento includono

no: terapia trasfusionale, radioterapia, decompressione chirurgica, uso di agenti induttori dell'Hb fetale o una combinazione di queste opzioni.

Si presenta un caso di talassemia in cui l'EMH è stata gestita con successo con la combinazione di terapia trasfusionale e trattamento chirurgico.

Trattasi di un paziente di sesso maschile di 21 anni, originario del Bangladesh, trasferitosi in Italia dal gennaio 2009, ambulante di professione. Nell'Ottobre 2009 fa accesso al Pronto Soccorso-OC Faenza con paraparesi spastica ingravescente, non post-traumatica. Riferisce dolore toracico medio e lombare progressivo, associato ad intorpidimento delle cosce e debolezza degli arti inferiori, con difficoltà a camminare e ad urinare.

La RM del rachide in toto senza e con mdc (Figura 1) rileva a livello dorsale, in particolare nel tratto D3-D9, la presenza di tessuto neoformato di aspetto pseudo-nodulare, avente caratteristiche di segnale analoghe a quelle del midollo osseo, a sede intra-canalare extra-durale posteriore. Ulteriori più piccole formazioni pseudo-nodulari di analogo significato si apprezzano nel tratto lombare medio-inferiore, a sede extra-durale anteriore. Il reperto radiologico è compatibile con sofferenza midollare dorsale in EMH.

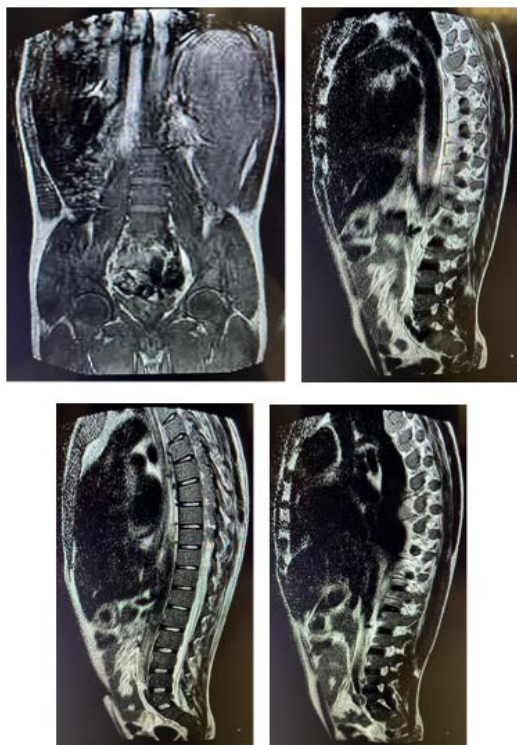


Figura 1. Risonanza Magnetica del rachide in toto (senza e con mdc).

Dalla raccolta dei dati anamnestico-clinici risulta un quadro di talassemia non meglio definita, diagnosticata

nel primo anno di vita e gestita nel paese di origine unicamente con trasfusioni intermittenti, in genere da donazione di sangue di un fratello, con Hb basale di circa 7 g/dl. Il paziente presenta, oltre ad anemia severa, scarso accrescimento staturale-ponderale, splenomegalia all'ombelicale trasversa. Dalla elettroforesi emoglobinica emerge: HbA2 non dosabile, HbF non dosabile, presenza di Hb patologica >80% con tempo di eluizione simile alla HbE.

Il paziente viene, dunque, subito trasferito presso il reparto di Neurochirurgia-OC Cesena. Dati l'estensione e la cronicità della compressione del midollo spinale e dell'anemia grave, l'esame fisico e le prove di imaging delle masse paraspinale, il team neurochirurgico consiglia l'intervento chirurgico urgente di laminectomia D3-D9, nonostante i rischi legati alla rimozione ossea e alla possibile influenza sulla stabilità della colonna vertebrale. Si riscontra la presenza di tessuto patologico di aspetto similvaricoso-moriforme, strettamente aderente e, in parte, frammisto al tessuto adiposo peridurale e al plesso venoso sottostante. Complessivamente, la lesione, come da referto chirurgico, ha un aspetto tipo salsiccia, con almeno 5-6 nodi che corrispondono, grosso modo, all'arco posteriore di ogni singola vertebra lesionale.

Viene, successivamente, trasferito presso l'UO di Medicina Interna-OC Faenza, dove si rendono necessarie trasfusioni multiple per aumentare gradualmente l'Hb basale a oltre 10 g/dL e dove inizia trattamento riabilitativo, con buon recupero funzionale e significativo miglioramento della sintomatologia.

Viene dimesso, dopo circa un mese, con Hb 10 g/dL e con la sola terapia con acido folico e tramadolo gtt al bisogno. Dalla elettroforesi emoglobinica emerge: HbA2 non dosabile, HbF 11,7%, Hb variante 38% (indagine verosimilmente falsata dalla recente emotrasfusione).

La RM della colonna vertebrale toraco-lombare, ripetuta 2 settimane dopo l'imaging iniziale, mostra una significativa riduzione dell'effetto di massa sul midollo spinale e una diminuzione della stenosi del canale spinale e, circa due mesi dopo la dimissione, i sintomi neurologici risultano completamente risolti.

Viene, pertanto, indirizzato all'Ambulatorio per Talassemie ed Emoglobinopatie del Servizio Trasfusionale-OC Ravenna per la gestione della emoglobinopatia e per un suo più preciso inquadramento. L'anamnesi remota risulta di difficile ricostruzione. Il paziente riferisce trasfusioni con il sangue del fratello, probabilmente occasionali e insufficienti per consentire un adeguato sviluppo staturale-ponderale (che risulta visibilmente inferiore alla norma) e per ridurre l'EMH compensatoria.

L'indagine genotipica evidenzia una eterozigosi composta per la variante emoglobinica HbE e la mutazione patologica Beta + IVS1-nt5 (Btal/HbE).

Viene introdotta terapia ferrochelante, dapprima con desferriossamina al dosaggio di 2 gr/die per 5 giorni a settimana (spesso interrotta per scarsa compliance) poi con

deferasirox per os. Viene adottato un regime trasfusionale di 2 unità di emazie filtrate a intervalli di 15 giorni e con valore di Hb pre-trasfusionale di circa 10 gr/dl, per evitare l'espansione della EMH.

Attualmente, la sintomatologia neurologica continua a mantenersi pressoché silente. Permane una scarsa compliance alla terapia trasfusionale e alla terapia ferrochelante, per lo più legata a frequenti e prolungati rientri al paese di origine, alla barriera linguistica e a problematiche personali e lavorative. Nei pazienti con talassemia e compressione del midollo spinale, la rapidità nella diagnosi e nel trattamento della EMH è essenziale per prevenire l'aggravamento delle lesioni neurologiche e per il recupero funzionale. La chirurgia può essere un'efficace opzione di intervento, finalizzata alla risoluzione dei sintomi. I suoi rischi sono legati all'eccessivo sanguinamento chirurgico e alle difficoltà trasfusionali dovute a possibili allo-immunizzazioni anticorpali e a stress cardio-polmonare. Il suo beneficio consiste, invece, nella risoluzione immediata della compressione e dei suoi sintomi in seguito alla decompressione.

#### **DOLORE NELL'ANEMIA FALCIFORME**

G.L. Forni<sup>1</sup>, M.C. Longo<sup>2</sup>, S. Maggio<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ente Ospedaliero Ospedali Galliera (Ge); <sup>2</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale Policlinico (Ba); <sup>3</sup>Ospedale Policlinico Maggiore (Mi), Italy

Una donna di 61 anni affetta da talasso-drepanocitosi (genotipo beta<sup>o</sup>cod39/Hbs +alfa -3.7), splenectomizzata, ha presentato, fino all'età di 28 anni, ricorrenti ricoveri per artralgie, trattati con terapia analgesica e idratante. Viene sottoposta a trasfusioni di emazie concentrate ed eritroexchange manuale solo in occasione della sua unica gravidanza, all'età di 24 anni. Negli anni successivi ha avuto altri 6 episodi maggiori di crisi dolorose, associati ad episodi infettivi, per i quali è stata necessaria l'ospedalizzazione e nell'ultimo anche supporto trasfusionale. All'età di 51 anni, e per i due anni successivi, e dall'età di 60 anni la paziente ha assunto idrossiurea ottenendo un buon controllo della sintomatologia dolorosa.

Nel 2014 richiede supporto psicologico per gestire rapporti familiari disfunzionali. Nel 2021, dopo la prescrizione di una terapia farmacologica, si rivolge nuovamente al servizio di psicologia per difficoltà di compliance. La paziente manifesta un disturbo dell'adattamento con sintomi di ansia e umore depresso misti e uno stile di personalità dipendente con livello di organizzazione nevrotica. Durante il percorso psicoterapico emerge un Complex – PTSD legato ad un abuso sessuale infantile ed a violenze domestiche. Viene applicato con successo il protocollo EMDR. La letteratura scientifica evidenzia le ricadute in termini organici delle esperienze traumatiche, in particolare compromissioni a livello neurobiologico, cardiovascolare, immunitario, gastrointestinale, neuroendormonale e muscoloscheletrico. Nel caso descritto l'insor-

genza del dolore e la sua tollerabilità sembrerebbero essere influenzati dagli aspetti psicologici. Pertanto, la consultazione psicologica con un eventuale percorso di psicoterapia sarebbe auspicabile per valutare in maniera completa le varie comorbidità sviluppate da questo gruppo di pazienti.

#### **LA PRESA IN CARICO E L'APPROCCIO INFERMIERISTICO AL BAMBINO MIGRATO CON EMOGLOBINOPATIA**

R. Pisciotta

Palermo, Italy

Tra le emoglobinopatie gravi, l'anemia falciforme è la forma più frequente. Nel nostro paese la diffusione della drepanocitosi è cambiata con i frequenti flussi migratori provenienti da paesi dove la patologia risulta endemica.

I paesi esteri con una più alta prevalenza di drepanocitosi sono rappresentati da Ghana e Nigeria.

Quando i soggetti immigrati arrivano sul nostro territorio si attiva il Piano Operativo Assistenza Sbarco Migranti.

Nel primo approccio con il migrante un'accurata raccolta anamnestica e un buon esame obiettivo risulteranno fondamentali per discriminare tempestivamente forme di drepanocitosi già note e forme ad alto sospetto per le quali si indirizzerà il soggetto ad un centro di assistenza sanitaria dedicato. Infatti fondamentale è la diagnosi precoce per la prevenzione di eventi acuti e per evitare il danno cronico e progressivo della malattia.

Ad accoglierli sarà un'equipe multidisciplinare formata da medici, infermieri, mediatori culturali e psicologi, all'interno della quale sarà significativo il lavoro di quest'ultimo nello sforzo di stabilire una connessione tra i professionisti che ne fanno parte, i pazienti e i loro familiari. Il bambino migrante, focus della nostra relazione, è per definizione "ogni soggetto in età pediatrica la cui presenza nel nostro paese sia, a qualsiasi titolo, in relazione con un movimento migratorio. Quel bambino uscito dal proprio spazio geografico, sociale e culturale che si affaccia ad un nuovo contesto.

L'obiettivo è quello di favorire la comprensione della malattia, l'aderenza alla terapia, migliorando la qualità di vita del bambino e aiutando le madri, se presenti, a meglio orientarsi in un paese culturalmente diverso.



## CROSS-TALK RECIPROCO TRA FERRO ED ERITROPOIESI

A. Nai

*Unità di Regolazione del Metabolismo del Ferro, Divisione di Genetica e Biologia Cellulare, Ospedale San Raffaele Milano, Italy*

L'eritropoiesi ed il metabolismo del ferro sono processi reciprocamente regolati. L'eritropoiesi richiede circa 25mg di ferro ogni giorno per la produzione di più di 200 miliardi di globuli rossi. Il ferro è essenziale non solo per la sintesi dell'eme e dell'emoglobina, ma anche per il controllo della produzione dell'eritropoietina (EPO), la citochina chiave per l'induzione dell'eritropoiesi. Dal lato opposto, l'eritropoiesi controlla l'omeostasi del ferro attraverso la modulazione della trascrizione di epcidina (*HAMP*), il principale regolatore del metabolismo del ferro. Infatti, le cellule eritroidi rilasciano in circolo eritroferone (ERFE) per segnalare al fegato la necessità di acquisire ferro. ERFE, un gene target di EPO, inibisce la trascrizione di *HAMP* sequestrando i ligandi BMP necessari per la sua attivazione. Recentemente, il secondo recettore della transferrina (TFR2) è stato identificato come un ulteriore regolatore del cross-talk tra ferro ed eritropoiesi, che controlla il signaling di EPO e la sintesi di epcidina in base alla disponibilità di ferro.

Negli ultimi sono state identificate nuove molecole cruciali per il controllo reciproco tra omeostasi del ferro ed eritropoiesi e sono stati chiariti i meccanismi patofisiologici dei disordini caratterizzati da una sua deregolazione. Un chiaro esempio è rappresentato dalle anemie con sovraccarico di ferro, caratterizzate da un'eccessiva produzione di ERFE con conseguente inibizione di *HAMP*. La condizione opposta è presente nell'anemia genetica ferro-carente e ferro-resistente (IRIDA) e nell'anemia da infiammazione, in cui un'eccessiva produzione di epcidina determina restrizione di ferro ed eritropoiesi ferro carente.

Questo seminario fornirà una panoramica sui meccanismi che governano questo complesso sistema, con una particolare attenzione ai nuovi approcci terapeutici disponibili.

## NUOVI MECCANISMI MOLECOLARI DI SOVRACCARICO EPATICO DI FERRO

I. Andolfo<sup>1,2</sup>

*<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli 'Federico II', Napoli; <sup>2</sup>CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli, Italy*

Il metabolismo del ferro è sottoposto ad una regolazione fine e complessa. Nuovi elementi di questo processo sono stati scoperti di recente, tra questi figura il gene *PIEZO1*. Quest'ultimo codifica per un meccanicorecettore che svolge un ruolo cruciale in diversi processi fisiologici. Nei globuli rossi esso è coinvolto nella regolazione dell'idratazione e del volume cellulare. Mutazioni di guadagno di funzione (GoF) in *PIEZO1* causano la stomatocitosi ereditaria in forma disidratata (DHS), un'anemia emolitica caratterizzata da volume alterato e disidratazione delle emazie. Il fenotipo dei pazienti con DHS varia da asintomatico a grave, con emolisi massiva. Questi pazienti spesso soffrono anche di sovraccarico di ferro epatico, indipendentemente dal regime trasfusionale, dal grado di anemia e dalla splenectomia. Di recente è stato dimostrato che l'espressione di due mutanti GoF di *PIEZO1*, R2456H e R2488Q, in linee cellulari epatiche causa un ingresso massivo di calcio che tramite l'inibizione della via BMP/SMADs diminuisce l'espressione del gene *HAMP*, che codifica per l'epcidina, ormone cardine nella regolazione del metabolismo del ferro. Il coinvolgimento di *PIEZO1* in questa regolazione è stato ulteriormente confermato nel modello murino di DHS. Tale modello sviluppa una grave emosiderosi epatica con aumento dei livelli sia di ferritina che di saturazione della transferrina, accompagnata da aumento dell'eritrofagocitosi. L'alterazione del metabolismo del ferro mediata da *PIEZO1* è evidente anche nei pazienti di origine africana con DHS lieve portatori della variante E756del che conferisce resistenza alla malaria.

*PIEZO1* si pone quindi come un nuovo attore nel complesso meccanismo di regolazione del metabolismo del ferro.

## ANEMIE MISTE

R. Russo

*Napoli, Italy*

I difetti ereditari del globulo rosso comprendono un gruppo eterogeneo di disturbi rari o a bassa frequenza caratterizzati da correlazioni genotipo-fenotipo complesse e spesso difficilmente spiegabili. I progressi nelle tecnologie di sequenziamento massivo parallelo ad alta resa (*next-generation sequencing*, NGS) consentono attualmente di identificare modelli di eredità complessa, caratterizzati dalla co-eredità di molteplici genotipi patologici. In particolare, studi basati su NGS hanno rivelato che l'e-

ereditarietà oligogenica è riscontrabile in almeno il 4% delle malattie ereditarie.

Negli ultimi anni, diversi studi condotti su pazienti con sospetto clinico di difetti ereditari eritrocitari hanno dimostrato che l'eredità multi-locus è presente in circa il 15% dei pazienti analizzati (23/155), con particolare coinvolgimento dei geni *PIEZO1* e *SPTA1*, entrambi causativi di difetti di membrana del globulo rosso. Più di recente, uno studio condotto su portatori b-talassemici sintomatici, in assenza di varianti patogenetiche a carico del locus *HBA*, ha mostrato la presenza di varianti a carico di geni associati a difetti di membrana del globulo rosso nel 75% dei casi (15/20 portatori analizzati); anche in questo studio, il gene *PIEZO1* è risultato quello più frequentemente mutato.

La co-ereditarietà di condizioni multiple aggiunge complessità alla diagnosi e alla gestione dei pazienti con anemie ereditarie. In particolare, tali studi enfatizzano la necessità di identificare le situazioni di co-ereditarietà di multipli difetti molecolari al fine di inquadrare correttamente il paziente in termini di strategie di gestione e scelte terapeutiche.

#### **LA BETA TALASSEMIA NON TRASFUSIONE-DIPENDENTE IERI E OGGI**

P. Ricchi

*UOSD Malattie Rare Del Globulo Rosso, Dipartimento di oncoematologia, AORN Cardarelli Napoli.*

Le NTDT (talassemie non trasfusione-dipendenti), che comprendono le beta talassemie non-trasfusione dipendenti, sono un gruppo eterogeneo di sindromi genetiche caratterizzate da eritropoiesi inefficace, anemia, espansione dei progenitori midollari e tendenza all'accumulo di ferro. Per definizione l'anemia non richiede mai trasfusioni regolari ai fini della sopravvivenza, ma molti dei pazienti non trattati sviluppano complicanze (malattie tromboemboliche, ipertensione polmonare eritropoiesi extra-midollare, cardiopatia dilatativa, etc.) con morbilità e mortalità non tanto dissimili da quelli osservati nei pazienti con talassemia trasfusione dipendente talassemia (TDT). Uno dei principali dilemmi gestionali è quello di stabilire quali pazienti trattare e quando e come trattarli. Da analisi retrospettive e trasversali è emerso che le NTDT con livello di emoglobina (hb) inferiore a 10gr/dl e/o accumulo di ferro hanno una mortalità e morbilità notevole e che incrementare di un grammo l' hb mitiga il rischio di sviluppo di complicanze. Il problema gestionale pertanto è il timing del trattamento dell'anemia e la modalità di correzione. Nel passato si usava la splenectomia, ma si è visto che era associata ad un aumento di complicanze come malattie tromboemboliche ed infezioni. L'idrossiurea, un farmaco in grado di aumentare l'emoglobina F attraverso l'induzione delle catene gamma, ha dato delle risposte limitate a subset di pazienti e a volte

anche incostanti. La terapia trasfusionale in studi retrospettivi e prospettici ha mostrato la possibilità di prevenire e/o controllare lo sviluppo di diverse complicanze tipiche delle NTDT, portando tuttavia spesso allo sviluppo di problemi clinici ed ai costi tipici delle TDT. Pertanto oggi la speranza di trattamento è rivolta all'utilizzo di nuovi agenti in grado di trattare l'anemia attraverso il miglioramento dell'eritropoiesi inefficace. Fondamentalmente parliamo di molecole in grado di modulare i livelli di epcidina, dell'attivatore della piruvato chinasi Mitapivat e dell'agente di maturazione eritroide Luspatercept. Un recentissimo studio di fase III ha evidenziato che il Luspatercept è in grado di aumentare in maniera sostanziale rispetto al placebo il valore dell'emoglobina (di almeno 1 g/dL) nel 77% dei pazienti. Per contro, esistono solo studi di fase I/II orientati alla prima strategia e per il Mitapivat è partita di recente una sperimentazione di fase III che coinvolge anche pazienti NTDT con alfa-talassemia.

Ulteriori studi prospettici di lungo termine dovranno dimostrare che la correzione dell'anemia indotta da questi nuovi agenti sia associata ad una riduzione dello sviluppo delle complicanze ed ad un miglioramento della qualità di vita dei pazienti con NTDT

#### **LA CARENZA DI FERRO E LE SUE CONSEGUENZE**

A. Iolascon

*Napoli, Italy*

La carenza di ferro è la causa più frequente di anemia. Essa si verifica come fenomeno parafisiologico in alcune specifiche età, come quella che va dai 6 mesi ai 2 anni, allorché si verifica una discrepanza tra enorme fabbisogno di ferro di un organismo che in quest'epoca presenta una vertiginosa velocità di sviluppo e esaurimento del deposito accumulato durante la vita intrauterina non adeguatamente rimpiazzato dal ferro alimentare. In questi casi la terapia con ferro elementare per os per un periodo adeguato è efficace e risolve definitivamente la sideropenia. In questa relazione viene presa in considerazione la fisiopatologia sia dell'insufficienza di ferro che della anemia sideropenica. Vengono anche chiariti quali sia i passi da fare per la diagnosi ed i possibili trattamenti. Nella diagnostica differenziale si prendono in considerazione tutte le cause ereditarie di microcitosi.

**NUOVE STRATEGIE DI TERAPIA GENICA PER LE BETA-EMOGLOBINOPATIE**

A.R. Miccio

*Paris, France*

Le beta-emoglobinopatie sono causate da mutazioni che interessano la produzione della catena  $\beta$  dell'emoglobina adulta. L'unico trattamento curativo è il trapianto allogenico di cellule staminali/progenitrici ematopoietiche (HSPC), un approccio limitato dalla disponibilità di donatori compatibili e dalle complicazioni immunologiche. Pertanto, il trapianto di HSPC autologhe geneticamente modificate è un'opzione terapeutica promettente. Tuttavia, le attuali strategie di terapia genica (basate sull'uso di vettori lentivirali o nucleasi CRISPR/Cas9) non sono ugualmente efficaci in tutti i pazienti e/o pongono problemi di safety. Il base editing e il prime editing sono nuove e promettenti tecnologie di editing del genoma basate su CRISPR/Cas9 che consentono l'introduzione di mutazioni nel DNA senza generare pericolose rotture del DNA a doppio filamento. Dr. Miccio discuterà le diverse strategie di genome editing che mirano a correggere il difetto genetico o a colpire geni "modificatori della malattia" nelle cellule dei pazienti, col fine ultimo di fornire un trattamento sicuro ed efficace per le beta-emoglobinopatie.