

XIV

CONGRESSO NAZIONALE

SITE



Roma, 11-13 Settembre 2025

Pontificia Università Urbaniana

ABSTRACT E-BOOK

XIV

CONGRESSO
NAZIONALE

SITE

Roma, 11-13 Settembre 2025

Pontificia Università Urbaniana

CONSIGLIO DIRETTIVO SITE

Presidente

Raffaella Origa (*Cagliari*)

Consiglieri

Elena Cassinerio (*Milano*)

Rosario Di Maggio (*Palermo*)

Filomena Longo (*Ferrara*)

Valeria Maria Pinto (*Genova*)

Giovan Battista Ruffo (*Palermo*)

Roberta Russo (*Napoli*)

Maria Tabini (*Milano*)

SEGRETERIA SITE

Via De' Poeti, 1/7 - 40124 Bologna
Tel. 051 6390906 - Fax 051 4210174
segreteria@ercongressi.it
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
www.ercongressi.it



XIV

CONGRESSO
NAZIONALE

SITE

Roma, 11-13 Settembre 2025
Pontificia Università Urbaniana

INDICE

Comunicazioni Orali	1
Poster Discussi.....	5
Poster	12
Programma Scientifico	33



Comunicazioni Orali

C01

ATRIAL FIBRILLATION PREVALENCE AND ITS MANAGEMENT IN THE AGING TRANSFUSION-DEPENDENT THALASSEMIA

V. Di Stefano¹, B. Gianesin², V. Orecchia³, F. Longo⁴, S. Barella³, A. Barone⁵, M. Culcasi^{4,16}, A.R. Denotti³, S. Costantini⁶, F. Ferrara⁷, I. Foggetti⁸, A. Gigante², M.R. Manca⁹, F. Mazzi¹⁰, A. Pasanisi⁸, M. Pisaniello¹¹, P. Ricchi⁶, M. Serra¹², R. Origa^{13*}, M. Bertini^{14*}, I. Motta^{1,15*}

*The authors equally contributed to this work.

¹Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Medicina ad Indirizzo Metabolico; ²FORANEMIA ETS Foundation; ³SC Centro delle Microcitemie e Anemie Rare, Ospedale Pediatrico Microcitemico 'A. Cao'; ⁴Day Hospital Talassemia ed Emoglobinopatie, AOU Arcispedale S. Anna; ⁵UOC Pediatria e Oncoematologia Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; ⁶UOSD Malattie Rare del Globulo Rosso, AORN Cardarelli; ⁷UO Medicina Interna e Centro Malattie Eredometaboliche del Fegato, AOU Policlinico di Modena; ⁸UOC Ematologia con trapianto-centro Microcitemia 'A. Quartà Ospedale Perrino; ⁹Cardiologia Pediatrica Ospedale Pediatrico Microcitemico 'A. Cao', UOC Cardiologia; ¹⁰Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Dipartimento di Ingegneria per la Medicina dell'Innovazione [DIMI]; ¹¹Department of Cardio-Thoracic-Vascular Diseases, Foundation IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ¹²UOC Medicina Interna, Centro di Talassemia ed emoglo-

binopatie, PO "V. Fazzi"; ¹³University of Cagliari, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Ospedale Pediatrico Microcitemico 'A. Cao'; ¹⁴Cardiology Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara; ¹⁵Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Dipartimento di Eccellenza 2023-2027, Università degli Studi di Milano; ¹⁶UOC Ricerca e Innovazione, AOU Arcispedale S. Anna

Background. Atrial fibrillation [AF] represents an emerging issue in transfusion-dependent beta-thalassemia [β -TDT] given their increasing life expectancy.

Aims. In collaboration with SITE [Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie], we conducted a multicentric retrospective study that aims to study the prevalence of AF and its management in β -TDT adults in Italy.

Methods. Patients [pts] followed between 2003 and 2023 with a diagnosis of β -TDT with at least one episode of AF were included in the study. Clinical data have been collected with digital CRF.

Results. As of December 31st, 2023, nine Italian thalassemia centers participated in the study, following a total of 1389 β -TDT. Data of 188 β -TDT pts with a history of AF were recorded. At enrolment, 165 pts were alive [61% males; mean age 51.9 \pm 8.5 years; 73% splenectomized, 24% with a prior diagnosis of thalassemia intermedia]. The mean age at the first AF episode was 40.3 \pm 11.5 years. AF prevalence was 12%, reaching 31% above the age of 66, and it was higher in males [16% vs 8%]. Among the known risk factors, the most frequent were diabetes, heart failure, and smoking. Regarding disease-specific factors, cardiac iron overload was present in 63% before AF, in 46% at the time of first AF episode,

while at least 19% did not show cardiac iron overload. Most subjects had left atrial dilatation [65%], which can result from anemia that leads to increased cardiac output. Rhythm control attempt was implemented at any time in 87% of pts. Transcatheter ablation was performed in 27% without any procedure-related complication, and 75% reported improvement in symptoms, which is the primary scope of the procedure.

Conclusion. This is the first study evaluating AF prevalence and its management in β -TDT. AF is a clinically relevant issue in β -TDT with a prevalence higher and a younger age of onset compared to the general population. Transcatheter ablation is safe and effective in improving symptoms.

C02

REAZIONE EMOLITICA IMMEDIATA CON RISCONTRO DI AB ANTI-HLA DI CLASSE I IN PAZIENTE CON ANEMIA EMOLITICA DA AB MISTI AFFETTA DA TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE ALLOIMMUNIZZATA

R. Barone¹, S.S. Pergolizzi², V. Ditta³, G. Giuca⁴, L. Pitrolo⁶, C. Adamo³, A. Giangreco³, R. Bavetta³, N. Revelli⁵, N. Cassata³, R. Fedele³, M. Napolitano³, A. Maggino⁶

¹ASP Trapani; ²AOUP Gaspare Rodolico-San Marco; ³AOOR Villa Sofia Cervello; ⁴ASP Ragusa; ⁵Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ⁶Fondazione Piera Cutino

Al giorno +13 dalla VII trasfusione (Tx) una paziente con TDT (genotipo cod39/cod39 e omozigote -158 del gene gamma) trasfusa dall'età di 33 mesi con concentrati eritrocitari (CE) omoassetto ABO, RhD/C/E e Kell ha sviluppato grave anemizzazione (Hb 4.8 g/dL) con marcata emolisi. Dopo Tx, ha manifestato una reazione emolitica acuta (AHTR) con Coombs diretto (TCD) positivo per C3b/d (3+/4+) e lieve positività non identificabile (1+/4+) del test indiretto (TCI). La terapia con IGIV e steroide ha portato a miglioramento clinico/laboratoristico. Venivano riscontrati splenomegalia e Parvovirus B19 positivo. Al giorno +10, dopo Tx con CE omoassetto, si verificava un nuovo episodio di AHTR associato alla comparsa di alloanticorpi anti-M e anti-JKa e di una panreattività autoanticorpale da anticorpi misti (caldi IgG e freddi IgM). La successiva Tx con CE better matched (M- e Jka-) causava altro episodio di AHTR. Nuova valutazione confermava presenza di autoanticorpi misti (IgG a 37°C e IgM a 4°C) e test di Donath-Landstein negativo. Per la persistenza della refrattarietà trasfusionale, al giorno +60 viene iniziata terapia immunosoppressiva di II linea con sirolimus. Tuttavia, un nuovo evento emolitico si è verificato al giorno +7 nonostante l'utilizzo di CE better-matched. Le indagini hanno messo in evidenza la presenza di alloanticorpi anti-HLA di I classe (PRA 49%,

MFI elevato) e Ab-antiplatestrine (GPIIb/IIIa), in assenza di clone EPN. Al giorno +40 (Hb 5.3 g/dL), valori di sirolimus non protettivi, una Tx con CE irradiati, better matched e HLA-compatibili ha avuto esito favorevole. Lo stesso risultato si è ottenuto con una II aliquota del medesimo CE. Ogni Tx è stata preceduta da premedicazione con IGIV e steroide. Questi dati confermano la già nota correlazione tra alloimmunizzazione a specificità anti-HLA di I classe in pazienti politrasfusi ed episodi di ATHR apparentemente non associati ad alloimmunizzazioni dirette verso Ag eritrocitari di più frequente riscontro.

C03

GENOMIC INSIGHTS INTO LUSPATERCEPT RESISTANCE IN TRANSFUSION-DEPENDENT THALASSEMIA

A. Iscaro^{1,2}, F. Russo^{1,2}, S. Leoni^{3,4}, B.E. Rosato^{1,2}, R. Marra^{1,2}, A. Nostro^{1,2}, N. Scaramellini^{3,4}, D.L. Panzieri^{4,5}, V. Brancaleoni⁴, I. Andolfo^{1,2}, I. Motta^{3,4*}, R. Russo^{1,2*}

*These authors equally contributed.

¹Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, University of Naples Federico II; ²CEINGE - Advanced Biotechnology Franco Salvatore; ³Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Dipartimento di Eccellenza 2023-2027, University of Milan; ⁴SC Medicina ad Indirizzo Metabolico, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ⁵University of Milan

Transfusion-dependent thalassemia (TDT) is a genetic disorder marked by chronic hemolytic anemia and complex management. Luspatercept, a TGF- β pathway modulator, was recently approved for treating anemia in thalassemia, but factors influencing its efficacy remain unclear. Our study aims to identify genetic factors associated with luspatercept resistance by comparing genomic profiles of responders (R), defined as individuals with $\geq 33\%$ transfusion reduction over any 12 weeks, and non-responders (NR). Fifty-one TDT patients (19 R and 32 NR; matched by age and sex) treated with luspatercept were analyzed by whole-exome sequencing. Variants with a variant allele frequency ≤ 0.3 were excluded. Response associations were assessed via Fisher's exact test. To reduce bias in burden estimation, linkage disequilibrium filtering ($r^2 > 0.8$) was applied, and gene-level burden (β) was calculated. Enriched biological processes were identified via Gene Ontology. For non-common variant analysis, inclusion required: association to NR ($p \leq 0.01$), absence in R, and alternative allele frequency < 0.05 . A total of 123,836 unique variants were identified, of which 189 were enriched in R ($p < 0.01$, $\log_2 \text{OR} > 0$) and 123 in NR ($p < 0.01$, $\log_2 \text{OR} < 0$). Combined LD and burden analyses revealed 635 significant genes ($p \leq 0.05$;

281 associated with NR and 354 with R). After excluding shared biological processes, “response to iron ion starvation” (GO:1990641) was enriched in the NR group. Furthermore, analysis of rare/low-frequency variants revealed significant *EIF2AK1* alterations in NR patients. Our findings highlight the role of genetic variability in modulating luspaterecept response in TDT patients. Pathways related to iron metabolism were enriched in NR, suggesting that altered iron stress signaling may underlie treatment resistance. Variants in *EIF2AK1*, encoding a heme-regulated inhibitor involved in erythroid stress response, were associated with NR and may contribute to therapeutic failure.

C04

STUDY OF CLINICAL HETEROGENEITY IN β -THALASSEMIA BY CLINICAL-BASED STRATIFICATION AND EXTENDED GENETIC PROFILING

F. Russo^{1,2}, A. Iscaro^{1,2}, S. Leoni^{3,4}, R. Marra^{1,2}, B.E. Rosato^{1,2}, A. Nostro^{1,2}, N. Scaramellini^{3,4}, D.L. Panziera^{4,5}, V. Brancaloni⁴, I. Andolfo^{1,2}, I. Motta^{3,4*}, R. Russo^{1,2*}

*These authors contributed equally.

¹Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, University of Naples Federico II; ²CEINGE - Advanced Biotechnology Franco Salvatore; ³Department of Clinical and Community Sciences, Department of Excellence 2023-2027, University of Milan; ⁴SC Medicine with Metabolic Address, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ⁵University of Milan

Hereditary red blood cell disorders (HRBCD) are characterized by a wide heterogeneity. Recent studies have shown that in β -thalassemia trait carriers, additional variants in HRBCD-related genes led to a more symptomatic phenotype. However, the cumulative impact of these variants in subjects affected by thalassemia remains unclear. In this study, we combined clinical stratification and extended genetic analysis in order to investigate the influence of rare HRBCD-related variants on the phenotype of thalassemia-affected patients. A total of 118 thalassemic patients were included in the study. Genetic data were analyzed by whole exome sequencing (WES) and rare variants were searched with in-silico panel of 123 causative genes of HRBCD. For each patient, it was calculated: a Thal Score (TS, to estimate the weight of variants in *HBB* and *HBA1/2*), a Variant Score (VS, to estimate the weight of rare variants associated with HRBCD) and the Cumulative Genetic Mutational Load (CGML, defined as TS+VS). In parallel, clinical data were pre-processed, reduced by Principal Component Analysis, and used to perform an unsupervised hierarchical clustering. Four distinct significant clinical clusters were identified (PERMANOVA, $p=0.001$). Cluster 3 was excluded

from downstream comparisons due to the small sample size and substantial biological heterogeneity. Cluster 1 showed a higher prevalence of HRBCD-affected/carrier individuals (83%) compared to Clusters 2 (68%) and 3 (44%). CGML showed significant differences between the three clusters (8.7 vs. 7.8 vs. 6.1; Kruskal-Wallis, $padj=0.019$). This study highlighted the impact of rare variants in genes associated with HRBCD in patients with full thalassemia genotype. The integration of data-driven stratification and extended genetic profiling supports the use of extended genetic panels in the diagnostic and prognostic evaluation of patients with hemoglobinopathies.

C05

EVOLUZIONE A LUNGO TERMINE DELLA NECROSI AVASCOLARE DELL'OSSO NELL'ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI

F. Porcelli¹, M. Casale¹, G. Toro², V. Spadola³, R. Rosso⁴, A. Bulla⁴, A. Quota⁵, C. S. Perrotta⁵, S. Campisi⁶, F. Arcioni⁷, S. Perrotta¹

¹Department of the Woman, the Child and General and Specialized Surgery, University “Luigi Vanvitelli”; ²Department of Medical and Surgical Specialties and Dentistry, University “Luigi Vanvitelli”; ³Thalassemia Centre, Hospital “Giovanni Paolo II”; ⁴Thalassemia Unit, “AOU Policlinico G. Rodolico”; ⁵Thalassemia Centre, “Hospital Vittorio Emanuele”; ⁶Thalassemia Unit, “Hospital Umberto Primo”; ⁷Pediatric Oncology-Hematology, “Hospital Santa Maria della Misericordia”

La necrosi avascolare dell'osso (AVN) è complicanza frequente e progressiva nei soggetti con anemia a cellule falciformi (SCD). Obiettivo primario dello studio è stato valutare l'outcome a lungo termine dell'AVN attraverso Oxford Hip Score (OHS) e Oxford Shoulder Score (OSS), specifici PROMs (Patient Reported Outcome Measures) validati per indagare funzionalità e dolore articolare di anche e spalle. Nel nostro studio osservazionale prospettico multicentrico venivano inclusi soggetti affetti da SCD con diagnosi di AVN. I pazienti hanno compilato i PROMs indipendentemente dalla sede di diagnosi di AVN. Sono stati raccolti dati relativi a patologia di base, trattamenti farmacologici, chirurgia conservativa e non conservativa. Dei 357 pazienti seguiti dai centri partecipanti, 47 ricevevano diagnosi di AVN all'età media di 35.2 anni (Tabella 1). Dopo follow-up medio di 9.1 anni, l'OHS era di 28.4, indicando compromissione moderata-grave della funzionalità articolare; l'OSS era di 34.9, dimostrando compromissione lieve-moderata. Valutando i pazienti in base al genotipo non si osservavano differenze, se non per un maggior tasso di splenectomia e una maggiore compromissione articolare correlati al genotipo Sbeta0, con valori degli score di più di 10 punti inferiori ai genotipi SS e Sbeta+. Il 64% (28) dei pazienti con AVN anca è stato sottoposto a chirurgia: il 59% (26) ha pratica-

to sostituzione protesica totale con reintervento nel 15% (4) dei casi e OHS post-trattamento di 29.1 (± 10.5), mentre pazienti con AVN spalla presentavano OSS di 28.5 (± 10.7), dimostrando compromissione moderata-grave della funzionalità articolare in entrambe le sedi. Dunque, nei pazienti con SCD, l'AVN è una malattia ossea precoce e progressiva, causa frequente di dolore cronico grave e disabilità permanente, per la quale esistono pochissime opzioni di trattamento. L'attuale studio dimostra come i PROMs siano strumenti utili per identificare trattamenti ottimali per questa condizione.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio (47).

	N° o media \pm DS	Percentuale o mediana
Femmine	24	51
Maschi	23	49
Genotipo Sbeta ^a	21	45
Genotipo Sbeta ^b	14	30
Genotipo SS	12	25
AVN anca	34	72
AVN anca bilaterale	25	74
AVN spalla	3	6
AVN spalla bilaterale	1	33
AVN multifocale (anca + spalla)	10	22
Età alla diagnosi di SCD	8.3 (± 10.53)	3.47 (1.45 – 11.72)
Età alla diagnosi di AVN	35.2 (± 12.95)	35.93 (24.17 – 47.58)
Anni di follow-up dopo diagnosi di AVN	9.11 (± 5.66)	9.35 (4.47 – 12.87)
Età all'ultimo follow-up	44.69 (± 12.91)	46.91 (35.41 – 55.38)
Oxford Hip Score	28.43 (± 15.53)	32.50 (15 – 42)
Oxford Shoulder Score	34.98 (± 13.15)	37 (22 – 48)

C06

ESTABLISHMENT OF A HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION PROGRAM FOR CHILDREN WITH SICKLE CELL DISEASE IN TANZANIA: PRELIMINARY RESULTS OF THE FIRST 19 PATIENTS TRANSPLANTED

F. Giglio^{1,2}, S. Malanghae³, S. Jumanne^{3,4}, A. Capasso^{1,2}, D. Mashala³, M. Mhozya³, J. Obedi³, H.J. Igogo³, Z. Bakari³, A.P. Magoha³, F. Ngiliule³, C. Tassi¹, A. Orsini^{1,5}, P.E. Ronchi^{1,5}, A. Carmagnola, N. Manna¹, P. Pioltelli¹, A. Chandika³, K. Shija³, F. Ciceri², A. Makubi³, C. Uderzo¹

¹HELP3 ODV; ²Hematology and Bone Marrow Transplant Unit, IRCCS San Raffaele Hospital; ³Benjamin Mkapa Hospital; ⁴University of Dodoma; ⁵Immunohematology and Transfusion Medicine Unit, IRCCS San Raffaele Hospital

Tanzania launched a program in 2018 to establish HSCT. Supported by HELP3-ODV, from 2019 experts trained Tanzanian professionals via videoconference and internships in Italy. In January 2023 HSCT program started with Italian on-site support, transitioning to online

round. All patients with symptomatic SCD, received BM stem cells from HLA-identical siblings, myeloablative conditioning and GvHD prophylaxis. HbS level was maintained $<30\%$ with automatic RCE before HSCT. Median follow-up is 13 months (IQR 3-28). From January 2023 to March 2025, 19 patients underwent HSCT. Donors median age was 8 years (IQR, 2-22); 13 had SCD trait. Median TNC was 4.6×10^8 cells/kg of recipient (IQR; 2.6 to 8.9×10^8 cells/kg). Patients median age was 8 years (IQR, 4-14), 10 patients were male, 9 female. Conditioning was well tolerated. Engraftment was achieved in all at a median of 26 days (IQR, 13-41) for neutrophil and 19 days for platelets (IQR 14-35). All patients experienced febrile neutropenia responding to antibiotics. 2 patients developed CMV reactivation. One case of extrapulmonary tuberculosis was treated. 3 patients experienced acute GVHD (grade I-II), with complete response. At median follow-up of 13 months (IQR, 3-28) no TRM occurred. One patient developed moderate skin chronic GHVD, currently on treatment. One patient was treated for oral HPV; another was diagnosed with probable Invasive Fungal Disease, treated with Voriconazole. No other long-term complications occurred. All patients remain transfusion-free with blood counts and HbS compatible with complete engraftment and chimerism. 7/19 patients stopped immune-suppressants at median of 300 days after HSCT (range 265-365), and 6 of them went back to school. HSCT in Tanzania is feasible and safe. Tanzanian staff performed HSCT independently after training. Ensuring sustainability is crucial, requiring affordable costs, reliable supply chains, and continuous training to expand HSCT to other disorders and donors.



Poster Discussi

DP01

MEEXCALC, APP PER DI SUPPORTO AL CALCOLO DEI VOLUMI DA IMPEGARE NELLO SCAMBIO ERITROCITARIO NEI PAZIENTI CON SCD

B. Gianesin¹, M. Casale², P. Corti³, V.M. Pinto⁴, V. Spadola⁵, T. Squillaci⁶, V. Voi⁷, G.L. Forni^{1,8}

¹FORANEMIA ETS Foundation, Genova, Italy; ²Department of Woman Child and General Surgery, University of Campania "Luigi Vanvitelli"; ³Pediatrics Unit, Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma Foundation (FMBBM); ⁴Hemoglobinopathies and Congenital Anemia Center, Ospedale Galliera; ⁵Thalassemia Center, SIMI Ragusa; ⁶Dr Ambrosoli Memorial Hospital; ⁷Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin; ⁸Haematology Unit IRCCS Giannina Gaslini

Lo scambio eritrocitario manuale (MEEX) è una procedura rapida applicabile sia nelle fasi acute che nella terapia cronica delle sindromi falcemiche (SCD). Può essere eseguita in qualsiasi struttura, poiché non richiede strumentazioni complesse né personale altamente specializzato, ma solo personale formato e un singolo accesso vascolare. Nella fase acuta, il MEEX consente una rapida riduzione della concentrazione di HbS e un'efficace e precoce rimozione del plasma contenente le proteine della fase acuta. (Davis BA *et al.*, Br J Haematol. 2017;

Forni GL *et al.*, LE STRATEGIE TRASFUSIONALI NELLE EMOGLOBINOPATIE, Buone pratiche SITE-SIMTI-SIDEM). Il calcolatore proposto con l'app MEEXCalc è una soluzione rapida per determinare i volumi da scambiare nella procedura MEEX e, nel caso di terapia cronica, per definire l'intervallo temporale tra una procedura e l'altra. MEEXCalc, validata da esperti della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) e dalla Fondazione FORANEMIA ETS, utilizza modelli basati sui risultati riportati nel lavoro Gianesin *et al.* (Ann Hematol. 2020) ottenuti analizzando oltre 100 procedure MEEX. MEEXCalc è disponibile sia iOS che Android ed è scaricabile da PlayStore o AppleStore cercando "MEEXCalc - SCD" o tramite i link su www.foranemia.org.

Le funzionalità incluse sono due:

1. Calcolatore – Fornisce i volumi da usare nelle procedure MEEX in base a sesso, età, peso, altezza, Hb e HbS% pre-trasfusionali del paziente. Restituisce i valori attesi di Hb e HbS% post-trasfusionali.
2. Simulatore – Calcola i valori attesi di Hb e HbS% post-trasfusionali inserendo volumi personalizzati e i dati del paziente.

MEEXCalc è un calcolatore rapido che supporta il clinico nell'esecuzione del MEEX. Il feedback degli utenti permetterà aggiornamenti continui dell'app. È attualmente in fase di studio la possibilità di introdurre nell'app la pianificazione di scambi consecutivi utili nel caso di HbS% iniziali elevati o di bassi valori di Ht.

DP02

TASSO DI DECLINO DELL'E-GFR NEI PAZIENTI CON TALASSEMIA: FOLLOW-UP DI 10 ANNI

B. Giancesin¹, R. Russo², K.M. Musallam^{3,4}, S. Barella⁵, G.B. Ferrero⁶, R. Lisi⁷, F. Longo⁸, R. Origa⁹, A. Pasanisi¹⁰, G.L. Forni^{1,11}

¹FORANEMIA ETS Foundation; ²Clinica Nefrologica, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Medicina Integrata con il Territorio, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino; ³Center for Research on Rare Blood Disorders (CR-RBD) and Thalassemia & Sickle Cell Center, Burjeel Medical City, Department of Public Health and Epidemiology, Khalifa University; ⁴Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, Weill Cornell Medicine. ⁵S.C. Centro delle Microcitemie e Anemie Rare, ASL Cagliari; ⁶Hemoglobinopathies Reference Center, San Luigi Gonzaga Teaching Hospital, Department of Biological and Clinical Sciences, Università di Torino; ⁷Thalassemia Unit, ARNAS Garibaldi; ⁸Day Hospital della Talassemia e delle Emoglobinopatie, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna; ⁹Università di Cagliari, S.C. Centro delle Microcitemie e Anemie Rare, ASL Cagliari; ¹⁰Centro della Microcitemia A. Quarta, Hematology Unit, A. Perrino Hospital; ¹¹Haematology Unit IRCCS Giannina Gaslini

La valutazione dell'e-GFR è stata ricavata da dati di precedenti studi retrospettivi (Musallam KM, et al Blood. 2024; Musallam KM et al. Am J Hematol. 2024), che includevano pazienti adulti con β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) e non trasfusione-dipendente (NTDT) seguiti nel periodo 2010-19. Sono stati inclusi un totale di 475 pazienti TDT (53% maschi, 33 anni, Q1-Q3:28-37; eGFR: 115 mL/min/1,73 m², Q1-Q3:102-123) e 105 NTDT (44% maschi; 39 anni, Q1-Q3: 31-52; eGFR: 119 mL/min/1,73 m², Q1-Q3:112-124). Tutti i pazienti TDT erano in regime di ferrochelazione con monoterapia: 15% deferossamina (DFO), 29% deferiprone (DFP), 56% deferasirox (DFX). Nessuno dei pazienti NTDT era in terapia chelante. Sono state eseguite due tipologie di analisi: (1) analisi trasversale con stratificazione per età e chelazione per il confronto con la popolazione generale e la valutazione della dipendenza dell'e-GFR dall'età (2) analisi longitudinale su misure ripetute per la valutazione del declino individuale per anno. Per tutte le fasce di età considerate (20-39, 30-39, 40-49 anni), i valori mediani di e-GFR sono risultati superiori a quelli della popolazione generale ($p < 0,05$); solo nel gruppo TDT in terapia con DFO nella fascia d'età 20-29 è risultato al limite di significatività, $p = 0,079$. Non sono state osservate differenze significative tra i gruppi. La dipendenza del e-GFR dall'età nei TDT (-0.83 mL/min/1,73 m²/year, Q1:Q3:-1.00 - -0.66) è risultata confrontabile sia con quanto valutato per nei pazienti NTDT che con quanto riportato in letteratura per la popolazione generale. Non sono state evi-

denziate differenze tra gruppi di trattamento. Il tasso di declino dell'e-GFR nel tempo stimato con l'analisi longitudinale è confrontabile con quanto riportato in letteratura per la popolazione generale.

DP03

RISCHIO DI COMPLICANZE POST-SPLENECTOMIA: RISULTATI DAL NETWORK ITALIANO ASPLENIA

M. Manilia¹, M. Casale¹, R. Colombatti², M. Balocco³, P. Corti⁴, S. Barella⁵, G. Graziadei⁶, L. Farinasso⁷, T. Mina⁸, S. Cesaro⁹, T. Casini¹⁰, F. Giona¹¹, S. Ladogana¹², P. Pugliese¹³, L. Dora Notarangelo¹⁴, A. Sau¹⁵, S. Ferrero¹⁶, G. Palazzi¹⁷, G. Russo¹⁸, I. Lazzareschi¹⁹, M. Serra²⁰, S. Campisi²¹, G. Boscarol²², E. Facchini²³, C. Baronci²⁴, M. Caterina Putti¹¹, D. Roberti¹, A. Ivan Lazzarino²⁵, G.L. Forni²⁶, S. Perrotta¹

¹Department of the Woman, the Child and General and Specialized Surgery, University "Luigi Vanvitelli"; ²Department of Women's and Child's Health, Pediatric Hematology-Oncology Unit, Azienda Ospedale-Università di Padova; ³Microcitemia, delle Anemie Congenite e dei Disturbi del Metabolismo del Ferro, Ente Ospedaliero Ospedali Galliera; ⁴Pediatric Department, Scientific Institute for Research and Healthcare IRCCS San Gerardo dei Tintori Foundation; ⁵Microcitemia and Rare Anemia Centre ASL8; ⁶SC Medicina ad Indirizzo Metabolico, Scientific Institute for Research and Healthcare IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ⁷Paediatric Haematology Unit, Department of Paediatrics University Hospital "Città Della Salute e della Scienza"; ⁸Hemoglobinopathies Unit, Pediatric Hematology/Oncology, Scientific Institute for Research and Healthcare IRCCS Policlinico San Matteo; ⁹Pediatric Hematology Oncology, Department of Mother and Child, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata; ¹⁰Meyer Children's Hospital IRCCS; ¹¹Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza University of Rome; ¹²Pediatric Onco-Hematology Unit "Casa Sollievo della Sofferenza" Hospital, IRCCS; ¹³Immunohematology and Transfusion Medicine Unit, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma; ¹⁴Direzione Medica di Presidio, Children's Hospital, ASST-Spedali Civili; ¹⁵Pediatric Onco-Hematology Unit, Spirito Santo Hospital; ¹⁶Department of Molecular Biotechnology and Health Science, University di Turin; ¹⁷Pediatric Hematology and Oncology, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena; ¹⁸Pediatric Hematology and Oncology Unit, Azienda Policlinico "Rodolico-San Marco" University of Catania; ¹⁹Department of Woman and Child Health and Public Health, Agostino Gemelli University Polyclinic IRCCS; ²⁰Internal Medicine Unit, Thalassemia Centre, "Fazzi" Hospital; ²¹Thalassemia Centre, Umberto I

Hospital; ²²Department of Pediatrics, Central Teaching Hospital; ²³Pediatric Oncology and Hematology, Scientific Institute for Research and Healthcare IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; ²⁴Department of Onco-Hematology and Cell and Gene Therapy, Scientific Institute for Research and Healthcare IRCCS, Childrens' Hospital Bambino Gesù; ²⁵EPISTATA, Agency for Clinical Research and Medical Statistics; ²⁶For Anemia Foundation

La splenectomia è richiesta per molte patologie ematologiche e può essere associata a un aumentato rischio di infezioni gravi ed eventi cardio-vascolari. Ci sono dati contrastanti sull'impatto dell'età alla splenectomia, il tempo trascorso dalla splenectomia e la malattia di base sul rischio di complicanze post-splenectomia. Abbiamo analizzato i dati di 1348 pazienti splenectomizzati registrati nel Network Italiano Asplenia, seguiti mediamente per 13 anni e affetti da diverse malattie ematologiche o splenectomizzati per trauma (Figura 1). Il 16,1% dei soggetti presentava una complicanza infettiva, l'8,7% una complicanza cardio-vascolare, nel 21,8% veniva registrata almeno una complicanza correlata alla splenectomia, l'8,3% dei pazienti moriva durante l'osservazione. Il profilo di rischio differiva tra le varie categorie diagnostiche, con i pazienti affetti da SCD particolarmente suscettibili a complicanze infettive e NTDT e SCD a eventi vascolari ($p < 0,001$). Un'età minore al momento della splenectomia non era associata a un rischio maggiore di complicanze post-splenectomia. Il rischio risultava stabile durante tutto il periodo di osservazione e solo era maggiore nei primi 2-3 anni dopo la splenectomia. La probabilità di una complicanza post-splenectomia è fortemente correlata alla malattia di base e non all'età al momento della splenectomia, quindi le indicazioni alla splenectomia devono basarsi su un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio nella singola malattia, senza necessità di ritardare l'intervento chirurgico dopo una certa età in cui clinicamente indicato.

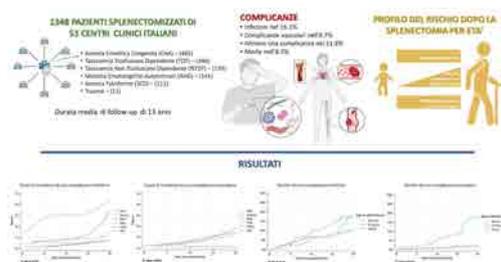


Figura 1.

DP04

SICUREZZA ED EFFICACIA DELL'USO DI FILGRASTIM NELLA MOBILIZZAZIONE DELLE CELLULE CD34⁺ IN QUATTRO CASI DI PAZIENTI CON ANEMIA FALCIFORME CANDIDATI A GENOME EDITING

M. Bonetti¹, M. Alzahrani², A. Sau³, B. Luciani Pasqua⁴, A. Pierini⁵, T. Zei⁶, R. Iacucci Ostini⁶, P. Gorello⁷, M. Caniglia⁸, C. Cerri⁸, G.M.I. Gurdo⁸, M.A. Innocente⁸, F. Arcioni⁸

¹Università di Perugia, Struttura Complessa di Pediatria; ²King Abdulaziz Medical City; ³Ospedale Civile, Unità di Oncoematologia Pediatrica; ⁴Ospedale di Perugia, Servizio di Immunotrasfusionale; ⁵Università di Perugia, Divisione di Ematologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia; ⁶Azienda Ospedaliera Universitaria di Perugia, Sezione di Ematologia; ⁷Università di Perugia, Dipartimento di Chimica, Biologia e Biotecnologie; ⁸Ospedale Santa Maria della Misericordia, Unità di Oncoematologia Pediatrica

Introduzione. La drepanocitosi SCD è una patologia con produzione di emoglobina anomala HbS e anemia cronica e crisi vaso-occlusive VOC, con possibile danno multiorgano. Le terapie disponibili, idrossiurea HU e trasfusioni, alleviano i sintomi ma non prevencono le complicanze. Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche HSCT è l'unica opzione curativa, ma con limiti legati alla tossicità e alla disponibilità di donatori. L'editing genomico con tecnologia CRISPR/Cas9, mirato al gene BCL11A per aumentare l'emoglobina fetale, costituisce una nuova strategia terapeutica, è però necessaria una raccolta di almeno 20×10^6 cellule CD34⁺/kg, target complicato per le SCD per la controindicazione al G-CSF standard.

Obiettivi. Valutare sicurezza ed efficacia della mobilizzazione combinata con Plerixafor e Filgrastim per la raccolta di CD34⁺ in pazienti SCD candidati a terapia genica.

Metodi. Sono stati trattati 4 pazienti SCD 3 HbSS, 1 HbS/β⁺; età 21-32 anni; M/F 3|1, provenienti da Riyadh, Perugia e Pescara. Tre pazienti avevano eseguito eritrocitoferesi con HbS < 20% e due erano in trattamento con HU. Ogni paziente ha eseguito almeno due aferesi| la prima, con solo Plerixafor 0,24 mg/kg/die per 3 giorni, ha prodotto quantità insufficienti di CD34⁺. La mobilizzazione finale è stata invece effettuata con Plerixafor e Filgrastim, previa autorizzazione aziendale e consenso informato. Il dosaggio del Filgrastim è stato 10 mcg/kg/day per 5 giorni Riyadh, Perugia e 5 mcg/kg/day per 7 giorni Pescara.

Risultati. Dopo mobilizzazione combinata, le raccolte finali di CD34⁺ sono state comprese tra 30,19 e $73,3 \times 10^6$ /kg, con aumenti tra il 436% e l'828%. Nessun paziente ha sviluppato VOC o altri eventi avversi.

Conclusioni. La combinazione Plerixafor-Filgrastim,

preceduta da adeguata preparazione, è risultata efficace e sicura nella mobilitazione di CD34⁺ per l'editing genico in pazienti con SCD. Sono necessari studi su casistiche più ampie per confermare questi risultati

DP05

VALUTAZIONE DELL'ATEROSCLEROSI CAROTIDEA IN PAZIENTI CON BETA-TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE: RISULTATI DI UNO STUDIO PILOTA

B. Bonsi¹, S. Greco², O. Sofritti¹, E. Mari¹, L. Giusto¹, R. Spaggiari³, L. Catapano⁴, M. Culcasi⁵, A. Passaro⁶, F. Longo¹

¹Dipartimento delle Medicine Specialistiche, UOC Day Hospital delle Talassemie ed Emoglobinopatie, Az. Ospedaliera Universitaria S. Anna; ²Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale di Lagosanto; ³Dipartimento di Medicina Interna, UO Medicina Universitaria, Az. Ospedaliera Universitaria S. Anna; ⁴Medicina Generale, Gruppo di Poggio Renatico; ⁵UOC ricerca ed innovazione, UOC Day Hospital delle Talassemie ed Emoglobinopatie, Az. Ospedaliera Universitaria S. Anna; ⁶Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la Romagna, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara

In letteratura esistono pochi studi che valutano la presenza di aterosclerosi in pazienti con beta-talassemia, in particolare sono state studiate solo le fasce di età infantile-adolescenziale, in contesti sociosanitari molto diversi. Da questi studi si evince che i pazienti con beta-talassemia presentano una condizione di aterosclerosi accelerata, legata principalmente allo stress ossidativo ferro-relato. Inoltre, è ben evidente come la displidemia aterogena ed un elevato livello di trigliceridi, pongono i pazienti con talassemia ad un aumentato rischio cardiovascolare. Lo studio si è posto l'obiettivo di descrivere l'aterosclerosi carotidea in una popolazione adulta-anziana e valutare eventuali correlazioni con fattori predisponenti su cui porre l'attenzione in virtù di una popolazione talassemica con aspettativa di vita sempre più lunga. Lo studio è monocentrico, non profit, retrospettivo, prospettico ed osservazionale. Sono stati arruolati 71 pazienti con beta-talassemia con età >45 anni. L'aterosclerosi carotidea è stata valutata mediante la misura dello spessore medio intimale carotideo sulla carotide comune. La coorte di pazienti si presentava in buon compenso metabolico ed ematologico e con una Hb-pretrasfusionale media di 10.1 g/dl. La valutazione del profilo lipidico ha mostrato ipocolesterolemia totale e del colesterolo HDL. La popolazione è stata suddivisa in base al valore medio di Hb-pretrasfusionale >10 g/dl. È stata dimostrata una differenza tra i due gruppi per colesterolo totale p 0.017 e col-LDL dosato p 0.037. Alla valutazione dell'IMT il 40% dei pazienti con Hb >10 g/dl presentava placche contro il 60% dei pazienti

con Hb <10 g/dl p 0.030. Questa condizione sembra rientrare nel fenomeno della reverse epidemiology. Il riscontro di una colesterolemia più elevata può essere letto come un marker di minore fragilità e non si può escludere un ruolo causale legato anche ad un migliore regime trasfusionale e una minor infiammazione sistemica.

DP06

VALUTAZIONE DELLA DXA RADIALE IN UNA COORTE DI PAZIENTI TALASSEMICI

C.A. Cattaneo¹, A. Carnevale², G. Marzi¹, A. Gobbo¹, F. Longo³, M.C. Zatelli¹, M.R. Ambrosio¹

¹Sezione di Endocrinologia, Geriatria e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara; ²Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sezione di Radiologia, Università di Ferrara; ³SSD Day Hospital della Talassemia e delle Emoglobinopatie, Dipartimento di Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara

L'osteoporosi costituisce una complicanza rilevante nei pazienti affetti da β-talassemia trasfusione-dipendente [TDT], contribuendo significativamente al rischio di fratture da fragilità. Sebbene la DXA rappresenti la metodica di riferimento per la valutazione della densità minerale ossea [BMD], la sua applicazione nella popolazione talassemica, in particolare a livello vertebrale, può essere limitata da alterazioni scheletriche e artefatti. In questo contesto, il nostro studio ha valutato il potenziale utilizzo della DXA radiale come alternativa diagnostica. Abbiamo analizzato 107 pazienti TDT [60 donne, 47 uomini], sottoposti a DXA dell'avambraccio, del femore e della colonna vertebrale. Il 33,6% presentava almeno una frattura da fragilità, con fratture vertebrali nel 17,8% dei casi, senza differenze di prevalenza tra i sessi. Le donne mostravano valori di BMD significativamente inferiori rispetto agli uomini in tutti i distretti esaminati [p<0,001]. Nelle pazienti con fratture, la BMD era significativamente più bassa al terzo distale del radio, al collo femorale e all'anca totale. Negli altri segmenti ossei non si evidenziavano differenze rilevanti. L'analisi di regressione logistica ha confermato un'associazione significativa tra BMD ridotta in questi distretti e rischio di frattura, con il terzo distale del radio come miglior predittore. Nei soggetti maschi, le differenze di BMD tra gruppi con e senza fratture risultavano significative in tutti i siti, eccetto la colonna lombare. Anche in questo caso, l'analisi statistica ha mostrato una forte correlazione tra BMD e fratture, con il radio ultradistale come sito a maggiore valore discriminante. Questi risultati suggeriscono che la DXA radiale possa rappresentare un'opzione valida per la valutazione ossea nei pazienti talassemici, soprattutto quando l'analisi vertebrale risulta compromessa.

DP07

VALUTAZIONE DELLA GLICEMIA A UN'ORA DAL CARICO ORALE DI GLUCOSIO (1h-PG) COME INDICATORE PRECOCE DI DANNO PANCREATICO NELLA β -TALASSEMIA TDT

G. Marzi¹, C.A. Cattaneo¹, A. Gobbo¹, F. Longo³, B. Bonsi³, A. Cossu⁴, M.C. Zatelli^{1,2}, M.R. Ambrosio^{1,2}

¹Sezione di Endocrinologia, Geriatria e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara; ²Unità di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Specialistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara; ³UOC Talassemia ed Emoglobinopatie, Dipartimento di Medicina Specialistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara; ⁴Unità di Radiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Ferrara

Un recente position statement dell'International Diabetes Federation ha evidenziato l'importanza della glicemia a 60 minuti durante OGTT [1h-PG] come marcatore precoce di disfunzione β -cellulare, anche in presenza di valori glicemici normali a digiuno [FPG] e a 120 minuti dopo OGTT [2h-PG]. Due cut-off sono stati proposti ≥ 155 mg/dl [disglicemia precoce] e ≥ 209 mg/dl [alto rischio di diabete]. Nella β -talassemia trasfusione-dipendente [TDT], il sovraccarico di ferro pancreatico compromette precocemente la secrezione insulinica. In tale contesto, 1h-PG potrebbe essere un utile marcatore precoce di danno β -cellulare. Abbiamo condotto uno studio osservazionale su 105 pazienti adulti con TDT [età media $45,6 \pm 8,3$ anni] regolarmente trasfusi e sottoposti a terapia chelante. Durante OGTT sono stati misurati i livelli glicemici a 0', 30', 60', 90' e 120' e abbiamo calcolato HOMA- β e Disposition Index [DI]. Il sovraccarico di ferro a livello pancreatico è stato valutato mediante RM T2*; infine abbiamo valutato i livelli di isoamilasi pancreatica [IP] come marcatore della funzione esocrina. È stato osservato che 74 pazienti [70,5%] presentavano 1h-PG ≥ 155 mg/dl, ma solo 32 [30,5%] mostravano alterazioni glicemiche convenzionali. 28 pazienti [27,3%] presentavano 1h-PG ≥ 209 mg/dl, mentre solo 2 [1,9%] presentavano FPG compatibile con diabete e 8 [7,6%] 2h-PG > 200 mg/dl. 1h-PG correlava negativamente con HOMA- β , DI e T2* pancreatico [$p < 0,05$], a differenza di FPG e 2h-PG [correlata solo con T2* pancreatico]. L'analisi multivariata confermava l'associazione indipendente di 1h-PG con DI e T2* pancreatico. Infine, 1h-PG correlava negativamente con IP [$p < 0,05$]. In conclusione, 1h-PG si conferma un marcatore precoce di disfunzione β -cellulare nei pazienti con TDT, correlando anche con il danno esocrino pancreatico. La sua introduzione nei protocolli di screening potrebbe migliorare l'identificazione precoce delle alterazioni del metabolismo glucidico in questa popolazione a rischio.

DP08

PORFIRIA ERITROPOIETICA CONGENITA E TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

S. Pestarino¹, R. Soni², E. Di Piero³, F. Dagliano¹, F. Pierri¹, G. Ferrando¹, S. Giardino¹, G. Forni⁴, M.D. Cappellini⁵, C. Dufour⁴, M. Faraci¹

¹UOSD Trapianto di cellule staminali emopoietiche, Dipartimento di Emato-Oncologia, Istituto Giannina Gaslini; ²Dipartimento di Pediatria, Mahatma Gandhi Medical College and Hospital; ³SC Medicina ad Indirizzo Metabolico, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ⁴UOC Ematologia, Dipartimento di Emato-Oncologia, Istituto Giannina Gaslini; ⁵Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Introduzione. La porfiria eritropoietica congenita (CEP) è un raro disordine autosomico recessivo, da deficit dell'enzima UROS, caratterizzato da alterazione della biosintesi dell'eme ed eritropoiesi inefficace. Lo spettro clinico è variabile e il TCSE rappresenta l'unica cura definitiva.

Caso clinico. Maschio proveniente dallo Sri Lanka affetto da CEP, diagnosticata a 1 mese per urine ipercromiche, anemia emolitica, fotosensibilità, eritrodonzia ed alti livelli di porfirine urinarie e protoporfirine plasmatiche. L'analisi molecolare dei geni UROS e GATA1 risultava negativa per mutazioni puntiformi o delezioni nella regione codificante, mentre evidenziava due varianti "deep intronic" in cis entrambe in omozigosi nell'introne 9 del gene UROS, mai riportate in letteratura, con traduzione di un enzima UROS difettivo.

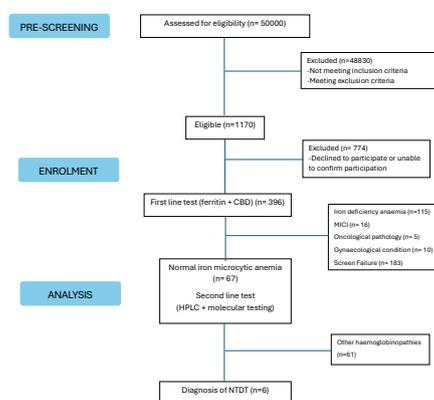


Figura 1.

Come terapia, vista l'assenza di donatori compatibili, il paziente eseguiva salassi mensili, mantenendo un'emoglobina di 10 g/dl, con riduzione delle porfirine e quindi

assenza di manifestazioni cliniche. A 9 anni, per calo dell'emoglobina a 7-8 g/dl ed impossibilità nell'esecuzione delle flebotomie, si avviavano procedure di plasma+eritro-exchange ogni 3 mesi, per ridurre le protoporfirine circolanti, mantenendo l'emoglobina più alta. A 12 anni, visto il peggioramento clinico con citopenia trilineare e fragilità ossea, veniva riattivata la ricerca e si procedeva a TCSE da donatore non familiare 10/10, preceduto da un regime di condizionamento mieloablattivo (Figura 1). Attualmente il paziente presenta un attecchimento completo, senza complicanze trapianto-correlate, con netta riduzione dei valori di porfirine urinarie e plasmatiche già dopo 1 mese dal trapianto e conseguente assenza di fotosensibilità.

Conclusioni. In presenza di donatore compatibile il TCSE è la terapia di scelta nelle forme severe di CEP, da considerare precocemente per ridurre il danno d'organo. Anche se in questo caso eseguito tardivamente l'outcome è soddisfacente.

DP09

PROGETTO PILOTA DI SCREENING PER LA NTD: IDENTIFICAZIONE DI CASI MISCONOSCIUTI IN ADULTI CON ANEMIA MICROCITICA

I. Tartaglione, C. Sica, M. Contieri, G. Vallefuoco, S. Scianguetta, V. D'angelo, F. Vallefuoco, T. Palma, R. Petrella, M. De, Cesare, M. P. Masino, A. Peluso, F. Bove, F. Starita, A. Perrotta, G. Simeone, A. Scotti, S. Perrotta

Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

La Talassemia Non Trasfusione Dipendente (NTDT) è una condizione frequentemente sotto-diagnosticata nei soggetti con anemia microcitica, erroneamente etichettata come "tratto talassemico" o anemia da carenza di ferro, anche paradossalmente dove la malattia è particolarmente diffusa (Sud Italia). L'obiettivo principale dello studio è di esplorare la fattibilità e la validità di un protocollo di screening da applicare a tutti i casi di anemia microcitica in soggetti adulti, in modo da identificare casi misconosciuti e stimare la prevalenza di NTDT tra le varie anemie microciticche. Sono stati fino ad ora analizzati retrospettivamente gli emocromi effettuati tra il 2022 e il 2024 presso il Laboratorio di Ematologia dell'AOU "Luigi Vanvitelli" (Napoli) provenienti dai vari reparti dell'AOU Policlinico. Sono stati selezionati soggetti tra i 18 e i 50 anni con Hb \leq 11 g/dL e MCV <80 fL. I pazienti sono stati quindi richiamati e sottoposti a una nuova valutazione dell'emocromo e dell'assetto marziale; in caso di presenza di anemia microcitica e assenza di carenza marziale, sono stati eseguiti HPLC e test genetici. Ad oggi sono stati arruolati 396 pazienti (361 donne e 27 uomini): 213 erano ancora microcitemici al controllo, 67/213 (31.5%)

sono risultati portatori di emoglobinopatie, e 6/213 (2.8%) affetti da NTDT (range Hb 8.4-10.4 g/dl, range MCV 55.8-63 fL)(vd Flow Chart); considerando solo i casi con MCV <65 fL (40, 18.7%) la prevalenza di NTDT è risultata del 15%. Tutti i pazienti neo-diagnosticati pensavano di essere portatori di tratto talassemico e 4/6 avevano ricevuto cicli di terapia marziale. Questi risultati preliminari confermano l'importanza di sottoporre i soggetti con anemia microcitica all'algoritmo diagnostico per emoglobinopatie, giustificano un ampliamento di tale screening al di fuori del setting ospedaliero, e indicano la necessità di diffondere maggiore cultura sull'anemia mediterranea tra la popolazione generale e il personale medico non specialista.

DP10

GRAVIDANZE IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTE DA TALASSEMIA INTERMEDIA NON TRASFUSIONE DIPENDENTE (NTDT): RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO

G. Mandrile¹, C.M. Gaglioti¹, F. Mete¹, V. Voi¹, M. Bardelli¹, S. Costantini², C. Fatigati², S. Leoni^{3,4}, E. Cassinerio⁴, I. Motta^{3,4}, P. Ricchi², T. Ceglie¹, G.B. Ferrero^{1,5}

¹SSD Microcitemie e malattie rare ematologiche, AOU San Luigi Gonzaga; ²UOSD Malattie Rare Del Globulo Rosso, AORN Cardarelli; ³Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Dipartimento di Eccellenza 2023-2027, Università degli Studi di Milano; ⁴Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Medicina ad Indirizzo Metabolico; ⁵Dipartimento di scienze cliniche e biologiche, Università degli studi di Torino

Le beta-NTDT presentano anemia lieve-moderata che può necessitare di trasfusioni, soprattutto in situazioni ad alta richiesta quali politraumi, infezioni o gravidanza. La terapia trasfusionale occasionale può causare alloimmunizzazione; una terapia immunosoppressiva con steoridi in concomitanza con l'evento trasfusionale potrebbe attenuare la risposta alloimmune, ma non sono presenti studi che lo dimostrino. Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico su 59 gravidanze in 46 donne NTDT, con caratteristiche cliniche sovrapponibili, sottoposte ad almeno una trasfusione nel corso della gravidanza. 23 hanno ricevuto profilassi con betametasona 4 mg per 3 giorni nei primi tre eventi trasfusionali e 36 no. L'utilizzo dello steroide si associa a ridotta incidenza di alloimmunizzazione (4.3% vs 15.2% p<0.05). I maggiori benefici si osservano nelle donne con comorbidità (splenectomia, malattie autoimmuni, patologie genetiche) e di conseguenza alto rischio. Le rare complicanze materne hanno tassi paragonabili alla popolazione generale. Unica differenza statisticamente significativa è stata la maggiore incidenza di rottura prematura delle membrane (21.7% vs 2.9%, p<0.05). Non sono state rilevate differenze nei due gruppi

di neonati per misure antropometriche, malformazioni congenite, comorbidità. Tuttavia, l'esposizione prenatale a terapia steroidea sembra associata a un aumentato rischio di basso peso alla nascita (Rischio assoluto incrementato del 17.4%, $p=0.028$). Non differenze nello sviluppo psicomotorio. La gravidanza nelle NTDT è quindi generalmente sicura, con outcome fetali e neonatali comparabili a quelli della popolazione generale, con un dubbio rischio di basso peso alla nascita. La profilassi steroidea sembra ben tollerata e riduce il rischio di alloimmunizzazione, soprattutto in pazienti ad alto rischio. Sembra necessario un approccio basato sul rischio nell'utilizzo di profilassi steroidea nelle NTDT che necessitano di trasfusioni.

DP11

SCREENING NEONATALE PER EMOGLOBINOPATIE NELLA PROVINCIA DI MODENA 2015-2024: OUTCOMES E INCIDENZA DEI PORTATORI

D. Venturelli¹, L. Vecchi¹, A. Pancaldi², M. Savarino¹, E. Franzini¹, G. Palazzi²

¹Servizio Immunotrasfusionale Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico; ²U.O. di Pediatria e indirizzo Oncoematologico Azienda Ospedaliero Universitaria, Modena

L'immigrazione da aree ad elevata incidenza di anemia falciforme (SCD) verso l'Europa ha portato all'aumento della presenza di emoglobinopatie in nazioni a bassa incidenza. Nella provincia di Modena si è assistito ad un incremento di nuove diagnosi (1 caso nel 1991; 185 casi nel 2025) relato ad immigrazione dall'area subsahariana (Ghana, Nigeria). Lo screening per emoglobinopatie è stato offerto a tutte le donne in gravidanza della provincia di Modena e a tutti i neonati di madri con alterazioni del profilo emoglobinico. I neonati affetti da SCD sono stati arruolati in trattamento profilattico antibiotico e vaccinale dal primo mese di vita. Nel periodo 2015-2015 sono state testate 50404 puerpere, 2389 delle quali hanno una alterazione emoglobinica, di cui 517 portatrici HbAS. Le tre principali alterazioni (bthal, 1.9%, AS, 0.9%, AC 0.2%) si riscontrano nel 3.12 % delle partorienti; Risultano differenze significative tra madri di origine italiana e di origine straniera: HbAS 0.04% nelle italiane e 4.2% nelle straniere, AC 1.1% vs 0%. Equiparabile la % di italiane e straniere beta thal. I neonati patologici (15 SS e 12 SC) sono 27. L'età media alla diagnosi è passata da 3,38 aa (dal 1990 al 2013) a 1,55 aa (dal 2014 al 2024). Il trattamento precoce dei neonati SCD ha portato a un tasso di ricovero inferiore nei pazienti selezionati con screening neonatale, rispetto agli altri (0,21 ricoveri/anno vs 0,66 ricoveri/anno; media ricoveri al follow up di 5 anni: 0,73 ricoveri/persona vs 3,73 ricoveri/persona con un costo/beneficio di € 22.610,00 vs € 122.800,00. I dati dimostrano una non lieve % di portatori di emoglobinopatie in una provincia

del Nord Italia, con una % maggiore di portatori HbS e C nella popolazione di origine non italiana delle partorienti. Lo screening ha permesso di anticipare l'età alla diagnosi, migliorando l'outcome clinico.

DP12

INTRACRANIAL EXTRAMEDULLARY HEMATOPOIESIS IN A TRANSFUSION-DEPENDENT THALASSEMIA PATIENT: A RARE CASE WITH DIAGNOSTIC AND MANAGEMENT CHALLENGES

F. Tatti¹, V. Orecchia², S. Barella², M.G. Clemente², M.P. Pilia², S. Piras², C. Poddana¹, E. Zaccheddu², A. Zappu², R. Origa^{2,3}

¹Università di Cagliari, Scuola di Specializzazione in Ematologia, Ospedale Oncologico "A. Businco"; ²SC Centro Microcitemie e Anemie Rare Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", Asl Cagliari; ³Università di Cagliari, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", Cagliari

Extramedullary hematopoiesis (EMH) is a compensatory response to chronic ineffective erythropoiesis in patients with thalassemia. Recent studies suggest a higher-than-expected prevalence even in regularly transfused (TDT) patients. Common EMH sites include liver, spleen and paraspinal regions, whereas intracranial involvement remains extremely rare. We report the case of a 51-year-old TDT woman, regularly transfused since the age of 3 and splenectomized. Her medical history included osteoporosis, atrial fibrillation treated with rivaroxaban and cholelithiasis. In 2005 she underwent a cranial CT scan for persistent headache, which revealed a 2.7 cm intracranial mass initially suspected to be a chordoma. Biopsy suggested low-grade Bcell lymphoma; however, the surgical exeresis and histopathological revision defined the diagnosis of EMH. The lesion was monitored over the years and she maintained pretransfusion hemoglobin of 10.5 g/dl. In November 2022 the patient presented with headache and diplopia. Brain MRI showed an increase in the size (6 cm) of the known EMH lesion in posterior cranial fossa, engagement of internal carotid artery and cranial nerves and sigmoid sinus thrombosis. She was treated with a hypertransfusion regimen and hydroxyurea 10 mg/kg/day, with progressive resolution of symptoms. In November 2023 the patient was found unresponsive at home. At emergency room the cranial CT revealed a significant expansion of the intracranial EMH lesion, compressing the brainstem and causing intraparenchymal hemorrhage in the mesencephalon and ipsilateral thalamus. Neurosurgical intervention was excluded due to the critical condition. The patient died shortly thereafter. This case highlights the potentially difficulty in diagnosis and follow up of EMH in patients with TDT. The unusual location and aggressive behavior of the lesion underscore the need for increased awareness, early identification and possibly revised surveillance protocols for EMH in this population.



Poster

P01

SICKLE CELL TRAIT IN ALTA QUOTA: DUE CASI CLINICI EMBLEMATICI

T. Serena, O. Sofritti, B. Bonsi, E. Mari, F. Longo

UOC Talassemia ed Emoglobinopatie, Dipartimento di Medicina Specialistica, AOU Ferrara, Cona (FE)

La frequenza dei portatori di anemia falciforme (sickle cell trait, SCT) è elevata nel mondo, con picchi del 40% in aree endemiche. Nonostante la condizione benigna dei soggetti SCT, anche in questa popolazione sono noti potenziali eventi avversi scatenati da circostanze specifiche. Descriviamo due casi, anamnesi patologica remota muta, giunti alla nostra attenzione dopo riscontro occasionale della presenza di SCT.

Caso 1. Uomo, 20 anni, caucasico, sportivo a livello agonistico. Durante una rapida scalata in montagna da 1600 a 3000 mt, comparsa di dolore addominale ingravescente. Valutato presso il pronto soccorso ove si riscontrava lieve anemia normocitica, assenza di indici di emolisi, splenomegalia. Alla TAC addome si documentava sospetto focoloia lacero-contusivo. Dopo indicazione chirurgica a solo monitoraggio, riscontro all'elettroforesi emoglobinica del 41% in finestra S.

Caso 2. Uomo, 29 anni, sud-americano. In occasione di una scalata oltre i 2000 mt, comparsa di dispnea e dolore addominale. Valutato in pronto soccorso con riscontro di lieve anemia normocitica, aumento degli indici di emolisi. Alla TAC addome splenomegalia ed aree compatibili con infarti splenici. All'elettroforesi emoglobinica picco al 33% in finestra S.

Entrambi i pazienti venivano inviati all'attenzione del nostro centro ove si confermava, tramite analisi molecolare (NGS), l'eterozigosi per la variante emoglobinica p. (Glu7Val) HbS nel cluster beta globinico. I nostri casi confermano come l'alta quota sia uno dei possibili fattori di rischio per i soggetti SCT, in grado di indurre infarti splenici. Seppure considerati fenomeni rari, esistono condizioni responsabili di eventi severi anche nei portatori di tratto drepanocitico. L'implementazione di un counseling specialistico da proporre a tutti i soggetti con SCT è fondamentale per migliorare l'educazione e ridurre l'esposizione a possibili triggers.

P02

NON PUBBLICABILE

P03

INCREASED PANCREATIC ENZYMES IN A PATIENT WITH ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA

M. Migone De Amicis¹, E. Di Pierro¹, F. Granata¹, E. Cassinero¹, D. Maira¹, N. Scaramellini^{1,2}, S. Leoni^{1,2}, M. Colleoni³, V. Di Stefano¹, G. Graziadei¹

¹Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, S.C. Medicina ad Indirizzo Metabolico; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Dipartimento di Eccellenza 2023-2027, Università degli Studi di Milano; ³Università degli Studi di Milano

We report the case of a 63-year-old female with acute

intermittent porphyria (AIP), diagnosed in 1977 for unexplained abdominal pain. She was doing well until 2015, when she developed motor and sensory neuropathy and anxiety. In 2021, givosiran was started, improving symptoms and reducing urinary ALA and PBG levels. Her history included elevated amylase (Am 252 U/L [n.v. 28–100]) and lipase (Lip 284 U/L [n.v. 13–60]). During treatment, enzymes measured before infusions remained high (median Am 185, Lip 82), peaking at Am 443 U/L and Lip 1167 U/L, with spontaneous decrease two days post-injection (Am 150, Lip 67). No symptoms of pancreatitis were present. Abdominal ultrasounds were normal, and there was no alcohol abuse. In 2024, givosiran was discontinued to assess its impact on enzyme levels. A CT scan ruled out pancreatitis but revealed pancreas divisum. During washout, Am and Lip remained elevated (median Am 204 U/L, Lip 92 U/L), and neurovisceral symptoms recurred. In the ENVISION trial¹, 1/94 patients discontinued givosiran for pancreatitis. Another study² reported one case of acute pancreatitis and another of isolated, asymptomatic lipase elevation under treatment. However, both enzyme elevation and pancreatitis have been described in AIP.³ Moreover, pancreas divisum is a known cause of increased pancreatic enzymes. In this case, elevations likely reflect AIP and/or pancreas divisum rather than givosiran. Supporting this, enzyme peaks preceded drug administration and decreased afterward. Even post-withdrawal, levels remained high. Givosiran was resumed in April 2025, and labs are under monitoring. This case underscores the importance of differential diagnosis, especially in rare conditions with limited evidence.

References

1. Kuter DJ, J Hepatol 2023
2. Poli A, Mol Genet Metab 2022
3. Marcelli M, Orphanet J Rare Dis. 2022.

P04

NON SOLO HFE MA ANCHE DIFETTI DEL GLOBULO ROSSO: IMPLICAZIONI DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE NEL SOVRACCARICO DI FERRO

C. Marcon, S. Cmet², E. Fontanini², V. Simeon¹, C. Savignano¹, G. Barillari¹

¹Dipartimento di Medicina Trasfusionale, Ospedale S. Maria della Misericordia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale; ²Dipartimento Medicina di Laboratorio, Ospedale S. Maria della Misericordia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Introduzione. Secondo la classificazione BIOIRON [Girelli, Blood 22], solo la mutazione C282Y in omozigosi (C282Yomo) di HFE è classificabile emocromatosi. Tuttavia, pazienti privi di questa mutazione possono presentare sovraccarico di ferro. Le linee guida EASL raccomandano il trattamento in presenza di sovraccarico anche

per pazienti con C282Y/H63D o H63D omozigosi [EASL 2022].

Metodi e Scopo. Sono stati analizzati 80 pazienti con mutazioni HFE e iperferritinemia trattati con salassoterapia presso il Centro Immunotrasfusionale di Udine.

Risultati. 25 presentavano C282Yomo e 55 altre mutazioni HFE. Segni di emolisi erano presenti in 9 casi; a un anno dalla diagnosi, 6 pazienti non avevano raggiunto il target di ferritina e 24 quello di TSAT. Due pazienti con emolisi associata a crioagglutinine sono stati esclusi dall'analisi. In 22 casi è stato eseguito sequenziamento NGS, evidenziando difetti del globulo rosso (GR) in 16 pazienti (6 in corso di refertazione). Le mutazioni includevano 6 trait beta-tal, 2 PK, 1 G6PDH, 3 PIEZO1, 5 SPTA1, 3 SPTB e 1 BMP6. I valori di TSAT alla diagnosi erano significativamente più elevati nei pazienti con C282Yomo e difetti GR rispetto a chi non presentava mutazioni ($p < 0.001$), così come i valori di ferritina ($p < 0.001$). Non sono emerse differenze significative per TSAT ($p = 0.12$) e ferritina ($p = 0.85$) tra i gruppi con solo C282Yomo o solo difetti GR. Raggruppando i due sottogruppi e confrontandoli con i pazienti senza alterazioni, emerge una differenza significativa sia per ferritina ($p = 0.04$) che per TSAT ($p < 0.001$). È interessante notare che nei pazienti con difetti del GR non sempre erano presenti segni evidenti di emolisi e che i valori di LDH e bilirubina non differivano significativamente dal gruppo C282Yomo.

Conclusioni. Anche in assenza di segni clinici evidenti, nei pazienti con mutazioni non C282Yomo è opportuno indagare la presenza di difetti del GR, per ottimizzare salassoterapia ed associare eventuali terapie farmacologiche.

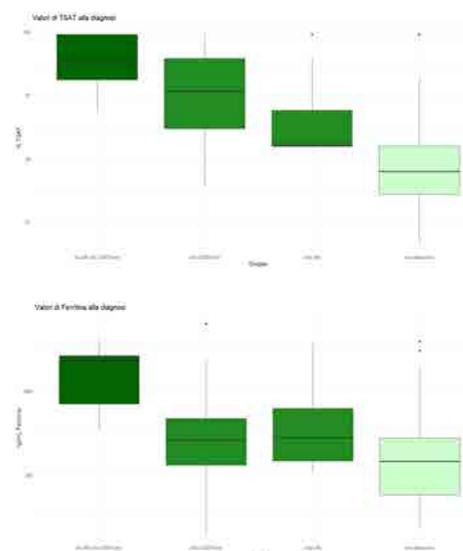


Figura 1.

P05

DECODING SCD: UN CASO DI MOSAICO GENETICOC. Marcon, V. Simeon¹, S. Cmet², E. Fontanini², C. Savignano¹, G. Barillari¹*¹Dipartimento di Medicina Trasfusionale, Ospedale S. Maria della Misericordia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale; ²Dipartimento Medicina di Laboratorio, Ospedale S. Maria della Misericordia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine*

L'anemia falciforme (SCD) è un disordine ereditario dell'emoglobina, caratterizzato da anemia emolitica cronica e crisi vaso-occlusive, che si manifestano con dolore acuto o cronico. Presentiamo il caso di una donna di 66 anni con diagnosi riferita di β -talassemia/HbS in terapia trasfusionale cronica mensile (Hb pre 7-8 g/dL), con ferritina >4000 ng/mL, nonostante chelazione in corso. Mai dolore cronico, riferite crisi "emolitico-falcemiche" sporadiche nell'infanzia. Inviata al nostro centro per comparsa di dolore lombare acuto e anemia G3 (HbS 40%) insorta dopo infezione gastrointestinale. Somministrata terapia di supporto, continuava supporto trasfusionale minimale (emazie matched e crociate) e intensificava la chelazione. Abbiamo approfondito la diagnosi con NGS rilevando omozigosi HbS.

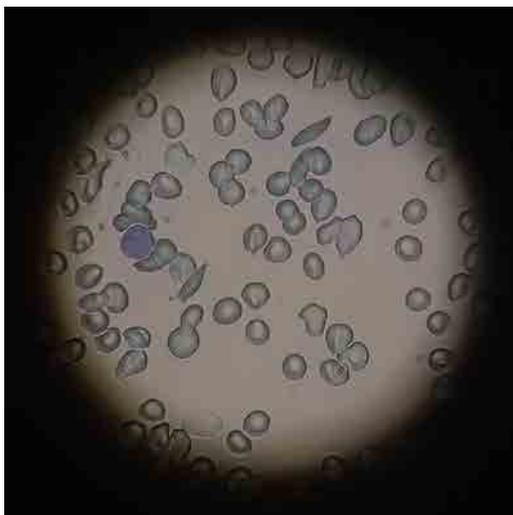


Figura 1.

Data la diagnosi di SCD avviava terapia con idrossiurea e successivamente è stato introdotto Voxelator, con solo modesto incremento dell'Hb (fino a 8.5 g/dL). Lo striscio periferico, eseguito in corso di supporto, ha mostrato cellule falciformi, stomatociti, acantociti, corpi di Howell-Jolly, ellissociti e sferociti. Il pannello NGS

per difetti enzimatici e di membrana ha identificato mutazione patologica in PIEZO1 (xerocitosi ereditaria, HX), due mutazioni SPTA1 e eterozigosi G6PD. La coesistenza di HX, condizione con bassa 2,3-BPG e maggiore affinità di Hb per l'ossigeno, potrebbe modulare il fenotipo clinico della SCD, riducendo la frequenza e gravità delle crisi vaso-occlusive grazie anche a un aumentato rilascio di ATP e sintesi di NO. Questo assetto metabolico, simile a quello indotto da Mitapivat, potrebbe spiegare la scarsa efficacia del Voxelator. HX è anche causa di emolisi significativa, soprattutto in età pediatrica e iperferritinemia marcata. NGS ha un ruolo cruciale nelle anemie complesse, permettendo diagnosi accurate anche in corso di supporto trasfusionale cronico. L'approccio integrato ha migliorato la gestione clinica e la comprensione del quadro patologico.

P06

WHAT COUPLE SCREENING CAN REVEAL: HOMOZYGOUS HB ICARIA IN A NON-TRANSFUSION-DEPENDENT THALASSEMIA (NTDT) PHENOTYPE.E. Cassinerio¹, S. Leoni^{1,2}, C. Curcio³, M. A. Irrera³, P. Bianchi⁴, E. Fermo⁴, M. Migone De Amicis¹, N. Scaramellini^{1,2}, V. Di Stefano¹, I. Motta^{1,2}, M. Ferraresi¹, M. Colleoni¹, G. Graziadei¹, V. Medoh¹, D. Maira¹*¹SC Medicina ad Indirizzo Metabolico, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Dipartimento di Eccellenza 2023-2027, University of Milan; ³SS Laboratorio Genetica Medica, SC Patologia clinica, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ⁴SS Fisiopatologia delle Anemie, SC Ematologia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*

Hb Icaria is a rare alpha-globin variant caused by a point mutation in the termination codon of the alpha2-globin gene. Only a few cases of heterozygous or compound heterozygosity individuals have been reported in literature and, to our knowledge, this is the first description of a patient homozygous for Hb Icaria. A 29-year-old woman was referred to our clinic for preconception counseling due to a history of microcytic anemia and suspected beta-thalassemia trait. Her medical history included two bone marrow biopsies and two hospitalizations for hemolytic anemia and hepatosplenomegaly. No alpha and beta globin gene mutations were initially identified in the patient although her parents were found to be heterozygous carriers of an alpha mutation (-4.2). No red cell membrane defects nor G6PDH/PK deficiencies were detected. Laboratory investigations showed moderate anemia (Hb 9.8 g/dL), MCV 80.4 fL, reticulocytosis, RDW 17%, normal serum ferritin (105 mcg/L), transfer-

rin 240 mg/dl, iron 132 mcg/dl (transferrin saturation 38%), haptoglobin <10 mg/dl, LDH 231 U/l, total bilirubin/indirect 1.55/1 mg/dl, HbA2 1.4 %, HbF 3.6%. t-NGS (next generation sequences) were performed and revealed the presence in heterozygosis of CDAN1 mutation p.Arg1067Cys and of HFE polymorphism p.H63D and homozygosis for HBA2 gene mutation c.427T>A (p.143Lys ext31, Hb Icaria). Family studies confirmed heterozygosity for Hb Icaria in both parents as well as the patient's brother and sister. The genetic findings in our patient explain the moderate anemia, splenomegaly, consistent with a mild non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) phenotype. The patient's partner tested negative for alpha and beta thalassemia. In this case, pre-conception counseling enabled appropriate carrier screening, risk assessment for offspring and identification of a patient with a mild disease who requires long-term follow-up.

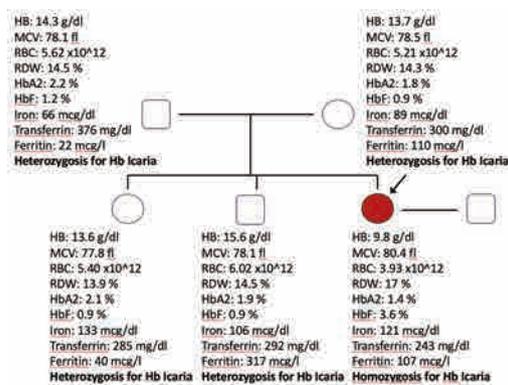


Figura 1.

P07

TERAPIA TRASFUSIONALE NEI PAZIENTI TALASSEMICI: RISULTATI PRELIMINARI DI UN ANNO DI MONITORAGGIO

F. Masiello¹, B. Gianesin², G. Silvioli¹, U. La Rocca¹, S. Vaglio³, G.L. Forni^{2,4}, V. De Angelis¹

¹Centro nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità; ²FORANEMIA ETS Foundation; ³Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Roma "Sapienza"; ⁴Haematology Unit IRCCS Giannina Gaslini

La trasfusione di emazie concentrate è una terapia essenziale per i pazienti con talassemia trasfusione dipendente (TDT). Le recenti linee guida SITE/SIMTI/SIDEM raccomandano di mantenere valori di emoglobina pretrasfusionale superiore a 9.5 g/dl. A seguito delle problematiche evidenziate dalle Associazioni dei pazienti, il Centro nazionale Sangue (CNS) e la Società Italiana Talassemie

ed Emoglobinopatie (SITE) hanno avviato un monitoraggio della terapia trasfusionale (TT) dei TDT al fine di valutare il potenziale impatto dovuto a carenze di sangue nelle diverse regioni. Il monitoraggio della TT dei pazienti TDT è iniziato a marzo 2023 ma da maggio 2024 si è standardizzato con l'inserimento dei dati (tramite REDCap) da parte dei referenti dei centri, che mensilmente hanno segnalato eventuale dimezzamento/carenza della TT erogata, i motivi della mancata erogazione, e il numero di pazienti trattati dal centro nel mese di rilevazione. Tra maggio 2024 e maggio 2025, 75 centri su 131 censiti dalla SITE hanno aderito al progetto (57,2%), con 3 regioni che hanno abilitato tutti i propri centri (Calabria, Abruzzo, Sardegna). La media dei centri dichiaranti carenza è stata di 6,8 (5.2% del totale). La TT è stata erogata regolarmente per il 90,6%, dimezzata per il 7,7% e non erogata l'1,7%. Il numero medio di pazienti trattati dai centri dichiaranti carenze è 1437. Il monitoraggio della TT nei TDT ha rappresentato un'importante occasione di interazione tra clinici, associazioni di pazienti e istituzioni, e ha permesso di conoscere una parte dello scenario nazionale che sarà poi censito all'interno del nascente Registro nazionale al fine di consentire anche eventuali interventi correttivi. Da questi dati preliminari, le situazioni di carenza sembrano interessare un numero limitato di centri che però seguono quasi il 28% dei TDT in Italia. Da questo si evidenzia come il numero elevato di pazienti seguiti rende più problematica l'erogazione di una terapia trasfusionale corretta.

P08

LUSPATERCEPT E ACCUMULO MARZIALE NEI PAZIENTI CON β -TALASSEMIA TDT

C.M. Gaglioti¹, V. Vigliani^{2,3}, T. Ceglie¹, F. Mete¹, V. Voi¹, G. Mandrile¹, G.B. Ferrero^{1,2}

¹ISSD Microcitemie e malattie rare ematologiche, AOU San Luigi Gonzaga; ²Dipartimento di scienze cliniche e biologiche, Università degli studi di Torino; ³SC Genetica Medica U, AOU Città della salute e della scienza di Torino

Luspatercept è uno dei farmaci innovativi ora disponibili nella β -talassemia trasfusione-dipendente, con l'obiettivo di una riduzione del carico trasfusionale $\geq 33\%$ rispetto al basale dopo 13-24 settimane. Tale obiettivo non sembra sufficiente a valutare la risposta al farmaco, occorre considerare anche la variazione del sovraccarico marziale. Abbiamo analizzato un campione di 24 pazienti, 12 maschi e 12 femmine, con età media di 48.2 anni (min-max 23-73) e una media di 106 settimane di terapia con Luspatercept (min-max 10-193). In questi pazienti l'emoglobina (Hb) media pre-terapia era 9.96 g/dl (min-max 8.20-11.90), mentre dopo l'inizio del Luspatercept l'Hb media era di 10.48 g/dl (min-max 7.40-13.50). Abbiamo studiato la variazione della concentrazione del ferro epati-

co (LIC) durante la terapia rispetto al pre-terapia:

- 8 pazienti hanno avuto un aumento
- 3 pazienti, dopo un iniziale aumento, è iniziata una decrescita ma con valori maggiori del basale
- 4 pazienti si registra un iniziale aumento e poi un decremento con valori inferiori al basale
- 1 paziente si osserva un aumento dopo iniziale decremento
- 5 pazienti vi è una diminuzione costante di LIC
- 3 pazienti sono stati esclusi per mancanza di dati

In molti pazienti la variazione del LIC è influenzata dall'aderenza alla terapia chelante: 3 hanno ammesso di averla ridotta dopo l'inizio del farmaco. Nonostante questo fattore confondente, va rimarcato che non tutti i pazienti hanno la stessa velocità e modalità di risposta dell'accumulo di ferro in corso di Luspatercept: in alcuni, prima di avere una riduzione del LIC, vi è stato un aumento, verosimilmente a causa della redistribuzione delle scorte marziali. Questo fenomeno potrebbe spiegare i casi in cui il LIC è aumentato rispetto al basale, ma è in discesa. Sarebbe utile studiare un intervallo terapeutico maggiore e i possibili predittori di risposta alla terapia prima di definire l'assenza di risposta clinica e la sospensione della terapia.

P09

ADULT-ONSET β -THALASSEMIA MAJOR IS AN ACQUIRED IMPRINTING DISORDER

N. Kargutkar¹, N. Tesio², F. Cecere^{3,4}, T. Ceglie⁵, E. D' Angelo³, F. Cerrato³, G. Mandrile⁵, A. Riccio^{3,4}, G.B. Ferrero^{1,5}

¹Department di Clinical and Biological Sciences, University of Turin; ²Department of Public Health and Pediatric Sciences; ³DiSTABiF, University of Campania Luigi Vanvitelli; ⁴Institute of Genetics and Biophysics A. Buzzati-Traverso, CNR; ⁵Thalassemia and Rare Hematological Diseases Centre, San Luigi Gonzaga University Hospital; ERN Euro Blood Net

Background. Adult-onset β -thalassemia major is an extremely rare disorder observed in β -thalassemia carriers, resulting from chromosome 11p 15 somatic loss of heterozygosity. We present the case of a man, carrier of the HBB:C.118 C>T β 0 globin mutation, who developed progressive anemia, characterized by increased hemolysis, elevated HbF levels (39.8%), and diffuse hematopoietic hyperplasia. Over the years his Hb levels gradually declined from 12 g/dl to 8 g/dl, prompting further evaluations.

Materials and Methods. Acquired HBB mutation homozygosity was observed in peripheral leukocytes, while heterozygosity was confirmed on a buccal swab. SNP-array on bone marrow DNA revealed a 14.7 Mb pUPD on 11p 15.2-11p15.5, 219089_1492236), explaining the homozygosity for the β -globin mutation. Exome

sequencing on peripheral leukocytes and total RNA-seq on bone marrow were performed to explore the biological mechanisms driving pUPD 11p clonal expansion.

Results. RNA-seq demonstrated loss of expression of the HBB gene and overexpression of the IGF2, HBG1, HBG2, and BGLT3 genes. No known HPFH-associated DNA variants were identified.

Conclusion. The propositus inherited the β 0-globin mutation from his father and hematopoietic stem cells developed adult-onset pUPD 11p causing β 0 homozygosity. As observed in Beckwith-Wiedemann syndrome, this pUPD duplicated the paternally inherited active allele of the imprinted IGF2 gene. RNA-seq confirmed IGF2 overexpression which is likely driving the clonal expansion of β 0-homozygous cells. Notably, overexpression of HBG1 and HBG2, along with high levels of HbF, may be explained by increased expression of the lncRNA BGLT3. The molecular mechanisms leading to BGLT3 activation are unknown but presumably related to the UPD event.

P10

GESTIONE DEI PAZIENTI CON TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE NELL'ITALIA CENTRO-MERIDIONALE: STATO DELL'ARTE, CRITICITÀ E BISOGNI EMERGENTI

M.G.P. Sanna¹, C. Argento², I. Atzeni³, S. Bagnato⁴, S. Bagnato⁵, G. Cabiddu⁶, S. Campisi⁷, V. Cecinati⁸, D. Fiorino⁹, C. Fortugno¹⁰, C. Gerardi¹¹, P. Giovangrossi¹², R. Lisi¹³, A. Massa¹⁴, G. Messina¹⁵, M. Murgia¹⁶, A. Pisanis¹⁷, P. Pugliese¹⁸, A. Quota¹⁹, R. Renni²⁰, L. Rigoli²¹, G. Roccamo²², R. Rosso²³, G.B. Ruffo²⁴, R. Sarli²⁵, O. Scarciolla²⁶, M. Serra²⁷, F. Sorrentino²⁸, V. Spadola²⁹, L. Tedesco³⁰, L. Teofili³¹, A. Vitucci³², R. Origa³³

¹Servizio Immunotrasfusionale AOU SS; ²U.O. Talassemia ASP 1; ³SSD Medicina Trasfusionale. Asl n; ⁴Medio Campidano; ⁵Servizio Talassemia ASP 8; ⁶Ospedale Civile San Giovanni di Dio di Crotona; U.O. S. D. Ematologia e Microcitemia; ⁷Centro trasfusionale Ospedale Nostra Signora della Mercedes ASL Ogliastra; ⁸U.O. S. Centro Microcitemia P.O. "Umberto I" ASP 8; ⁹Sezione di Talassemia dell'Ospedale SS Annunziata ASL Taranto; ¹⁰ASP di Caltanissetta P.O. "S. ELIA" ASP 2; ¹¹Ematologia e Oncologia Pediatrica Azienda Ospedaliero Universitaria "Renato Dulbecco"; ¹²ASP 1 P.O. "O.C. R. "U.O. S. di Talassemia; ¹³UOC servizio Immunoematologia e Medicina Trasfusionale "Osp. Santa Maria Goretti" AUSL Latina; ¹⁴Unità Operativa Dipartimentale Talassemia ARNAS Garibaldi; ¹⁵USL Gallura; ¹⁶G.O. M. Bianchi Melacrino Morelli; ¹⁷SC Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale ASL Oristano; ¹⁸Unità Operativa Complessa di Ematologia - Ospedale A. Perrino; ¹⁹Policlinico Umberto I; ²⁰ASP di Caltanissetta P.O. "V. Emanuele

III”U.O. S. Talassemia; ²⁰Ospedale “Francesco Ferrari” - ASL LECCE; ²¹AOU Policlinico G. Martino; ²²Ospedale Sant’Agata di Militello – UOSD Talassemia ASP 5; ²³Unità Operativa di Talassemia ed Emoglobinopatie Azienda Policlinico – Ospedale Vittorio Emanuele; ²⁴ARNAS Civico di Cristina Benfratelli; ²⁵Presidio Ospedaliero “M. Giannuzzi” di Manduria ASL Taranto; ²⁶DH Talassemia Presidio Ospedaliero “Madonna delle Grazie”; ²⁷Responsabile U.O. S. DH Talassemia U.O.C. Medicina Interna – P.O. “Vito Fazzi”; ²⁸Centro regionale Anemie rare e disturbi del metabolismo del ferro; Ospedale Sant’Eugenio ASL Roma 2; ²⁹UOSD Talassemia ASP 7; ³⁰ASP Reggio Calabria; ³¹Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS; ³²Unità operativa di Ematologia con Trapianto; Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari; ³³Università di Cagliari

È stata condotta una survey su 33 centri del Centro-Sud Italia (Lazio, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia, Sardegna) che seguono circa 3.100 pazienti con talassemia trasfusione-dipendente. Il 31% dei centri gestisce >100 pazienti, il 18% <25. Solo 49 pazienti hanno origine non italiana. La distribuzione anagrafica evidenzia un progressivo invecchiamento della popolazione: 200 hanno <12 anni, 200 tra 12-18, 900 tra 18-35, e 1800 >35. Cento sono stati i nuovi nati nell’ultimo quinquennio. Oltre l’80% delle coppie interrompe la gravidanza alla diagnosi; tra i nati da scelta consapevole (60%), il 48% motiva la decisione con fiducia nella standard of care, il 14% nel trapianto allogenico e il 36% nelle nuove terapie curative. Negli ultimi 5 anni si sono registrati circa 80 decessi (media 17/anno; 0.5%), più frequenti nei centri più grandi che seguono i pazienti più complessi. Le complicanze d’organo aumentano con l’età, in particolare >50 anni. La percentuale di pazienti senza complicanze scende dal 71% (<18 anni) al 10% >50 anni. Di questi, il 68% ha >3 complicanze. Il follow-up è più aderente alle linee guida nei centri con >60 pazienti (rispetto del timing nel 94.7% vs 71.4% nei centri <60). Nella maggioranza dei centri è il medico del centro a prenotare direttamente le prestazioni nelle altre unità operative. Un team multidisciplinare non strutturato a composizione variabile è presente nel 55% dei centri (18) ma solo in 3 che seguono <60 pazienti. L’assenza di PDTA è dichiarata da 15 centri (71.4% di quelli con <60 pazienti, 31.5% dei centri con >60). Associazioni di pazienti sono presenti in 28/33 centri. La principale criticità emersa è la carenza di personale medico. Per accedere al trapianto allogenico, i pazienti del 64% dei centri coinvolti devono rivolgersi ad altra regione, in assenza di una rete tra centri trapianto ed ematologici. Nei pazienti, l’interesse per la terapia genica è massimo (30-35%) tra 18-50 anni, minore nella fascia <18 (15%) e >50 (16%).

P11

DROPLET DIGITAL PCR FOR EARLY NON-INVASIVE PRENATAL DETECTION OF BETA039 AND BETA+IVSI-110 THALASSEMIA IN CELL-FREE FETAL DNA FROM MATERNAL PLASMA

M. Borgatti¹, G. Breveglieri¹, E. D’aversa¹, P. Pellegatti², G. Sabbioni¹, V. Vecchi¹, M.T. Altieri¹, M. Guidante³, G. Mandrile³

¹Department of Life Sciences and Biotechnology University of Ferrara; ²Operative Unit of Laboratory Analysis, University Hospital S. Anna; ³SSD Microcitemie AOU San Luigi Gonzaga

Non-invasive prenatal testing [NIPT] allows the analysis of cell-free fetal [cff] DNA in maternal peripheral blood. For monogenic diseases, it requires highly sensitive quantitative methods to distinguish fetal DNA variants against the high background of identical maternal ones. Next-generation sequencing [NGS] allows the detection of small genetic variations, but NGS-based NIPT assays are costly, require complex bioinformatics analyses and are not yet validated for recessive diseases. An alternative approach is droplet digital [dd]PCR, a PCR-based technique that enables absolute quantification of target DNA molecules. It offers high sensitivity with lower cost and complexity of analysis than NGS. Its high precision enables the detection of rare target DNA sequences, making it an advantageous methodology for NIPT. We have developed ddPCR-based NIPT assays for the two most common beta thalassemia mutations in our population beta039 and beta+IVSI-110. The assays were optimized in terms of amplification efficiency and hybridization specificity, using mixtures of two genomic DNAs with different genotypes and percentages to simulate fetal and maternal circulating ccfDNA at various gestational weeks. The two ddPCR assays were then applied to determine the fetal genotype from 52 maternal plasma samples at different gestational ages [between 5th and 38th week]. For maternally or both parents inherited mutation, two diagnostic ranges for normal/mutated allelic ratio values were determined, statistically distinct and not overlapping, allowing the correct fetal genotype determination in all the analyzed samples, also at early gestational ages [before 10th gestational week]. In fact, the diagnostic outcomes of cffDNAs were compared to neonatal DNA sequencing results and were confirmed for all the samples. We are extending our analyses to other common beta globin mutations and widening the sample size for further validation.

P12

A RARE COMBINATION OF HIGH-AFFINITY HEMOGLOBIN, NON-TRANSFUSION-DEPENDENT THALASSEMIA (-TRIPPLICATION AND CODON 39 MUTATION), AND HEREDITARY STOMATOCYTOSIS: A CASE REPORT

C. Fatigati¹, S. Costantini¹, I. Andolfo^{2,3}, R. Storino³, M. Laccetti⁴, T. Di Matola⁵, A. Spasiano¹, M. Grosso^{2,3}, R. Russo^{2,3}, P. Ricchi¹

¹Unità Operativa Semplice Dipartimentale Malattie Rare del Globulo Rosso, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli"; ²Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, University of Naples Federico II; ³CEINGE-Biotecnologie Avanzate; ⁴Internal Medicine Division I-Immunology Unit AORN A. Cardarelli, Naples; ⁵UOC Patologia Clinica, Buon Consiglio Fatebenefratelli Hospital

Background. Hematological disorders such as high-affinity hemoglobin variants, non-transfusion-dependent thalassemia NTDT, and hereditary stomatocytosis HSt are individually well-documented. However, their coexistence in a single patient, has not been previously reported.

Case Presentation. We describe the case of a 14-year-old male presenting with clinical features consistent with thalassemia disorder and a high-affinity hemoglobin variant. The patient initially came to the Emergency Department for acute cholestatic hepatitis, characterized by elevated transaminases in the context of a recent rotavirus infection. He was transferred to the Internal Medicine Department for further radiological and haematological evaluation. MRI imaging revealed hepatosplenomegaly, with a liver measuring 20 cm craniocaudally and a spleen of 19 cm. A 15 mm gallstone was also visible. Laboratory investigations showed severe erythrocytosis, normal hemoglobin, and increased hematocrit. Microcytosis, hypochromia, and reduced platelet count were also noted. Reticulocytosis was present, with an elevated immature reticulocyte fraction. Markers of hemolysis were elevated, including indirect bilirubin, LDH, and markedly reduced haptoglobin. Hemoglobin HPLC showed increased HbA2 6.6% and HbF 3.9% levels. Peripheral smear evaluation revealed marked anisopoikilocytosis, target cells, stomatocytes, dacryocytes and schistocytes. Genetic testing revealed the coexistence of α -globin triplication, a β -globin codon 39 C>T mutation, a high-affinity hemoglobin variant in the HBB gene, and a pathogenic variant in the KCNN4 gene, associated with hereditary stomatocytosis, with each condition inherited from different family members.

Conclusion. This report highlights the clinical challenges posed by the coexistence of these rare hematological conditions, emphasizing the importance of genetic testing and the need of personalized management strategies.

Table 1. Laboratory Findings at Observation in the Internal Medicine Department.

Parameter	Value	Reference Range
White Blood Cells	6.62 x10 ⁹ / μ L	4.5 - 10.0
Red Blood Cells	8.44 x10 ⁶ / μ L	4.5 - 5.8
Hemoglobin	16.4 g/dL	13.0 - 17.0
Hematocrit	53.5%	40 - 50
MCV	63.4 fL	82 - 97
MCH	19.4 pg	26 - 32
MCHC	30.7 g/dL	32 - 37
Platelets	115 x10 ⁹ / μ L	150 - 400
Neutrophils (%)	57.4%	50 - 72
Lymphocytes (%)	34.7%	20 - 45
Monocytes (%)	5.0%	2 - 12.5
Eosinophils (%)	2.3%	0.5 - 6
Basophils (%)	0.6%	0 - 2
Neutrophils (abs)	3.80 x10 ⁹ / μ L	1.5 - 7.0
Lymphocytes (abs)	2.30 x10 ⁹ / μ L	1.0 - 3.7
Monocytes (abs)	0.33 x10 ⁹ / μ L	0.0 - 0.7
Eosinophils (abs)	0.15 x10 ⁹ / μ L	0.0 - 0.4
Basophils (abs)	0.04 x10 ⁹ / μ L	0.0 - 0.1
RDW-SD	41.4 fL	38 - 50
RDW-CV	23.5%	12.2 - 20
Nucleated RBCs (abs)	0.180 x10 ⁹ / μ L	0 - 0.015
Nucleated RBCs (% WBC)	2.700%	Absent (0.0)
Total Bilirubin	5.05 mg/dL	0.0 - 1.2
Direct Bilirubin	2.10 mg/dL	0.0 - 0.3
Indirect Bilirubin	2.95 mg/dL	0.0 - 0.9
Glucose	27 mg/dL	70 - 110
LDH	556 U/L	120 - 300
Haptoglobin	0.05 g/L	0.34 - 2.00
Uric Acid	10.0 mg/dL	3.4 - 7.0
Reticulocyte Count	3.8%	0.4 - 2.0
Absolute Reticulocyte Count	0.3323 x10 ⁹ / μ L	-
IRF	20.9%	3.1 - 13.4
LFH	79.1%	87 - 98.5
MFR	13.5%	2.8 - 11.8
HFR	7.4%	0.1 - 1.5
Reticulocyte Hemoglobin Content	21.8 pg	29.0 - 36.5
Hb A2	6.6%	<3.2%
Hb F	3.9%	<1.0%
Soluble Transferrin Receptor	7.26 mg/L	0.76 - 1.76

P13

TERAPIE AVANZATE IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA CON TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO DELL'AZIENDA OSPEDALIERA DI PERUGIA EDITING GENOMICO - SFIDE E OPPORTUNITÀ

V. Cosma¹, V. Massetti¹, A. Monaldi¹, F. Arcioni¹, M. Caniglia¹, T. Zei², R. Iacucci Ostini², S. Pastorelli³

¹Ospedale Santa Maria della Misericordia, Unità di Oncoematologia Pediatrica; ²Azienda Ospedaliera Universitaria di Perugia, Sezione di Ematologia; ³Ospedale di Perugia, Servizio di Immunotrasfusionale, Perugia

Background. La qualità di vita dei pazienti con Anemia Falciforme è gravata da crisi vaso-occlusive con complicanze gravi e invalidanti, ricoveri e trasfusioni. L'assenza di terapie curative e spesso di donatore familiare o da registro, porta verso nuove frontiere della medicina. L'editing genomico modifica il DNA delle cellule staminali falcemiche, con la metodica CRISP CAS 9, incrementando l'emoglobina fetale.

Obiettivi. Migliorare la qualità di vita del paziente.

Avvicinamento alla medicina molecolare. Formazione nell'acquisire competenze specifiche e comunicazione nel team. L'infermiere nell'educazione e preparazione del paziente, del prodotto e della prima infusione. Riconoscimento e gestione delle complicanze.

Metodi. 2 training teorici e 3 pratici, simulazione di scongelamento e infusione con team di manipolazione cellulare, equipe del reparto e rappresentanza della company. Definizione di compiti precisi, efficace comunicazione e programmazione delle attività in ogni fase. Preparazione del paziente e raccolta cellule staminali. Invio per l'ingegnerizzazione genetica 4-6 mesi per il prodotto. Condizionamento mieloablativo con busulfano. Conservazione, scongelamento e manipolazione dei vials come procedura. Gestione accessi venosi e somministrazione rispettando tempistica, coordinazione, attrezzature e materiali raccomandati. Monitoraggio paziente durante e post-infusione.

Risultati. Esecuzione del primo trattamento di editing genomico nella Struttura Complessa di Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Perugia, prima Struttura Pubblica Italiana accreditata. Nessuna criticità verificata, connessa all'infusione. Manipolazione somministrazione e smaltimento svolte in sicurezza. Il paziente è al 33esimo giorno con attecchimento dei globuli bianchi e complicanze comuni correlate alla chemioterapia.

Conclusioni. Gli studi clinici post infusione rilevano assenza di crisi dolorose e indipendenza trasfusionale superiore a 12 mesi.



Figura 1.

P14

IL PAZIENTE AL CENTRO: BISOGNI, ASPETTATIVE E DISPONIBILITÀ AL CAMBIAMENTO TERAPEUTICO NEI PAZIENTI CON EMOGLOBINOPATIE-TRE EDIZIONI A CONFRONTO

L. Pitrolo¹, R. Rosso², M. Casale³, F. Longo⁴, S. Barella⁵, G. Roccamo⁶, P. Corti⁷, E. De Michele⁸, L. Tedesco⁹, P. Albertini¹⁰, S. Macchi¹¹, G. Palazzi¹², S. Mangano¹³

¹AOOR Villa Sofia- Cervello, Campus di Ematologia Franco e Piera Cutino; ²AOU "G. Rodolico-San Marco" UOSD di talassemia ed emoglobinopatie; ³AOU Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Ematologia e Oncologia Pediatrica; ⁴Day Hospital Talassemia ed Emoglobinopatie, AOU Arcispedale S. Anna; ⁵ARNAS G. Brotzu S. S. D. Talassemia e anemie rare; ⁶Presidio Ospedaliero Sant'Agata di Miliello UOSD Talassemia; ⁷Presidio Ospedaliero San Gerardo dei Tintori Day Hospital Ematologia Pediatrica; ⁸AOU "OO. RR San Giovanni di Dio Ruggi D'Aragona" SIT-DH medicina trasfusionale; ⁹ASP Reggio Calabria Unità funzionale multidisciplinare per la talassemia; ¹⁰Ospedale "Santa Maria delle Croci" Servizio Trasfusionale; ¹¹Ospedale SS Trinità UO SIMT - CPVE Borgomanero; ¹²AOU Policlinico Ematologia ed oncologia pediatrica; ¹³Fondazione Franco e Piera Cutino

Dal 2023, la survey annuale "Il Paziente al Centro" ha coinvolto 475 pazienti emoglobinopatici per indagare bisogni clinici, qualità della relazione di cura, aspettative terapeutiche e apertura all'innovazione. Il campione è differenziato in tre gruppi: centri di riferimento nazionale, centri aggregati e centri pediatrici, con prevalenza di adulti nei primi due (45-54 aa) e adolescenti nel terzo (13-18 aa). Nelle prime due edizioni la talassemia major è predominante; nell'ultima, equilibrio tra i pazienti con morbo di Cooley e drepanocitosi (SS, S). Oltre il 90% ha valutato positivamente la relazione con il personale sanitario, evidenziando professionalità, attenzione e qualità delle cure. Le criticità emerse riflettono le specificità dei centri: nel 2023 carenza di sangue, nel 2024 carenze strutturali e di personale medico dedicato (2024), nel 2025 sovraccollamento e scarso coinvolgimento decisionale degli adolescenti. L'efficacia percepita dei trattamenti convenzionali è alta tra gli adulti (>70%) ma più bassa tra i giovani (56%). Per questi ultimi l'aderenza terapeutica è problematica (49,7%) per cui mostrano forte interesse (70,1%) verso terapie innovative, anche se la partecipazione effettiva ai trial è bassa (3,9%). Anche il 43,5% degli adulti riferisce fatica ma mostra una disponibilità al cambiamento minore (dal 50% -2023 al 34,4% -2024). L'atteggiamento verso la possibilità di guarigione è scettico (18%) nella prima edizione, cauto-ottimista (52,9%) nella seconda, con ulteriori segnali di fiducia tra i pediatrici con talassemia. I pazienti con anemia falciforme

me chiedono dai nuovi trattamenti soprattutto controllo del dolore e riduzione delle crisi. I risultati delle tre edizioni evidenziano una buona qualità percepita delle cure erogate, ma anche differenze significative nei bisogni e nelle aspettative delle diverse coorti analizzate. Emerge la difficoltà del trattamento, la necessità di una comunicazione efficace e un reale coinvolgimento del paziente.

P15

OSTEOPOROSI ASSOCIATA ALLA TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE: UN CASO COMPLESSO CON TERAPIA ANTIFRATTURATIVA COMBINATA

A. Gobbo¹, C.A. Cattaneo¹, G. Marzi¹, O. Sofritti², F. Longo², M.R. Ambrosio¹

¹Sezione di Endocrinologia, Geriatria e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara; ²UOC Talassemia ed Emoglobinopatie, Dipartimento Medicina Specialistica, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

Uomo di 53 anni con β -talassemia (β_0/β_0), in terapia trasfusionale ogni 15 giorni (Hb pretrasfusionale media 10.5 g/dL) e ferrochelante con deferiprone. Anamnesi endocrinologica: ipogonadismo, diabete mellito. Altri precedenti: fibrillazione atriale parossistica trattata con amiodarone, interventi per flogosi mascellari ricorrenti (2018-2020), colica renale (2020), HCV negativizzato. Osteoporosi (DXA 2017: T-score colonna -3.5, collo femore -3.1) con fratture vertebrali riscontrate a 45 anni (D11, L1), trattata con bisfosfonati orali, poi sospesi per intolleranza. A 46 anni comparsa di nuove fratture (D3, D8, L2, L3) per cui assume teriparatide per 2 anni con miglioramento del dolore e della BMD (DXA 2020: T-score colonna -1.6, collo femore -2.5). Prosegue poi con denosumab, con peggioramento della BMD (DXA 2023: T-score colonna -2.7, collo femore -3). A 52 anni, per dolore al rachide, l'Rx e la RM mostrano nuova frattura di D10. Dopo autorizzazione della Commissione delle Malattie Rare, a febbraio 2025 inizia secondo ciclo con teriparatide in combinazione a denosumab. L'osteoporosi associata alla talassemia (OAT) è una complicanza frequente dalla genesi multifattoriale: anemia, accumulo di ferro, chelanti, espansione midollare, disfunzioni endocrine, ipercalciuria, stile di vita scorretto e fattori genetici. Il caso descritto rappresenta una forma severa di OAT, scarsamente responsiva alle terapie convenzionali. La buona risposta al primo ciclo di teriparatide ha motivato la scelta di un secondo ciclo, in combinazione a denosumab. Nella popolazione generale la combinazione teriparatide + denosumab ha mostrato efficacia nel migliorare la BMD, così come il ritrattamento con teriparatide. Un solo case-report in letteratura descrive effetti positivi del ritrattamento con teriparatide in un paziente con talassemia. La rivalutazione clinico-laboratoristica e densitome-

trica dopo sei mesi darà nuove informazioni su questo approccio terapeutico combinato.

P16

VALUTAZIONE DELLE ANOMALIE ARITMICHE CARDIACHE IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA BETA-TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE IN ASSOCIAZIONE AL SOVRACCARICO DI FERRO

M. Marziali¹, M. Martino², N. Guida², A.A. Losardo¹, P. Pugliese¹, V. Cobo², C.A.M. Lo Iacono¹, G. Desideri²

¹AUO Policlinico Umberto I; ²Sapienza Università di Roma

Introduzione. Nonostante l'unica possibilità di guarigione dalla Talassemia Trasfusione Dipendente (TDT) derivi dal trapianto di midollo e dalle diverse forme di terapia genica, l'approccio terapeutico tradizionale basato sulle trasfusioni di sangue ad intervallo periodico associato alla terapia ferro chelante ha notevolmente migliorato le aspettative di vita dei pazienti con TDT. Tuttavia, le complicanze cardiologiche derivanti dall'accumulo di ferro rappresentano ancora oggi una importante causa di mortalità.

Materiali e Metodi. Al fine di valutare le anomalie aritmiche in pazienti con (TDT) e la loro associazione al sovraccarico di ferro intracardiaco abbiamo arruolato consecutivamente 72 pazienti TDT, 36M/36F con età mediana di 41aa, tutti afferenti al nostro centro. Il sovraccarico di ferro è stato valutato tramite il dosaggio della ferritina sierica e il T2* cardiaco tramite RM. Le anomalie del ritmo cardiaco sono state monitorate con Holter ECG delle 24 h. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati il test di Mann-Whitney e il coefficiente di correlazione di Pearson ($\rho_{X,Y}$).

Risultati. 34 pazienti (47,2%) presentavano un accumulo di ferro intracardiaco di entità variabile (32 pz con T2* 25-10; 2pz con T* < 10) nonostante la terapia ferro chelante. I valori di ferritinemia sono risultati direttamente correlati con l'accumulo di ferro intracardiaco. ($\rho_{X,Y} = -0.221$). Tale correlazione è più forte per valori di ferritina sierica >1000 $\mu\text{g/L}$. ($\rho_{X,Y} = -0.565$). I pazienti con T2* < 25 sec mostravano una maggiore frequenza di anomalie del ritmo quali Battiti Ectopici Sopra Ventricolari (BESV) e Battiti Ectopici Ventricolari (BEV) 53% e Fibrillazione Atriale (FA). La FA, è stata riscontrata nell'8,8% dei pazienti TDT un valore molto superiore a quello medio che si riscontra nella popolazione generale di pari età (<1%). Il 93 dei pazienti con T2* >25 sec non mostravano anomalie del ritmo.

Conclusioni. Questi risultati invitano a porre attenzione alle anomalie del ritmo studiate tramite Holter ECG delle 24h che nei pazienti TDT si possono evidenziare in una percentuale maggiore rispetto alla popolazione generale di età comparabile a causa dell'accumulo di ferro.

L'uso combinato di ferritinemia e T2* cardiaco, e Holter cardiaco, consente di individuare pazienti ad aumentato rischio di complicanze aritmiche importante causa di morbilità nei pazienti con TDT.

P17

IPOGONADISMO FEMMINILE NELLA TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE: GUIDA INFORMATIVA PER PAZIENTI

D. Bisoffi¹, F. Longo², S. Ambroggio³, A. Mangolini⁴, M.R. Ambrosio¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Endocrinologia, Geriatria e Medicina Interna, Università degli Studi di Ferrara; ²UOC Talassemia ed Emoglobinopatie, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Centro HUB Regionale; ³Specialista in Ginecologia e Ostetricia, SIGITE; ⁴Paziente esperta ALT Ferrara

L'ipogonadismo femminile è la complicanza endocrina più comune nella Talassemia Trasfusione-Dipendente, con ricadute su fertilità, salute ossea e qualità di vita. Per promuovere consapevolezza e una gestione clinica condivisa, abbiamo realizzato una guida informativa chiara, sintetica e basata su evidenze scientifiche, destinata a pazienti e operatori sanitari. La guida, in formato domanda-risposta, nasce dai dubbi più frequenti delle pazienti e si basa sulle linee guida. I quesiti trattano cause, sintomi, diagnosi, prevenzione, trattamento e monitoraggio dell'ipogonadismo. La stesura è a cura del team multidisciplinare del Centro HUB Talassemia, con revisione finale di una ginecologa esperta e di una paziente esperta, per garantire scientificità e chiarezza divulgativa. La stampa è a cura dell'Ufficio Stampa - area comunicazione dell'AOU di Ferrara. L'ipogonadismo colpisce >50% delle donne con talassemia major; è principalmente dovuto all'accumulo ipofisario di ferro con deficit gonadotropo. I segni comprendono: amenorrea primaria o secondaria, oligomenorrea, infertilità, atrofia vaginale, osteoporosi e calo della libido. La diagnosi si basa su anamnesi, dosaggi ormonali, eventuale RM ipofisaria con mdc, esclusione di altre cause di oligoamenorrea. Utile l'effettuazione dell'ecografia pelvica e, per la fertilità, la valutazione della riserva ovarica con AMH ed ecografia transvaginale. Per la prevenzione risulta cruciale la tempestiva ed appropriata ferro-chelazione. Il trattamento, fino alla menopausa fisiologica, prevede 17 β -estradiolo transdermico e progestinici naturali ciclici, tenendo conto del rischio tromboembolico. Il follow-up include monitoraggio pressorio, epato-renale e metabolico, controlli ginecologici ed ecografici, DXA e screening mammografico. L'opuscolo vuole informare, aumentare conoscenza e consapevolezza delle pazienti e renderle parte attiva nel percorso di cura, promuovendo decisioni consapevoli e una migliore gestione della malattia.

P18

IGF1 (INSULINE-LIKE GROWTH FACTOR 1) COME INDICATORE INDIRECTO DEL DANNO IPOFISARIO DA ACCUMULO MARZIALE NEI PAZIENTI CON β -TALASSEMIA TDT

C.M. Gaglioti¹, G. Vinci^{2,3}, T. Ceglie¹, F. Mete¹, B. Pasini^{2,3}, M. Terzolo⁴, S. Puglisi⁴, E. Messina⁴, G. Reimondo⁴, G. Mandrile¹, G.B. Ferrero^{1,2}

¹SSD Microcitemie e malattie rare ematologiche, AOU San Luigi Gonzaga; ²Dipartimento di scienze mediche, Università degli studi di Torino; ³SC Genetica Medica U, AOU Città della salute e della scienza di Torino; ⁴SS Endocrinologia, AOU San Luigi Gonzaga

L'accumulo marziale nella β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) può colpire anche l'ipofisi, con conseguente funzionalità ridotta. Abbiamo selezionato 64 pazienti TDT (range età 29-55 anni, 36 femmine e 28 maschi) in cui erano stati osservati in passato valori ridotti di IGF1 (<100 ng/ml). Sono stati analizzati i livelli sierici di IGF1, LH, FSH, estradiolo/testosterone, TSH, ACTH, cortisolo, FT3, FT4, PTH, l'assetto glico-lipidico, 25OH-vit D e ALPH, e l'accumulo marziale epatico (LIC).

Obiettivo dello studio. Individuare i pazienti TDT con panipopituitarismo da accumulo marziale. Il LIC è risultato in media 6,22 mg/g dw; un paziente presenta grave accumulo marziale (LIC 102), l'emoglobina pre-trasfusionale è in media 10,5 g/dl (range 8,4 e 13,2 g/dl). I risultati preliminari hanno confermato bassi livelli di IGF1 nella maggioranza dei pazienti: 60/64 pazienti con IGF1<100 ng/ml e 31/64 pazienti con <60 ng/ml, con un valore medio di 57,35 ng/ml. In 26 pazienti (età media 45,5 anni; 13 femmine) i livelli di cortisolo, determinato alle ore 8, sono risultati inferiori al range di normalità (<11 μ g/dl, valori normali fino a 25 μ g/dl) tra loro il 58% presenta IGF1<60ng/ml. In 20 pazienti (età media 43,9 anni; 16 femmine) i livelli di ACTH sono risultati inferiori al range di normalità (<11 pg/ml, valori normali fino a 63 pg/ml) tra loro il 35% presenta IGF1<60 ng/ml. In 16 pazienti (età media 43 anni; 13 femmine) sono stati individuati valori inferiori alla norma sia di cortisolo che di ACTH tra loro il 25% presenta IGF1<60 ng/ml. Il dosaggio sierico di IGF1, di facile esecuzione, può essere utilizzato come indicatore indiretto di danno ipofisario da accumulo marziale. I successivi approfondimenti, estesi ai vari assi ormonali, permettono di individuare i pazienti con ipopituitarismo per impostare le relative terapie sostitutive, in particolare per coloro che presentano deficit di ormoni salvavita (quali ACTH e cortisolo).

P19

SOPRAVVIVENZA E COMPLICANZE NELLA DREPANOCITOSI: CONFRONTO TRA UN'ANALISI NAZIONALE E UNO STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO

G. Mandrile¹, T. Ceglie¹, F. Mete¹, C.M. Gaglioti¹, E. Shehu¹, V. Voi¹, G.B. Ferrero^{1,2}

¹SSD Microcitemie e malattie rare ematologiche, AOU San Luigi Gonzaga; ²Dipartimento di scienze cliniche e biologiche, Università degli studi di Torino

Introduzione. La drepanocitosi (SCD) è una malattia cronica multisistemica con ampie variabilità cliniche e impatto significativo sulla sopravvivenza. Recentemente, uno studio nazionale [Haematologica (2025)] ha descritto per la prima volta in Italia la sopravvivenza e il burden della SCD in una coorte SITE di oltre 2.300 pazienti, rilevando un rischio di mortalità superiore alla popolazione generale (SMR 2,26) e una sopravvivenza mediana di circa 73 anni. Tuttavia, il disegno trasversale e la natura aggregata dei dati limitano l'analisi delle variabili predittive individuali.

Obiettivo. Confrontare i risultati dello studio nazionale SITE con i dati di una coorte monocentrica torinese di 357 pazienti SCD, seguiti dal 1980 al 2024, con focus non solo su sopravvivenza, ma anche complicanze e fattori prognostici.

Metodi. Studio retrospettivo longitudinale, utilizzando dati clinici individuali da WebThal-3. Sono stati analizzati età al primo contatto, genotipo, origine, sesso e principali complicanze.

Risultati. La sopravvivenza a 65 anni era del 75%, con 9 decessi su 357 pazienti (follow-up totale: 7.894 anni-persona). L'età al primo contatto si è dimostrata predittiva indipendente sia di mortalità (HR 0,9; p=0,034) sia di eventi ACS (OR 1,1; p=0,007). L'analisi per genotipo ha evidenziato differenze significative in termini di morbilità (es. VOC, ACS, sequestro splenico, retinopatia).

Conclusioni. Il nostro studio valorizza l'approccio di coorte con follow-up esteso e dati dettagliati per paziente, permettendo di identificare predittori precoci di outcome sfavorevoli e differenze genotipiche. Entrambi i lavori risultano complementari e sottolineano la necessità di uno screening di popolazione precoce e di un registro nazionale integrato con dati clinici longitudinali standardizzati.

P20

DREPANOCITOSI E GRAVIDANZA: GESTIONE MULTIDISCIPLINARE E INTEGRAZIONE OSPEDALE-TERRITORIO IN EMILIA ROMAGNA

M. Quaresima¹, F. Ferrara², S. Lazzarin³, G. Comitini⁴, G. Palazzi⁵, D. Venturelli⁶

¹UO Ematologia, Azienda USL IRCSS Reggio Emilia; ²UO Medicina Interna, AOU Policlinico Modena; ³UO Ostetricia e Ginecologia, AOU Policlinico Modena; ⁴UO Pediatria indirizzo oncoematologico, AOU Policlinico Modena; ⁵Servizio Medicina Trasfusionale, AOU Policlinico Modena

La Drepanocitosi è una patologia complessa che necessita di una presa in carico specialistica e multidisciplinare e di un approccio di cura olistico. I progressi nella gestione clinica e nel trattamento hanno consentito un miglioramento della qualità e della aspettativa di vita e un progressivo aumento delle donne che esprimono il desiderio di maternità. In queste pazienti la gravidanza ha un aumentato rischio di morte e di morbilità rispetto alla popolazione generale. In Emilia Romagna si è assistito negli ultimi anni ad un progressivo aumento dei casi di drepanocitosi legato a specifica immigrazione da aree ad alto rischio, in particolare dall'Africa subshariana. Nel giugno 2025 è stata approvata e condivisa dal gruppo di lavoro della Rete Regionale per le Talassemie e le Emoglobinopatie (centri Hub and Spoke) una istruzione operativa per la gestione ed il trattamento di queste pazienti in gravidanza. Nei centri di riferimento sono previsti percorsi specifici con ambulatori dedicati e personale esperto di drepanocitosi per la fase preconcezionale, la gravidanza, il parto e la fase postnatale nell'ambito di una rete di collaborazione multidisciplinare fra territorio (MMG, centri salute donna/consultori familiari, ginecologi libero professionisti e strutture sanitarie private) ed ospedali. L'approccio multidisciplinare coinvolge diverse figure professionali esperte di drepanocitosi come Ematologi, Internisti, medici della Medicina Trasfusionale e di laboratorio, ginecologi competenti in medicina materno fetale e mediatori culturali. La presenza di un panorama multiculturale richiede agli operatori sanitari di superare gli stereotipi, e di adottare opportuni strumenti antropologici che li aiutino a integrare i differenti modelli culturali di malattia e maternità. Questo è il primo esempio Italiano di un protocollo specifico regionale per la gestione e uniformità di cure della gravidanza in pazienti drepanocitiche.

P21

IL PICACISMO NEI BAMBINI AFFETTI DA DREPANOCITOSI: ANALISI PRELIMINARE SU COMPORTAMENTI ALIMENTARI ANOMALI

S. Gamba^{1,2}, F. Guerra¹, L. De Gregorio^{1,2}, G. Pozzoli^{1,2}, G. M. Ferrari¹, P. Corti¹

¹Ematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; ²Università degli studi di Milano Bicocca, Milano

Il picacismo è un comportamento alimentare caratterizzato dall'ingestione non controllata nel tempo di sostanze non nutritive, talvolta dovuto a problematiche comportamentali, talvolta psicologiche, talvolta alimentari. Presso il centro pediatrico di Monza abbiamo sottoposto a bambini affetti da malattia drepanocitica ed ai loro fratelli un questionario sulle abitudini alimentari. Dati preliminari su 65 pazienti (34F, 31M; età media 10.6±5.7 anni, genotipo SS 46%, Sβ 33%, SC 21%, etnia africana 84%, latino-americana 8%, caucasica e mista 4% entrambe), mostrano comportamenti compatibili con picacismo nel 38,4% dei casi (25/65) con esordio nella prima infanzia (3,1 anni) e durata media di 4 anni. Le sostanze ingerite più comunemente sono terra, carta e gesso; il disturbo si manifesta nella maggioranza dei casi con una frequenza plurisettimanale. Terapia marziale è stata assunta da 9/25 per una durata superiore a 6 mesi. Dati disponibili sui fratelli, presi come gruppo di controllo, evidenziano picacismo nel 11,8% dei casi (2/17). I dati preliminari evidenziano come il picacismo sia una problematica rilevante e sottostimata nei bambini affetti da malattia drepanocitica che merita di essere approfondita per valutare anche eventuali condizioni che potrebbero associarsi (quali la sideropenia grave e disturbi comportamentali, come l'enuresi).

P22

SICKLE CELL TRAIT & STROKE: A CASE-SERIES

C. Giubbilei, A. Baffoni, G. Giustini, V. Carrai

SOD Ematologia, AOU Careggi, Firenze

Introduzione. Il Sickle Cell Trait (SCT) è una condizione classicamente associata allo stato di portatore asintomatico; tuttavia in alcune circostanze, può associarsi a complicanze analoghe a quelle che si verificano nel paziente con drepanocitosi. In particolare, nei casi di stroke ischemico, sebbene il SCT non sia di per sé un fattore di rischio indipendente, è stato osservato che la concomitanza di SCT e stroke è associata a una maggiore mortalità e a esiti clinici peggiori a 30 giorni rispetto alla popolazione con emoglobina adulta normale. In questo setting trova spazio una terapia di prevenzione secondaria

dell'evento cerebrovascolare.

Case series. Presentiamo due casi clinici indirizzati alla nostra unità a seguito di eventi cerebrovascolari.

Caso 1. Paziente M 39 anni, HbS 31,4%, con SCT confermato geneticamente. Episodi ricorrenti di emiparesi facio-brachio-crurali sinistri e dolore intenso all'emicorpo sinistro; indagato con ECD tronchi sovra-aortici e cardiaco, RMN encefalo e tronco con e senza mdc, angioTC vasi collo e intracranici, rachicentesi diagnostica, screening su esami ematici per autoimmunità, microbiologico e trombofilia. Tutto negativo ma RMN con lesioni compatibili con eventi ischemici ricorrenti.

Caso 2. Paziente F di 53 anni, HbS 39%, SCT confermato geneticamente. Episodio di stroke ischemico preceuto da episodio sincopale. Anche in questo caso, gli accertamenti non hanno individuato cause secondarie.

In entrambi i casi abbiamo avviato terapia con idrossiurea in prevenzione secondaria di nuovi episodi ischemici, alla stregua di un paziente omozigote per HbS; Il follow-up a un anno ha mostrato assenza di recidive ischemiche e nessun evento avverso, in particolare nessun segno di mielotossicità. Conclusione: Questi casi clinici confermano che l'impiego dell'idrossiurea può rappresentare un'opzione efficace e sicura di prevenzione secondaria nei pazienti con SCT che hanno avuto un evento cerebrovascolare.

P23

LE COMPLICANZE RENALI NEI PAZIENTI AFFETTI DA TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE PRESSO IL CENTRO DI EMATOLOGIA E TALASSEMIA DI PALERMO

G.B. Ruffo, L. Amato, Z. Borsellino, F.M. D'anna

ARNAS Civico-Di Cristina Benfratelli, Palermo

Le manifestazioni renali nei pazienti talassemici sono state scarsamente valutate per il diverso impatto clinico rispetto ad altri organi (disturbi endocrinologici, cardiaci). Vi sono dati sulla disfunzione tubulare e sulle anomalie della velocità di filtrazione glomerulare nella popolazione pediatrica. I risultati a lungo termine non sono stati prospetticamente indagati. La maggior parte dei pazienti con β talassemia major soffre di disfunzione renale. Le anomalie renali consistono in una maggiore escrezione urinaria di marker di danno tubulare prossimale ed iperfiltrazione glomerulare. La patogenesi di queste anomalie è riconducibile essenzialmente a tre cause: anemia (ipossia), sovraccarico di ferro, farmaci ferrochelanti (DFX), rimozione del ferro troppo aggressiva. In realtà queste disfunzioni non sembrano essere progressive, si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi e possono essere fronteggiate attraverso la correzione dell'anemia (mantenendo buoni valori di Hb pre-trasfusionale) e della ferrochelazione (per evitare sovraccarico e iperchelazione). Presso il nostro centro afferiscono 205 pazienti affetti da

Talassemia trasfusione dipendente (TDT), di questi 29 hanno manifestato complicanze renali. 24 hanno presentato nefrolitiasi, che sembra essere riconducibile alla fascia d'età più alta (0 pazienti coorte 0-18; 3 pazienti coorte 19-39; 21 pazienti coorte 40-60 anni), 2 pazienti nefrocalcolosi, 1 paziente insufficienza renale cronica, 1 paziente nefrectomia, 1 paziente trapianto renale. La prevalenza delle complicanze di natura nefrologica sembra essere maggiore nei pazienti talassemici rispetto alla popolazione generale, tale dato rappresenta il 14% dei nostri pazienti a fronte del 5% della popolazione generale di riferimento. Studi futuri dovrebbero analizzare la storia naturale della funzione renale nella Talassemia per aiutare a comprendere i meccanismi e le conseguenze a lungo termine delle complicanze renali osservate nella nostra coorte.

P24

DUE PAZIENTI CON ANEMIA FALCIFORME E HPFH: GENOTIPI COMPLESSI MA CON FATTORI

E. Spagnolo^{1,2}, V. Voi¹, L. Sbaiz³, M. Barberis⁴, G.B. Ferrero¹, G. Mandrile¹

¹SSD Microcitemie, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, TO; ²Dipartimento di scienze mediche, Università di Torino; ³Dipartimento di Patologia Clinica, Università di Torino; ⁴SC Genetica Medica U, Università di Torino

Nell'anemia falciforme (SCD) la presenza di emoglobina fetale (HbF) rappresenta il principale modulatore della sintomatologia clinica. È inoltre noto l'effetto protettivo dato dalla compresenza di SCD e alfa talassemia, associata a microcitosi, ridotta concentrazione emoglobinica eritrocitaria e minore falcizzazione. Tuttavia, casi di coesistenza simultanea di SCD, persistenza ereditaria di HbF (HPFH) e alfa talassemia sono raramente descritti in letteratura. Presentiamo due pazienti asintomatici, con riscontro ad esami di routine per gravidanza di HbS in range patologico e incremento di HbF: una donna di 30 anni, di origini ghanesi, con estesa delezione in eterozigosi dell'intero gene *HBB*, associata a delezione di *HBBP1*, *HBD*, *OR51A1P*, *OR51V1*, *OR52A1* e *OR52ZIP* (HPFH di tipo 2, HbF 33.3%) ed emizigosi per l'allele HbS (HbS 55.6%) in gravidanza, e un uomo di 28 anni, di origini maliane, portatore della medesima delezione HPFH-2 (NC_000011.10:g.(5151799_5200037)_ (5242033_5243483)), emizigote per HbS (HbS 49.6%) ed eterozigote per la delezione α -3.7. L'analisi delle sequenze promotrici di *HBG1* e *HBG2* non hanno rilevato ulteriori varianti. In entrambi i casi, l'impiego esclusivo del reverse dot blot per la tipizzazione avrebbe condotto a una diagnosi errata, poiché la metodica non rileva delezioni estese non coperte dalle sonde standard. I pazienti hanno raggiunto l'età adulta in pieno benessere, senza sintomi né necessità di trattamento con idrossiurea, dimostrando l'efficacia di elevati livelli di HbF nel prevenire la sintomatologia. La

gravidanza della paziente ha avuto decorso regolare, senza complicanze pre- o post-gravidiche. Alla luce delle prospettive offerte dalle nuove terapie geniche basate sulla riattivazione di HbF tramite CRISPR/Cas9, la caratterizzazione di soggetti con espressione naturale di queste varianti acquista particolare rilevanza anche per prevedere con maggior efficacia lo stato di salute dei futuri pazienti.

P25

PROFILASSI EPARINICA IN GRAVIDE CON SCT CON ANAMNESI DUBBIA: CASE SERIES

C. Marcon, V. Simenon, A. Poz, M.E. Mosanghini, G. Barillari

Dipartimento di Medicina Trasfusionale, Ospedale S. Maria della Misericordia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Introduzione. L'aumento del rischio tromboembolico è stato studiato nelle pazienti con Sickle Cell Disease in gravidanza, mentre le evidenze per il Sickle Cell Trait (SCT) restano controverse. Studi retrospettivi suggeriscono un possibile aumento del rischio trombotico in pazienti gravide con SCT, ma i dati non sono conclusivi (Wilson S, Pregnancy in sickle cell trait: what we do and don't know. Br J Haematol. 2020). Le linee guida SITE (2021) raccomandano un'anamnesi accurata e il riferimento alle linee guida SIGO.

Obiettivo. Valutare efficacia e sicurezza della profilassi con enoxaparina in pazienti gravidanza con SCT, anemia, e anamnesi non chiara.

Risultati. Abbiamo seguito 5 pazienti con SCT e gravidanza spontanea (2 nel II mese, 3 nel IV), di età 28-37 anni. HbS tra 32-38%. In tutte queste pazienti era impossibile la ricostruzione di storia familiare completa e dubbia l'anamnesi personale (solo 1 paziente riferiva con chiarezza 2 pregressi aborti spontanei). Alla presa in carico: Hb 8.7-11.7 g/dL, MCV 64-84 fL, ferritina <20 in 4 casi, TSAT <20% nella quinta. Tutte le pazienti presentavano D-dimero elevato (1477-4251). Abbiamo avviato supporto con ferro per os; in due casi associato ferro EV per intensa astenia e proseguito il supporto con folina. In tutte le pazienti abbiamo avviato tromboprofilassi con enoxaparina 6000 UI/die (peso compreso tra 80-90 kg) in tutte le pazienti. Nessuna paziente ha sviluppato complicanze emorragiche o ipertensione gravidica, né eventi falcemici. Tutti i neonati erano normopeso e sani. Alla dimissione nelle pazienti sono stati rilevati: Hb 12.1-13.9 g/dL, MCV 82-87 fL.

Conclusioni. In assenza di trial con risultati definitivi, i nostri dati – seppur limitati a un sottogruppo specifico con anamnesi non ben definita e anemia al momento della presa in carico – suggeriscono che la tromboprofilassi con enoxaparina risulti sicura e ben tollerata nelle pazienti affette da SCT.

P26

RIATTIVAZIONE DELL'ERITROPOIESI SPLENICA IN PAZIENTE CON TALASSEMIA MAJOR E VARIANTE HB MONROE IN TRATTAMENTO CON LUSPATERCEPT

R. Rosso¹, F. Puglisi¹, A. Bulla¹, G. Polizzi³, M.A. Romeo¹, A. Xourafa¹, B. Ximenes¹, L. Miccichè⁴, A. Ragusa⁴, F. Di Raimondo²

¹UOSD di Talassemia ed Emoglobinopatie AOU Policlinico G. Rodolico, San Marco; ²UOC di Ematologia AOU Policlinico G. Rodolico, San Marco; ³UOC Radiologia CAST AOU Policlinico G. Rodolico, San Marco; ⁴UOC Genetica Policlinico G. Rodolico, San Marco, Catania

Paziente di anni 35 affetta da Talassemia trasfusione-dipendente (TDT) con genotipo Hb Monroe/IVS1-110G>A. L'Hb Monroe rappresenta una variante Hb instabile che, in eterozigosi composta con mutazioni β -talassemiche severe, può determinare un fenotipo clinico di Talassemia Major. Paziente in supporto trasfusionale dal terzo mese di vita. Dal 04/03/2024 trattamento con luspatercept, con immediata percezione soggettiva di miglioramento, accompagnata però da progressiva riduzione della compliance al regime trasfusionale, nonostante le raccomandazioni dei sanitari, con valori pre-trasfusionali di Hb persistentemente bassi (media 8.5 g/dl). Un'ecografia eseguita il 13/03/2024 documentava splenomegalia moderata (14.1 cm), la risonanza magnetica del 14/05/2024 non mostrava segni di eritropoiesi extramidollare.

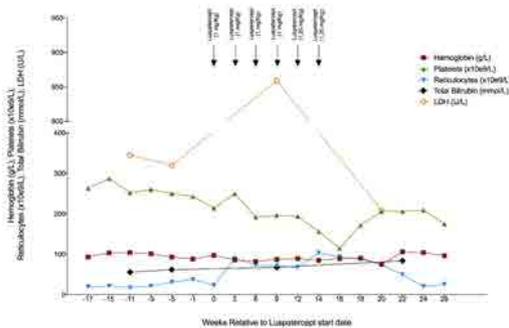


Figura 1.

Dopo la 7^a somministrazione, la paziente riferiva algie in ipocondrio sinistro, all'esame obiettivo si documentava splenomegalia severa. La TC con mdc evidenziava un diametro splenico di 25 cm, senza segni di infarto, e focolai di eritropoiesi extramidollare in sede paravertebrale sinistra (38 mm, estesi da Th9 a Th11 per circa 55 mm). Gli esami ematochimici e virologici risultavano

in ordine, eccetto la progressiva piastrinopenia (243000→115000/mm). Il trattamento con luspatercept veniva tempestivamente interrotto, avviando un contestuale regime ipertrasfusionale (2 unità GRC ogni 10-14 gg), con Hb >10.6 g/dl e miglioramento della sintomatologia. Le RMN di ottobre 2024 e marzo 2025 confermarono riduzione della splenomegalia (20 cm) con stabilità dei focolai. Si ipotizza che la splenomegalia sia correlata alla riattivazione dell'eritropoiesi splenica tipica dell'età embrionale, indotta dal farmaco e aggravata dai bassi livelli di Hb. Il caso sottolinea l'importanza di un attento monitoraggio in pazienti non splenectomizzati e con varianti Hb rare in trattamento con luspatercept, considerato l'impatto positivo del farmaco sulla qualità di vita, anche se con bassi valori di Hb.

P27

INVOLUZIONE FIBROADIPOSA DEL PANCREAS (IFP) IN PAZIENTI TALASSEMICI TRASFUSIONE-DIPENDENTI (TDT)

R. Rosso¹, F. Puglisi¹, A. Bulla¹, M.A. Romeo¹, A. Xourafa¹, S. Cavalieri³, F. Di Raimondo²

¹UOSD di Talassemia ed Emoglobinopatie AOU Policlinico G. Rodolico, San Marco; ²UOC di Ematologia AOU Policlinico G. Rodolico, San Marco; ³UOC Radiologia CAST AOU Policlinico G. Rodolico, San Marco, Catania

In 26 su 142 pazienti (pz) talassemici trasfusione-dipendenti (TDT, pari al 18.3%), seguiti presso la nostra UOSD e sottoposti a regolari controlli semestrali o annuali di ecografia addominale, è stata riscontrata una involuzione fibroadiposa del pancreas (IFP). Su questi pazienti sono stati eseguiti esami biochimici di approfondimento come indicato nelle tabelle sottostanti. Parallelamente, sono stati monitorati gli stessi parametri in un gruppo di controllo composto da 14 pz TDT, senza evidenza di IFP. Non sono stati valutati i dati della RM pancreatica, in quanto solo un numero limitato di pz aveva effettuato tale indagine. In entrambi i gruppi, l'IFP è stata osservata in un ampio range di età (32-83 anni) e si è rivelata un fenomeno non raro tra i nostri pz, con evidenti discrepanze rispetto alle analisi di laboratorio. In particolare, l'IFP è stata riscontrata in pz con valori normali di elastasi fecale e funzionalità pancreaticata. Al contrario, in alcuni pz senza segni ecografici di involuzione pancreaticata, sono stati riscontrati alterazioni della funzionalità. Tali osservazioni suggeriscono che, sebbene l'IFP sia un riscontro frequente nei pazienti TDT, essa non si correla in maniera lineare con i parametri di funzionalità pancreaticata, come evidenziato dai risultati disomogenei dei test biochimici e della elastasi fecale. La natura eterogenea di questi dati indica che l'IFP potrebbe rappresentare un fenomeno complesso, la cui interpretazione richiede ulteriori ricerche per comprendere il suo signifi-

cato clinico. È pertanto necessario un attento monitoraggio e un'analisi multidimensionale dei dati clinici, diagnostici e laboratoristici, per approfondire il ruolo della IFP in questi pz, al fine di individuare eventuali ed appropriate strategie terapeutiche. In conclusione, la relazione tra l'IFP e la funzionalità pancreatica nei pz TDT rimane una questione di rilevante interesse, ma del tutto aperta, che necessita di ulteriori ricerche.

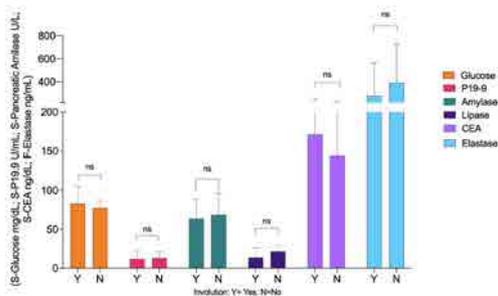


Figura 1.

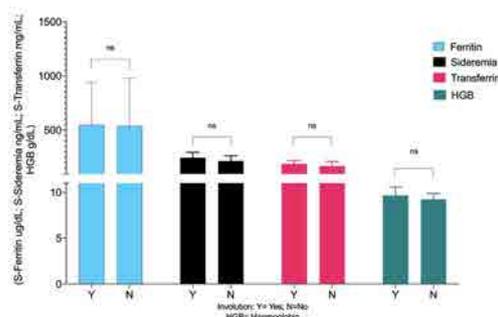


Figura 2.

P28

INCREMENTO DEI PAZIENTI AFFETTI DA ANEMIA FALCIFORME (SCD) IN ETÀ PEDIATRICA PRESSO IL CENTRO DI EMATOLOGIA E TALASSEMIA DI PALERMO

G.B. Ruffo, L. Amato, Z. Borsellino, F.M. D’anna.

U.O. S. D. Ematologia con Talassemia, ARNAS Civico-Di Cristina Benfratelli, Palermo

Obiettivo del nostro studio è stato valutare in termini epidemiologici la drepanocitosi in età pediatrica presso il nostro Centro. La Sickle Cell Disease (SCD) è un'emoglobinopatia caratterizzata da un difetto qualitativo dell'emoglobina (HbS), a trasmissione autosomica recessiva, dovuto ad una mutazione della catena β dell'Hb che ne determina un cambiamento della forma, per tale motivo le emazie assumono conformazione a falce. A causa del

costante aumento di bambini affetti da SCD, nel 2006 l'OMS invitava i Sistemi Sanitari a: “to design, implement, reinforce in a systematic, equitable and effective manner, comprehensive national integrated programs for the prevention and management of SCD reducing morbidity and mortality”. Nel 2008 l'Assemblea Generale dell'ONU ha definito la drepanocitosi “un problema di sanità globale”. Ogni anno nascono circa 300.000 bambini affetti da SCD in tutto il mondo, questo numero potrebbe salire a 400.000 entro il 2050. La stragrande maggioranza di queste nascite avviene nell'Africa Subsahariana. Nel nostro centro dal 2019 al 2025 si è assistito ad un incremento dei nuovi nati con SCD. Nel 2019 i pazienti pediatrici erano 11: 35% italiani e 65% stranieri. I 4 pazienti italiani: 3 affetti da β0talassodrepanocitosi, 1 da omozigosi S/S. Gli stranieri presentavano nel 100% omozigosi S/S. Nel 2019 il 73% dei pazienti pediatrici erano HbS/HbS, il 27% Sβ0. A Giugno 2025 i pazienti pediatrici sono 24: 20% italiani, 80% stranieri. I 5 pazienti italiani: 4 affetti da Sβ0, 1 HbS/HbS. Gli stranieri presentano nel 75% dei casi HbS/HbS e nell'8% HbS/HbC. La drepanocitosi rappresenta un problema emergente nella realtà sanitaria nazionale a causa del dirompente fenomeno dell'immigrazione. I centri di Ematologia Pediatrica prestano assistenza ad un numero via via crescente di bambini affetti da SCD con tutte le difficoltà conseguenti alla gestione di una condizione cronica.

P29

ANALISI DEI RISULTATI SULL'UTILIZZO DI LUSPATERCEPT IN PAZIENTI CON TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE PRESSO IL CENTRO DI EMATOLOGIA E TALASSEMIA DI PALERMO

G.B. Ruffo, L. Amato, Z. Borsellino, F.M. D’anna

ARNAS Civico-Di Cristina Benfratelli, Palermo

Le talassemie sono emoglobinopatie ereditarie caratterizzate da anemia emolitica microcitica ipocromica causata da un'eritropoiesi inefficace. La β talassemia major, richiede trasfusioni regolari e terapia chelante che rappresenta la terapia convenzionale alla quale diversi studi cercano di associare nuove molecole tra cui Luspatercept per la modulazione dell'eritropoiesi. Luspatercept è una proteina di fusione ricombinante costituita da una forma modificata del dominio extracellulare del recettore dell'attivina umana legata al dominio cristallizzabile del frammento dell'immunoglobulina umana G1. Luspatercept fungendo d'agente di maturazione eritroide blocca i ligandi di TGF-β, in particolare la trasduzione di segnale SMAD2/SMAD3, questo stimola la produzione di eritrociti e migliora l'eritropoiesi. Il nostro studio osservazionale retrospettivo e prospettico si concentra su questo nuovo farmaco, con l'obiettivo di valutarne l'efficacia nella riduzione del carico trasfusionale e quantificarne l'impatto con conseguente miglioramento della

qualità di vita. I risultati, in una popolazione di 8 pazienti seguiti presso il nostro centro, mostrano una riduzione media del fabbisogno trasfusionale del 59,4% (DS $\pm 36,1\%$), con una variabilità individuale significativa. Il 50% dei pazienti ha ottenuto una riduzione superiore al valore mediano di 47,3%, mentre i pazienti con talassemia major β_0/β_0 hanno mostrato un beneficio inferiore (25-28%). Questi dati, oltre a risultare statisticamente significativi al test di Wilcoxon, si sono dimostrati coerenti con quelli pubblicati in letteratura dallo studio Believe. In conclusione, Luspatercept rappresenta un'opzione terapeutica efficace per ridurre la dipendenza trasfusionale nella β -talassemia trasfusione dipendente (β -TDT) con benefici più marcati in determinati sottogruppi di pazienti: alcuni pazienti con talassemia intermedia hanno raggiunto l'indipendenza trasfusionale, senza segnalazione di nessun evento avverso.

P30

UTILIZZO DI MACITENTAN IN IPERTENSIONE POLMONARE IN UN PAZIENTE CON MICRODREPANOCITOSI: UN CASO CLINICO

C. Giubbilei¹, A. Baffioni¹, G. Giustini¹, L. Nicolaci², F. Vizzutti³, V. Carrai¹

¹SOD Ematologia, AOU Careggi; ²Unità di terapia intensiva cardiologica, AOU Careggi; ³SOD Medicina Interna ad indirizzo epatologico, AOU Careggi, Firenze

Introduzione. Il trattamento dell'ipertensione polmonare (IP) nei pazienti con drepanocitosi rappresenta una sfida complessa per mancanza di linee guida standardizzate, per necessità di un approccio multidisciplinare e per gli AE specifici delle classi farmacologiche (PDE5i, ERA, prostanoidi). Individuare una terapia tailored è fondamentale per bilanciare efficacia e sicurezza. Caso clinico: M 43a, Microdrepanocitosi (HbS/Cod39) profilo emolitico e iperferritinemia in tp con HU, indagato per sospetta ipertensione porto-polmonare su base epatica; in dd epatopatia sclerosante e/o epatosiderosi. Da subito quadro di non univoca interpretazione a seguito di conferma di ipertensione post-sinusoidale ma assenza alla biopsia epatica di patologia del parenchima con incuneamento di emazie falciformi nei sinusoidi, in assenza di alterazioni strutturali; avviato quindi ad EEX. Per PAPs aumentate all'ECD cardiaco, eseguito studio in cateterismo destro con diagnosi di IP precapillare (in linea con il profilo emolitico). Come da letteratura (Minniti *et al.*, Br J Haematol, 2009), avviato macitentan selezionato per minor epatotossicità rispetto ad altri ERA. I PDE5i sono stati evitati per il rischio di priapismo. Dopo sei mesi, un nuovo cateterismo ha mostrato una significativa riduzione dei valori pressori polmonari (Tabella 1).

Discussione. Gli antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA) hanno azione teorica sul microcircolo epatico, incluso il compartimento sinusoidale post-epatico.

Tuttavia, l'evidenza clinica è limitata a pochi case report. Nel nostro caso, macitentan è risultato ben tollerato, senza eventi avversi, e ha determinato un miglioramento dell'IP.

Conclusioni. Questo caso suggerisce che gli ERA possano rappresentare un'opzione terapeutica sicura ed efficace nei pazienti con drepanocitosi.

Tabella 1. Confronto cateterismo destro.

Parametro	T0	T1 (6 mesi)	Variazione
Pressione arteriosa polmonare (PAP)	57/18 (media: 36) mmHg	44/20 (media: 26) mmHg	↓ media -10 mmHg
Pressione di incuneamento (WP)	9 mmHg	10 mmHg	↑ +1 mmHg
Pressione atriale destra (RAP)	5 mmHg	4 mmHg	↓ -1 mmHg
Portata cardiaca (CO)	7.7 L/min	9.2 L/min	↑ +1.5 L/min
Indice cardiaco (CI)	4.0 L/min/m ²	4.4 L/min/m ²	↑ +0.4 L/min/m ²
Resistenze vascolari polmonari (PVR/RVP)	3.5 WU	1.7 WU	↓ -1.8 WU

P31

DIAGNOSI DI NTD MEDIANTE ANALISI MOLECOLARE DEI GENI GLOBINICI CON NGS: L'ESPERIENZA DI PARMA

G. Pisseri¹, G. Capoferri¹, G. Carbone¹, A. De Bona¹, F. Fogliazza¹, R. Forestiero¹, M. Tornesello¹, A. Vella¹, F. Cennamo², F. Introzzi², M. Maltese², R. Serra², A. Tignanelli², A. Tiri², E. Turrini², A. Ferlini³, P. Bertolini², A. Barone²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Parma; ²UOC Pediatria e Oncoematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; ³UO Genetica Medica, Università degli Studi di Ferrara

La diagnosi di talassemia si basa sul sospetto clinico (anamnesi familiare ed emocromo), e sull'analisi delle emoglobine circolanti mediante HPLC. Questo metodo, estremamente diffuso e di alta utilità diagnostica, può non fornire una diagnosi definitiva, come nel caso di mutazioni missenso dei geni β , combinazione di β -talassemia con singole delezioni dei geni alfa, o con triplicazioni dei geni alfa. La combinazione β -talassemia-triplo α può manifestarsi con quadro clinico-laboratoristico più grave rispetto a quello atteso in base all'elettroforesi (anemia, emolisi, splenomegalia, accumulo marziale, ecc.), a causa dello sbilanciamento delle catene globiniche. Prima dell'utilizzo dell'analisi molecolare dei geni globinici tramite NGS non era possibile talvolta avere una rapida caratterizzazione della patologia, con inevitabili ritardi diagnostici.

Riportiamo la casistica di pazienti NTD diagnosticati presso l'UO Pediatria e Oncoematologia dell'AOU di Parma grazie all'analisi molecolare tramite NGS nell'anno 2024.

1. Anemia microcitica, HPLC: HbA2 6.4%, HbF 6% (3 anni). Madre eterozigote per β -talassemia. NGS:

mutazione beta-39 + $\alpha\alpha\alpha$ anti 3.7 + persistenza ereditaria HbF (HPFH).

2. Anemia microcitica, ittero neonatale; HPLC (3 mesi): HbF 55.9%, HbA2 2.1% (6 mesi): HbF 14.2%, HbA2 4.9%. Madre eterozigote per β -talassemia trasfusa in gravidanza. NGS: mutazione p.(Phe46LeufsTer16) [Codon44(-C)] nel cluster beta + $\alpha\alpha\alpha$ anti3.7.
3. Anemia normocromica normocitica, HPLC: HbF 25.2%, HbA2 2.1% (3 anni). NGS: mutazione DeltaBeta tipo Sicilia + $\alpha\alpha\alpha$ anti 3.7.

Conclusioni. L'analisi mediante NGS dei geni globinici, nei casi con clinica e/o HPLC dubbia, può permettere una diagnosi tempestiva di NTD, consentendo l'avvio di un adeguato follow-up.

P32

SAN JOSÈ G RARE VARIANT OF HEMOGLOBIN BETA AS MILD UNSTABLE HEMOGLOBIN: CLINICAL PICTURE, OUTCOME AND DIAGNOSIS. REPORT OF TWO CASES

L. Torti¹, N. Ardu¹, L. Maffei¹, R. Iazzoni¹, A. Ciavarella², V. Guida², P. De Fabritiis¹, F. Sorrentino¹

¹Hemoglobinopathies Unit, Hematology Department, S. Eugenio Hospital, ASL RM2; ²Medical Genetic Laboratory Fondazione IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, Roma, San Giovanni Rotondo (FG)

Hb G-San Josè G Beta-A4 Glu+Gly is an abnormal hemoglobin characterized by glycine substitution for glutamic acid at position 8 of the B-chain. It is usually mildly unstable and, under certain circumstances, may cause hemolytic crises. However, it is generally considered an innocuous variant that enters into differential diagnosis with HbS by laboratory and electrophoretic migration characteristics.

the Hb G-San Josè in both patients. Clinical and laboratory features are reported in Table 1. First level analysis performed by High-Performance Liquid Chromatography [HPLC] placed initial suspicion of HbS hemoglobin in our two patients. They referred us for an initial screening during pregnancy, but a subsequent DNA study did not confirmed the result, showing that both patients were carriers of HbG-San Josè in the B-globin gene. This HbG-San Josè is very uncommon in the Mediterranean region. It is a rare variant migrating at the same position as HbS. We found it during screening exams performed at Our Center on two patients who were already already pregnant at the time of their first visit. A degree of suspicion of this variant comes from first-level analysis, showing a similar migration of the HbS variant. Nevertheless, subsequent DNA sequencing of the beta-globin gene revealed mutation Beta-A4 Glu+Gly, consistent with HbSJosè variation. We extended the study to partners of these patients, comprehensive research of silent forms of thalassemia tracts, and to all members of the family. We found this kind of Hemoglobin in the brother and father of one proband. The outcome of the pregnancies was excellent without any complications or need for transfusions. Some studies suggest a potential increase in certain complications like urinary tract infections or stillbirth or miscarriages, gestational diabetes, and anemia postpartum for individuals with the HbS trait in pregnancies. The HbS trait is considered, for some aspects, a thrombophilic condition, where antithrombotic therapy, particularly low-molecular-weight heparin [LMWH], may be considered to reduce the risk of blood clots and improve pregnancy outcomes. Diagnosis primarily involves blood tests with Hemoglobin Electrophoresis, which can determine the presence and amount of HbS. Nevertheless, confirmatory tests, such as genetic analysis, must be performed to confirm the diagnosis. Therefore, differential diagnosis from other variants of hemoglobin in this field with the same electrophoresis should always be considered. Antenatal screening for hemoglobinopathies, such as sickle cell disease and thalassemia, remains a crucial public health strategy for identifying carriers, enabling informed reproductive choices and preventing severe genetic disorders in offspring.

Table 1.



Here, we report two young women who studied at our Center through first and second-level diagnoses to correctly identify hemoglobinopathy. Sanger sequencing of the entire beta globin gene identifies the heterozygous variant NM_000518. 5,c. 23A>G p. Glu8Gly, corresponding to

P33

TY GARD RARE VARIANT OF HEMOGLOBIN WITH HIGH AFFINITY FOR OXYGEN: REPORT OF A YOUNG PREGNANT WOMAN WITH PREVIOUS MISCARRIAGES

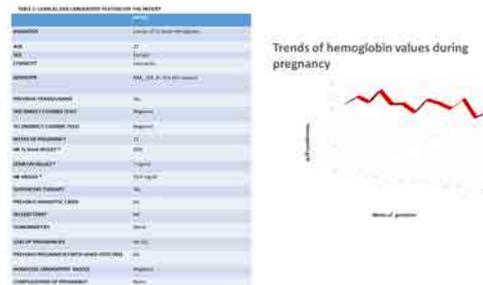
L. Torti¹, N. Ardu¹, L. Maffei¹, R. Iazzoni¹, V. Guida², P. De Fabritiis¹, F. Sorrentino¹

¹Hemoglobinopathies Unit, Hematology Department, S. Eugenio Hospital, ASL RM; ²Medical Genetic Laboratory Fondazione IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

More than 1300 mutations that lead to abnormal hemoglobin [Hb], have been recorded in the HbVar database. HbTy Gard has rarely been reported. Approximately 100 hemoglobin variants with a high affinity for oxygen have been described, that cause a decrease in the supply of oxygen to tissues. Hb Ty Gard has rarely been reported in this field, in the group of the high-oxygen-affinity hemoglobins. These variants are genetic mutations that lead to a decreased ability of hemoglobin to release oxygen to tissues. This results in increased oxygen affinity, leading to a compensatory increase in red blood cell production erythrocytosis as the body attempts to compensate for the reduced oxygen delivery. These variants are relatively rare and often occur in an autosomal dominant manner. In particular Hb Ty Gard is a rare abnormal hemoglobin that has rarely been reported, in the group of high-oxygen-affinity hemoglobins. It is usually identified in subjects from France and India with different hematological phenotypes. A 27-year-old woman from Bangladesh was referred to our center for mild anemia during pregnancy at 20 weeks of gestation. Her personal history showed two miscarriages at the second gestational month, with a familiar clinical history not clear due to a language barrier. Her thrombophilic tests were negative. We perform a complete hemocromocytometric analysis, including HPLC hemoglobin electrophoresis. A Sanger sequencing approach used to sequence the beta-globin gene of the patients revealed the presence of heterozygous NM_000518.5, c. 374C>A p. Pro125Gln in the beta-globin gene corresponding to the Hb TyGard hemoglobin variant and confirmed the hematological suspicion. First level analysis performed with High Performance Liquid Chromatography [HPLC] showed an abnormal hemoglobin in the percent of 26% deserving of further diagnostic investigation. Sanger sequencing was used to characterize the genotypes and detected a heterozygous mutation at codon 125 of the β -globin gene HBBc. 374 C>A, which was previously reported as Hb Ty Gard in the HbVar database. We extended the study to the partner and family. Clinical and laboratory features are reported in Table 1. High oxygen affinity Hb are usually responsible for pure erythrocytosis, requiring sometimes therapeutic phlebotomies and are accountable for hyperviscosity and throm-

bosis. In our patients, HbTyGard was identified in particular context, as pregnancy, with a physiologic hemodilution. In a historical period in which migratory flows are increasing, sensitive detection of Hb components and accurate diagnosis of Hb variation are very important, and the combined application of HPLC and gene sequencing can diagnose more Hb variants. The clinical spectrum of these hemoglobins reflects their variety. An individualized assessment of the patient's quality of life and risk of complications should always be assessed.

Table 1.



P34

MASSA INTRACARDIACA IN UN PAZIENTE TALASSEMICO: UN RARO CASO DI EMANGIOMA

G. Carbone¹, G. Capoferri¹, A. De Bona¹, F. Fogliazza¹, R. Forestiero¹, G. Pisseri¹, M. Tornesello¹, A. Vella¹, F. Cennamo², F. Introzzi², M. Maltese², R. Serra², A. Tignanelli², A. Tiri², E. Turrini², P. Bertolini², A. Barone²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Parma; ²UOC Pediatria e Oncoematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

D., 46 anni, Talassemia Intermedia trasfusione-dipendente [TDTI]. Diagnosi all'età di 2 anni, splenectomia a 11 anni. Regolare regime trasfusionale dall'età di 9 anni con scarsissima aderenza alla terapia ferrochelante per scelta personale. A novembre 2023 riscontro all'ecocardiografia di formazione rotondeggiante mobile con peduncolo aderente alla parete del ventricolo destro, senza ostruzione di flusso. TC e RMN cardiache hanno confermato la presenza di una massa compatibile con mixoma cardiaco, e una nodularità sulla valvola aortica. La PET/TC non evidenziava un'elevata attività metabolica. In aprile 2024 è stato eseguito intervento cardiocirurgico di rimozione di massa biancastra di 2x2 cm nel tratto di efflusso del ventricolo destro e di piccola formazione fibrosa [4 mm] nel trigono tra le cuspidi della valvola aortica. All'esame istopatologico rispettivamente emangio-

ma parzialmente organizzato e trombo fibrinoematico. L'emangioma cardiaco è un raro tumore vascolare benigno primitivo. Può originare dal pericardio, dal miocardio o dall'endocardio e solitamente cresce all'interno delle cavità cardiache. Nella maggior parte dei casi rimane silente, ma in alcuni casi può crescere, provocando disturbi da compressione. La resezione chirurgica è il trattamento di scelta. La TDTI è un disordine ereditario dell'emoglobina, con ampia variabilità genetica e clinica. Il coinvolgimento cardiaco è legato allo stato ipercinetico, all'ipertensione polmonare, all'emolisi cronica e al sovraccarico di ferro, che possono portare a rimodellamento ventricolare, insufficienza cardiaca [tipicamente destra], valvulopatia, emorragie cerebrali e tromboembolismo. L'inizio precoce della terapia trasfusionale regolare, associata a adeguata ferrochelazione, può ridurre le complicanze cardiache legate all'elevato output, all'emolisi e all'ipercoagulabilità, prevenendo così il danno cardiaco. È pertanto fondamentale un regolare programma di sorveglianza delle complicanze.

P35

THE HIDDEN COMPLEXITY OF THALASSEMIA. A RARE COEXISTENCE OF CD39 (C>T) AND Δ-GLOBIN DELETION

M. Chetta, A. Salamandra, M. Tarsitano, M. D'antonio, E. Sannino, S. Torre, C. Fatigati, S. Costantini, M. Priolo¹, P. D'ambrosio, P. Ricchi.

¹A.O.R.N.A. Cardarelli Hospital's U.O. C Laboratory of Medical Genetics and Genomics; ²A.O.R.N.A. Cardarelli Hospital's UOSD Malattie rare del globulo rosso, Napoli

Thalassemia encompasses a group of inherited hemoglobinopathies marked by deficient globin chain synthesis, commonly diagnosed through hematological indices and hemoglobin fraction analysis. However, diagnostic challenges emerge in atypical presentations, such as β -thalassemia carriers with normal HbA₂ levels. We report a rare case of a 51-year-old male presenting with microcytic anemia and normal iron indices, but without the characteristic HbA₂ elevation. High-throughput next-generation sequencing (NGS) identified a heterozygous HBB c. 118C>T variant codon 39, a well-known β^0 -thalassemia mutation, coexisting with a large δ -globin gene deletion involving the first two exons. The absence of HbA₂ elevation was attributed to the δ -globin deletion, which impairs HbA₂ $\alpha_2\delta_2$ production—masking the β -thalassemia trait. The case highlights the limitations of relying solely on standard biochemical markers for thalassemia diagnosis and underscores the importance of molecular screening, especially in regions with high prevalence of both β - and δ -globin gene variants. Furthermore, genomic analysis provided additional insight into disease-modifying loci e. g. , BCL11A, HBS1L-MYB that affect fetal hemoglobin HbF levels and clinical

phenotype. The patient's Genome Risk Score (GRS) and Thalassemia Severity Score (TSS) suggested a mild clinical course, emphasizing the prognostic value of genetic profiling. This case exemplifies the clinical and counseling implications of compound globin gene mutations and advocates for integrative molecular diagnostics in ambiguous thalassemia presentations.

P36

UNMASKING SILENT THALASSEMIA CARRIERS: A MOLECULAR STUDY IN INDIVIDUALS WITH NORMAL HEMATOLOGICAL PROFILES BUT GENETIC RISK

P. Bisceglia¹, N. Grifone¹, N.R. Ardu², A. Alberico¹, F.C. Radio³, S. Nuovo⁴, V. Lodato³, C. Vaccari⁴, L. Torti², F. Di Palma⁵, M. Valiante³, M.K. Pane⁶, P. Pugliese⁷, M. Marziali⁷, M. Ribersani⁸, S. Ceglie⁹, S. Paladino¹⁰, S. Massafra¹, R. Iazzoni², F. Sorrentino², A. Pizzuti⁹, P. Grammatico³, A. De Luca¹, L. Maffei², V. Guida¹

¹Medical Genetic Laboratory Fondazione IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza; ²U.O. Talassemici Centro Anemia Rare e Disturbi del metabolismo del Ferro ASL RM2; ³Medical Genetics Laboratory Clinical Genetics Division Department of Molecular Medicine Sapienza University San Camillo-Forlanini Hospital; ⁴Genetica medica- Centro S. Anna ASL RM1; ⁵Genetica medica P.O. Belcolle; ⁶Bioscienze e tecnologie Agroalimentari e ambientali Università degli studi di Teramo; ⁷UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale Policlinico Umberto I; ⁸Hematology Department of Translational and Precision Medicine "Sapienza" University of Rome; ⁹Dipartimento di Diagnostica per Immagini Radioterapia Oncologica ed Ematologia Fondazione policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS; ¹⁰Department of Experimental Medicine Sapienza University Umberto I Polyclinic Hospital

Background. Hemoglobinopathies are the most common autosomal recessive inherited diseases. According to recent data from the WHO about 300,000-400,000 infants are born each year with severe forms of these diseases constituting a serious public health problem. In Italy, screening for hemoglobinopathies is justified by the high carrier frequency (about 4%), which has also due to recent migratory phenomena. Objective: This study aimed to assess the presence of silent globin gene variants in normocytic individuals who are either partners or close relatives of known carriers or patients with thalassemia but who tested negative on routine first-level screening tests, including hemoglobin analysis, laboratory indices of hemolysis, and iron metabolism markers.

Material and Methods. A total of 206 normocytic individuals were enrolled in this study. All underwent complete blood count, hemoglobin fraction analysis by

using HPLC or capillary electrophoresis, and molecular testing (RDB, MLPA, Sanger sequencing or NGS) for alpha and beta globin genes. Results: Molecular analysis identified silent variants in the alpha- and beta-globin genes in approximately 7% (15/206) of the subjects analyzed, including hemoglobin variants that were not detected by HPLC or capillary electrophoresis, likely because they were co-eluted together with common globin fractions, and two variants of uncertain significance not reported in literature. Conclusions: The present results show the significance of second-level molecular analyses in normocytic partners of individuals who are carriers of or affected by hemoglobinopathies. Such analyses enhance the accuracy of reproductive risk assessment for the couple and enable the identification of phenotypes resulting from compound heterozygosity involving a silent hemoglobin variant. Furthermore, they support the early diagnosis of potential thalassaemic newborns, allowing for more targeted follow-up and the prevention of complications associated with chronic anemia.

P37

SCREENING NEONATALE SU SANGUE PLACENTARE: UN CASO DI DOPPIA ETEROZIGOSI HbS E Hb G-COPENHAGEN

A. Spina, C. Poletto, C. Ambrosio, S. Iodice, B. Robecchi, M. Arzenton, A. Bergamini, C. Biancardi, F. Polese

Centro Microcitemie, Dipartimento di Medicina Trasfusionale, Ospedale Santa Maria della Misericordia, AULSS5 Polesana, Rovigo

Nelle aree geografiche con elevata incidenza di portatori di talassemie ed emoglobinopatie, programmi di screening neonatale per l'identificazione di soggetti SS, SC, S β e altre eterozigosi con la variante HbS consentono di inserire precocemente i neonati in programmi di controllo della SCD. Presso il nostro Laboratorio di Microcitemia tale screening si realizza mediante analisi delle frazioni emoglobiniche su sangue placentare in EDTA con HPLC Variant II (Bio-Rad). Nell'ambito di questo screening, è stata recentemente identificata una neonata con HbA 0,7%, HbA2 10,4% e HbS 9,0%, compatibile con la presenza di una variante emoglobinica migrante in finestra HbA2 potenzialmente corrispondente a Hb E, Hb Lepore o Hb G-Copenhagen. La precisa definizione del tipo di variante è essenziale per l'inserimento di un paziente in un appropriato PDTA. L'esame molecolare eseguito su sangue intero EDTA della neonata mediante Reverse Dot Blot (Nuclear Laser Medicine kit beta, beta plus) ha permesso di evidenziare le mutazioni HBB:c20A>T (HbS) e HBB:c142G>A (Hb G-Copenhagen) in eterozigosi. In letteratura la presenza della variante Hb G-Copenhagen è una condizione molto rara e ancor più rara è la sua associazione con HbS. La Hb

G-Copenhagen è classificata su NIH ClinVar come variante di significato incerto/verosimilmente benigna. La scarsa disponibilità di informazioni sulle manifestazioni fenotipiche di questa variante e soprattutto sull'effetto della sua interazione con altri difetti molecolari, rende difficile una considerazione prospettica sulla salute della neonata per cui è ragionevole un periodico follow-up clinico-laboratoristico. Tale riscontro sottolinea la rilevanza di un programma sistematico di screening neonatale delle emoglobinopatie in pazienti provenienti da aree geografiche a rischio, non solo per la tutela della salute dei neonati, ma anche per consentire future scelte riproduttive consapevoli alle coppie con emoglobinopatie identificate a ritroso.

P38

MALATTIE EMOLITICA FETO-NEONATALE SEVERA IN UNA TALASSEMIA NON TRASFUSIONE DIPENDENTE

J. Ceolan¹, F. Verdi², F. Pellegrini³, G. Boscarol⁴, D. Fragale¹, U. Salvadori¹

¹Servizio Aziendale di Immunoematologia e Trasfusione; ²Ginecologia ed Ostetricia; ³Divisione di neonatologia e intensiva neonatale; ⁴Pediatria) OIspedale Provinciale di Bolzano

Presentiamo il caso di una donna caucasica di anni 37 affetta da β -NTDT inviataci per il riscontro di un anti-D in corso di gravidanza (SG 33) avvenuta dopo un percorso di fecondazione eterologa. Veniva riferito come la donatrice fosse stata selezionata D positiva, il partner risultasse O positivo CCDee. Il TAI era negativo nel primo trimestre, alla ripetizione alla 27 SG veniva identificato un anti-D (titolo 4) ed era omessa la sieroprofilassi antenatale e avviato FU. Il fenotipo paterno prevedeva che il feto fosse D positivo e non poteva essere esclusa un'espressione antigenica omozigote dato l'assetto della donatrice, rendendo possibile la comparsa di una MEFN severa pur essendo una prima gravidanza. La paziente era avviata a monitoraggio del titolo anticorpale ogni 2 settimane e a fenotipizzazione eritrocitaria estesa. Ai controlli il titolo aumentava fino a 1024 a SG 34. A SG 37 comparivano anomalie al tracciato tocografico e si procedeva a taglio cesareo con estrazione di un neonato maschio. La paziente si presentava al parto con Hb 10.1 g/dl e vista la possibilità di procedere ad un'ET venivano crociate delle unità di EC e ripetuto un TAI che evidenziava il noto anti-D e un anti-C di nuova formazione. Gli esami del neonato mostravano un gruppo O D positivo. Il fenotipo Rh non risultava determinabile per un'interferenza legata alla positività del TAD (4+). L'eluato alla glicina acida evidenziava un anti-D. Il neonato era accolto presso la TIN per iperbilirubinemia necessitante fototerapia ed anemia per cui era trasfuso con una UEC. Era eseguito un TAI e titolo su latte materno che confermava un anti-D (titolo

8). Il 22/01 il TAD risultava negativo, tuttavia un eluato evidenziava l'anti-D. Era interrotto l'allattamento al seno per evitare un'ulteriore trasmissione di alloanticorpi. In +55 l'Hb era 8.5 g/dl, le indagini evidenziavano un gruppo O positivo CcDee: si depona per solo osservazione confidando nella clearance anticorpale che avveniva in giornata +112.



Programma Scientifico

ASPETTI ANTROPOLOGICI DEL DONO DEL SANGUE IN PERSONE A BACKGROUND MIGRATORIO

A. Fantauzzi

Università di Torino - ICOAS Dakar- Praticare ONLUS)

Il dono del sangue rappresenta un atto di solidarietà che assume significati differenti a seconda del contesto culturale e sociale. In particolare, tra le persone con background migratorio, il gesto del donare sangue può essere influenzato da fattori religiosi, simbolici, identitari e normativi. In tal senso il dono del sangue è analizzato in quanto pratica culturale e sistema di cittadinanza (Dei 2008; Fantauzzi 2011), in parte mediato da istituzioni come AVIS, che promuovono il donatore ideale come “cittadino modello” e “partecipe” della solidarietà repubblicana. Questo intervento analizza gli aspetti antropologici legati al dono del sangue nelle popolazioni migranti in Italia, evidenziando come pratiche, valori e rappresentazioni sociali del corpo e del sangue possano incidere sulla disponibilità alla donazione e sul rapporto con le istituzioni sanitarie. Tramite l’indagine etnografica svolta in Italia e in alcuni contesti dell’Africa maghrebina e subsahariana, supportata dall’analisi della letteratura nazionale e internazionale, si vogliono analizzare tre dimensioni principali: la concezione culturale del sangue e del corpo, spesso radicata in credenze religiose e tradizionali (Scheper-Hughes & Lock, 1987); il ruolo del dono come forma di appartenenza o esclusione sociale nel paese ospitante; la fiducia nei confronti del sistema sanitario e delle pratiche mediche occidentali (Pellegrino et al. 2019). Particolare attenzione è dedicata al modo in cui la comunicazione interculturale può facilitare o ostacolare il

coinvolgimento dei migranti nei programmi di donazione. L’analisi suggerisce la necessità di strategie comunicative e organizzative culturalmente sensibili, capaci di riconoscere e valorizzare la pluralità delle rappresentazioni del dono. Il contributo intende così offrire spunti per una riflessione multidisciplinare e per una pratica medica più inclusiva.

Bibliografia

- Dei, F. (2008). “Introduzione. Il dono del sangue tra realtà biomedica, contesti culturali e sistemi di cittadinanza”, in F. Dei, M. Aria, G. L. Mancini (a cura di), *Il dono del sangue. Per un’antropologia dell’altruismo*. Pisa: Pacini, pp. 9-40
- Fantauzzi, A. (2011). *Antropologia della donazione*. Brescia: Editrice La Scuola
- Pellegrino, P. et al. (2019). *Blood donation and cultural diversity: a scoping review*. *Transfusion Medicine*.
- Scheper-Hughes, N., & Lock, M. (1987). *The Mindful Body: A Prolegomenon to Future Work in Medical Anthropology*. *Medical Anthropology Quarterly*.

SINDROMI FALCIFORMI: SCAMBIO ERITROCITARIO, INCOGNITE E CERTEZZE

L. De Franceschi

Dipt. di Ingegneria per la Medicina di Precisione (DIMI), Università di Verona & AOUI Verona, Policlinico GB Rossi, Verona

A tutt’oggi, l’approccio trasfusionale gioca un ruolo chiave nella gestione delle complicanze acute e croniche relate

alle sindromi falciformi (*sickle cell disease*, SCD). Lo scambio eritrocitario identifica una procedura trasfusionale eseguibile manualmente o in forma automatizzata. Sebbene le indicazioni siano sostanzialmente sovrapponibili, la scelta verso lo scambio manuale è da preferire in setting pediatrici, in presenza di condizioni emodinamiche fragili, o in contesti dove lo scambio automatizzato non sia immediatamente disponibile. Entrambi gli approcci assicurano una riduzione efficiente e rapida dei livelli di emoglobina S e delle emazie dense circolanti. I vantaggi dello scambio eritrocitario rispetto alla trasfusione semplice sono il timing e l'assenza di *iron-overload* con un *rate* di alloimmunizzazione simile benchè i pazienti siano esposti ad un numero maggiore di unità trasfuse. Nel contesto di complicanze acute gravi, lo scambio eritrocitario può essere ripensato in combinazione con procedure di plasma-exchange terapeutico. Quest'ultimo consente un intervento rapido ed efficace sul compartimento plasmatico contenente citochine pro-infiammatorie, molecole pro-ossidanti, heme libero, Hb libera. La revisione della letteratura così come l'esperienza del nostro centro permettono di identificare come pazienti candidabili a questa procedura *tandem*, i soggetti con SCD che presentano: crisi toracica acuta o crisi vaso occlusiva acuta non responsiva allo scambio eritrocitario, priapismo, crisi epatica acuta *sickle* relata e sindrome da embolismo grassoso con manifestazioni neurologiche. L'elevata bio-complessità ed i progressi nella conoscenza della SCD consentono di guardare alle strategie di scambio eritrocitario in modo nuovo mantenendo alta l'attenzione verso la centralità del paziente e la sua qualità di vita.

TERAPIA A LUNGO TERMINE CON IDROSSIUREA NELLA DREPANOCITOSI

R. Di Maggio

U.O.C. Ematologia e Malattie Rare A.O.O.R Villa Sofi – V. Cervello

L'idrossiurea è il primo farmaco approvato per il trattamento della drepanocitosi e rappresenta attualmente il cardine della terapia farmacologica a lungo termine. Il meccanismo d'azione principale consiste nell'induzione della sintesi di emoglobina fetale (HbF), che riduce la polimerizzazione dell'HbS, migliorando la deformabilità eritrocitaria e diminuendo la frequenza delle crisi dolorose e delle complicanze. Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dell'idrossiurea nel ridurre il tasso di ospedalizzazione, le crisi vaso occlusive e Acute chest syndrome ed il danno d'organo progressivo. La complicanza più frequentemente osservata è la mielosoppressione, dose-dipendente e generalmente reversibile, che può comportare neutropenia, trombocitopenia e anemia. Tuttavia, essendo un agente citolitico e antimetabolita, è teoricamente associabile a un rischio di tossicità

midollare e, nel lungo termine, alla possibile insorgenza di disordini clonali del midollo osseo, come la sindrome mielodisplastica (MDS) o la leucemia mieloide acuta (LMA). Gli studi a lungo termine condotti su coorti di pazienti con drepanocitosi trattati con idrossiurea non hanno finora mostrato un aumento significativo del rischio di MDS o LMA rispetto alla popolazione generale con la stessa patologia non trattata. Sebbene l'idrossiurea abbia un buon profilo di sicurezza a lungo termine, è necessario, in paziente ad oggi trattati per oltre 15-20 anni un attento follow-up clinico e laboratoristico per una gestione ottimale delle potenziali complicanze.

LUSPATERCEPT REAL LIFE NELLA TALASSEMIA

R. Origa

Università di Cagliari, Ospedale Pediatrico Microcitemico, Cagliari

Dopo le prime segnalazioni di sicurezza ed efficacia di luspatercept nel contesto real-world, un recente articolo scientifico ripercorre l'esperienza multicentrica italiana condotta sotto l'egida della Società Italiana Talassemia ed Emoglobinopatie. In linea con precedenti esperienze più limitate, emerge un dato rilevante: un numero significativo di pazienti interrompe precocemente la terapia, sia per effetti collaterali sia per decisione autonoma. Questo evidenzia l'importanza di una solida alleanza terapeutica e di un dialogo approfondito tra medico e paziente prima dell'inizio del trattamento. Luspatercept si conferma efficace nella riduzione del fabbisogno trasfusionale e, a parità di sangue trasfuso, può contribuire a un'ottimizzazione dei livelli di emoglobina pre-trasfusionale. I fattori predittivi di una migliore risposta includono un'età più avanzata all'inizio della terapia trasfusionale e la presenza di genotipi diversi dal beta-0 omozigote. Tra i dati laboratoristici, si conferma una riduzione precoce della ferritina sierica mentre non si osservano variazioni significative nei livelli di ferro epatico nei pazienti responder. L'esperienza real-world conferma inoltre gli eventi avversi già segnalati nello studio BELIEVE e ne rileva alcuni nuovi. Si conferma il rischio trombotico e la possibilità di comparsa o incremento di masse da eritropoiesi extramidollare. Questi elementi sottolineano la necessità di un'attenta selezione del candidato ideale e di un rigoroso monitoraggio clinico durante il trattamento con luspatercept.

FERRO E TALASSEMIA: QUELLO CHE HO CAPITO E QUELLO CHE RESTA DA CAPIRE

A. Piga

Università di Torino

I meccanismi con cui la talassemia altera profondamente il metabolismo del ferro sono ben noti: difetto eritropoietico a eritrone espanso a epcidina soppressa a turnover del ferro e assorbimento intestinale aumentati a saturazione della transferrina elevata a presenza di ferro "libero" plasmatico e cellulare a tossicità da ferro (danno ossidativo) e tendenza all'accumulo. Nelle forme moderate e severe di talassemia il danno ossidativo è precoce, ubiquitario e il tempo di esposizione al danno ossidativo è il determinante principale delle prospettive e qualità di vita; a fronte di questa importanza, vi è la quasi totale assenza di mezzi diagnostici. Al contrario disponiamo oggi di marcatori di accumulo di ferro affidabili e preziosi se i risultati vengono interpretati ed utilizzati con equilibrio; purtroppo sono comuni gli esempi di enfasi o rigidità: variazioni o sospensioni di terapia in base a fluttuazione o "limiti inferiori" dei valori di ferritina; limiti "di sicurezza" o "di rischio" del ferro epatico; limiti di normalità del ferro miocardico; valori di predittività del ferro pancreatico. Questi eccessi sono facilitati dall'impraticabilità dei test diretti predittivi di efficacia per i farmaci chelanti (escrezione di ferro per via fecale e/o urinaria). Analoghi limiti riguardano i metodi, peraltro disponibili, per il dosaggio plasmatico dei tre farmaci chelanti, potenzialmente molto utile per calibrare efficacia e sicurezza. Un argomento non approfondito adeguatamente riguarda l'efficacia comparata dei tre chelanti; su migliaia di articoli pubblicati in più di 50 anni sulla terapia chelante, pochissimi riguardano studi di buona validità scientifica che abbiano messo a confronto diretto "testa a testa" due o tre chelanti in monoterapia o in combinazione. La scelta del farmaco o del tipo di combinazione richiede esperienza ed equilibrio. A mitigare il lungo elenco di limiti nelle nostre conoscenze e pratiche sta l'evidenza forse più importante che viene dalla ricerca di base: dopo somministrazione di un chelante, indifferentemente dalla scelta, la prima frazione di ferro chelato è il ferro labile, cioè quello responsabile diretto del danno ossidativo.

PRESCRIZIONE ED ASSUNZIONE QUOTIDIANA DELLA TERAPIA CHELANTE SONO PREZIOSE OVVIETÀ. EMOGLOBINOPATIE INSTABILI: ASPETTI DI LABORATORIO

M. Maffei

IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova

Le varianti instabili rappresentano un sottoinsieme di

difetti rari o molto rari tra i difetti strutturali dell'emoglobina e costituiscono a loro volta un gruppo eterogeneo di varianti importanti per gli aspetti clinici correlati. Esse presentano una varietà di manifestazioni che in molti casi sono caratterizzate da anemie emolitiche più o meno importanti in grado di attirare l'attenzione dei clinici. Tuttavia, i segni prodotti da una ridotta sopravvivenza degli eritrociti in un adulto o sovente nel neonato, possono avere origini diverse, essendo talvolta conseguenza di un'alterazione della struttura della membrana eritrocitaria, di difetti enzimatici o di alterazioni di altro tipo. Più di 150 varianti dell'emoglobina (appartenenti alle catene alfa, beta, gamma e delta) a causa del loro comportamento *in vitro* e/o *in vivo*, sono oggi genericamente classificate come instabili e possono potenzialmente produrre anemia emolitica in varie condizioni e forme. Le emoglobine instabili più frequenti sono la Hb Köln, per le catene beta e l'Hb Hasharon per le catene alfa. Una singola sostituzione amminoacidica, microdelezioni o inserzioni possono produrre un'alterata struttura dell'emoglobina che favorisce l'instabilità, la denaturazione e la formazione di precipitati insolubili all'interno dei globuli rossi, danno eritrocitario e quindi un effetto emolitico. Per questi particolari difetti, il ruolo del laboratorio è essenziale nella differenziazione, caratterizzazione, gestione e prevenzione delle conseguenze emolitiche. Il laboratorio contribuisce alla diagnosi a diversi livelli utilizzando metodologie in continua evoluzione, pur mantenendo, quando necessario, approcci tradizionali ancora oggi essenziali.

NOVITÀ IN TEMA DI PORFIRIE

G. Graziadei

SS Emoglobinopatie e Disordini Ereditari del Metabolismo e del Sistema Immunitario, SC Medicina ad Indirizzo Metabolico, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Le Porfirie costituiscono un gruppo eterogeneo di alterazioni metaboliche dovute al difetto ereditario o acquisito di uno degli otto enzimi della via biosintetica dell'eme, responsabile di deficit parziale dell'attività enzimatica o, in un unico caso, di iperattività. La trasmissione è variabile, secondo modalità mendeliana autosomica dominante, recessiva a penetranza incompleta o X-linked. Le Porfirie sono sindromi da "over-production", dovute all'accumulo di precursori tossici dell'eme in sangue, urine, feci ed organi, responsabili delle manifestazioni cliniche, acute o croniche, neuro-viscerali e/o cutanee. Grazie alla definizione sempre più dettagliata dei meccanismi fisiopatologici delle diverse forme di porfiria, è stato possibile individuare nuovi targets terapeutici. La terapia degli attacchi acuti è costituita dall'Emina endovena che down-regola l'espressione dell'acido delta-aminolevulinico sintasi I (ALAS1) epatica riducendo l'over-produzione e l'accumulo di ALA e porfobilinogeno

(PBG). Recentemente una nuova terapia mRNA-ALAS1-specifica, Givosiran somministrato sottocute, è attiva in cronico; consiste in uno “small interfering RNA” (siRNA) che legato in modo covalente all’N-Acetil-galattosamina, entra negli epatociti attraverso il recettore dell’asialo-glicoproteina, degrada ALAS1, riducendo la sintesi di ALA e PBG. L’ormone α -melanocortico-stimolante (MSH), Afamelanotide, primo trattamento approvato per la Protoporfiria Eritropoietica, è un analogo ormonale che agisce sui recettori della melanocortina-1 ed attiva l’eumelanogenesi. In fase di sperimentazione sono due molecole a somministrazione orale, il Dersimelagon, agonista selettivo del recettore della melanocortina-1 e la Bitopertina, inibitore del trasportatore della Glicina sulla membrana delle cellule eritroidi, che riduce la produzione di protoporfirina IX negli eritroblasti. In conclusione lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici costituisce una nuova era per la cura delle porfirie.

IL PAZIENTE CHE INVECCHIA

E. Cassinerio, S. Maggio, M. Tabini

Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Negli ultimi decenni, i significativi progressi nella terapia trasfusionale, nella terapia ferrochelante con la gestione del sovraccarico marziale e l'introduzione di nuove terapie hanno determinato un netto aumento dell'aspettativa di vita nei pazienti affetti da emoglobinopatie. Il raggiungimento di un'età avanzata con insorgenza di nuove problematiche, oltre alle complicanze legate alla malattia di base, pone nuove sfide cliniche legate all'invecchiamento. L'aumento dell'aspettativa di vita in questi pazienti espone, inoltre, a nuove sfide psicologiche. Ansia, depressione, declino cognitivo e peggioramento della qualità di vita sono comuni oltre i 50 anni. Fattori protettivi come la self-efficacy e strategie di coping adattive possono mitigare il disagio. È necessario un approccio multidisciplinare che integri supporto psicologico, monitoraggio neurocognitivo e interventi mirati per promuovere benessere e autonomia nell'età adulta avanzata. Anche la difficoltà nell'assistenza infermieristica cresce esponenzialmente con l'invecchiamento del paziente. Il paziente purtroppo diventa sempre più complicato sia nella gestione della patologia che della terapia. Gli accessi venosi diventano molto difficili da posizionare e reperire. Alcuni pazienti possono apparire pretenziosi ed esigenti, consapevoli che l'invecchiamento li espone a rischi maggiori rispetto alla popolazione generale. A questo si aggiunge il peso emotivo di vedere i propri compagni di percorso ammalarsi e spegnersi. L'infermiere deve quindi essere particolarmente paziente, saper ascoltare e prendersi cura di queste persone, consapevole che il percorso sarà sempre più complesso.

LA GESTIONE DEL DOLORE ACUTO NELLA DREPANOCITOSI

G.B. Ruffo,¹ G.L. Forni,² R. Pisciotto,³ I. Sammartano,⁴

¹ARNAS Civico - Di Cristina Benfratelli - P.O. Civico, U.O.C. Ematologia con Talassemia, Palermo; ²Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, S.S.D. Ematologia, Genova; ³A.R.N.A.S. Civico-Di Cristina-Ascoli, U.O.C. Ematologia con Talassemia, Palermo; ⁴ARNAS Civico - Di Cristina Benfratelli - P.O. Civico, Palermo

Introduzione. La malattia drepanocitica o “Sickle Cell Disease” (SCD) è l'emoglobinopatia ereditaria più diffusa al mondo, rappresentando oggi un problema sanitario emergente, come sancito dall'OMS e dall'Assemblea Generale delle UN, in quanto malattia molto grave, con un alto tasso di mortalità e morbilità. Oggi il dirompente fenomeno dell'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 nell'Italia Meridionale. Dal punto dello psicologo. Gli aspetti psicologici, come la regolazione emotiva e le strategie di coping, sono fondamentali nel decorso della malattia. Studi (Vichinsky et al., 1982; Tsao et al., 2013) hanno evidenziato che la soppressione delle emozioni e la somatizzazione sono associate a un aumento delle crisi dolorose e delle ospedalizzazioni. Al contrario, interventi che favoriscono l'espressione emotiva e il supporto psicologico possono contribuire a ridurre la frequenza e l'intensità delle crisi. Dal punto di vista dell'infermiere. Il dolore è la manifestazione clinica più frequente della SCD che accompagna sempre il quadro clinico della crisi falcemica, questo richiede un approccio multidisciplinare il cui end-point è il controllo del sintomo dolore e il sollievo dello stesso. Il personale infermieristico esegue triage per valutare le condizioni del paziente, tenendo in considerazione che la crisi Vaso-occlusiva della SCD è da considerare “tempo-dipendente” al pare dell'IMA e dello stroke e predisponendo di conseguenza le procedure volte a garantire le cure del caso che prevedono l'inizio della terapia analgesica entro 30 minuti dall'arrivo in Pronto Soccorso. Dal punto di vista del medico. In carenza di ossigeno l'HbS polimerizza formando fibre che deformano gli eritrociti, trasformandoli da cellule normalmente pieghevoli (plastiche) in cellule rigide dalla tipica forma a falce. La morfologia irregolare e la rigidità dell'eritrocita porta ad anemia emolitica cronica, infiammazione cronica ed episodi di occlusione vascolare con dolore acuto e danno d'organo progressivo. SITE dal 2012 raccomanda per il trattamento del dolore in corso di crisi vaso-occlusiva l'analgesia multimodale che è un approccio che combina diversi tipi di farmaci e tecniche per controllare il dolore, riducendo la necessità di oppioidi e i loro effetti collaterali. La gestione infermieristica al triage, l'analgesia multimodale ed il supporto psicologico rientrano quindi nell'approccio multidisciplinare della crisi dolorosa acuta nella SCD.

ANEMIE MISTE: CASI CLINICI ANALISI DELLA ETEROGENEITÀ CLINICA NELLE ANEMIE EREDITARIE MEDIANTE PROFILAZIONE GENETICA ESTESA

V.M. Pinto,¹ R. Russo²

¹*Ematologia e Terapie Cellulari, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova;* ²*Dipartimento Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II, Napoli*

Le anemie ereditarie mostrano un'elevata eterogeneità genetica e fenotipica e, in circa il 15% dei casi, presentano schemi di trasmissione complessi, con difetti multi-locus [Andolfo I, *et al.*, 2021]. Circa il 7% della popolazione mondiale è portatore sano di emoglobinopatia, e tra l'1% e il 5% presenta varianti talassemiche. La diagnosi di portatore di beta-talassemia (BT) si basa su emocromo, indici eritrocitari e analisi dell'emoglobina mediante elettroforesi e/o cromatografia. I portatori di BT sono generalmente asintomatici e mostrano lieve anemia microcitica. Tuttavia, alcuni portatori possono presentare anemia di grado variabile, splenomegalia, alterazioni degli indici emolitici e sovraccarico di ferro epatico. In tali casi, è ipotizzabile la presenza di difetti intra-eritrocitari multipli. Evidenze recenti indicano che la co-ereditarietà di varianti in geni associati ad anemie ereditarie, in soggetti con tratti talassemici, possa contribuire alla manifestazione di fenotipi sintomatici [Pinto VM, Russo R, *et al.*, 2023]. Alla luce di ciò, abbiamo analizzato l'impatto clinico della co-ereditarietà di varianti nei geni *HBB*, *HBA1* e *HBA2* in una coorte di 73 pazienti con anemia ereditaria. In circa il 30% dei casi è stata rilevata la co-ereditarietà di varianti globiniche. È stato inoltre sviluppato un punteggio fenotipico (*phenotype Score, pS*) che si è dimostrato efficace nell'evidenziare una correlazione diretta tra carico mutazionale e gravità del quadro clinico. Questi risultati evidenziano l'importanza dell'integrazione tra dati clinici e genetici nella stratificazione dei pazienti e supportano l'utilizzo di pannelli genetici estesi e modelli clinico-genomici integrati per una diagnosi più accurata e una medicina personalizzata.

EMOGLOBINOPATIE E MEDICINA DI GENERE

F. Longo

UOC Talassemia ed Emoglobinopatie, AOU Arcispedale S. Anna, Ferrara

Le emoglobinopatie rappresentano una sfida clinica globale, caratterizzata da eterogeneità genetica e bisogni assistenziali complessi. L'attenzione crescente alla medicina di genere suggerisce che sesso biologico e identità di genere possano influenzare il decorso clinico, la risposta terapeutica e gli esiti, anche attraverso differenze ormo-

nali, metaboliche e immunitarie. Nella drepanocitosi, evidenze retrospettive indicano che il sesso possa incidere sulla frequenza delle crisi dolorose, sulla gravità delle complicanze e sul rischio di comorbidità a tutte le età, influenzando inoltre la risposta all'idrossiurea e la prevalenza di disturbi psichici come la depressione. Per la talassemia trasfusione-dipendente, dati emergenti da contesti a elevata prevalenza con sistemi sanitari variabili descrivono un quadro complesso. Le donne in questi setting mostrerebbero una tendenza a una maggiore sopravvivenza e a minori complicanze cardiache, probabilmente legata a una migliore tolleranza allo stress ossidativo e differenze ormonali. Tuttavia, studi recenti evidenziano anche una più alta mortalità nelle fasce d'età giovanili femminili e un maggior carico di disabilità, attribuibili a ritardi diagnostici e disparità nell'accesso alle cure, influenzati da fattori socio-culturali ed economici. Le donne con talassemia riferiscono inoltre una prevalenza superiore di ansia, depressione e qualità di vita compromessa, aspetti che richiedono un'attenta gestione multidisciplinare. Queste evidenze sottolineano l'importanza di approcci diagnostici e terapeutici sensibili al genere e al contesto socioculturale, con necessità di ricerca mirata, protocolli gender-sensitive e formazione specialistica per migliorare gli esiti e la qualità di vita dei pazienti con emoglobinopatie.

L'ETÀ DELL' ANEMIA

A. Iolascon

Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

Negli adulti sani, circa 200×10^9 globuli rossi vengono prodotti al giorno nel midollo osseo (ciò significa circa 2,5 milioni di cellule al secondo) e rilasciati nel sangue periferico. A seconda della domanda, la produzione di globuli rossi può essere regolata e aumentata. Una complessa rete di sensori dell'ossigeno, citochine, come l'eritropoietina, e altri fattori, inclusi i regolatori del metabolismo del ferro, è coinvolta nel controllo dell'eritropoiesi allo stato stazionario e indotta da stress, garantendo così un adeguato apporto di ossigeno ai tessuti periferici. Questa rete di regolazione può adattarsi a requisiti fisiologici come la concentrazione di ossigeno (altitudine) o la gravidanza, nonché a condizioni patologiche come la perdita di sangue. Tuttavia, in alcune condizioni patologiche questa rete di regolazione è sovraccarica o non è funzionale, con conseguente policitemia o anemia. Le cause della riduzione dell'emoglobina possono essere molteplici e variare in rapporto al sesso ed in rapporto all'età di insorgenza. In questa relazione faremo riferimento sia alle principali cause di anemia nelle diverse età, a cominciare da quella prenatale; sia alla diversa distribuzione tra i sessi per la causa più comune di anemia che è dettata dalla carenza di ferro.

SCREENING NEONATALE DELLE EMOGLOBINOPATIE

M. Casale

Ematologia e Oncologia Pediatrica, Centro Malattie Rare Ematologiche ERN- EuroBloodNet, AOU-Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Per le emoglobinopatie esiste lo screening preconcezionale, volto all'identificazione dei portatori, con effetto fondamentale di prevenzione primaria, cioè la coppia a rischio decide di non avere figli oppure, laddove possibile, selezionare gli embrioni sani; lo screening prenatale durante la gravidanza ha l'obiettivo di informare adeguatamente la coppia del rischio, procedere all'eventuale diagnosi prenatale, eseguire counselling genetico e lo screening post-natale, attraverso l'identificazione dei soggetti malati e l'inizio del percorso di cura presso il centro specializzato. L'Italia ha messo a punto da lungo tempo un approccio volto alla ricerca dei portatori di emoglobinopatia, che si è dimostrato di grande successo nell'abbattere le nuove nascite di bambini con talassemia. Alcuni paesi hanno adottato modelli di screening post-natale, a partire dall'età neonatale, sfruttando la presenza di programmi di screening neonatali già attivi. Altri modelli prevedono uno screening integrato ed organizzato di screening prenatale + screening post-natale, le cui potenzialità consistono nel ridurre errori e criticità dei singoli programmi di screening e nell'implementazione di procedure per limitare le inadempienze. L'Italia è il paese leader in Europa per screening neonatale, con il maggior numero di patologie inserite nel pannello nazionale ed è l'unico paese a prevedere l'obbligatorietà dello screening neonatale. Lo screening delle emoglobinopatie si può attuare a più livelli, non esiste un metodo ideale ma la nostra storia nazionale e le esperienze internazionali, ci dimostrano come sia utile e possibile integrare più livelli di screening, dall'epoca preconcezionale a quella post-natale, offrendo alla popolazione ed ai malati il miglior livello di assistenza possibile.

TRAPPOLE E SFIDE DELLA GESTIONE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA DELL'OSTEOPOROSI

M.R. Ambrosio

Sezione di Endocrinologia, Geriatria e Medicina Interna, Dipartimento delle Scienze Mediche, Università di Ferrara, Ferrara, Italia; Unità Operativa di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Dipartimento delle Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

L'osteoporosi è una complicanza nella talassemia trasfusione dipendente (TDT). Si configura per le caratteristiche specifiche della talassemia come una patologia unica, non sovrapponibile a quella della

popolazione generale. La gestione dell'osteoporosi nella TDT è complessa e presenta trappole e sfida dalla diagnosi alla terapia. Nella TDT oltre ai fattori di rischio della popolazione generale occorre considerare quelli specifici: anemia, espansione del midollo osseo, sovraccarico di ferro, terapie chelanti, carenze ormonali, ipercalcemia, carenza di vitamina D, sarcopenia. L'inibizione dell'iperplasia midollare e della tossicità del ferro, il precoce riconoscimento e trattamento delle complicanze endocrine, le sane abitudini di vita sono tappe fondamentali per una buona salute ossea. La DXA è considerata il gold standard per valutare la densità minerale ossea (BMD) anche nei pazienti con TDT. Tuttavia, le alterazioni strutturali spinali secondarie all'espansione del midollo osseo e alla displasia ossea indotta Deferoxamina possono compromettere l'accuratezza della misurazione della BMD soprattutto a livello vertebrale. Per identificare deformità vertebrali è utile la morfometria vertebrale. Il trabecular bone score (TBS) e l'ultrasonografia ossea con tecnologia R.E.M.S. sono nuovi strumenti che necessitano di essere validati in TDT. La scelta dei farmaci per ridurre il rischio di frattura nella TDT è guidata dalle linee guida (SITE, TIF) e la rimborsabilità dalla nota Aifa 79, sebbene si tratti di malattia rare con aspetti peculiari. Tuttavia pochi sono in letteratura gli studi clinici randomizzati e controllati sulla terapia dell'osteoporosi in talassemia. L'approccio multidisciplinare, la condivisione delle conoscenze e studi clinici prospettici sono fondamentali per la gestione della osteoporosi in TDT.

ALLOIMMUNIZZAZIONE E REAZIONI EMOLITICHE

M. Bortolotti,¹ M. Ferraresi,² G. Graziadei,³

¹SC Ematologia Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ²SC Medicina ad Indirizzo Metabolico Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ³SS Emoglobinopatie e Disordini Ereditari del Metabolismo e del Sistema Immunitario, SC Medicina ad Indirizzo Metabolico, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

L'alloimmunizzazione è un fenomeno sostenuto dalla risposta anticorpale all'esposizione ad antigeni eritrocitari esogeni, da trasfusioni di emazie, gravidanza e trapianto. È inoltre influenzato anche dall'interazione tra potenziali fattori scatenanti, sia del donatore, quali citochine infiammatorie, sia del ricevente, dotato di diversa reattività immunogenica (responder e non-responder) e sia relativi alle caratteristiche immunogeniche degli antigeni presenti nelle unità trasfuse. Il tasso di alloimmunizzazione può variare in rapporto alle diverse patologie. La presenza di alloanticorpi può essere causa di reazioni trasfusionali. Le reazioni trasfusionali emolitiche (HTR) si definiscono acute (AHTR) se insorgono entro le prime 24

ore dalla trasfusione o ritardate (DHTR) se si manifestano in seguito. Mentre le prime sono secondarie per lo più alla trasfusione di emazie non compatibili, le DHTR sono secondarie a risposta immunologia anamnestic in pazienti immunizzati. Sono mediate da anticorpi di classe IgG, determinano emolisi principalmente extravascolare e raramente costituiscono un'emergenza medica. Tuttavia, in presenza di una sottostante condizione di emolisi cronica e di disregolazione immunitaria, si possono manifestare con iperemolisi dovuta all'instaurarsi di uno stato pseudoautoimmune. Nelle sindromi falcemiche in particolare la DHTR e la sindrome da iperemolisi rappresentano una complicanza temibile e relativamente frequente. La gestione delle HTR prevede l'interruzione della trasfusione, la terapia di supporto, l'ottimizzazione dell'eritropoiesi, l'immunosoppressione, anche attraverso l'inibizione del complemento e il limitare le trasfusioni alle sole condizioni di instabilità clinica. La ripetizione dei test di ricerca anticorpale e un crosstalk costante tra clinici e trasfuzionisti è fondamentale per la gestione di questi pazienti.

RENE TRA FISILOGIA E PATOLOGIA

L. Bacigalupo

E.O. Ospedali Galliera Genova

Nell'ambito dei controlli delle emoglobinopatie, in particolare delle TDT, vengono eseguite ecografie dell'addome, RM dell'addome superiore e del cuore. Nell'ambito di questi controlli è importante riconoscere eventuali "incidentalomi" anche a livello renale. L'ecografia permette di valutare con sufficiente accuratezza (in base alla finestra acustica e condizioni del paziente) diverse patologie renali: litiasi (se di dimensioni sufficienti), formazioni cistiche (che appaiono più frequenti in questo tipo di pazienti), lesioni solide (che in alcuni casi possono essere isoecogene rispetto al rene), alterazioni anatomiche. La RM viene solitamente eseguita per la sola valutazione del sovraccarico marziale epatico, oggi le moderne apparecchiature RM permettono di acquisire con sequenze rapide un esame standard smdc ev dell'addome superiore con un aumento del tempo di esame trascurabile. La RM può integrare l'ecografia nel riconoscere litiasi (se almeno di 10 mm di diametro), formazioni cistiche (possibile valutare meglio il contenuto e le pareti per riconoscere quelle complesse o di significato eteroplastico), lesioni solide (senza i limiti dell'ecografia), alterazioni anatomiche. È possibile valutare l'accumulo marziale a sede renale con RM, anche integrando le metodiche T2* classiche con quelle Dixon-R2*. La TC in casi selezionati può: valutare la presenza di piccole formazioni calcifiche renali (litiasi o componenti calcifiche di lesioni cistiche/solide), ricercare eventuali litiasi ureterali, dimostrare meglio l'enhancement di piccole strutture, stadiare lesioni maligne renali. In conclusione con l'au-

mento dell'età dei pazienti diventa ancora più importante valutare in toto l'addome superiore compresi i reni sia in ecografia che in RM, integrando le due metodiche per aumentare l'accuratezza diagnostica. I pazienti affetti da emoglobinopatie affrontano sin dall'infanzia una condizione cronica che incide profondamente sullo sviluppo emotivo, cognitivo e relazionale. La necessità di cure continuative, l'imprevedibilità dei sintomi e le limitazioni imposte dalla malattia pongono il soggetto in una condizione di vulnerabilità psicologica persistente, che si riflette nella qualità della vita e nei processi identitari. Il quadro clinico è spesso caratterizzato da sintomi ansiosi e depressivi, distress emotivo, alterazione dell'immagine corporea e sentimenti di diversità o isolamento. Questi elementi contribuiscono a una compromissione del funzionamento scolastico, lavorativo e sociale, con particolare criticità nei passaggi evolutivi dell'adolescenza e della giovane età adulta. Lo stigma, sia percepito sia agito, può accentuare il senso di esclusione e ostacolare l'elaborazione di un'identità autonoma e integrata. In alcuni casi si osservano difficoltà di adesione ai trattamenti, vissuti di impotenza appresa e ritiro sociale. Le evidenze più recenti dimostrano l'efficacia di interventi psicologici strutturati: psicoterapia cognitivo-comportamentale, counseling individuale e familiare, gruppi di supporto tra pari e programmi psicoeducativi. Tali approcci contribuiscono a rafforzare le risorse personali, migliorare le strategie di coping, sostenere l'autoefficacia e favorire una maggiore aderenza terapeutica. L'inclusione sistematica della valutazione e del trattamento psicologico nei protocolli assistenziali rappresenta oggi una necessità clinica, oltre che un indicatore di qualità nella presa in carico multidisciplinare delle emoglobinopatie.

RENE TRA FISILOGIA E PATOLOGIA

P. Ricchi

ORN - Ospedale "A. Cardarelli", Napoli

Le complicanze renali nei pazienti talassemici, sia trasfusione-dipendenti (TDT) che non trasfusione-dipendenti (NTDT), sono ancora poco considerate, ma dati preliminari mostrano una prevalenza significativa di nefrolitiasi, cisti renali e carcinoma a cellule renali (RCC). I meccanismi patogenetici sono multifattoriali – anemia cronica, ipossia, eritropoiesi inefficace, sovraccarico di ferro, chelanti e comorbidità – e determinano alterazioni tubulari e glomerulari spesso silenti, ma rilevabili con indagini biochimiche mirate anche se non routinarie. Pertanto, è stato condotto uno studio retrospettivo basato sulle rilevazioni ecografiche in 290 pazienti in follow-up per 10 anni che ha documentato una prevalenza di nefrolitiasi del 15,2%, con un'incidenza maggiore nei TDT (21,4%) rispetto ai NTDT (9,2%). Quasi un terzo dei pazienti con calcoli era sintomatico e oltre l'11% ha richiesto un trattamento specifico. Fattori predittivi significativi sono risultati protei-

nuria, splenectomia e consumo trasfusionale cumulativo. Lo studio ha rivelato anche la presenza di cisti renali nel 18,4% dei casi, prevalentemente semplici (Bosniak I), ma che hanno mostrato un'evoluzione nel 35% dei pazienti. L'età è risultata il principale predittore, con un ruolo aggiuntivo di alcuni fattori metabolici. Particolarmente rilevante l'incidenza di RCC (3,4%), più elevata rispetto alla popolazione generale e spesso su cisti preesistenti, con diagnosi in età precoce. Questi dati confermano tali reparti ecografici nei pazienti talassemici non possono essere considerati occasionali, ma complicanze renali strutturali. Questi risultati supportano l'integrazione sistematica dell'ecografia renale nel follow-up periodico dei pazienti talassemici, al pari degli esami cardiaci, per consentire diagnosi precoce e interventi mirati.

FOCUS SUGLI ASPETTI PSICOLOGICI NELLE EMOGLOBINOPATIE

S. Maggio

Centro Emoglobinopatie, disordini ereditari del metabolismo e del sistema immunitario, Fondazione IRCCS Cà Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

I pazienti affetti da emoglobinopatie affrontano sin dall'infanzia una condizione cronica che incide profondamente sullo sviluppo emotivo, cognitivo e relazionale. La necessità di cure continuative, l'imprevedibilità dei sintomi e le limitazioni imposte dalla malattia pongono il soggetto in una condizione di vulnerabilità psicologica persistente, che si riflette nella qualità della vita e nei processi identitari. Il quadro clinico è spesso caratterizzato da sintomi ansiosi e depressivi, distress emotivo, alterazione dell'immagine corporea e sentimenti di diversità o isolamento. Questi elementi contribuiscono a una compromissione del funzionamento scolastico, lavorativo e sociale, con particolare criticità nei passaggi evolutivi dell'adolescenza e della giovane età adulta. Lo stigma, sia percepito sia agito, può accentuare il senso di esclusione e ostacolare l'elaborazione di un'identità autonoma e integrata. In alcuni casi si osservano difficoltà di adesione ai trattamenti, vissuti di impotenza appresa e ritiro sociale. Le evidenze più recenti dimostrano l'efficacia di interventi psicologici strutturati: psicoterapia cognitivo-comportamentale, counseling individuale e familiare, gruppi di supporto tra pari e programmi psicoeducativi. Tali approcci contribuiscono a rafforzare le risorse personali, migliorare le strategie di coping, sostenere l'autoefficacia e favorire una maggiore aderenza terapeutica. L'inclusione sistematica della valutazione e del trattamento psicologico nei protocolli assistenziali rappresenta oggi una necessità clinica, oltre che un indicatore di qualità nella presa in carico multidisciplinare delle emoglobinopatie.

TREND DI PREVALENZA E MORTALITÀ DELLE EMOGLOBINOPATIE IN ITALIA

B. Giancesin

Foranemia Ets Foundation, Genova

Vengono presentati i dati di prevalenza e trend di mortalità delle emoglobinopatie in Italia confrontati con la popolazione generale. I dati di prevalenza si riferiscono alla distribuzione della popolazione con emoglobinopatie a dicembre 2019 e sono stati ottenuti a partire dalla survey nazionale SITE, realizzata con il supporto della fondazione FORANEMIA ETS e della Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica (AIEOP). Hanno risposto 131 strutture sanitarie permettendo di individuarne le caratteristiche e stimare il numero di pazienti seguiti, l'età, il sesso e il tipo di emoglobinopatia. I pazienti sono stati classificati come affetti da talassemia trasfusione-dipendente (TDT), talassemia non trasfusione-dipendente (NTDT) e sindrome falcemica (SCD). Per ottenere i trend di mortalità, è stata eseguita un'analisi di coorte retrospettiva di pazienti seguiti da 8 centri di riferimento regionali, distribuiti sul territorio Italiano, seguiti dal 1970 a dicembre 2019. I pazienti TDT hanno mostrato una sopravvivenza più breve rispetto sia ai pazienti NTDT che SCD. Nei pazienti TDT, il sesso femminile ha evidenziato una sopravvivenza migliore. Il tasso di mortalità standardizzato per età (SMR) per il periodo 2015-2019 ha mostrato una mortalità dei pazienti TDT e SCD superiore alla popolazione generale. Il confronto con quanto riportato dallo studio Global Burden of Disease per l'Italia nell'anno 2019 sono in accordo per quanto riguarda le stime complessive ma è stata evidenziata una diversa distribuzione di età. Differenze sono state riscontrate anche nella stima degli anni vissuti con disabilità (YLDs), risultata superiore a quella stimata dallo studio GBD in entrambe le patologie.

STUDIO MULTICENTRICO SU FRAGILITÀ E SARCOPENIA NEI PAZIENTI CON TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE

M. Serra,¹ E. Colizzi,¹ V. Pinto,² M. Franzoso¹

¹Centro Talassemia, Medina Interna, Ospedale Vito Fazzi di Lecce; ²Ematologia e terapie cellulari, IRCCS Policlinico San Martino Genova

I progressi nella gestione delle Sindromi talassemiche, grazie all'ottimizzazione dei regimi trasfusionali, alla disponibilità di terapia ferrochelante orale e all'impiego di imaging avanzato, insieme ad un approccio multidisciplinare nei centri specialistici, hanno determinato un significativo aumento della sopravvivenza dei pazienti talassemici, con un progressivo avvicinamento dell'aspettativa di vita alla popolazione generale. Ne deriva l'emergere di una nuova categoria di pazienti: il malato

cronico geriatrico-talassemico, che cumula le problematiche specifiche della malattia con quelle proprie dell'invecchiamento. Tale popolazione è più vulnerabile allo sviluppo delle complicanze di tali condizioni, configurando un "invecchiamento anticipato e accelerato". Se infatti di per sé l'invecchiamento comporta un progressivo declino delle riserve funzionali e della capacità omeostatica, la concomitante talassemia, pur adeguatamente trattata, ne accelera gli effetti. Tra i principali determinanti potrebbe svolgere un ruolo centrale l'insorgenza di sarcopenia, caratterizzata dalla perdita progressiva e generalizzata di massa e forza muscolare, con conseguente incremento del rischio di esiti sfavorevoli quali disabilità, peggioramento della qualità di vita e mortalità. Sulla base di tali premesse, è stato disegnato uno studio volto a valutare se vi sia effettivamente un precoce sviluppo di fragilità e di sarcopenia nei pazienti talassemici, con gli obiettivi specifici di valutare l'incidenza di fragilità e sarcopenia, anche grazie a strumentazioni quali DEXA e BIA, analizzarne la prevalenza nel tempo ed indagarne la distribuzione in base alle comorbidità e le fasce d'età. Lo studio, rivolto a tutti i centri talassemia aderenti alla SITE, si inserisce nell'attività scientifica della SITE e della Fondazione FORANEMIA.

ASPETTI MOLECOLARI DELL'EMOPOIESI EXTRAMIDOLLARE NELLA SINDROME TALASSEMICA

G.B. Ruffo,¹ Di Cristina Benfratelli,² C. Tripodo³

¹ARNAS Civico; ²P.O. Civico, U.O.C. Ematologia con Talassemia, Palermo; ³IFOM - Istituto Fondazione di Oncologia Molecolare ETS, Milano

Nella β -talassemia l'emopoiesi extramidollare (EMH) si presenta soprattutto con splenomegalia progressiva e, più raramente, con masse paravertebrali o viscerali. Queste manifestazioni riflettono la riattivazione di sedi emopoietiche accessorie chiamate a compensare l'eritropoiesi inefficace. L'EMH nella β -talassemia è sostenuta dalla colonizzazione, da parte di precursori emopoietici, di microambienti tissutali selettivi, primariamente in sede splenica. Nel modello murino HbbTh3/+ abbiamo indagato le caratteristiche molecolari dei foci di EMH mediante trascrittomiche spaziale, mettendo in luce una zonazione trascrizionale che accompagna la riorganizzazione del parenchima splenico. I precursori eritroidi che dominano l'espansione extramidollare esprimono programmi di risposta a stress ossidativo e replicativo e si associano in via preferenziale alle regioni di stroma vascolare della polpa rossa. Tale rimodellamento stromale del parenchima splenico si accompagna a una contrazione della polpa bianca, con depauperamento di cluster linfoidi T e B. Alcune delle caratteristiche dell'EMH splenica osservate nel modello β -thal risultano riconoscibili anche in altri contesti di stress emopoietico cronico,

inclusa l'emopoiesi da stress associata a neoplasie periferiche avanzate.

NUOVE OPPORTUNITÀ PER CHI NON GUARISCE

V.M. Pinto

Ematologia e Terapie Cellulari, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Negli ultimi dieci anni, i progressi nella comprensione della fisiopatologia dei disordini ereditari dei globuli rossi, insieme allo sviluppo di nuove classi di agenti farmacologici, hanno significativamente ampliato il panorama terapeutico per talassemie, anemia falciforme (SCD) e altre patologie rare del globulo rosso. Questa presentazione offre una sintesi delle terapie emergenti, organizzate in base ai meccanismi d'azione e ai principali processi biologici coinvolti, quali la differenziazione eritroide, la maturazione cellulare e la sopravvivenza eritrocitaria con l'obiettivo di fornire una visione aggiornata e integrata delle strategie terapeutiche innovative. Particolare attenzione è rivolta agli studi clinici attualmente in corso relativi a nuove molecole in valutazione per il trattamento della β -talassemia e della SCD. Inoltre, l'innovazione farmacologica ha permesso di avviare sperimentazioni anche per patologie fino ad oggi prive di opzioni terapeutiche efficaci, come l' α -talassemia, l'anemia diseritropoietica congenita e l'anemia di Diamond-Blackfan. Uno spazio è dedicato anche alla strategia di modulazione della sintesi dell'eme tramite il riposizionamento di farmaci, come il bitopertin, con possibili applicazioni in disordini multisistemici come la protoporfiria eritropoietica e l'anemia di Diamond-Blackfan. Il panorama terapeutico si sta dunque evolvendo verso un approccio più integrato, in cui un singolo agente può avere indicazioni multiple su diverse malattie eritrocitarie. Si tratta di un cambiamento positivo che potrà ampliare le opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da talassemie, SCD e altri disordini eritrocitari. Lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche per correggere l'eritropoiesi patologica richiederà un approccio olistico, in cui il miglioramento della qualità della vita del paziente rappresenti un rilevante outcome nella progettazione dei futuri studi clinici.

NUOVE TECNOLOGIE PER LA TERAPIA GENICA E CELLULARE DELLE EMOGLOBINOPATIE

L. Breda

Children's Hospital of Philadelphia, Abramson Research Center, Philadelphia, USA

Al momento le terapie genetiche e cellulari delle emoglobinopatie sono costituite da prodotti commerciali e procedure dai costi estremamente elevati, accessibili solo

a un numero ristretto di pazienti e relegate a centri medici altamente specializzati. Inoltre i processi richiesti per il successo di queste terapie presentano tossicità spesso incompatibili con la conservazione della fertilità e possono portare allo sviluppo di neoplasia maligne. Per ridurre costi e incrementare l'accesso a queste terapie abbiamo introdotto nella clinical un nuovo prodotto di terapia genica, ideato e realizzato al Children's Hospital di Philadelphia (CHOP). Le cellule staminali del primo paziente sono state trattate con tale prodotto (ALS20-CHOP) e sono in fase di certificazione qualitativa in preparazione per il trapianto. Inoltre al CHOP stiamo utilizzando nuove tecnologie non virali sia per terapie cellulari

(come il trapianto allogenico) che non prevedono l'uso di agenti tossici alchilanti e per correggere mutazioni genetiche *in vivo* tramite infusione endovenosa. Queste nuove terapie in fase di sperimentazione preclinica si basano sull'uso di particelle nanolipidiche (LNP) che, tramite coniugazione con anticorpi specifici, possono rilasciare RNA terapeutico direttamente nel midollo. Diversi sistemi cellulari e murini sono stati utilizzati per studiare le caratteristiche farmacodinamiche e l'efficacia di queste formulazioni. Nel contesto delle emoglobinopatie abbiamo riscontrato che gli LNP possono facilitare sia l'editing genomico che la modificazione delle cellule staminali *in vivo* per facilitare il trapianto allogenico nel topo talassemico.