

# **XII** CONGRESSO NAZIONALE **SITE**



Roma | 23-25 settembre 2021

## **LIBRO DEGLI ABSTRACTS**

### **SEGRETERIA SITE**

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

### **SEGRETERIA ORGANIZZATIVA**

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

# XII CONGRESSO NAZIONALE SITE

||| Roma | 23-25 settembre 2021 |||

## COMITATO DIRETTIVO S.I.T.E.

### PRESIDENTE

Dott. Gian Luca Forni  
*E.O. Ospedali Galliera, Genova*

### TESORIERE

Dott.ssa Giovanna Graziadei  
*Fondazione IRCCS "Ca' Granda" - Ospedale Maggiore Policlinico di Milano*

### CONSIGLIERI

Dott.ssa Susanna Barella  
*Ospedale Pediatrico Microcitemico "Antonio Cao", Cagliari*

Dott.ssa Monica Cannata  
*AO.O.R. Villa Sofia - Cervello, Palermo*

Dott.ssa Maddalena Casale  
*Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli*

Prof.ssa Lucia De Franceschi  
*Università di Verona*

Dott. Giacomo Robello  
*E.O. Ospedali Galliera, Genova*

#### 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

# XII CONGRESSO NAZIONALE SITE

||| Roma | 23-25 settembre 2021 |||

## INDEX

Oral Communications .....	1
Discussed Poster .....	7
Poster .....	18



## Oral Communications

### CO01

#### RISULTATI FINALI DEGLI STUDI DI FASE 3 NORTHSTAR-2 E NORTHSTAR-3 IN PAZIENTI CON $\beta$ -TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE (TDT): ANALISI DEL SOTTOGRUPPO DI PAZIENTI ITALIANI TRATTATI CON BETIBEGLOGENE AUTOTEMCEL (BETI-CEL), LENTIGLOBIN PER LA TALASSEMIA

F. Locatelli<sup>1,2</sup>, D. Pagliara<sup>1</sup>, S. Gaspari<sup>1</sup>, F. Galaverna<sup>1</sup>, G. Li Pira<sup>1</sup>, V. Coletti<sup>1</sup>, P. Merli<sup>1</sup>, R. Guo<sup>3</sup>, R.A. Colvin<sup>3</sup>, M. Algeri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Hematology and Oncology, Cellular and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital; <sup>2</sup>Sapienza University of Rome; <sup>3</sup>bluebird bio, Inc., Italy

Negli studi di fase 3 Northstar-2 (NCT02906202; genotipi non- $\beta^0/\beta^0$ ) e Northstar-3 (NCT03207009; genotipi  $\beta^0/\beta^0$ ,  $\beta^0/\beta^+$  IVS-I-110 o  $\beta^+/IVS-I-110/\beta^+/IVS-I-110$ ), l'indipendenza trasfusionale (IT) è stata raggiunta dopo terapia genica con beti-cel da 30/34 (88,2%) pazienti valutabili (Northstar-2, n=20/22; Northstar-3, n=10/12): di cui 6/7 (85,7%) con genotipi  $\beta^0/\beta^0$  e 24/27 (88,9%) con genotipi non- $\beta^0/\beta^0$  (con IVS-I-110, n=8). In quest'analisi, presentiamo i risultati aggregati dei pazienti italiani (n=10) che hanno completato gli studi.

Le cellule staminali ematopoietiche CD34<sup>+</sup>, raccolte tramite mobilizzazione/aferesi, sono state trasdotte con il vettore lentivirale BB305. I pazienti sono stati infusi con cellule trasdotte dopo mieloablazione con busulfano in monoterapia, con dosaggio farmacocineticamente aggiustato, somministrato per 4 giorni (in 4 dosi giornaliere), e

seguiti per 24 mesi. I dati sono presentati come mediana (min-max).

Tabella 1.

CONFIDENTIAL - DRAFT

Caratteristiche dei pazienti al basale e del trattamento (mediana [min-max], se non altrimenti specificato)

Parametri	N = 10	
Età al consenso, mediana (min-max) anni	15 [7-23]	
< 12 anni, n	2	
≥ 12 - < 18 anni, n	6	
≥ 18 anni, n	2	
Maschi, n (%)	7	
Concentrazione di ferro epatico <sup>†</sup>	6,1	
Mediana (min-max), mg Fe/g peso secco	[1,2-16,8]	
T2* cardiaca	36,2	
Mediana (min-max), msec	[23,3-42,4]	
Splenectomia, n (%)	1	
<b>Genotipi</b>		
Genotipi, n	$\beta^0/\beta^0$ 4	IVS-I-6 / Codone 44 (-C) (n=2) IVS-I-NT6 / IVS-I-NT1 (n=1) IVS-I-110 / Codone 39 (C>T) (n=1)
	$\beta^0/\beta^+$ 4	IVS-I-110 / IVS-II-745 (n=2) IVS-I-110 / IVS-I-110 (n=1) IVS-I-6 / IVS-II-745 (n=1)
	$\beta^0/\beta^0$ 1	Glu>Lis (AAG>AAG) / IVS-I-1
	$\beta^0/\beta^0$ 1	Codone 39 (C>T)
<b>Trasfusioni con GRC precedenti lo studio</b>		
N = 10		
Dati retrospettivi 2 anni prima dell'arruolamento		
Mediana (min-max)		
Volume, ml/kg/anno	192,5 [165,6-240,5]	
Numero, episodi trasfusionali /anno	20,5 [17,5-37,0]	
Hb pre-trasfusione, g/dl	9,5 [8,8-9,9]	
<b>Caratteristiche di condizionamento e attecchimento</b>		
AUC giornaliera media stimata nei 4 giorni, $\mu\text{M}^*\text{min}$	5695 [3708-8947]	
Attecchimento dei neutrofil, ANC ≥ 500 cell/ $\mu\text{L}$ x 3 giorni, giorni	28 [19-38]	
Attecchimento delle piastrine, ≥ 20,000 piastrine/ $\mu\text{L}$ x 3 giorni, giorni	50 [33-80]	

<sup>†</sup>10/10 pazienti avevano una LIC > 7,0 mg Fe/g peso secco  
Hb, emoglobina; LIC, concentrazione di ferro epatico; GRC, globuli rossi concentrati  
Data correct as of 30 November 2020

Tutti i pazienti (n=10) hanno raggiunto e mantenuto la IT (IT = emoglobina (Hb) media pesata > 9g/dL senza trasfusione di globuli rossi concentrati (GRC) per 12 mesi). La media pesata della Hb durante la IT è stata 11,8

(9,7-13,0) g/dL. L'ultima trasfusione di GRC è avvenuta a 1,1 (0,7-1,9) mesi dall'infusione. La durata della IT è di 21,1 (19,4-32,0) mesi.

Al mese 24, la Hb totale era di 12,3 g/dL (9,6-13,2) (n=10), con HbA<sup>T87Q</sup> di 9,4 g/dL (5,0-10,8) (n=10). Gli indicatori di eritropoiesi inefficace, come livelli del recettore solubile della transferrina, ferritina sierica ed epcidina, sono migliorati dopo trattamento con beti-cel, con tendenza alla normalità. La valutazione midollare del rapporto mieloide/eritroide ha mostrato un miglioramento a 24 mesi in 8/10 pazienti valutabili, indicando un miglioramento dell'eritropoiesi. Dopo l'infusione, gli eventi avversi (EA) non ematologici di grado 3 sono stati stomatite (n=7), piressia (n=1), ipertransaminasemia (n=1) ed epistassi (n=1). Non sono stati riportati casi di malattia veno-occlusiva epatica o EA correlati al farmaco. Tutti i pazienti sono vivi e hanno avuto integrazione policlonale del vettore; all'ultima valutazione, nessun sito di integrazione ha contribuito >3% di tutti i siti.

La terapia genica beti-cel è un trattamento potenzialmente curativo della TDT: tutti i pazienti italiani hanno raggiunto e mantenuto la IT con livelli mediani di Hb di 12,3 a termine studio (24 mesi). Il trattamento ha un profilo di sicurezza coerente con quello della mieloablazione con busulfano.

## CO02

### TERAPIA DI ADDIZIONE GENICA CON BETIBE-GLOGENE AUTOTEMCEL PER IL TRATTAMENTO DELLA $\beta$ -TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE (TDT): AGGIORNAMENTO DEI RISULTATI DI EFFICACIA E SICUREZZA A LUNGO TERMINE

F. Locatelli<sup>1</sup>, E. Yannaki<sup>2</sup>, J.L. Kwiatkowski<sup>3</sup>, M.C. Walters<sup>4</sup>, J.B. Porter<sup>5</sup>, S. Hongeng<sup>6</sup>, A.E. Kulozik<sup>7</sup>, M.G. Sauer<sup>8</sup>, A.J. Thrasher<sup>9</sup>, I. Thuret<sup>10</sup>, A. Lal<sup>11</sup>, M. Cavazzana<sup>12</sup>, J. E. J. Rasko<sup>13</sup>, L. Du<sup>14</sup>, R.A. Colvin<sup>14</sup>, M. Algeri<sup>1</sup>, A.A. Thompson<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Hematology/Oncology, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>2</sup>Gene and Cell Therapy Center of the Hematology Dept/Hematopoietic Cell Transplantation Unit, G. Papanicolaou Hospital; <sup>3</sup>Division of Hematology, The Children's Hospital of Philadelphia; <sup>4</sup>University of California San Francisco; <sup>5</sup>Department of Haematology, University College London; <sup>6</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital; <sup>7</sup>University Medical Center for Children and Adolescents, Heidelberg University; <sup>8</sup>Pediatric Hematology and Oncology, Medical University of Hannover; <sup>9</sup>Great Ormond Street Hospital for Children; <sup>10</sup>Department of Pediatric Hematology, Marseille University; <sup>11</sup>UCSF Benioff Children's Hospital; <sup>12</sup>Hôpital Necker, University Paris Descartes; <sup>13</sup>Cell & Molecular Therapies, Royal Prince Alfred Hospital; <sup>14</sup>bluebird bio, Inc.; <sup>15</sup>Hematology Section, Feinberg School of Medicine

**Razionale:** La terapia genica con beti-cel integra un gene modificato HBB (HbA<sup>T87Q</sup>) nelle cellule staminali ematopoietiche del paziente (pz) con TDT, per consentire una produzione stabile, a vita, di emoglobina (Hb) adulta funzionale. I 63 pz che hanno ricevuto beti-cel in 2 studi di fase 1/2 (Ph1/2) completati e in 2 di fase 3 (Ph3) (arruolamento completato) sono stati poi invitati ad arruolarsi in uno studio di efficacia e sicurezza con follow-up a 13 anni (aa) (LTF-303; NCT02633943). Riportiamo i risultati ad interim del LTF-303 su 51 pz seguiti fino a 7aa.

**Metodi:** Gli endpoint includono l'analisi di Hb, eritropoiesi, concentrazione di ferro, indipendenza trasfusionale (IT; Hb media pesata  $\geq 9$  g/dL senza trasfusione di globuli rossi concentrati per  $\geq 12$  mesi [m]) e sicurezza. I dati sono mediani (min-max).

#### Concentrazione epatica di ferro in pazienti che raggiungevano l'IT

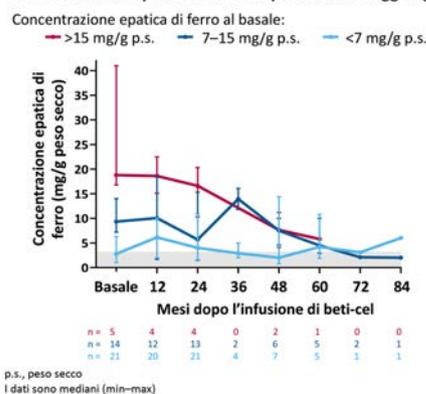


Figura 1.

**Risultati:** Al 9/03/2021, 51 pz (Ph1/2, n=22; Ph3, n=29) sono stati arruolati nell'LTF-303, con 44,2 (22,9-86,5) m di follow up. L'età al consenso in Ph3/Ph1/2 era 19 (7-35) aa. L'IT è stata raggiunta e mantenuta da 15/22 (68,2%; Ph1/2) e 25/29 (86,2%; Ph3) pz. L'Hb media pesata durante il periodo di IT era 10,3 (9,1-13,2; Ph1/2) e 11,8 (9,4-13,7; Ph3) g/dL. Nei pz in IT, i livelli di Hb totale e HbA<sup>T87Q</sup> di derivazione transgenica sono rimasti stabili nel tempo: negli studi di Ph1/2 (Hb, HbA<sup>T87Q</sup> [g/dL] a 24m: 10,3 [8,6-13,7; n=14], 7,3 [2,9-10,1; n=15]; 60m: 10,3 [8,5-12,8; n=15], 7,6 [3,7-11,2; n=13]) negli studi; Ph3 (Hb, HbA<sup>T87Q</sup> [g/dL] a 24m: 12,2 [9,5-14,0; n=24], 9,4 [5,0-12,4; n=25]; 36m: 12,7 [11,7-13,6; n=9], 10,6 [8,4-12,7; n=8]), con livelli maggiori di Hb in Ph3 grazie all'ottimizzazione del processo produttivo di beti-cel. In Ph3, nei pz in IT, il recettore della transferrina sierica si è ridotto tra il basale e il mese 24: 116,5 (21,2-235,3) nmol/L (n=25) vs 61,2 (17,7-143,5) nmol/L (n=25); anche le concentrazioni di ferro epatico si sono ridotte, tendendo ai valori normali (Figura 1). Nessun EA correlato al trattamento è stato osservato durante l'LTF-

303. EA gravi dopo 2 aa di follow-up sono: insufficienza gonadica, gravidanza ectopica, morte del feto, ispessimento pareti/polipi della colecisti, batteriemia con neutropenia, depressione maggiore (tutti n=1).

Non sono stati rilevati decessi, comparsa di lentivirus competenti per la replicazione, oncogenesi inserzionale.

**Conclusioni:** I pz studiati fino a 7 anni hanno mantenuto IT, l'eritropoiesi inefficace è stata revertita, suggerendo che beti-cel è un trattamento potenzialmente curativo della TDT.

### C003

#### FABBISOGNO TRASFUSIONALE IN PAZIENTI CON EMOGLOBINOPATIE E INFEZIONE DA SARS-COV-2

F. Longo<sup>1</sup>, I. Motta<sup>2</sup>, A. Spasiano<sup>3</sup>, V.M. Pinto<sup>4</sup>, B. Gianesin<sup>5</sup>, M. Gamberini<sup>6</sup>, G.B. Ruffo<sup>7</sup>, S. Barella<sup>8</sup>, R.M. Rosso<sup>9</sup>, C. Dal Zotto<sup>10</sup>, R. Mariani<sup>11</sup>, D. Roberti<sup>12</sup>, A. Vitucci<sup>13</sup>, C. Fidone<sup>14</sup>, M. Quaresima<sup>15</sup>, A. Quota<sup>16</sup>, R. Lisi<sup>17</sup>, A. Massa<sup>18</sup>, S. Campisi<sup>19</sup>, F. Bonetti<sup>20</sup>, M. Zecca<sup>20</sup>, M. Miano<sup>21</sup>, F. Arcioni<sup>22</sup>, E. De Michele<sup>23</sup>, M. Ribersani<sup>24</sup>, S. Bagnato<sup>25</sup>, M. Gentile<sup>26</sup>, L. Pitrolo<sup>27</sup>, M.C. Putti<sup>28</sup>, V. Voi<sup>1</sup>, C. Gaglioti<sup>1</sup>, M. Migone De Amicis<sup>2</sup>, G. Graziadei<sup>2</sup>, P. Ricchi<sup>3</sup>, M. Serra<sup>29</sup>, V. Carrai<sup>31</sup>, M. Balocco<sup>4</sup>, M. Fortini<sup>6</sup>, Z. Borsellino<sup>7</sup>, A.R. Denotti<sup>8</sup>, M. Casale<sup>12</sup>, I. Tartaglione<sup>12</sup>, A. Beccaria<sup>21</sup>, M. Marziali<sup>24</sup>, A. Maggio<sup>27</sup>, S. Perrotta<sup>12</sup>, A. Piperno<sup>11</sup>, A. Filosa<sup>3</sup>, M.D. Cappellini<sup>2</sup>, L. De Franceschi<sup>10</sup>, A. Piga<sup>31</sup>, G.L. Forni<sup>4</sup>

<sup>1</sup>AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano; <sup>2</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; <sup>3</sup>AORN Cardarelli, Naples; <sup>4</sup>E.O. Ospedali Galliera; <sup>5</sup>ForAnemia Foundation, Genoa; <sup>6</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna di Ferrara; <sup>7</sup>ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli, Palermo; <sup>8</sup>SSS Talassemia Ospedale Pediatrico Microcitemico A. Cao, Cagliari; <sup>9</sup>AOU Policlinico "Vittorio Emanuele", Catania; <sup>10</sup>Policlinico GB Rossi, Verona; <sup>11</sup>University of Milano Bicocca, ASST-Monza, S. Gerardo Hospital, Monza, Italy, Monza; <sup>12</sup>OU Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Naples; <sup>13</sup>UOC Ematologia Az. Osp. Univ. Policlinico Bari; <sup>14</sup>Giovanni Paolo II, Ragusa; <sup>15</sup>Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; <sup>16</sup>UOS Talassemia P.O. Vittorio Emanuele, Gela; <sup>17</sup>Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi, Catania; <sup>18</sup>Giovanni Paolo II, Olbia; <sup>19</sup>PP.OO. Siracusa, Siracusa; <sup>20</sup>Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>21</sup>Istituto Giannina Gaslini, Genoa; <sup>22</sup>Azienda Ospedaliera Perugia, Perugia; <sup>23</sup>AOU OO.RR. San Giovanni Di Dio Ruggi D'Aragona, Salerno; <sup>24</sup>Policlinico Umberto I, Rome; <sup>25</sup>P.O. Lentini, Siracusa; <sup>26</sup>Azienda ospedaliera di Cosenza; <sup>27</sup>A.O.R. Villa Sofia-V. Cervello, Palermo; <sup>28</sup>Azienda Ospedale Università Padova; <sup>29</sup>Ospedale Vito Fazzi, Lecce; <sup>30</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi,

Florence; <sup>31</sup>Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, Orbassano, Turin, Italy

Il fabbisogno trasfusionale nei pazienti affetti da emoglobinopatie può aumentare in occasione di infezioni o processi infiammatori; un incremento del fabbisogno trasfusionale era quindi atteso in questi pazienti in caso infezione da SARS-CoV-2.

Da marzo 2020 la SITE sta conducendo un censimento per la raccolta dei casi COVID19 in pazienti con emoglobinopatia (EMO AER COVID-19 NCT04746066) seguiti nei centri di cura italiani. A giugno 2021, sono stati registrati un totale di 363 casi di infezione da SARS-CoV-2, suddivisi in 237 talassemie trasfusione dipendente (TDT), 54 talassemie non-trasfusione dipendente (NTDT) e 72 sickle cell disease (SCD). Di questi, 296 pazienti non hanno necessitato ospedalizzazione mentre 67 pazienti sono stati ospedalizzati in reparti a bassa media intensità di cura (52/67- 34 TDT, 7 NTDT, 11 SCD) o alta intensità di cura (15/67 - 8 TDT, 2 NTDT, 5 SCD).

Per 9 pazienti (1 TDT, 1 NTDT, 7 SCD) è stato segnalato un grave stato di anemizzazione che ha richiesto trasfusioni aggiuntive. Tutti e 9 i pazienti sono stati ricoverati ed hanno avuto polmonite: 4 in reparti ad alta intensità di cura e 5 in reparti a media intensità di cura. Uno di questi pazienti (SCD) è deceduto.

In un paziente TDT lo stato di anemizzazione è stato associato ad un ritardo nella terapia trasfusionale. In 2 pazienti (SCD) era in corso un'infezione concomitante: il primo un'infezione da klebsiella e il secondo un'infezione da streptococcus pneumoniae.

I casi di anemizzazione grave con aumentato fabbisogno trasfusionale rispetto a quanto atteso sono stati associati a decorso grave per presenza di concomitante infezione batterica in due casi di SCD e per un caso di TDT dovuta a ritardo trasfusionale. Concludendo possiamo dire che l'infezione COVID di per sé non ha comportato un aumentato fabbisogno trasfusionale.

### C004

#### L'IMPATTO EPIDEMIOLOGICO DELL'ANEMIA FALCIFORME IN ITALIA: EVIDENZE DALLO STUDIO GREATALYS (GENERATING REAL WORLD EVIDENCE ACROSS ITALY IN SCD)

L. De Franceschi<sup>1</sup>, G.L. Forni<sup>2</sup>, C. Castiglioni<sup>3</sup>, C. Condorelli<sup>3</sup>, D. Valsecchi<sup>3</sup>, E. Premoli<sup>3</sup>, V. Perrone<sup>4</sup>, L. Degli Esposti<sup>4</sup>, C. Fiocchi<sup>4</sup> in rappresentanza del gruppo dello studio GREATALYS

<sup>1</sup>Department of Medicine University of Verona; <sup>2</sup>Centro della Microcitemia e Anemie Congenite Ospedale Galliera; <sup>3</sup>Novartis Farma S.p.A.; <sup>4</sup>CliCon Srl, Health, Economics & Outcomes Research, Italy

**Background:** Il crescente impatto globale dell'anemia falciforme (AF) costituisce un problema emergente di sanità pubblica. La distribuzione dell'AF in Italia è

radicalmente mutata nell'ultimo decennio a causa dei flussi migratori e di una maggiore sopravvivenza della popolazione endemica. Lo studio si è posto l'obiettivo di stimare la prevalenza e l'incidenza dell'AF in Italia in contesti di normale pratica clinica mediante dati di real-world, e di fornire una stima a livello nazionale del numero di pazienti affetti.

**Metodi:** Lo studio retrospettivo GREATalyS è stato condotto utilizzando i database amministrativi di 2 Regioni e 15 ASL distribuite sul territorio italiano, pari a 15,3 milioni di assistibili (circa il 25% della popolazione italiana). Sono stati inclusi nell'analisi i pazienti con almeno un ricovero con diagnosi di AF nel periodo 01/2010-12/2018. Le analisi epidemiologiche sono state stratificate per età, sesso e presenza/assenza di crisi (identificate mediante la diagnosi di inclusione). I dati sono stati riproporzionati sulla popolazione italiana.

**Risultati:** La prevalenza di AF nel 2018 è risultata pari a 13/100.000 assistibili (11/100.000 nei maschi e 15/100.000 nelle femmine). La prevalenza stratificata per età era di 17,2/100.000 nei minorenni e 12,4/100.000 negli adulti. L'incidenza ha mostrato fluttuazioni negli anni, da 2,00/100.000 (2011) a 0,93/100.000 (2018) pari a 567 nuove diagnosi nel 2018. I dati riproporzionati a livello nazionale (Figura 1) hanno stimato 7.977 pazienti con AF nel 2018 in Italia (1.690 minorenni, 6.287 adulti), di cui 5.894 senza crisi. La prevalenza nei pazienti con crisi aumentava nei pazienti <45 anni, da 2,45 (età 35-44) a 3,04 (età 25-29) mentre diminuiva dopo i 54 anni (0,34 nei pazienti di età 75-84). Circa il doppio dei pazienti senza crisi è stato osservato nelle aree del Sud (12,44/100.000) rispetto al Nord (6,93) e Centro (4,34).

**Conclusioni.** Lo studio ha mostrato un'elevata incidenza e prevalenza di AF, stimando 7.977 pazienti con AF nel 2018. Il dato risulta superiore rispetto a stime di letteratura (circa 2.000 pazienti in Italia) e può essere spiegato dalla metodologia utilizzata, basata su dati di real-world, che potrebbe aver individuato anche i pazienti non trattati da centri specialistici, potenzialmente sottorappresentati in letteratura. Circa i due terzi dei pazienti stimati con AF presentavano un ricovero senza crisi, suggerendo un elevato burden della malattia anche in assenza di queste.

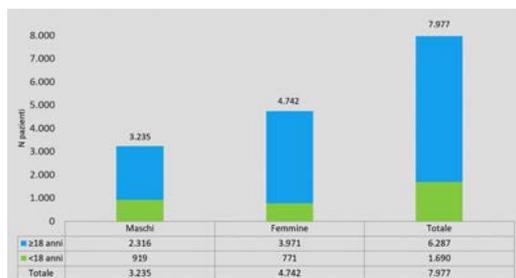


Figura 1.

C005

**RISULTATI AD INTERIM DELLA TERAPIA DI ADDIZIONE GENICA CON BETIBEGLOGENE AUTOTEMCEL (BETI-CEL) IN PAZIENTI PEDIATRICI CON β-TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE (TDT) TRATTATI NEGLI STUDI DI FASE 3, NORTHSTAR-2 (HGB-207) E NORTHSTAR-3 (HGB-212)**

F. Locatelli<sup>1</sup>, A.E. Kulozik<sup>2</sup>, I. Thuret<sup>3</sup>, A.A. Thompson<sup>4</sup>, J.L. Kwiatkowski<sup>5</sup>, J.B. Porter<sup>6</sup>, S. Hongeng<sup>7</sup>, E. Yannaki<sup>8</sup>, M.G. Sauer<sup>9</sup>, A.J. Thrasher<sup>10</sup>, A. Lal<sup>11</sup>, R. Guo<sup>12</sup>, R.A. Colvin<sup>12</sup>, M.C. Walters<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Hematology/Oncology, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>2</sup>University Medical Center for Children and Adolescents, Heidelberg University; <sup>3</sup>Department of Pediatric Hematology, Marseille University; <sup>4</sup>Hematology Section, Feinberg School of Medicine; <sup>5</sup>Division of Hematology, The Children's Hospital of Philadelphia; <sup>6</sup>Department of Haematology, University College London; <sup>7</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital; <sup>8</sup>Gene and Cell Therapy Center of the Hematology Dept/Hematopoietic Cell Transplantation Unit, G. Papanicolaou Hospital; <sup>9</sup>Pediatric Hematology and Oncology, Medical University of Hannover; <sup>10</sup>Great Ormond Street Hospital for Children; <sup>11</sup>UCSF Benioff Children's Hospital; <sup>12</sup>bluebird bio, Inc.; <sup>13</sup>University of California San Francisco

**Introduzione:** Due studi di fase 3 basati sull'infusione di beti-cel nella TDT, HGB-207 (NCT02906202; genotipo non-β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup>) e HGB-212 (NCT03207009; genotipi β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup>, β<sup>0</sup>/β<sup>+IVS-I-110</sup>, β<sup>+IVS-I-110</sup>/β<sup>+IVS-I-110</sup>), hanno mostrato un'espressione genica stabile nel lungo termine e l'ottenimento dell'indipendenza trasfusionale (IT). Riportiamo i risultati ad interim dei pz pediatrici.

**Metodi:** Cellule CD34+ autologhe sono state trasdotte *ex vivo* con vettore lentivirale BB305 per produrre beti-cel. I pz hanno ricevuto mieloablazione con una dose di busulfano aggiustata su parametri farmacocinetici e poi infusione di beti-cel. Endpoint primario era la IT (Hb media pesata ≥9 g/dL senza trasfusione di emazie concentrate per ≥12 mesi). I dati sono mediani (min-max).

**Risultati:** Al 9/03/2021, erano 27 i pz (16 con <12 anni [aa], 11 con ≥12-<18 al consenso) trattati e seguiti per 25,5 (4,1-41,5) mesi. L'età minima era 4 aa (n=3). Dieci pz (6 con <12; 4 con ≥12-<18 aa) avevano genotipo β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup>. L'attecchimento di neutrofili e piastrine si è verificato in giornata: 26 (16-38) e 50 (25-84) nei pz con ≥12-<18 aa (n=11); 26 (17-39) e 51 (20-94) nei pz con <12 aa (n=16). La IT è stata raggiunta in 10/12 (<12 aa) e 10/10 (≥12-<18 aa) dei pz valutabili (IT: 91,0% [20/22]). La durata della IT è di 23,2 (12,5-37,9) mesi. L'Hb media pesata durante l'IT nei pz con <12 e ≥12-<18 aa era 10,0 (9,7-11,5) e 11,7 (9,6-13,2) g/dL rispettivamente, principalmente sostenuta da HbA<sup>T87Q</sup> (8,6 [6,0-10,2] g/dL [n=10] e 9,4 [4,4-11,8] g/dL [n=10], rispetti-

vamente, all'ultima visita). I biomarcatori di eritropoiesi inefficace tendevano alla normalità. I punteggi PedsQL-4.0 mostravano un miglioramento clinicamente significativo rispetto al basale, raggiungendo i livelli dei bambini sani (Figura 1). EA di grado  $\geq 3$  in  $\geq 5$  pz sono stati: stomatite (n=15), neutropenia febbrile (n=15), epistassi (n=6), riduzione dell'appetito (n=5), e aumento delle ALT, ipossia, faringite e febbre (tutti n=3). Si sono verificati 2 eventi di malattia veno-occlusiva epatica di grado 4 e 1 di grado 1 (entrambi risolti). EA correlati a beti-cel sono stati riportati in 4 pz (trombocitopenia, tachicardia e 2Xdolore addominale). Tutti i pz hanno avuto integrazione policlonale del vettore; nessun sito di integrazione ha contribuito per  $> 4\%$  di tutti i siti a 24 mesi (n=17).

**Conclusioni:** L'outcome dei pz pediatrici è simile a quello degli adulti, ciò indica che beti-cel è una potenziale opzione di trattamento curativo in tutte le età.

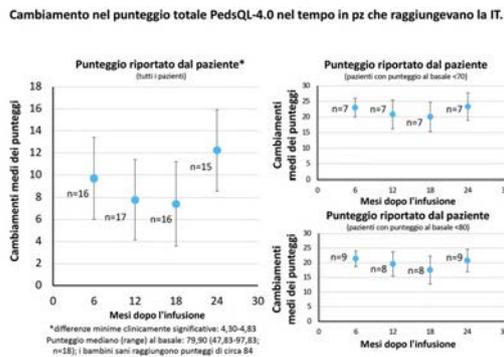


Figura 1.

## C006

### BETIBEGLOGENE AUTOTEMCEL (BETI-CEL) IN PAZIENTI CON $\beta$ -TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE (TDT): UPDATE DEI RISULTATI DEGLI STUDI DI FASE 3 HGB-207 (NORTHSTAR-2) E HGB-212 (NORTHSTAR-3)

F. Locatelli<sup>1</sup>, J.L. Kwiatkowski<sup>2</sup>, M.C. Walters<sup>3</sup>, J.B. Porter<sup>4</sup>, S. Hongeng<sup>5</sup>, E. Yannaki<sup>6</sup>, A. E. Kulozik<sup>7</sup>, M.G. Sauer<sup>8</sup>, A.J. Thrasher<sup>9</sup>, I. Thuret<sup>10</sup>, A. Lal<sup>11</sup>, R. Guo<sup>12</sup>, R.A. Colvin<sup>12</sup>, A.A. Thompson<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Hematology/Oncology, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>2</sup>Division of Hematology, The Children's Hospital of Philadelphia; <sup>3</sup>University of California San Francisco; <sup>4</sup>Department of Haematology, University College London; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital; <sup>6</sup>Gene and Cell Therapy Center of the Hematology Dept/Hematopoietic Cell Transplantation Unit, G. Papanicolaou Hospital; <sup>7</sup>University Medical Center for Children and

Adolescents, Heidelberg University; <sup>8</sup>Pediatric Hematology and Oncology, Medical University of Hannover; <sup>9</sup>Great Ormond Street Hospital for Children; <sup>10</sup>Department of Pediatric Hematology, Marseille University; <sup>11</sup>UCSF Benioff Children's Hospital; <sup>12</sup>bluebird bio, Inc.; <sup>13</sup>Hematology Section, Feinberg School of Medicine

**Razionale:** La terapia genica ex-vivo con beti-cel integra un gene HBB modificato, HbA<sup>T87Q</sup>, nelle cellule staminali ematopoietiche dei pazienti con TDT. Riportiamo i risultati aggiornati di efficacia e sicurezza dei pazienti arruolati degli studi di fase 3 in corso, HGB-207 (Northstar-2; NCT02906202) e HGB-212 (Northstar-3; NCT03207009).

**Metodi:** Cellule CD34+ autologhe sono trasdotte ex vivo con un vettore lentivirale BB305 per produrre beti-cel. Ai pazienti, dopo mieloablazione con busulfano, a dose aggiustata dopo analisi farmacocinetica, sono infuse le beti-cel. Endpoint primario era l'indipendenza trasfusionale (Hb media pesata  $\geq 9$  g/dL senza trasfusione di emazie concentrate (EC) (per  $\geq 12$  mesi [m]); follow-up: 2 anni (aa). I dati sono mediani (min-max).

**Risultati:** Al 09/03/2021, 41 pazienti (HGB-207, n=23; HGB-212, n=18) hanno ricevuto beti-cel (follow-up HGB-207/212: 24,3 [13,0-27,5]/23,0 [4,1-26,8] m). L'età all'arruolamento era 15 (4-34) aa (HGB-207) e 13 (4-33) aa (HGB-212). L'atteccimento di neutrofili/piastrine è stato raggiunto 23 (13-32)/46,0 (20-94) giorni (HGB-207) e 26 (14-39) /50 (21-64) giorni (HGB-212) dopo l'infusione di beti-cel. Trentadue/36 (88,9%) pazienti valutabili hanno raggiunto l'IT mantenendola per 25,0 (12,5-38,5) m, all'ultimo follow-up. I valori di Hb totale non supportata e HbA<sup>T87Q</sup> sono rimasti stabili nel tempo (Hb, HbA<sup>T87Q</sup> [g/dL] a 12 m: 10,7 [7,9-13,8; n=32], 8,7 [3,6-12,6; n=32]; 18 m: 11,6 [8,5-13,8; n=29], 9,3 [5,1-12,4; n=29]; 24 m: 11,9 [7,9-14,0; n=26], 8,9 [5,0-12,4; n=26]). Il tempo dall'infusione all'ultima trasfusione di EC in pazienti con IT è stato 0,9 (0-2,4; n=30) m. I biomarcatori dell'eritropoiesi inefficace e del sovraccarico di ferro tendono verso livelli normali nel tempo (Figura 1).

Biomarker di eritropoiesi inefficace e di sovraccarico di ferro tra il basale e il termine dello studio (24 mesi)

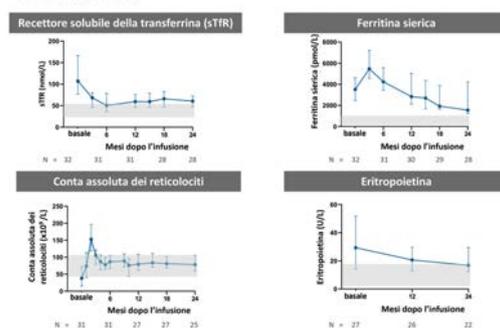


Figura 1.

Eventi avversi (EA) in  $\geq 2$  pazienti correlati o possibilmente correlati a beti-cel (secondo lo sperimentatore) sono stati: dolore addominale (n=3), trombocitopenia (n=3; 1 EA grave). EA gravi in  $\geq 2$  pazienti: ipertensione (n=4), trombocitopenia, malattia epatica veno-occlusiva (ognuno n=3). Non sono stati registrati decessi, tumori, lentivirus competente per la replicazione o predominanza clonale.

**Conclusioni:** Beti-cel è un trattamento potenzialmente curativo per pazienti TDT di tutte le gravità. Qui, l'89% dei pazienti valutabili ha raggiunto IT con livelli di Hb vicini alla norma grazie a un'espressione stabile a lungo termine di HbA<sup>T87Q</sup>. Il profilo di sicurezza è coerente con il condizionamento mieloablativo con busulfano.

### CO07

#### **CORREZIONE GENICA DELLA SEQUENZA BETA-GLOBINICA CON MUTAZIONE BETA039 UTILIZZANDO IL SISTEMA DI EDITING CRISPR-CAS9 IN CELLULE ERITROIDI ISOLATE DA PAZIENTI BETA-TALASSEMICI**

A. Finotti<sup>1,2</sup>, L.C. Cosenza<sup>1</sup>, J. Gasparello<sup>1</sup>, M. Zurlo<sup>1</sup>, C. Zuccato<sup>1</sup>, C. Papi<sup>1</sup>, M.R. Gamberini<sup>3</sup>, M. Fortini<sup>3</sup>, R. Gambari<sup>1,2</sup>

*Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie, Sezione di Biochimica e Biologia Molecolare, Università degli Studi di Ferrara; <sup>2</sup>Thal-LAB, Laboratorio di Ricerca Elio Zago sulla Terapia Farmacologica e Farmacogenomica della Talassemia, Università degli Studi di Ferrara; <sup>3</sup>Unità Operativa Dipartimentale di Day Hospital della Talassemia e delle Emoglobinopatie, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna di Ferrara, Italy*

La beta-talassemia è una malattia genetica ereditaria causata da oltre 300 mutazioni del gene per la globina beta, che comportano una assente o ridotta produzione di emoglobina adulta (HbA). Tra le nuove strategie terapeutiche sperimentali, l'impiego di vettori virali terapeutici e sistemi per l'editing del genoma sono protocolli molto promettenti. Nel caso dell'editing del genoma, gli sviluppi più recenti prevedono la modifica del DNA di cellule eritroidi allo scopo di aumentare la produzione di emoglobina fetale (HbF). La nostra ricerca ha portato allo sviluppo di un efficiente sistema di editing genomico in vitro in precursori eritroidi e cellule staminali ematopoietiche CD34<sup>+</sup> isolate dal sangue di pazienti beta-talassemici omozigoti per la mutazione beta<sup>039</sup>, correggendo questa mutazione di stop direttamente sul gene beta-globinico, mediante la strategia CRISPR-Cas9. Le colture cellulari sono state trattate con un sistema CRISPR-Cas9 da noi disegnato, costituito da un RNA guida, dalla endonucleasi Cas9 e da un DNA stampo necessario per poter trasferire la sequenza globinica corretta nel genoma delle cellule trattate. Per valutare la percentuale di correzione ed eventuali effetti genotossici, abbiamo analizzato il DNA con due differenti tecniche di analisi: la droplet digital PCR e il sequenziamento NGS. In parallelo abbiamo dimostrato che le cellule editate sono state in grado di produrre notevoli quantità di mRNA beta-globinico corretto, che viene tradotto in beta-globina (esperimenti eseguite mediante analisi HPLC e Western Blotting). Il protocollo sviluppato consente una efficiente produzione de-novo di HbA, associata ad una parallela riduzione delle catene libere alfa-globiniche. Dopo editing, le cellule sono vitali ed in grado di proliferare e differenziare; inoltre non abbiamo riscontrato eventi significativi di off-targeting in altre regioni genomiche.

Un aspetto molto interessante di questa strategia è che può essere combinata con altri approcci terapeutici, come l'induzione farmacologica di HbF (utilizzando ad esempio il sirolimus, come previsto negli studi clinici NCT03877809 e NCT04247750), per rendere più rilevanti gli effetti potenzialmente benefici per i pazienti. Con contributi dell'Associazione Rino Vullo per la Lotta alla Talassemia (ALT), dell'Associazione Veneta per la Lotta alla Talassemia (AVLT), di Wellcome-Trust (Innovator Award 208872/Z/17/Z), del Progetto THALAMOSS (UE FP7, Grant n.306201) e di AIFA (Progetto 2016-02364887).



## Discussed Poster

### DP01

#### ESITANZA VACCINALE AL COVID-19 NELLE EMOGLOBINOPATIE ED ALTRE POPOLAZIONI DI PAZIENTI FRAGILI: L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE GALLIERA DI GENOVA

B. Senesi<sup>1</sup>, C. Prete<sup>1</sup>, E. Zigoura<sup>1</sup>, M. Luzzani<sup>1</sup>, E. Tavella<sup>1</sup>, A. Pinna<sup>1</sup>, A.M. Piana<sup>1</sup>, M. Vigo<sup>1</sup>, A.R. Floris<sup>1</sup>, M. Famà<sup>1</sup>, C. Borello<sup>1</sup>, O. Parodi<sup>1</sup>, G. Robello<sup>2</sup>, M. Chiusano<sup>3</sup>, G. Viviano<sup>3</sup>, B. Gianesin<sup>2</sup>, V.M. Pinto<sup>2</sup>, G. Siri<sup>4</sup>, N. Veronesi<sup>5</sup>, G.L. Forni<sup>2</sup>, A. Pilotto<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>S.C. U.O.C. Geriatrics, Department Geriatric Care, Orthogeriatrics and Rehabilitation, FrailtyArea, E.O. Galliera Hospital, Genova, Italy; <sup>2</sup>Centro della Microcitemia e delle Anemie Congenite E.O. Galliera Hospital, Genova, Italy; <sup>3</sup>Nursing course, UNIGE, Genoa, Italy; <sup>4</sup>Scientific Directorate- Biostatistics, E.O. Galliera Hospital, Genova, Italy; <sup>5</sup>Geriatrics Section, Department of Medicine, University of Palermo, Palermo, Italy; <sup>6</sup>Department of Interdisciplinary Medicine, University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy

Al 30 Aprile 2021, 5,7 milioni di Italiani hanno completato il percorso vaccinale COVID19. L'esitanza vaccinale, classificata dalla WHO tra le dieci minacce sanitarie globali, è aumentata nei paesi occidentali nonostante l'elevata percezione del rischio pandemico. Vogliamo qui confrontare l'esitanza vaccinale di pazienti affetti da emoglobinopatie o altre forme di anemie con quella di popolazioni di soggetti fragili, affetti da deterioramento cognitivo (CI) o sindrome di Down (DS).

Da gennaio 2021, sono stati intervistati 231 pazienti fragili, seguiti dai centri di geriatria e microcitemia del-

l'ospedale Galliera, sulla posizione riguardo al vaccino COVID19 (adesione/rifiuto/esitanza). Sono state raccolte informazioni sul vaccino antinfluenzale e pneumococcico 2019-2020, su cure formali/informali, grado di istruzione e altri determinanti psico-socio-culturali e demo-economici. Il grado di fragilità è stato valutato utilizzando l'indice prognostico Multidimensional Prognostic Index (MPI), nello studio sono stati inclusi solo i soggetti nelle classi MPI moderato e severo.

L'età media della coorte è 61±19 anni (38.5% maschi). La popolazione è stata stratificata nei gruppi: i) Gruppo A: 64 pazienti con emoglobinopatia o altre forme di anemia (47±12 anni, 42,2% maschi) - 73% talassemia, 12% anemia falciforme, 15% altro; ii) Gruppo B: 117 anziani fragili (73±15 anni, 34,2% maschi) con CI e loro caregiver; iii) Gruppo C: 50 adulti fragili con DS e loro caregiver (53±19 anni, 44% maschi).

Il 21.6% degli intervistati era esitante o ha rifiutato il vaccino COVID19 sia per assenza di studi clinici sufficienti (52%) che per timore degli effetti collaterali del vaccino (38%). L'esitanza vaccinale dei 3 gruppi è stata del 14% nel Gruppo A e C e del 29% nel Gruppo B, ovvero nei fragili più anziani ( $p=0,026$ ); in questo gruppo il 71% di chi ha accettato il vaccino COVID19 ha mostrato una maggiore aderenza al vaccino antinfluenzale 2020 rispetto al vaccino antinfluenzale 2019 (67% v 55%). Nel Gruppo C abbiamo l'esitanza al vaccino è più alta nei soggetti più anziani (66 vs 50 anni,  $p=0,04$ ). I partecipanti hanno rivelato un basso-medio livello di preoccupazione rispetto all'efficacia del vaccino COVID-19 (31%).

L'esitanza vaccinale è elevata tra le persone fragili con deterioramento cognitivo. Nei restanti gruppi, l'accettazione è in linea con l'adesione alla vaccinazione antinfluenzale durante l'anno 2020.

## DP02

## CAUSE DI MORTE NELLA POPOLAZIONE ITALIANA CON BETA-TALASSEMIA

L. Pitrolo<sup>1</sup>, A. Vitrano<sup>1</sup>, A. Meloni<sup>2</sup>, V. Di Marco<sup>3</sup>,  
A. Filosa<sup>4</sup>, P. Ricchi<sup>4</sup>, A. Ceci<sup>5</sup>, A. Pepe<sup>2</sup>,  
S. Scondotto<sup>6</sup>, G. Dardanoni<sup>6</sup>, F. Bonifazi<sup>5</sup>,  
A. Maggio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Campus di Ematologia Franco e Piera Cutino, AOOR Villa Sofia-V. Cervello, Palermo; <sup>2</sup>MRI Unit, Fondazione G. Monasterio CNR-Regione Toscana, Pisa; <sup>3</sup>Sezione di Gastroenterologia e Epatologia, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo; <sup>4</sup>AO "A. Cardarelli", Rare Blood Cell Disease Unit, Napoli; <sup>5</sup>Fondazione per la Ricerca Farmacologica Gianni Benzi Onlus, Valenzano (BA); <sup>6</sup>D.A.S.O.E, Regione Siciliana, Palermo, Italy

Scopo del presente lavoro è quello di valutare l'incidenza e le cause di morte in una coorte di pazienti italiani affetti da beta talassemia, seguiti con trattamento convenzionale, e di presentare le eventuali differenze sulle cause di morte tra i pazienti talassemici trasfusione dipendente (TDT) e i talassemici trasfusi non trasfusione dipendente (NTDT).

I dati dello studio fanno parte del database dell'International Health Repository (IHR) (EudraCT and Sponsor Protocol Code Numbers: 2017-004457-17 and 143AOR2017) a cui hanno partecipato 11 Centri internazionali di Talassemia per un totale di 8018 pazienti. Lo studio è cross-sectional su un sottogruppo di 3106 pazienti italiani con beta-talassemia, in particolare 586 NTDT e 2520 TDT con consumo di sangue  $\geq 100$  ml/kg/anno.

Il tasso di mortalità è del 3.7% (3.9% TDT, 2.7% NTDT) e l'età mediana (range) in anni dei pazienti deceduti è di 36.7 (7-62.4) nei TDT e 47.4 (30-67.9) negli NTDT. La causa principale di morte nei TDT è lo scompenso cardiaco (40.4%), seguono con uguale incidenza (11.1%) lo scompenso epatico ed altre epatopatie e le infezioni, ed epatocarcinoma (10.1%), mentre negli NTDT sono le infezioni (43.8%), le patologie tumorali non epatiche (25.0%), lo scompenso cardiaco (18.8%) e l'epatocarcinoma (6.3%) (Tabella 1).

Tabella 1.

Cause di morte nella popolazione italiana con beta-Talassemia.						
Cause di morte	NTDT		TDT		Totale	
	n	%	n	%	n	%
Carcinoma epatocellulare	1	6,3	10	10,1	11	9,6
Scompenso cardiaco	3	18,8	40	40,4	43	37,4
Tumori ematologici <sup>1</sup>	0	0,0	3	3,0	3	2,6
Scompenso epatico e altre epatopatie	1	6,3	11	11,1	12	10,4
Infezioni	7	43,8	11	11,1	18	15,7
Altri tumori	4	25,0	6	6,1	10	8,7
Altre malattie vascolari	0	0,0	2	2,0	2	1,7
Altre complicanze	0	0,0	6	6,1	6	5,2
Non note	0	0,0	10	10,1	10	8,7
<b>Totale</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>	<b>99</b>		<b>115</b>	<b>100,0</b>

NTDT: Non transfused dependent talassemia; TDT: Transfused dependent talassemia.  
<sup>1</sup>Morti per tumori ematologici: 1 leucemia; 2 linfomi.

I valori mediani (range) di ferritina nei pazienti deceduti erano più elevati che nei vivi: 2045 ng/ml (111-9000) vs 1000 ng/ml (37.6-12480) nei TDT; 1805 ng/ml (100-7597) vs 700 ng/ml (20-7300) negli NTDT. Il 69.4% e il 66.7% dei deceduti TDT e NTDT aveva un genotipo B0/B0, il 22.2% di entrambi i gruppi B0/B+, e l'8% e 11,1% aveva un B+/B+, mostrando in entrambi i gruppi una frequenza più alta del genotipo più severo fino a mostrarne una più bassa scorrendo verso il meno grave.

Lo scompenso cardiaco rappresenta ancora oggi la principale causa di morte (37.4%) dei pazienti con beta talassemia in trattamento trasfusionale, seguito dalle patologie tumorali (20.9%), dalle infezioni (15.7%) e dallo scompenso epatico ed altre epatopatie (10.4%). Nonostante si registri una significativa riduzione della mortalità per cause cardiache, probabilmente nella popolazione presa in esame la cui età media è al di sopra dei 30 anni l'effetto tossico del ferro rappresenta ancora la causa principale del danno cardiaco. Particolare attenzione deve essere posta per il loro incremento alle patologie tumorali, seconda causa di decesso nei pazienti NTDT con l'attuazione di un attento programma di sorveglianza.

## DP03

## PROTEINURIA NELLA DREPANOCITOSI: MALATTIA-INDOTTA, TOSSICITA' DA FARMACI O ALTRO?

M. Guidante<sup>1</sup>, A. Corso Faini<sup>2</sup>, A. Beccaria<sup>1</sup>, E. Parodi<sup>3</sup>,  
L. Peruzzi<sup>4</sup>, S. Kalantari<sup>2</sup>, T. Vaisitti<sup>2</sup>, S. Deaglio<sup>2</sup>,  
G.B. Ferrero<sup>1</sup>, G. Mandrile<sup>1</sup>, V. Voi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Microcitemie – Pediatria, AOU San Luigi Gonzaga, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino Orbassano; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino e SCDU Immunologia dei Trapianti, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; <sup>3</sup>Pediatria Specialistica Universitaria, Ospedale Infantile Regina Margherita - AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; <sup>4</sup>S.C. Nefrologia Pediatrica - Dialisi e Trapianto, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy

Paziente maschio di 9 anni, nato in Italia da genitori senegalesi cugini di primo grado. Diagnosi di drepanocitosi omozigote ( $\alpha$ : -3.7+/++) a 3 anni durante un controllo clinico a fratello affetto e riscontro occasionale di grave anemia (Hb 4,7 g/dl). A 3,9 anni avviata terapia con scambi eritrocitari manuali per la presenza di proteinuria persistente: rapporto P/Cr medio di 1,5 mg/mgCr; Proteinuria 24h = 0,68 mg/Kg/die, con funzionalità renale normale: Creatinina = 0,32 mg/dl; eGFR 174 (ml/min/173m<sup>2</sup>). All'età di 4 anni riscontro di TCD patologico, negativizzato dopo 6 mesi. Vista la persistenza e la costanza della proteinuria glomerulare, nonostante la terapia trasfusionale si esegue biopsia renale che mostra un quadro in microscopia ottica normale, senza presenza di depositi immuni all'indagine immunostochimica e con

microscopia elettronica normale, escludendo un danno da drepanocitosi e altre glomerulopatie specifiche.

Per una definizione più precisa della proteinuria è stato eseguito esoma, con riscontro di una variante in omozigosi in CUBN:c.6272-1G>T, non descritta in letteratura. Il gene CUBN (10p13) codifica per la cubilina, proteina di 27 domini, espressa nel tubulo renale prossimale e nell'epitelio intestinale, dove media il riassorbimento rispettivamente di albumina e cobalamina. Mutazioni recessive di CUBN causano, a seconda della localizzazione nel gene, sindrome di Imerslund-Gräsbeck (IGS), caratterizzata da deficit di B12, o proteinuria cronica benigna a esordio nella prima decade d'età, senza danno renale associato o peggioramento significativo del eGFR nel tempo. La variante riscontrata nel paziente potrebbe causare un'alterazione dello splicing con formazione di una proteina deficitaria nella funzione di endocitosi; il paziente presenta livelli normali di B12, omocisteina e acido metilmalonico, quindi è ipotizzabile una forma con proteinuria cronica benigna isolata.

Il trattamento con ACE inibitore è controverso per l'immediato effetto antiproteinurico, ma può essere consigliabile per ridurre la quota di filtrazione fisiologica dell'albumina e il carico di riassorbimento tubulare e per l'effetto "renoprotettore" sui possibili meccanismi di danno tubulo-interstiziale secondari.

La diagnosi genetica di mutazione del gene CUBN ha consentito di definire con precisione la patogenesi della proteinuria e di esprimere una prognosi favorevole, che consentirà un follow-up e un approccio terapeutico personalizzato.

#### DP04

### UTILIZZO DEL MULTIDIMENSIONAL PROGNOSTIC INDEX (MPI) IN PAZIENTI CON EMOGLOBINOPATIE

B. Senesi<sup>1</sup>, V.M. Pinto<sup>2</sup>, A. Pinna<sup>1</sup>, G. Robello<sup>2</sup>, M. Chiusano<sup>3</sup>, G. Viviano<sup>3</sup>, B. Giansin<sup>2</sup>, G. Siri<sup>4</sup>, A. Pilotto<sup>1</sup>, G.L. Forni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.C. U.O.C. Geriatrics, Department Geriatric Care, Orthogeriatrics and Rehabilitation, FrailtyArea, E.O. Galliera Hospital, Genova, Italy; <sup>2</sup>Centro della Microcitemia e delle Anemie Congenite E.O. Galliera Hospital, Genova, Italy; <sup>3</sup>Nursing course, UNIGE, Genoa, Italy; <sup>4</sup>Scientific Directorate- Biostatistics, E.O. Galliera Hospital, Genova, Italy

**Introduzione:** Il Multidimensional Prognostic Index (MPI) è un indice multidimensionale costruito sulla base di informazioni ricavate dalla valutazione di multipli domini, quali capacità funzionali basali e strumentali della vita quotidiana, capacità motorie, stato cognitivo, stato di nutrizione, presenza di malattie in atto o pregresse, numero dei farmaci assunti e condizioni socio-abitative. L'indice MPI è stato categorizzato in 3 gruppi differenti: MPI-1 se il punteggio finale è  $\leq 0.33$ , MPI-2 se è

nel range 0.34–0.66 e MPI-3 se  $> 0.66$ . Sviluppato e validato nell'anziano ospedalizzato, l'MPI è un eccellente predittore di mortalità a breve e lungo termine, aumentato rischio di ricovero in ospedale o in casa di riposo, della durata della degenza in ospedale nonché dei costi e del carico assistenziale. L'MPI è considerato un indice in grado di stimare il grado di "fragilità" del soggetto anziano.

**Scopo:** In questo lavoro si è calcolato l'indice MPI in un gruppo di pazienti con emoglobinopatie seguiti nel Centro della Microcitemia ed Anemie Congenite dell'ospedale Galliera di Genova per stimarne il grado di fragilità e classificare i soggetti in base all'indice MPI.

**Risultati:** Il gruppo analizzato è composto da 51 pazienti con emoglobinopatia: 33 pazienti affetti da talassemia trasfusione dipendente (TDT - 44±8 anni, 36% maschi), 11 pazienti affetti da talassemia non-trasfusione dipendente (NTDT - 52±10 anni, 36% maschi), 7 pazienti con Sickle Cell Disease (SCD - 43±12 anni, 57% maschi). Tutti i pazienti sono risultati nella categoria MPI-2. Trentotto (38) pazienti hanno ottenuto punteggio di 0.37: 24 TDT (44±7 anni), 8 NTDT (52±11 anni), 6 SCD (43±13 anni); 13 pazienti hanno ottenuto punteggio di 0.43: 9 TDT (43±10 anni), 3 NTDT (53±3 anni), 1 SCD (46 anni). I punteggi sono equidistribuiti tra le patologie.

**Conclusioni:** Quest'analisi preliminare basata sull'indice MPI ha permesso di classificare il gruppo di pazienti con emoglobinopatia del centro della microcitemia come pazienti a moderato rischio di fragilità, ospedalizzazione e mortalità. I pazienti con più elevato grado di MPI sono come prevedibile anche quelli più anziani. Questi risultati preliminari necessitano di ulteriori sviluppi, ma sono già sufficienti per individuare interventi di cura appropriati e personalizzati da dedicare alla persona giovane fragile, facilitando il processo di decisione clinica in rapporto alla prognosi individuale.

#### DP05

### QUALITÀ DI VITA E PESO DELLA MALATTIA NELL'ADULTO CON BETA TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE: UNO STUDIO ITALIANO

S. Lopatriello<sup>1</sup>, D. Cafiero<sup>1</sup>, F. Tedone<sup>1</sup>, P. Lamendola<sup>1</sup>, D. Piovani<sup>2</sup>, G.L. Forni<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Helaglobe srl; <sup>2</sup>Istituto Clinico Humanitas IRCCS; <sup>3</sup>Ematologia Centro della Microcitemia e delle Anemie Congenite - E.O. Ospedali Galliera, Italy

**Introduzione:** Le persone con beta-talassemia dipendono dalle trasfusioni, la cui qualità della vita (QoL) è influenzata dalle conseguenze della terapia chelante, oltre che della malattia stessa.

**Obiettivi:** Indagare il carico della malattia, il benessere e la QoL negli italiani con beta-talassemia trasfusione-dipendente.

**Metodi:** Adulti (>14 anni) invitati ad una cross-sectional survey, semi-strutturata, online, volontaria, lanciata dalle associazioni pazienti (UNITED ONLUS, FONDAZIONE GIAMBRONE, ALT RINO VULLO FERRARA, ASSOCIAZIONE VENETA LOTTA ALLA TALASSEMIA). Il percorso del paziente (validato da un test) è ricavato dalle linee guida internazionali, la QoL è misurata con l'SF-36 (Apolone, 1998), il benessere con il PGWBI (Psychological General Well-Being Index) (Grossi, 2006) (confronto mediante T-Test a un campione).

**Risultati:** 90 questionari completi (35,5% maschi; 84,44% di età ≤50 anni; 15,56% nel range 51-65 anni). Il 55,55% si sente seguito dal centro di cura; il 44,44% è seguito da più figure specialistiche; il 24,44% riceve assistenza psicologica. In media, 26,64h/mese (7,5h/mese-121h/mese) sono dedicate alla terapia. La QoL è inferiore (physical summary 61,93 vs 68,25, p=0,0047; mental summary 63,66 vs 70,07, p=0,0096) rispetto ai dati italiani per la talassemia (Scalone 2008). Escluso il dominio emozionale e mentale, gli altri domini dell'SF-36 hanno valori medi inferiori (physical summary 61,93 vs 75,38, p<0.0001; mental summary 63,66 vs 70,51, p=0,0057) alla popolazione generale (Apolone, 1998). Il PGWBI è più basso (70,91 vs 78, p\_value=0,00033) della popolazione sana PGWBI (Grossi, 2002).

**Conclusioni:** Gli aspetti sociali, fisici e psicologici dei pazienti risultano compromessi nonostante il percorso strutturato di cura e le terapie a disposizione. Migliorare la QoL ed il benessere è quindi un aspetto cruciale della gestione del paziente target, poiché, sebbene questo studio non abbia investigato il ruolo della QoL e/o del benessere sull'aderenza o la non aderenza alla terapia chelante, la letteratura dimostra che esiste una forte correlazione tra QoL e aderenza (Trachtenberg, 2014). Inoltre, livelli inferiori di benessere emotivo e supporto percepito sono associati alla non aderenza (Vosper, 2018).

## DP06

### IDENTIFICAZIONE E CARATTERIZZAZIONE DI VARIANTI NEI GENI ALFA- E BETA-GLOBINICI IN PAZIENTI CON DIAGNOSI CLINICA DI METEAMOGLOBINEMIA

M.R. Storino<sup>1</sup>, A. Gambale<sup>2</sup>, M.P. Ottaiano<sup>1</sup>, M.De Martino<sup>1</sup>, R. Russo<sup>1,3</sup>, A. Adolfo<sup>1,3</sup>, P. Izzo<sup>1,2,3</sup>, A. Iolascon<sup>1,2,3</sup>, M. Grosso<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>CEINGE BIOTECNOLOGIE AVANZATE; <sup>2</sup>DAI Medicina di laboratorio e Trasfusionale AOU Federico II Napoli; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie mediche, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Italy

Condizioni ereditarie di metemoglobinemia sono frequentemente associate a deficit di NADH-citocromo b5 reductasi (CYB5R3). Descriviamo due famiglie di origine italiana giunte alla nostra attenzione dopo un complesso

percorso diagnostico. I probandi della prima famiglia presentavano moderata anemia cronica, lieve splenomegalia, episodiche crisi emolitiche ed EMA-binding test nella norma. L'analisi mediante NGS, eseguita su tutti i familiari per la valutazione di geni associati ad anemia ereditaria, non mostrava varianti causative del fenotipo. Solo in terza generazione, in un probando di 16 mesi, è stata riscontrata la presenza di metemoglobina, fino ad allora mai evidenziata. Il probando della seconda famiglia, in apparente buona salute, mostrava bassa saturazione dell'O<sub>2</sub> con valori elevati di metemoglobina e lieve microcitemia associata alla presenza della variante -3.7 in eterozigosi. L'elettroforesi dell'Hb non riportava valori alterati. In entrambi i casi non abbiamo evidenziato mutazioni nel gene CYB5R3. L'analisi di sequenza dei geni alfa- e beta-globinici ha permesso di evidenziare nella prima famiglia la presenza in eterozigosi della mutazione HBB:c.[190 C>A] causa della sintesi della variante Hb Hanà [beta 63 (E7) His>Asn] e, nel probando della seconda famiglia, la presenza in apparente omozigosi di una mutazione finora non riportata, HBA1:c.[263 A>T] [alfa 87 (F8) His>Leu]. Un'analisi più accurata mediante HPLC delle frazioni dell'emoglobina ha permesso di evidenziare un modesto picco anomalo (0.8%) compatibile con una variante instabile. È noto che alterazioni di questo residuo d'istidina determinano ridotta stabilità proteica e affinità per l'ossigeno. Questa nuova mutazione può essere quindi considerata causativa di metemoglobinemia. Questo studio evidenzia la necessità di definire accurati percorsi di I e II livello per una diagnosi differenziale delle diverse forme di anemia e l'importanza di un approccio multidisciplinare e di procedure avanzate di diagnostica molecolare per migliorare l'efficienza e l'efficacia di tali percorsi diagnostici.

## DP07

### SCREENING IN GRAVIDANZA: BETA ETEROZIGOTE, HB DUARTE E HBH COMBinate

S. Quintino<sup>1</sup>, M. Balocco<sup>1</sup>, P. Carrara<sup>1</sup>, M. Lamagna<sup>1</sup>, V. Pinto<sup>1</sup>, M. Maffei<sup>2</sup>, M. Moggi<sup>2</sup>, GL. Forni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro della Microcitemia, anemie congenite e dismetabolismo del ferro E.O. Ospedali Galliera; <sup>2</sup>Area Aggregazione Servizi e Laboratori Diagnostici U.O.C. Laboratorio di Genetica Umana Ospedale G. Gaslini, Italy

A Marzo 2021 è stata indirizzata al nostro ambulatorio per consulenza specialistica una coppia alla settima settimana di gravidanza, entrambi di origine sarda con riscontro di microcitosi. La paziente alla prima gravidanza riferiva familiarità per trait talassemico in entrambi i genitori. Nulla di rilievo all'anamnesi patologica remota e prossima. L'esame emocromocitometrico mostrava severa microcitosi (MCV 48 fL), Hb 111 g/L, eritrociti  $6,99 \times 10^{12}/L$ , reticolociti 2,1%, aptoglobina consumata,

LDH 338 U/L, iperbilirubinemia prevalentemente indiretta (bilirubina totale 1,2 mg/dl); assetto marziale nella norma. Il dosaggio delle frazioni emoglobiniche (HPLC) mostrava HbA2 8.6% e Hb F 4.1%. Lo striscio periferico evidenziava anisopoichilocitosi delle emazie, cellule a bersaglio, 1-2 schistociti per campo. Abbiamo pertanto eseguito indagini di secondo livello:

- sequenziamento gene beta globinico: eterozigosi composta per le varianti HBB:c.118 C>T p. (Gln40\*) (codon 39) e HBB:c.187G>C p.(Ala36Pro) (Hb Duarte)
- MLPA gene alfa globinico: eterozigosi composta per la delezione (-/3.7 Kb) e la delezione (-/20.5) con quadro genotipico compatibile con emoglobinosi H (HbH)

L'emoglobina Duarte è una variante instabile delle catene beta con aumentata affinità per l'ossigeno. In doppia eterozigosi con la beta talassemia determina un quadro di lieve emolisi. L'HbH è instabile e determina emolisi cronica con un fenotipo ematologico variabile per severità.

Le varianti instabili talvolta possono essere sospettate all'osservazione del tracciato in HPLC prima della diagnosi certa che avviene mediante analisi molecolare.

In questa paziente si sommano: beta talassemia eterozigote, variante instabile delle catene beta globiniche ed Emoglobinosi H. L'associazione beta trait + HbH potrebbe spiegare la microcitosi marcata. Fino al momento dello screening la situazione ematologica si è mantenuta in stato di compenso con lieve anemia ad impronta emolitica. Tuttavia il rischio di una accentuazione dell'emolisi anche acuta riteniamo sia alto, per cui la paziente viene monitorata strettamente.

Gli esami del partner mostravano Hb 133 g/L, MCV 64 fL, bilancio marziale e dosaggio frazioni emoglobiniche nella norma. L'analisi molecolare del gene alfa globinico (MLPA) mostrava la delezione HBA NG\_000006.1:g.34164\_37967del3804 (-3.7).

Alla luce di tali risultati non è stata data indicazione alla diagnosi prenatale.

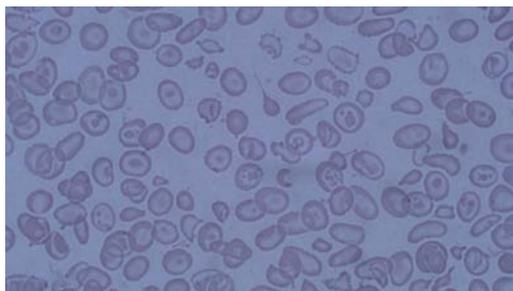


Figura 1.

## DP08

### DIPENDENZA DALL'ETA' DELLA CONCENTRAZIONE NEL PLASMA DEI DEFERASIROX ED INDICAZIONE AL FRAZIONAMENTO DELLA DOSE: RISULTATI PRELIMINARI

V Marini<sup>1,2</sup>, Vm Pinto<sup>3</sup>, M. Stella<sup>1,2</sup>, G. Baiardi<sup>1,2</sup>, S. Quintino<sup>3</sup>, M. Balocco<sup>3</sup>, B. Gianesin<sup>3</sup>, F. Mattioli<sup>1,2</sup>, G.L. Forni<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna Sezione di Farmacologia, Università di Genova; <sup>2</sup>Unità di Farmacologia Clinica, E.O Ospedali Galliera, Genova; <sup>3</sup>Centro della Microcitemia e delle Anemie Congenite E.O. Ospedali Galliera, Genova, Italy

La biodisponibilità del Deferasirox (DFX) è influenzata da diversi fattori e l'emivita del farmaco nell'organismo è molto variabile nei pazienti. Capire come la concentrazione plasmatica di DFX correli con le caratteristiche del paziente può agevolare la creazione di schemi terapeutici personalizzati.

Riportiamo i risultati di un'analisi preliminare su 56 pazienti (43% maschi, 43±20 anni) con Talassemia Major (39/56, 36±14 anni) e Intermedia (5/56, 49±22 anni), Drepano- e Micro-Drepanocitosi (7/56, 49±14 anni), Sindrome Mielodisplastica (5/56, 84±9 anni). Tutti i pazienti sono trasfusione dipendenti e in terapia con DFX (17±7 mg/kg/die).

Nell'analisi sono state considerate 76 valutazioni di concentrazioni plasmatiche di DFX (CDFX) eseguite mediante test di cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC); il tempo medio intercorso tra l'assunzione del farmaco e la misurazione CDFX è 19±6 ore (min-max: 5.5-27.7).

La misura della concentrazione plasmatica è stata dapprima normalizzata alla dose pro kg somministrata e poi corretta per il tempo di misurazione utilizzando un modello lineare che mette in relazione la concentrazione con il tempo di misura; si è scelto come tempo di riferimento la decima ora. Si ottiene così una concentrazione normalizzata alla dose somministrata e corretta per il tempo di misurazione (CDFX/dose). La correlazione tra CDFX/dose e le variabili ematiche del paziente, oltre che età e sesso, è stata studiata utilizzando il coefficiente di correlazione di Spearman (RS).

La CDFX/dose correla positivamente con l'età dei pazienti (RS=0.37,p=0.001), creatinina (RS=0.37, p=0.0009), bilirubina diretta (RS=0.24,p=0.03) e indice di massa corporea (RS=0.23,p=0.05); correla negativamente con la concentrazione di ferro nel fegato (RS=-0.34,p=0.004), ferritina (RS=-0.33,p=0.003), GFR (RS=-0.47,p<0.001) e neutrofili (RS=-0.22,p=0.06).

La dipendenza dall'età suggerisce che nel paziente più anziano il farmaco venga metabolizzato più lentamente, esponendolo ad un maggior rischio di sviluppare tossicità o eventi avversi farmaco correlati, indipendentemente dalla patologia di base. La scelta di una dose più

bassa del farmaco guidata da una corretta CDFX/dose potrebbe consentire una maggiore sicurezza nella gestione del farmaco pur mantenendone l'efficacia soprattutto nella popolazione anziana ove spesso sono presenti politerapie che rappresentano un fattore di rischio nello sviluppo di interazioni tra farmaci e reazioni avverse.

#### DP09

### AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA AS A COMPLICATION OF CONGENITAL ANEMIAS

I. Motta<sup>1,2</sup>, J. Giannotta<sup>3</sup>, M. Ferraresi<sup>1,4</sup>, K. Barbullushi<sup>3,4</sup>, N. Revelli<sup>5</sup>, G. Graziadei<sup>1</sup>, W. Barcellini<sup>3</sup>, B. Fattizzo<sup>3,6</sup>

<sup>1</sup>General Medicine Unit, Rare Diseases Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; <sup>2</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano, Milan; <sup>3</sup>Hematology Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; <sup>4</sup>University of Milan; <sup>5</sup>Laboratorio di Immunoematologia di Riferimento, Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; <sup>6</sup>Department of Oncology and Oncohematology, University of Milan, Milan, Italy

Congenital anemias may be complicated by the immune-mediated hemolytic crisis. Alloantibodies are usually seen in chronically transfused patients and autoantibodies have also been described, although rarely associated with overt autoimmune hemolytic anemia (AIHA), a serious and potentially life-threatening complication. Given the lack of data on AIHA diagnosis and management in congenital anemias, we retrospectively evaluated all clinically relevant AIHA cases occurring in a referral center for AIHA, hemoglobinopathies, and chronic hemolytic anemias, focusing on clinical management and outcome. In our cohort, AIHA has a prevalence of 1% (14/1410 patients). The majority were warm AIHA. Possible triggers were recent transfusion, infection, pregnancy, and surgery. All patients received steroid therapy as first-line, and about 25% required further treatment, including rituximab, azathioprine, intravenous immunoglobulins, and cyclophosphamide. Transfusion support was required in 57% of patients with non-transfusion-dependent anemia, and recombinant human erythropoietin was safely administered in one-third of patients. AIHA in congenital anemias may be challenging both from a diagnostic and a therapeutic point of view. A proper evaluation of hemolytic markers, bone marrow compensation, and assessment of the direct antiglobulin test is mandatory.

#### DP10

### INCIDENZA DEI TUMORI NELLA POPOLAZIONE ITALIANA CON BETA-TALASSEMIA

L. Pitrolo<sup>1</sup>, A. Vitrano<sup>1</sup>, A. Meloni<sup>2</sup>, V. Di Marco<sup>3</sup>, A. Filosa<sup>4</sup>, P. Ricchi<sup>4</sup>, A. Ceci<sup>5</sup>, A. Pepe<sup>2</sup>, S. Scodotto<sup>6</sup>, G. Dardanoni<sup>6</sup>, F. Bonifazi<sup>5</sup>, A. Maggio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Campus di Ematologia Franco e Piera Cutino, AOOR Villa Sofia-V. Cervello, Palermo; <sup>2</sup>MRI Unit, Fondazione G. Monasterio CNR-Regione Toscana, Pisa; <sup>3</sup>Sezione di Gastroenterologia e Epatologia, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo, Palermo; <sup>4</sup>AO "A. Cardarelli", Rare Blood Cell Disease Unit, Napoli; <sup>5</sup>Fondazione per la Ricerca Farmacologica Gianni Benzi Onlus, Valenzano (BA); <sup>6</sup>D.A.S.O.E, Regione Siciliana, Palermo, Italy

La sopravvivenza dei pazienti affetti da talassemia è aumentata grazie ai regimi trasfusionali e alla terapia chelante. Tuttavia, con l'aumento dell'età dei pazienti, si registrano nuove complicanze come le patologie tumorali che vengono diagnosticate sia nella forma solida che ematologica. L'obiettivo dello studio è quello di descrivere l'incidenza e il tipo di tumori nella popolazione con beta-talassemia in Italia.

I dati dello studio sono stati ottenuti dall'International Health Repository (IHR) (EudraCT and Sponsor Protocol Code Numbers: 2017-004457-17 and 143AOR2017). All'IHR hanno partecipato 11 differenti Centri internazionali di Talassemia provenienti da 8 paesi diversi (Arabia Saudita, Egitto, Grecia, Iran, Italia, Oman, Pakistan, USA), per un totale di 8018 pazienti.

Si tratta di uno studio cross-sectional su un sottogruppo di 1473 pazienti italiani con beta-talassemia e diagnosi di tumore confermata: in particolare 236 pazienti sono NTDT (non transfused dependent thalassemia) e 1237 TDT (transfused dependent thalassemia) con consumo di sangue  $\geq 100$  ml/kg/anno.

L'età mediana (range) dei pazienti NTDT con tumore è di 45.1 (27.7-67.2), mentre dei TDT è di 42.9 (19.3-57.7), con prevalenza del sesso femminile (66.7% e 52.8%). L'incidenza di tumori nella coorte di pazienti esaminata è del 3.1% (45/1473), in particolare nella popolazione NTDT è del 3.8% (9/236), mentre nei TDT è del 2.9% (36/1237). I tipi di tumore sono stati riportati nella Tabella 1, da cui si evince che negli NTDT l'incidenza più alta si ha per carcinoma polmonare, tiroideo e pancreatico con il 22.2% (2/9), mentre nei TDT per l'epatocarcinoma (25.7%, 9/35), seguito dal carcinoma tiroideo (20.0%, 7/35), renale (17.1, 6/35) e tumori del sangue (14.4%, 5/35).

Le patologie tumorali sono in aumento tra la popolazione talassemica, come conseguenza del progressivo miglioramento della sopravvivenza. Il sovraccarico di ferro, la maggiore produzione di ROS, le infezioni virali (virus epatotropi e oncogenici) rappresentano sicuramente i fattori di rischio responsabili della trasformazione

maligna. In questa coorte di pazienti, l'HCC è il tumore più frequente. Protocolli di sorveglianza devono essere applicati soprattutto per diagnosticare le forme tumorali ematologiche i cui segni clinici sono sovrapponibili alla talassemia.

Tabella 1.

Frequenza dei tipi di tumore nella popolazione italiana con beta-Talassemia.			
Tipi di tumore	NTDT	TDT	Totale
	n (%)	n (%)	n
Fecromocitoma bilaterale	0 (0.0)	1 (2.9)	1
Papilloma della vescica	0 (0.0)	1 (2.9)	1
Cancro	1 (11.1)	1 (2.9)	2
Sindrome mieloproliferativa cronica	0 (0.0)	1 (2.9)	1
HCC	0 (0.0)	9 (25.7)	9
Carcinoma renale	0 (0.0)	6 (17.1)	6
Leucemia*	0 (0.0)	1 (2.9)	1
Carcinoma polmonare	2 (22.2)	0 (0.0)	2
Linfoma*	0 (0.0)	2 (5.7)	2
Linfoma di Hodgkin	0 (0.0)	1 (2.9)	1
Carcinoma mammario	2 (22.2)	2 (5.7)	4
Carcinoma pancreatico	0 (0.0)	1 (2.9)	1
Cisti testicolare	1 (11.1)	1 (2.9)	2
Trombocitemia	1 (11.1)	0 (0.0)	1
Carcinoma tiroideo	2 (22.2)	7 (20.0)	9
Carcinoma papillare della tiroide	0 (0.0)	1 (2.9)	1
<b>Totale</b>	<b>9</b>	<b>35</b>	<b>44</b>

NTDT: Non transfused dependent talassemia; TDT: Transfused dependent talassemia.

\*Dead patients: Leucemia (1 pt), and linfoma (2 pts).

## DP11

### EFFICACY OF DEFERASIROX IN LATE-ONSET CONGENITAL ERYTHROPOIETIC PORPHYRIA ASSOCIATED WITH MYELODYSPLASIA

E. Barozzi<sup>1,2</sup>, V. Rossi<sup>3</sup>, V. Brancaleoni<sup>4</sup>, B. Fattizzo<sup>1,2</sup>, E. Di Pierro<sup>4</sup>, G. Graziadei<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hematology Division, Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; <sup>2</sup>Department of Oncology and Hemato-Oncology, University of Milan; <sup>3</sup>Department of Oncology and Hematology-Oncology, Hematology and Transfusion Medicine, L. Sacco University Hospital; <sup>4</sup>Centro Malattie Rare Internistiche, Medicina Generale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Italy

Congenital erythropoietic porphyria (CEP) is a rare autosomal recessive disease due to a deficiency in Uroporphyrinogen-III-synthase activity, the fourth enzyme of the heme biosynthesis. This condition results in the accumulation of photosensitive porphyrins in erythroid precursors and erythrocytes. The sun exposure may trigger a phototoxic reaction that causes the typical features of the disease including cutaneous bullae, erythrodontia, and hemolytic anemia. CEP is mainly diagnosed during childhood and its therapy is based on UV protection, phlebotomy, and hematopoietic stem cell transplantation for severe forms. Here we report an unusual presentation of CEP in an elderly patient presenting with hemolytic features and diagnosis of myelodysplastic syndrome (MDS). In May 2019, a 70-year-old-caucasian man was referred to our clinic due to isolated thrombocytopenia ( $23 \times 10^9/L$ ). Bone marrow (BM) aspirate was unremarkable

and chromosome banding revealed chromosome 9 deletion (del9). Next-Generation-Sequencing for genes involved in myeloid neoplasms was negative. In April 2020 he developed severe pancytopenia requiring frequent blood transfusions and severe alterations of hemolytic parameters. Flow cytometry for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and antiglobulin tests were negative. A new BM biopsy led to MDS diagnosis. Cytogenetics showed the appearance of chromosome 8 trisomy, along with del9. During the same period, the patient developed skin hyperpigmentation with bullae (Figure 1) and dark urine. Urinary porphyrin profile was performed showing very high levels of total porphyrins (21102  $\mu\text{g/L}$  [ $<150$ ]), and a typical pattern consistent with CEP. The patient showed iron overload (serum ferritin 2383  $\mu\text{g/L}$ ). Phlebotomy could not be performed due to severe anemia, and iron chelation with deferasirox 11 mg/Kg was started. After 5 months, uroporphyrin levels reduced to 61%, and transfusion dependence improved. This case adds to previous reports (total of 17 cases worldwide) describing late-onset CEP of which 65% is associated with MDS. The peculiarity of this case is the presentation with only thrombocytopenia and later on hemolytic anemia that delayed the final diagnosis and pinpoints the importance of considering even rare forms in the diagnostic approach. Moreover, we underline that the use of iron chelation was effective on both ferritin and porphyrin levels. This suggests the use of iron chelators in CEP when phlebotomy cannot be performed due to anemia.



Figure 1.

## DP12

### ADHERENCE TO ANTI-SARS-COV-2 VACCINATION IN PATIENTS WITH TRANSFUSION-DEPENDENT HEMOGLOBINOPATHIES

S. Leoni<sup>1,2</sup>, D. Maira<sup>1</sup>, R. Saiani<sup>1</sup>, D. Panzeri<sup>1,2</sup>, P. Cellini<sup>2</sup>, I. Motta<sup>1,2</sup>, A. Marcon<sup>1,2</sup>, M. Migone De Amicis<sup>1</sup>, G. Graziadei<sup>1</sup>, E. Cassinerio<sup>1</sup>

*1Rare Diseases Centre, Department of Internal Medicine, IRCCS Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; 2Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy*

**Introduction and aim:** The recent severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS Cov-2) pandemic had a strong impact on patients with hemoglobinopathies. Infectious complications are a common cause of mortality and morbidity in thalassemia patients and patients with sickle cell disease (SCD). These patients are vulnerable to COVID-19: particularly, SCD patients are at high risk for severe COVID-19 compared to the general population. The aim of this study is to evaluate the adherence to the anti-COVID-19 vaccination campaign and the effects of the vaccine in patients affected by Trasnfusion-Dependent Hemoglobinopathies (TDH), followed at Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico in Milan.

**Results:** Two hundred-thirteen TDH patients, regularly followed in our Centre, were called to adhere to the vaccination campaign (193 affected by thalassemia major, 14 by HbS/thalassemia and 6 by SCD, mean age of 44 +/- 10, 138 females and 75 males). From March 2021 to May 2021, a total of 201 patients (94%) were vaccinated with 2 doses of mRNA vaccines. Twelve patients (6%) were not vaccinated for the following reasons: 1 was pregnant, and 11 refused the vaccine (Table 1). Patients underwent vaccination at least 4 to 5 days before or after the transfusional support. The patients vaccinated presented some side effects similar to the general population (fever, myalgia, asthenia, headache, local pain in the injection site). In this group, 22 (10%) patients had previously developed the COVID-19 infection in 2020: they received two doses of vaccines. No reduction in hemoglobin levels or increase in transfusional support were observed after injection. Four patients with previous allergic reactions to drugs were evaluated by an allergologist before the vaccination and they all received clearance to vaccine administration, without developing allergic reactions. In 4 patients, liver enzymes and ferritin levels, measured during pre-transfusional controls, were increased after the vaccine, but concomitant factors in 2 of them might have contributed to the transaminase alteration. Starting from the vaccine campaign, no cases of SARS-CoV2 positivity have been reported in our cohort.

**Conclusion:** Our data highlights the significant adherence to the anti-COVID 19 vaccine campaign of patients

with TDH compared to the general population with the same age. In our population, mRNA vaccines were generally well tolerated, and no serious adverse events were reported.

Table 1.

Total pts	213
Males	75
Females	138
TDT	193
T/SCD	14
SCD	5
Mean age	44 +/- 10
Vaccinated	201 (94%)
Our center	195
Other facility	6
Not vaccinated	12 (6%)
refused	11
pregnant	1

## DP13

### MALESSERE PSICOSOCIALE E IMPATTO DELLA PANDEMIA DI COVID-19 IN PAZIENTI AFFETTI DA BETA-TALASSEMIA: UNO STUDIO CROSS-SECTIONAL

G.B. Ruffo<sup>1</sup>, C. Cerami<sup>2,3</sup>, G.C. Santi<sup>2</sup>, Z. Borsellino<sup>1</sup>, L. Cuccia<sup>1</sup>, C. Crespi<sup>3,4</sup>, I. Sammartano<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>U.O. Ematologia con Talassemia A.R.N.A.S. Civico Di Cristina; <sup>2</sup>Scuola Universitaria Superiore IUSS Pavia; <sup>3</sup>Unità di Ricerca in Neuroscienze Cognitive Computazionali, Fondazione Neurologica C. Mondino; <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Comportamentali, Università di Pavia, Italy*

**Background:** Recenti evidenze raccolte nel corso dell'ultimo anno di pandemia Covid-19 hanno documentato come le variabili psicosociali siano dei fattori chiave in grado di influenzare il delicato equilibrio degli individui affetti da condizioni croniche preesistenti, come ad esempio i pazienti beta-talassemici ( $\beta$ -TM). L'isolamento sociale e la vulnerabilità individuale ai fattori di stress sono difatti in grado di impedire un adattamento psicologico efficace allo stress provocando un impatto negativo sulla percezione dei sintomi e un maladattamento ai cambiamenti nelle abitudini di vita, come quelli imposti durante il lockdown post Covid-19. In questo studio, abbiamo indagato in pazienti  $\beta$ -TM il profilo psicosociale (distress, ansia, depressione, solitudine e strategie di coping), la sintomatologia legata al Covid-19 e il rischio individuale di contagio SARS-CoV2, i cambiamenti nelle condizioni cliniche e le loro possibili cause. Metodi: Sono stati arruolati 43 pazienti  $\beta$ -TM e 86 controlli sani (HC) bilanciati per età, sesso e livello di istruzione. Il test ANOVA a una via è stato usato per confrontare i gruppi sulle variabili psicosociali e i cambiamenti nelle abitudini di vita considerando tre dimensioni (cambiamenti in ambito domestico, al di fuori del domicilio e cambiamenti

nelle routine sociali). Sono state anche esplorate le opinioni di pazienti e controlli sull'impatto della pandemia di Covid-19 sulla salute e sull'economia.

**Risultati:** L'analisi statistica ha mostrato un profilo di coping trascendente predominante nei pazienti rispetto ai controlli e livelli di ansia più elevati. Pazienti e controlli hanno mostrato invece livelli comparabili di stress, depressione e solitudine. I pazienti  $\beta$ -TM hanno inoltre riferito un maggiore impatto della pandemia Covid-19 sia sulla salute che sull'economia rispetto ai controlli. Relativamente alle abitudini di vita, l'analisi ha documentato una differenza significativa tra i gruppi solo nelle abitudini di vita all'aperto il cui cambiamento nei pazienti era correlato positivamente ai livelli di ansia.

**Conclusioni:** La persistente riduzione delle interazioni sociali vissuta in situazioni inaspettate e incerte come la pandemia di Covid-19 può rappresentare un pericolo per i pazienti cronici fragili come coloro che sono affetti da  $\beta$ -TM, contribuendo all'instabilità dell'umore e alla riduzione della qualità della vita. L'attivazione precoce di percorsi di supporto psicologico risulta di particolare importanza nell'era post Covid-19 al fine di gestire prontamente il disagio psicosociale e a promuovere il benessere nei pazienti  $\beta$ -TM evitando l'instaurarsi di alterazioni persistenti.

#### DP14

### HIGH OXYGEN AFFINITY VARIANT HEMOGLOBINS AND HEREDITARY ERYTHROCYTOSIS: A REPORT OF TWO FAMILIES

L.Torti, V. Guida, E. Abruzzese, L. Maffei, A. De Luca, A. Alberico, P. De Fabritiis, F. Sorrentino

<sup>1</sup>Hemoglobinopathies Unit, Hematology Department, S. Eugenio Hospital (ASL Roma 2), Tor Vergata University, Rome Italy; <sup>2</sup>Genetics Unit, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

High-affinity hemoglobin (Hb) variants are a rare cause of congenital erythrocytosis. They present with polycythemia and clinical course may be complicated by thrombotic events and hyperviscosity symptoms. Phlebotomy may be necessary to reduce hematocrit levels.

Two families followed at our Center with two high oxygen affinity Hb variants, already described, respectively San Diego and Santa Clara variants will be presented.

**FAMILY I:** A 20 years old female was referred to our attention in June 2019 for evaluation of an unexplained erythrocytosis (Hb 17,3 g/dl, Ht 51%). She presented with headache and reported a family history of erythrocytosis and thrombosis in her mother and her maternal grandfather, both treated with phlebotomy and low dose aspirin (LDA). She was born in Rome and maternal origin was from Sardinia region. Secondary causes of erythrocytosis and myeloproliferative disorders were excluded. White blood cell and platelet count were within normal ranges, JAK2-V617F mutation resulted negative and erythropoietin was within limits. HPLC (High-performance

liquid chromatography) analysis revealed 48% of an abnormal Hb fraction. DNA sequencing of the B-globin gene identified an heterozygosity for the CAC→AAC mutation at codon 97, resulting in His→Asn amino acid substitution (S.Clara Hb).

**FAMILY II:** A 30 years old male patient from Rome presented erythrocytosis, headache and nausea. No thrombotic history was reported. His mother of 48, his sister of 26 and his maternal grandfather with northern origins (Lombardy region) presented the same symptoms, treated with phlebotomies and LDA. Myeloproliferative diseases were ruled out. DNA sequencing showed heterozygosity for mutation in beta globin chain, GTG → ATG at codon 109, in which valine is substituted by a methionine, diagnostic of Hb S.Diego.

After exclusion of other "classic" causes of erythrocytosis, the presence of an Hb variant should always be considered.

The first step is awareness of common clinical and laboratory findings conducting the appropriate diagnostic investigations.

First diagnostic step was made by HPLC, but finally genetic studies confirm the mutation. Exchange transfusion is useful in the pre-operative management, but more larger studies are needed. A rare disease registry for follow up to learn more about the natural history is warranted. Patients should receive genetic counseling prior to reproduction.

Phlebotomy and platelet aggregation inhibitors are suggested. Disease management should also be personalized avoiding vascular risk factors.

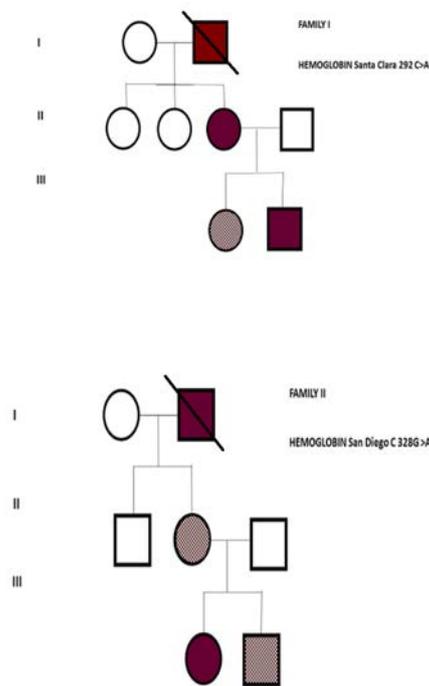


Figure 1.

## DP15

### PROTOCOLLO OPERATIVO PER LA GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE CON TALASSEMIA ED EMOGLOBINOPATIE COVID POSITIVO O SOSPETTO IN TERAPIA TRASFUSIONALE

E. De Michele<sup>1</sup>, F. Annarumma<sup>1</sup>, C. Selleri<sup>2</sup>, F. Clemente<sup>3</sup>, A. Di Guida<sup>4</sup>, R. Tagliaferri<sup>4</sup>, S. Aita<sup>5</sup>, V. Passaro<sup>5</sup>, A. Ferrara<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Medicina Trasfusionale .DAI Oncoematologico AOU S. Giovanni di Dio e Ruggi (SALERNO); <sup>2</sup>Direttore Dipartimento Oncoematologico AOU S. Giovanni e Ruggi (SA); <sup>3</sup>Responsabile USCA ASL Salerno; <sup>4</sup>USCA ASL Salerno; <sup>5</sup>USCA Capaccio Trentinara; <sup>6</sup>Direzione Generale AOU S. Giovanni e Ruggi (SA), Italy

**Premessa:** A novembre 2020, considerata l'evoluzione della situazione epidemiologica da infezione da SARS-CoV-2 e la contestuale necessità di attivare una efficiente ed efficace cooperazione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria e l'Azienda Sanitaria, tesa a garantire la continuità assistenziale e la contestuale protezione sanitaria e sociale al paziente talassemico affetto da coronavirus che necessita della trasfusione, è stata attivata una procedura in seguito alla specifica e urgente richiesta di assistere pazienti talassemici a domicilio al fine di ridurre la pressione sui reparti ospedalieri e garantire al paziente la necessaria assistenza. Nel precisare che il paziente talassemico è in carico al Medico di Medicina Generale (MMG) con la consulenza del Medico Ospedaliero Specialista del DH del Servizio di Medicina Trasfusionale (MO), è stato concordato uno specifico protocollo operativo.

**Protocollo operativo:** Il paziente formula la richiesta di trasfusione a domicilio, in accordo con il proprio Medico di Assistenza Primaria, sulla base del piano soggettivo e dell'intervallo trasfusionale. MO attiva la procedura inoltrando via mail la richiesta di trasfusione all'USCA territorialmente competente e per conoscenza all'utente, al MMG, al Direttore del Distretto di residenza unitamente ai riferimenti utili a identificare il paziente, la diagnosi, il numero di unità da trasfondere, la data in cui effettuare il prelievo per le prove di compatibilità e l'emocromo nonché la data della trasfusione preliminarmente concordata con il Coordinatore dell'USCA. Alla comunicazione sarà allegato il modulo di prelievo e il Consenso informato. MO redige la richiesta, l'infermiere dell'USCA nella data stabilita effettua il prelievo a domicilio. Il SIT procede all'esecuzione degli esami immunematologici per la definizione della compatibilità del sangue da trasfondere. La trasfusione avviene in presenza del personale Medico e Infermieristico. Alla conclusione della terapia trasfusionale il Medico dell'USCA compila e sottoscrive il modello di avvenuta trasfusione. I parametri vitali (temperatura, PA, F.C.) vengono registrati prima e dopo la trasfusione. È opportuno dotare le USCA di Farmaci di primo intervento per eventuali reazioni trasfusionali.

**Conclusioni:** È auspicabile che in futuro vi sia sempre più collaborazione tra Ospedale e Territorio, è la strategia vincente per la gestione dei pazienti cronici.

## DP16

### DEFERASIROX-RELATED INTESTINAL INFLAMMATION: CROHNIC OF A HIDDEN DIAGNOSIS

A. Piolatto<sup>2</sup>, N. Tesio<sup>2</sup>, S. Turrini<sup>2</sup>, C. Novara<sup>1</sup>, V. Voi<sup>2</sup>, F. Longo<sup>2</sup>, G.B. Ferrero<sup>2</sup>, C. Gaglioti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric and Public Health Sciences, Regina Margherita Children's Hospital, University of Torino; <sup>2</sup>Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino & AOU San Luigi Gonzaga, Italy

Deferasirox (DFX) is the most common iron chelator today. The once-daily oral formulation offers a therapeutical convenience and an undisputed advantage for compliance and adherence to long-term treatment. However, it is also associated with a risk of severe adverse reactions. Among them, gastrointestinal (GI) disorders have been reported since the early use of DFX, including isolated cases of GI haemorrhages. We present here an illustrative case of Crohn's disease-like GI lesions observed under treatment with DFX Film-Coated Tablets (FCT) in low ferritin (FTN) conditions that recovered after DFX discontinuation.

The case involves a 45 years old female patient affected by transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia, treated by chronic transfusions and iron chelation by DFX for several years. After switching to DFX FCT formulation, the patient experienced multiple episodes of mild temperature increase and relapsing-remitting diarrhoea for more than a year, but no clear association with DFX was identified. The finding of severe inflammation of the cecum and ascending colon, with ulcerative and bleeding lesions, led to the diagnosis of Crohn's disease. Treatment with mesalazine and azathioprine was therefore prescribed. Eight months later, the patient experienced a severe intoxication by exogenous acids, most likely driven by the association of DFX and salicylates. DFX plasma levels at that moment were significantly above normal ranges, while FTN was below the 500 ng/mL threshold. After a complete recovery achieved by urgent dialysis and supportive treatment, the patient was switched to deferoxamine and mesalazine was interrupted. Four months after DFX discontinuation, a complete remission of GI signs was confirmed by endoscopy and biopsy, suggesting an *ex adiuvantibus* diagnosis of a severe, chronic intoxication associated with DFX FCT treatment.

Definitive interruption of DFX was not only associated with the complete remission of the Crohn's disease-like lesions but also of other non-specific GI symptoms recurrently experienced by the patient, even though not precisely related to DFX dosage or timing. Physicians should be aware of the variegated presentations of GI toxicity and should always suspect DFX in the absence of other evident causative factors. Quantitative biomarkers of chronic GI inflammation, i.e. faecal calprotectin, could be considered in the long-term monitoring of this drug, that is particularly relevant in conditions of low FTN and low iron levels.

**DP17****UN CASO DI ERITROPOIESI EXTRAMIDOLLARE IN SFEROOCITOSI EREDITARIA**

A.R. Denotti, F. Corongiu, M. Marrocu, V. Orecchia, S. Barella

*P.O. Microcitemico "A. Cao", ARNAS Brotzu, Italy*

La Sferocitosi ereditaria (HS) è una comune Anemia emolitica cronica, dovuta a difetto delle proteine di membrana degli eritrociti, nella maggioranza dei casi ad ereditarietà autosomica dominante.

L'eritropoiesi extramidollare (EMH) costituisce una risposta compensatoria all'anemia e quindi è una complicanza frequente di numerose anemie croniche, specie quando vi è una componente di eritropoiesi inefficace. E' particolarmente frequente nella talassemia, ma può essere presente anche nell'anemia falciforme, nella mielofibrosi e in alcune anemie emolitiche croniche. Vi sono due tipi EMH: paraossea, caratterizzata dall'espansione del tessuto emopoietico al di fuori del canale midollare osseo, attraverso erosioni permeative della corticale interna; extraossea, caratterizzata dalla riattivazione in tessuti sede di eritropoiesi nella vita fetale, come fegato, milza, linfonodi. Nella HS è frequente questo secondo tipo, con conseguente epato-splenomegalia, mentre il primo tipo è raro.

Descriviamo il caso di un paziente, maschio di 59 anni, affetto da una forma lieve di HS, con livelli di emoglobina tra 9.8 e 11.8 gr/dl, conta reticolocitaria tra 2.0 e 2.8% e modica iperbilirubinemia indiretta (1.8 mg/dl). Presenta splenomegalia marcata (milza globosa, con diametro longitudinale 18 cm) e epatomegalia moderata (diametro longitudinale lobo DX 15.6 cm).

Nel corso di RM effettuata per sospetta iperplasia nodulare focale del fegato, è stata rilevata la presenza di tessuto solido in sede sovradiaframmatica ai lati del soma di D10, con diametro massimo di 5 cm a destra e di 8.5 cm a sinistra. La TC ha confermato il sospetto diagnostico di HE e ha mostrato la presenza di plurime aree ovalari, captanti il m.d.c., nel tratto D7-D11, parzialmente confluenti a manicotto intorno a rami arteriosi intercostali, pervi. Presenza di tessuto analogo in sede presacrale, di 2 cm di diametro, anteriormente al soma di S4. E' stato rilevato anche un ampliamento degli spazi midollari nei segmenti ossei inclusi nell'esame.

**Conclusioni:** La EMH toracica non è frequente nella HS, ma va comunque tenuta presente. Nel nostro paziente è totalmente asintomatica, per cui non riceverà, attualmente, alcun trattamento, ma verrà sottoposto a follow-up con imaging e a sorveglianza clinica per la eventuale comparsa di sintomi.

**DP18****PROGETTO AREAL: APPLICAZIONE IN REALTÀ VIRTUALE PER IL SUPPORTO DELL'ESPERIENZA TERAPEUTICA E L'EDUCAZIONE ALLA TERAPIA DI PAZIENTI ADULTI CON TALASSEMIA E SICKLE CELL DISEASE**

V. Megale<sup>1</sup>, M. Casale<sup>2</sup>, R. Colombatti<sup>3</sup>, V.M. Pinto<sup>4</sup>, I. Baido<sup>3</sup>, C. Brentan<sup>4</sup>, G.L. Forni<sup>4</sup>, M. Forte<sup>2</sup>, F. Grieco<sup>2</sup>, V. Munaretto<sup>3</sup>, S. Perrotta<sup>2</sup>, M.C. Putti<sup>3</sup>, G. Robello<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Softcare Studios; <sup>2</sup>Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli; <sup>3</sup>Azienda Ospedale-Università di Padova; <sup>4</sup>E.O. Ospedali Galliera, Italy

Il regime trasfusionale cronico consiste in procedure che richiedono tempo e che impattano in maniera significativa sulla qualità di vita dei pazienti con talassemia o anemia falciforme; talora queste procedure sono svolte in ambienti poco confortevoli dove il paziente cerca con i propri mezzi di distrarsi o "estraniarsi".

Emerge pertanto il bisogno di prestare attenzione non solo alle necessità strettamente fisiche ma anche a quelle psicologiche, emotive e sociali dei pazienti con l'obiettivo di recuperare tempo di valore "monopolizzato" dalla terapia arricchendo il percorso terapeutico con attività capaci di coinvolgere in maniera più completa la persona.

Da questo bisogno e dalle opportunità offerte dalle tecnologie digitali oggi disponibili, nasce il progetto AREAL, che consiste in un'esperienza di gaming fruita in realtà virtuale grazie all'impiego di adatti visori VR, progettata in collaborazione con il personale medico per valorizzare il tempo trascorso in ospedale durante la routine di trasfusione dei pazienti giovani adulti ed adulti.

AREAL consiste in tre attività di gaming sviluppate per immergere il paziente in uno scenario sensorialmente stimolante diverso da quello ospedaliero in cui l'utente è costretto a passare il suo tempo, e pensate per stimolare le skills cognitive (memoria, riflessi, attenzione, processamento uditivo e visivo, logica e associazione, navigazione spaziale), fornendo valore aggiunto all'engagement/ entertainment del paziente e compensando la quasi immobilità fisica richiesta durante la trasfusione/procedura medica. AREAL, inoltre, integra elementi di educazione del paziente alla terapia ed alle abitudini di vita consigliate per promuovere il proprio stato di benessere, ed è dotato di una funzionalità sociale grazie a cui i pazienti possono giocare insieme ad altri pazienti dello stesso ospedale o tra ospedali diversi, ponendo le basi per costruire una comunità di pazienti delocalizzata.

AREAL è al momento in uso in 3 centri ospedalieri pilota, dove, durante un periodo di 4 mesi, saranno raccolte evidenze sul suo impatto sull'esperienza terapeutica dei pazienti, sarà valutata l'usabilità e rifinita l'integrazione nella routine di lavoro del personale medico, con l'obiettivo finale di ampliare il concetto di "cura" non solo ad aspetti clinici ma anche emotivi e psicologici durante tutto il tempo trascorso in ospedale.



## Poster

**P001**

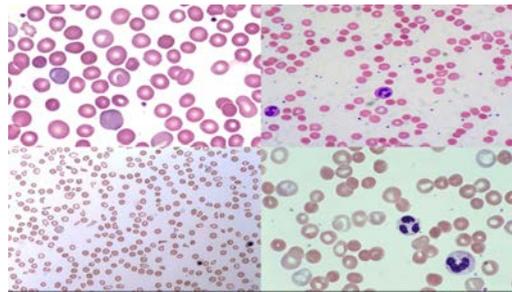
### **DETECTION OF UNSTABLE HB KOLN (HBB: C295>A) BY DNA MUTATIONAL SEQUENCING IN AN ITALIAN MALE PATIENT WITH SEVERE HEMOLYTIC ANAEMIA REQUIRING TRANSFUSION**

L. Torti, E. Abruzzese, V. Guida, L. Maffei, A. De Luca, N. Grifone, P. De Fabritiis, F. Sorrentino

<sup>1</sup>Hemoglobinopathies Unit, Hematology Department, S. Eugenio Hospital (ASL Roma 2), Tor Vergata University, Rome; <sup>2</sup>Genetics Unit, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

Hemoglobin Koln is an unstable hemoglobin with an aminoacid substitution of methionine with valine at position 98 of the beta chain. Usually patients present with mild haemolytic anemia, reticulocytosis, jaundice, splenomegaly. We report a case of severe hemolytic crisis requiring transfusion in a patient aged 70, with dyspnea and respiratory distress, with hospitalization. This patient born in 1951, of an Italian father and mother coming from Campania, had mild hemolytic chronic anemia and no symptoms. However at the age of 65 years old he presented fever with breathing difficulties and severe anemia. Hemoglobin was 7 g/dl, reticulocyte count 530 G/l, therefore subsequent transfusion of four red blood cells unit (RBC) was administered. The chest CT scan showed the presence of bilateral of honey comb-type ground glass pneumonia. He was referred to our attention and performed at our center HPLC analysis (High pressure liquid chromatography) showing an hemoglobin abnormal band. DNA sequencing of the Beta-globin gene for the common point mutations or deletions, revealed heterozy-

gosity for a mutation at codon 98 [GTG → ATG, Val → Met], known as Hb-Koln. He presented enlargement of spleen (longitudinal diameter 18 cm) with mild leucopenia and thrombocytopenia.



**Figure 1.**

His personal history showed abdominal aorta thrombosis and phlebothrombosis of lower limbs, with negative thrombophilic screening. Laboratory picture demonstrated elevated circulating bilirubin and lactate dehydrogenase levels with reticulocytosis. Several mechanisms have contributed to thrombo-occlusive complications including the abnormal properties of the red cells. Unstable hemoglobin precipitates, forming Heinz bodies that adhere to membranes, decrease their plasticity and increase their adherence to endothelial cells. Tissue hypoxia increases production of erythropoietin, which stimulates megacariocytopenia with production of hyperactive platelets. Hb Koln is reported from many populations in the world. This is the first report, to our knowledge, from province of Naples While Hb Koln

patients are essentially asymptomatic at rest with ordinary activity, the subjects are probably more vulnerable to diseases that would further impair oxygen delivery, as pneumonia, due to reduced oxygen release from hemoglobin. Benefits of anti-thrombotic prophylaxis in situations with transient risk factors for thrombosis, should be evaluated, especially in patients splenectomized.

## PO02

### UN CASO DI SINDROME DA IPEREMOLISI TARDIVA POST-TASFUSIONALE IN PAZIENTE AFFETTO DA ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI

E. Bertoni<sup>2</sup>, G. Carracchia<sup>2</sup>, C. Gorio<sup>2</sup>, V. Folsi<sup>2</sup>, M.L. Sala<sup>1</sup>, F. Rocca<sup>1</sup>, L.D. Notarangelo<sup>3</sup>, L. Sainati<sup>4</sup>, F. Porta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SIMT, ASST-Spedali Civili si Brescia; <sup>2</sup>U.O. Oncoematologia e Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico, ASST-Spedali Civili di Brescia; <sup>3</sup>Direzione Medica, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST-Spedali Civili di Brescia; <sup>4</sup>Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera di Padova, Italy

La sindrome da iperemolisi (HS) si manifesta a distanza di 7-10 giorni dalla trasfusione di emazie concentrate con brusco calo dell'emoglobina fino a valori inferiori ai valori pretrasfusionali ed evidenza di emolisi sia delle emazie trasfuse che autologhe.

Il complesso meccanismo patogenetico comprende emolisi "bystander", spesso complemento mediata, attivazione macrofagica ed aumentata fagocitosi dei globuli rossi. Il quadro clinico può evolvere in modo drammatico verso sindrome polmonare acuta, insufficienza epatica e renale; la mortalità è del 6%.

Riportiamo il caso di una bambina ivoriana di 7 anni, affetta da SCD politrasfusa per eventi acuti nei primi anni di vita. A seguito del riscontro di valori patologici al doppler transcranico e di stenosi dell'arteria cerebrale media alla RM, iniziava trattamento salasso trasfusionale. A distanza di una settimana dal primo trattamento (Hb basale 9 g/dl) la piccola veniva ricoverata per crisi dolorosa agli arti inferiori associata a macroematuria e subittero sclerale. Gli esami effettuati all'ingresso evidenziavano Hb 7,6 g/dl con calo a 4,3 g/dl nei giorni successivi, LDH 1.430 U/l, bilirubina totale 7,8 mg/dl, indiretta 4,22 mg/dl, test di Coombs diretto (DAT) negativo e ricerca anticorpi irregolari negativa, funzione epatica e renale normali.

Visto il quadro di HS la paziente veniva trattata con immunoglobuline a 800 mg/Kg e con terapia di supporto per lo sviluppo concomitante di sepsi in crisi dolorosa. A distanza di due giorni dalle immunoglobuline si è assistito alla negativizzazione degli indici indiretti di emolisi; l'importante reticolocitosi ha permesso inoltre una spontanea risalita del valore dell'Hb.

I controlli successivi hanno mostrato stabili valori dell'emoglobina e persistente negatività per DAT e nuove alloimmunizzazioni.

**Conclusioni:** Il 4-7% dei pazienti SCD sviluppano almeno un episodio di HS nel corso della loro storia clinica correlabile ad alloanticorpi e/o autoanticorpi. Una percentuale non trascurabile risulta tuttavia DAT e anticorpi irregolari negativa, come nel caso sopra riportato. Vista l'elevata mortalità correlata a HS, oltre alla terapia di supporto immediata è necessario attuare misure di prevenzione primaria per ridurre il rischio di alloimmunizzazione come minimizzare le trasfusioni ed eseguire emogruppo esteso ad ogni paziente; i dati immunematologici dovrebbero inoltre poter essere disponibili e condivisibili in rete da più strutture sanitarie, qualora necessario.

## PO03

### EPIDEMIOLOGIA DELLE ALTERAZIONI GENETICHE SUL GENE HBB PRESSO I CENTRI TALASSEMIA DI LECCE E DI CASARANO

M. Serra<sup>1</sup>, E. Colizzi<sup>1</sup>, S. Mauro<sup>2</sup>, R. Renni<sup>3</sup>, A. Valiani<sup>1</sup>, F. Parente<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Talassemia, Divisione Medicina Interna, P.O. "Vito Fazzi" Lecce; <sup>2</sup>Genetica, P.O. "Vito Fazzi" Lecce; <sup>3</sup>Centro Talassemia, Divisione Medicina Interna, P.O. Casarano, Italy

**Premesse e scopo dello studio:** I difetti dei geni globinici rappresentano circa il 7% delle patologie genetiche nella popolazione mondiale e i difetti genetici più frequenti nella popolazione italiana. Le  $\beta$ -talassemie sono le forme talassemiche più frequenti nella nostra area geografica (1). Scopo del nostro studio è analizzare il background genetico dei soggetti afferenti al Centro Talassemia del P.O. Vito Fazzi di Lecce e di P.O. di Casarano, provenienti dalla stessa area geografica (Salento).

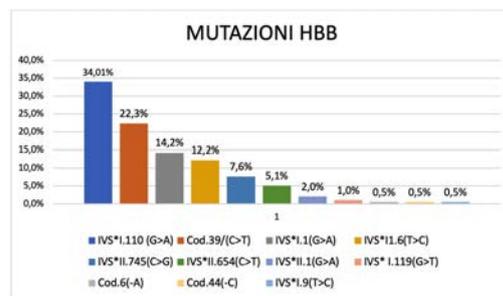


Figura 1.

**Materiali e Metodi:** È stata avviata l'analisi genetica su 104 soggetti affetti da  $\beta$ -talassemia (gene HBB)

mediante protocollo RDB (Reverse Dot Blot). I risultati sono stati sottoposti ad analisi statistica.

**Risultati:** Le mutazioni genetiche più diffuse nel nostro bacino sono risultate: la mutazione IVS\*I.110 (G>A) nel 34% dei casi, codificante catena  $\beta^+$ , che è stata riscontrata sia in omozigosi che in eterozigosi composta, autosomica recessiva e coinvolgente il sito di splicing per la trascrizione dell'mRNA; mutazione sul codone 39 (C>T) nel 22% dei casi, anch'essa riscontrata sia in omozigosi che in eterozigosi composta, autosomica recessiva con l'effetto di produrre un nonsense-codone, che esita in un fenotipo allelico  $\beta^0$ ; la mutazione IVS I.1(G>A), anch'essa riscontrata sia in omozigosi che in eterozigosi, con fenotipo  $\beta^0$ , nel 14% dei casi, autosomica recessiva con effetto sulla giunzione di splicing (quindi nella processazione dell'mRNA).

**Conclusioni:** La diffusione delle alterazioni genetiche riscontrate evidenzia una diversa epidemiologia da altre aree geografiche italiane ad alta concentrazione di talassemia come la Sardegna, dove è maggiormente diffusa la mutazione cod.39 a scapito delle altre (2). Il bacino salentino presenta infatti anche un numero discreto di mutazioni tipiche dell'area mediterranea come IVS\*I.110 (G>A), diffusa tra gli abitanti di Cipro (76%), i greci (42%) e i turchi (38%) (3), e la mutazione IVS I.1(G>A), tipica invece dell'India Asiatica e del Pakistan (4), in Italia diffusa maggiormente (2) proprio in Puglia (14%) ed in Sicilia (10%).

#### Bibliografia

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001;79:704-12.
2. Rosatelli MC, et al. Molecular screening and fetal diagnosis of  $\beta$ -thalassemia in the Italian population. *Hum Genet* 1992;88:590-2.
3. <https://www.ithanet.eu/db/ithagenes?ithaID=113>
4. <https://www.ithanet.eu/db/ithagenes?ithaID=102>

#### PO04

### USO DELLA VITAMINA D E BIFOSFONATI IN PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOPOROSI E TALASSEMIA: EVIDENZE DA UNO STUDIO REAL-LIFE A 6 ANNI

M. Serra, E. Colizzi, F. Parente

*Centro Talassemia di Lecce, Divisione di Medicina Interna, P.O. "Vito Fazzi", Italy*

L'osteoporosi è una delle complicanze più frequenti della talassemia.

Sebbene i farmaci usati nella cura dell'osteoporosi nei pazienti talassemici siano gli stessi usati nei pazienti non talassemici, pochi sono i lavori in letteratura volti a valutare nel tempo il confronto tra le singole molecole.

Scopo del nostro studio è quello di realizzare un'analisi retrospettiva sulla terapia effettuata da 68 pazienti

affetti da Talassemia Major, afferenti al Centro di Talassemia del P.O. "Vito Fazzi" di Lecce dal 2014 al 2020.

Tutti i pazienti hanno eseguito una MOC(DEXA) basale nel 2014 con follow-up nei successivi 6 anni. I risultati sono stati sottoposti ad analisi statistica.

L'età media dei pazienti è  $47.2 \pm 10.5$  anni (uomini 61.8%). In base al valore di T-score lombare è stato possibile dividere i pazienti in 3 gruppi: un primo gruppo (N=6) con valori di T-score medio  $-0.98 \pm 0.47$ , che non ha ricevuto alcuna terapia; un secondo gruppo (N=32) con valori di T-score  $-1.9 \pm 1.02$  trattato con sola vitamina D; un terzo gruppo (N=30) trattato con vitamina D ed un bifosfonato, di cui 16 pazienti (T-score medio  $-3.09 \pm 1.05$ ) con Risedronato e 14 pazienti (T-score medio  $-3.57 \pm 1.11$ ) con Neridronato. Il ciclo di terapia è durato tre anni, con follow-up alla sospensione a 1 e 3 anni.

Nei pazienti che non hanno ricevuto alcuna terapia è stato riscontrato un decremento della BMD in termini di T-score (da un valore medio di  $-0.98$  nel 2014 a un valore medio di  $-1.04$  nel 2020). Tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno un trattamento hanno mostrato un incremento positivo della BMD a 2 anni ( $-0.21$  nel gruppo trattato con vitamina D,  $-0.14$  nel gruppo trattato con risendronato,  $-0.06$  nel gruppo trattato con neridronato). Sono stati quindi registrati i valori medi di T-score a 1 e 3 anni dalla sospensione della terapia.

Tale analisi real-life dimostra come possa essere interessante impostare un lavoro di confronto fra le varie molecole nel tempo, allo scopo di evidenziare effetti terapeutici a lungo termine. Tenendo conto dei limiti del campione esiguo, pur con l'assenza di correzione per i fattori di confondimento, i dati da noi riportati sembrerebbero confermare il ruolo della vitamina D nel migliorare il T-score ma soprattutto evidenziare tempi di recupero differenti della BMD tra risendronato e neridronato (più rapidi con il risendronato, più lenti con neridronato, che tuttavia determinerebbe una perdita di massa più lenta dopo la sospensione della terapia).

#### PO05

### TRANSFUSION-RELATED CARDIAC FUNCTION ALTERATIONS IN BETA-THALASSEMIC PATIENTS

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

<sup>1</sup>Internal Medicine Unit and Centre for Hereditary Anemias, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena – Policlinico, Modena, Italy; <sup>2</sup>Internal Medicine and Centre for Hemochromatosis and Heredometabolic Liver Diseases, ERN-EuroBloodNet Center for Iron Disorders, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena – Policlinico, Modena, Italy; <sup>3</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, University of Modena

and Reggio Emilia, Modena, Italy; <sup>3</sup>Transfusion Unit, Hematology Department, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena – Policlinico, Modena, Italy

**Background and Aim:** Cardiac complications are still common in transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia, and appear to be only partially attributable to iron accumulation and chronic anemia, as patients in our centers are on a regular and optimized transfusion schedule and well chelated. Aim of our study was to evaluate the impact of other factors on cardiac events incidence and left ventricle function, primarily transfusion related blood volume changes.

**Population and methods:** Patients with transfusion dependent  $\beta$ -thalassemia were enrolled and underwent an echocardiographic evaluation before and after their scheduled blood transfusion, focused on volumes assessment and diastolic and systolic parameters (ejection fraction, EF, and global longitudinal strain, GLS). On the same day, iron parameters, BNP, NTBI, LPI were analyzed. Ecocardiographic evaluation was repeated 5-8 days after blood transfusion.

**Results:** 20 patients were included. 12 had already had a cardiac event. Such patients were more likely to have diabetes, while no differences were observed in iron parameters, transfusion scheduling and iron chelation history. At baseline echocardiography, 85% of patients had diastolic dysfunction (according to latest ESC guidelines revised), while systolic function was within the normal range in all patients. After blood transfusion we observed a trend toward an increase in left atrial volume and mitral inflow alterations suggesting a worsening in diastolic function. As to systolic function, EF remained substantially unchanged after transfusion while GLS showed a significant reduction only in patients with higher ferritin levels. Left ventricle volumes changes were inversely related to NTBI, indicating a better cardiac compliance to volume changes in patients with lower values of free plasma iron.

**Conclusions:** This is a pilot study on a small group of patient accurately characterized as to clinical history and echocardiographic parameters in relation to transfusion schedules and iron status. Transfusion-related volume overload may have a role in transient diastolic function alterations as well as in pre-clinical alteration of systolic function, as suggested by GLS modification, whose significance should be addressed in a long-term follow-up and in larger patients' populations. Early identification of systolic and diastolic alteration may lead to a more tailored approach to transfusion and medical therapy.

## PO06

### POST-COVID-19 LYMPHOCYTOPENIA AND OPPORTUNISTIC PATHOGENS INFECTION IN A THALASSEMIA MAYOR PATIENT

A. Petrungraro<sup>1</sup>, E. Quartarone<sup>1</sup>, R. Centorrino<sup>1</sup>, M. Cucinotta<sup>2</sup>, P. Sciarro<sup>1</sup>, L. Rigoli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unit of Transfusion Medicine, Department of Services, University Hospital "G.Martino"; <sup>2</sup>Radiotherapy and Nuclear Medicine Unit, ASST, Italy

Transfusion-dependent thalassemia patients undergo transfusions' immunomodulating effect which results in a general immune response depression and a consequent increase in the frequency of infectious episodes and neoplastic events. We find reduction of phagocytic function, Natural Killer function and IL-2-mediated lymphocytic response; defect of antigen presentation by monocyto-macrophage cells; reduction of bone marrow precursors and HLA II+ cells. Sars-Cov-2 infection is characterized by marked lymphopenia which occurs in 96.1% of severe cases. Covid-19-related lymphopenia is caused by various mechanisms which lead to an increase in lymphocytic apoptosis. Post-Covid-19 lymphocytic quantitative and functional disorders may compromise immune response and favor the onset of infections from opportunistic pathogens. Case report: Fifty years old woman with Thalassemia Major, type 2 diabetes mellitus, Hashimoto thyroiditis and osteoporosis. The iron burden was equal to <155 mL blood/kg/year. She was on iron chelation therapy with desferal 2 g for 5 days a week. In October 2020 she developed Sars-Cov-2 infection with bilateral lung involvement, regressed in November 2020 after therapy with remdesivir, dexamethasone, clexane, C vitamin, antioxidants, bassado and anti-inflammatories. An increase in the standard transfusion regimen was required during hospitalization. A marked post-Covid-19 lymphocytopenia persisted (White Blood Cells: 16,300/mm<sup>3</sup>; Neutrophils: 86%; Lymphocytes: 4%; Monocytes: 8%; Eosinophils: 2%) and resolved after about 6 months. In December 2020 she developed fever (T 39°C), pharyngodynia, odynophagia, sinusitis and a voluminous, hard and painful swelling adhering to superficial and deep planes of the right lateral cervical region that did not regress after therapy with amoxicillin and clavulanic acid. On CT this formation measured about 6x5x6cm and was characterized by hypodense probably necrotic-colliquative core, hyperdense internal shoots, thick walls and jagged edges. The patient underwent fine needle aspiration which showed a fibrous wall with lively vascular neogenesis and intense lympho-plasma cells infiltration, without atypical elements, and resulted positive for piperacillin and tazobactam-sensitive *Klebsiella Pneumoniae*. Specific antibiotic therapy was practiced with resolution of infection. Post-Covid-19 lymphocytopenia in thalassemia patient may facilitate the onset of severe infections

from opportunistic pathogens. Additional studies performing in larger series are needed to replicate our findings.

### PO07

#### TRATTAMENTO CON LUSPATERCEPT: QUALITÀ DI CURA IN PAZIENTE CON BETA-TALASSEMIA MAJOR

S. Macchi<sup>1</sup>, L. Zaia<sup>2</sup>, R. Mainini<sup>2</sup>, A. Cappello<sup>1</sup>, D. De Martino<sup>1</sup>, G. Camisasca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SIMT-CPVE Asl Novara; <sup>2</sup>Università del Piemonte Orientale, Italy

**Premessa:** Presso il SIMT di Borgomanero afferiscono attualmente 14 pazienti adulti affetti da Beta Talassemia Major e 5 da Beta Talassemia Intermedia (TI), in cronico supporto trasfusionale e in cronico monitoraggio clinico. Lo scenario di cura dei pazienti con Talassemia è in decisa evoluzione, con il sopraggiungere di terapie innovative. Tra queste appare promettente l'utilizzo di Reblozyl/Luspatercept, agente modulante l'eritropoiesi, attualmente impiegato *off label* in Italia nel trattamento delle sindromi mielodisplastiche e talassemiche, con un favorevole outcome sia per il paziente sia per il sistema sanitario.

**Case Report:** Nel mese di Febbraio 2021 è stato autorizzato l'utilizzo di Luspatercept per il paziente AG1971 nell'ambito del Programma nazionale NPP-LUS-ITA 001, 1.5, 16/9/2020. Il paziente, maschio di 50 anni, è affetto da Beta Talassemia major ( $\beta$  cod 39 omozigote, fenotipo  $\beta 0/\beta 0$ ) ed è in carico all'ambulatorio SIMT di Borgomanero dal 2015, dove trasfonde 2 unità GRC lavate/21 giorni (Hb pre 9.5 g/dL); è in uno stato di buon compenso di patologia e buon controllo delle comorbidità (ipotiroidismo, ipogonadismo e osteopenia). L'avvio del trattamento è stato in Marzo 2021, con somministrazione ogni 21 giorni (dosaggio 1mg/kg; peso corporeo 61Kg). Nei primi tre mesi di terapia il paziente ha riferito una particolare sensazione di benessere e miglioramento delle forze fisiche, manifestando un'ottima tollerabilità al farmaco. Dal punto di vista di risposta alla terapia è stato riscontrato un valore emoglobinico medio comparabile a quello pre-trasfusionale antecedente al periodo di trattamento (9,5g/dL vs 9,5g/dL). Nel periodo di osservazione il paziente ha effettuato un minor numero di accessi rispetto al consueto standard di cura (4 accessi vs 5) e ha avuto un carico trasfusionale inferiore (7 unità GRC vs 10).

**Conclusioni:** L'esperienza legata all'impiego di Luspatercept nel paziente si è dimostrata positiva in termini di sicurezza e di efficacia. Alla luce dei buoni riscontri ottenuti si è deciso di proseguire il trattamento con la medesima posologia. La qualità di cura con Luspatercept è risultata sostenibile per il paziente traducendosi in un miglioramento effettivo della qualità di vita e di gestione soggettiva della patologia. La riduzione del

carico trasfusionale e degli accessi ospedalieri ha impattato positivamente sull'organizzazione del lavoro presso il SIMT, sul numero di unità trasfuse e sul tempo di ospedalizzazione del paziente.

### PO08

#### QUANDO UN'AFERESI FA DIAGNOSI

M. Lecis, A. Pancaldi, F. Candia, V. D'Amico, D. Venturelli, M.E. Guerzoni, G. Palazzi, L. Iughetti

Università degli studi di Modena e Reggio Emilia; AOU Policlinico di Modena, Italy

B.G., 9 anni, diagnosi di Drepanocitosi omozigote ad un mese di vita. In anamnesi unico ricovero per anemia acuta e addominalgia a 7 anni con trasfusione di eritrociti concentrati; successivo benessere, non terapia di fondo con idrossiurea, in profilassi antibiotica con amoxicillina. A Marzo 2021 B.G. viene ricoverata per crisi dolorosa in regione dorsale, con successiva sindrome CHEST e necessità di trasfusione. Dimessa dopo 6 giorni, segue nuovo ricovero dopo 72 ore per crisi dolorosa in regione dorsale ed agli arti inferiori, con macroematuria e stranguria. Agli esami ematochimici incremento degli indici di emolisi (LDH 2195 UI/L) con emoglobina stabile (Hb 10,8 g/dl); lieve epatomegalia all'ecografia addominale. Per la precocità della crisi rispetto alla precedente e refrattarietà all'analgesia con morfina in i.c., esegue eritroexchange (HbS pre: 56%). Durante la procedura episodio di emolisi acuta al termine della seconda sacca di emazie, con peggioramento delle condizioni generali, della macroematuria, con tachicardia ed ipotensione. Il test di Coombs diretto (DAT) e indiretto risultano negativi a fronte di un'importante anemia (Hb 8 g/dl, HbS 28%) ed LDH aumentato (6120 UI/L). Nel sospetto di Delayed Haemolytic Transfusion Reactions (DHTRs), correlato alla trasfusione della settimana precedente, inizia terapia steroidea con Prednisone (1 mg/kg/die) ed analgesica con morfina in i.c. A 48 ore dall'afèresi ulteriore calo di Hb (5,6 g/dl, HbS 29%). Esegue trasfusione con premedicazione steroidea. Graduale miglioramento dei valori di Hb con ripresa di conta reticolocitaria e dimissione con Idrossicarbamide (15 mg/kg/die) e decalage di terapia steroidea. In 7° giornata dal ricovero comparsa di DAT positivo. Dopo un mese, ricovero per crisi dolorosa agli arti e a poche ore dall'ingresso, crisi convulsiva tonico-clonica generalizzata con arresto respiratorio, interrotta dopo somministrazione di Midazolam e.v. In corso di crisi riscontro di picco ipertensivo (P.A. 180/140 mmHg). Eseguita TC encefalo che esclude fenomeni vascolari ischemico-emorragici e pone il sospetto di encefalopatia posteriore reversibile (PRES), poi confermato in angio-RMN ed EEG. Intrapresa terapia antipertensiva con beta-bloccante, calcio-antagonista ed alfa-antagonista ed antiepilettica con Levetiracetam; sospesa la terapia steroidea in atto. In 30° giornata dal ricovero

negativizzazione del DAT. Attualmente B.G. è in buone condizioni ed in follow-up multidisciplinare.

## PO09

### MANAGEMENT TERAPEUTICO IN PAZIENTE AFFETTA DA SCD SOTTOPOSTA A TRAPIANTO RENALE

R. Rosso<sup>1</sup>, B. Ximenes<sup>1</sup>, B. Esposito<sup>2</sup>, A. Bulla<sup>1</sup>, L.M. Le Moli<sup>2</sup>, M.A. Romeo<sup>1</sup>, F. Di Raimondo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Ematologia, Unità di Talassemia ed Emoglobinopatie, A.O. "Policlinico -Vittorio Emanuele", Università degli Studi di Catania; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Ematologia, Università degli Studi di Catania, Italy

La Sickle Cell Disease (SCD) è una patologia insidiosa e ad alto rischio per complicanze multi-organo. Il 25% dei pazienti può presentare coinvolgimento renale ed il 30% sviluppare una End Stage Renal Disease ed essere costretto alla dialisi e al trapianto renale. Paziente di 50 anni affetta da SCD, con insufficienza renale cronica (IRC) esitata in dialisi e trapianto renale. A 47 anni progressivo peggioramento dell'IRC (glomerulosclerosi focale segmentale e nefropatia parenchimale cronica severa). Intraprende terapia per ipertensione polmonare ed arteriosa e con eritropoietina (EPO) per la correzione dell'anemia cronica, rifiutando sia emotrasfusioni che EEX. La scarsa compliance e l'IRC hanno limitato la terapia con Idrossiurea (HU), indicata nelle fasi precoci di IRC perché incrementa l'HbF, riduce la richiesta di trasfusioni e il rischio di VOC. L'EPO viene sospesa dopo 6 mesi per frequenti VOC e la paziente intraprende terapia trasfusionale e/o EEX e Deferoxamina Mesilato (DFO), pur mostrando scarsa compliance a quest'ultima. Per peggioramento del quadro renale, a luglio 2016 viene intrapresa dialisi, la paziente è inserita in lista per trapianto renale, prosegue terapia con EEX, emotrasfusioni di supporto e riprende EPO una volta a settimana, a causa della mancata aderenza al trattamento ferro-chelante. A luglio 2020 trapianto di rene, previa EEX in urgenza. L'EPO una volta a settimana ha consentito di ridurre il fabbisogno trasfusionale senza peggiorare il sovraccarico marziale. Dal trapianto la paziente ha trasfuso una sola volta ed effettuato solo due EEX. Persiste scarsa compliance alla terapia ferro-chelante. L'uso di EPO nei pazienti con SCD e IRC è dibattuto in letteratura, in quanto può fare incrementare HbS, ematocrito e viscosità ematica, potendo scatenare VOC. EEX ed emotrasfusioni, rispetto alla monoterapia con EPO, hanno permesso di mantenere HbS < 40% ed Hb > 9g/dL, prima di intraprendere dialisi. Per la scarsa compliance alla terapia chelante, siamo stati costretti ad optare per EPO a basso dosaggio e supporto trasfusionale solo per Hb < 7gr/dl. Nei pazienti in lista per trapianto renale, periodiche EEX terapeutiche sono raccomandate perché, in caso di disponibilità immediata del-

l'organo, consentono al paziente di essere sottoposto tempestivamente al trapianto, senza complicanze. L'emotrasfusione associata ad EEX, consente di mantenere Hb costante e HbS ridotta, ma determina, senza una regolare ferro-chelazione, progressivo sovraccarico marziale.

## PO10

### RIORGANIZZAZIONE DELL' AMBULATORIO TRASFUSIONALE PER PAZIENTI CON BETA TALASSEMIA MAJOR SARS-COV-2 POSITIVI: ESPERIENZA DEL SIMT-CPVE DI BORGOMANERO

S. Macchi<sup>1</sup>, L. Zaia<sup>2</sup>, R. Mainini<sup>2</sup>, A. Cappello<sup>1</sup>, D. De Martino<sup>1</sup>, G. Camisasca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SIMT-CPVE Asl Novara; <sup>2</sup>Università del Piemonte Orientale, Italy

**Premessa:** A partire da Marzo 2020 l'infezione SARS-CoV-2 si è diffusa largamente in Italia, con un forte impatto sul Sistema Sanitario. La Pandemia ha conosciuto nel Nostro Paese diverse ondate epidemiche, ponendo non poche problematiche nella gestione di pazienti in cura per patologie croniche. I pazienti con Beta Talassemia major, con periodiche necessità di ospedalizzazione per la terapia trasfusionale, hanno risentito dei cambiamenti organizzativi imposti dalla pandemia. IL SIMT-CPVE di Borgomanero ha in carico 14 pazienti adulti affetti da Beta Talassemia major e 5 con Beta Talassemia intermedia, a cui garantisce le cure ed il monitoraggio clinico strumentale necessario, di concerto con il Centro di riferimento regionale.

**Metodi:** nella prima fase di diffusione (Marzo-Giugno 2020) il Nostro Centro non ha registrato casi di pazienti con Talassemia affetti da infezione SARS-CoV-2; l'accesso all'ambulatorio trasfusionale è stato da subito subordinato alle misure preventive imposte dal Ministero della Salute. Il primo caso di paziente con infezione attiva si è presentato con la seconda ondata epidemica (Ottobre 2020-Febbraio 2021), imponendo la necessità di una riorganizzazione dell'attività per garantire la terapia trasfusionale ai pazienti positivi.

**Risultati:** considerata la carenza di spazi disponibili, non è stato possibile dedicare all'interno del SIMT-CPVE percorsi e luoghi separati per la gestione dei pazienti COVID-19 positivi con necessità di terapia trasfusionale. Per poter garantire la terapia le opzioni percorribili concordate con la Direzione Medica hanno previsto il coinvolgimento di due Unità Operative Ospedaliere: SC Nefrologia-Dialisi e Dipartimento di Emergenza e Accettazione (DEA), in cui erano già predisposti percorsi strutturati per la gestione del paziente COVID-19 positivo acuto o cronico.

**Conclusioni:** I casi positivi sono stati 3 sul totale di 19 pazienti con Talassemia seguiti nella nostra unità ope-

rativa. Il periodo di positività ha interessato i mesi di Ottobre 2020 (1 paziente) e di Febbraio-Marzo 2021 (2 pazienti). La soluzione più congeniale per tutti i pazienti coinvolti è stata il supporto trasfusionale all'interno del DEA, con un accesso programmato e un codice di triage dedicato. L'esperienza descritta ha permesso sia di preservare la qualità di cura dei pazienti con Talassemia senza modifiche del programma terapeutico consueto, sia di consolidare la rete di collaborazione intra-aziendale in un momento di emergenza.

### PO11

#### **MOLECULAR ANALYSIS OF THALASSEMIA, THREE YEARS OF ACTIVITY IN COLLABORATION WITH THE REFERENCE THALASSEMIA CENTERS OF LATIUM**

N. Grifone<sup>1</sup>, P. Bisceglia<sup>1</sup>, C. Radio<sup>2</sup>, C. Vaccari<sup>2</sup>, L. Torti<sup>3</sup>, S. Cavone<sup>1</sup>, A.M. Onori<sup>1</sup>, A. Alberico<sup>1</sup>, A. Ciavarella<sup>1</sup>, A. Pizzuti<sup>4</sup>, M. Bengala<sup>5</sup>, M. Lo Presti<sup>6</sup>, A. Ferraris<sup>9</sup>, S. Massafra<sup>1</sup>, M. Carella<sup>1</sup>, M.B. Rondinelli<sup>7</sup>, P. Pugliese<sup>8</sup>, M. Marziali<sup>8</sup>, A. Losardo<sup>8</sup>, M. Rebersani<sup>8</sup>, F. Sorrentino<sup>3</sup>, A. De Luca<sup>1</sup>, P. Grammatico<sup>9</sup>, L. Maffei<sup>3</sup>, V. Guida<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Genetics Unit, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza; <sup>2</sup>Genetica medica- Centro S. Anna ASL RMI; <sup>3</sup>U.O. Talassemici Centro Anemia Rare e Disturbi del metabolismo del Ferro ASL RM2; <sup>4</sup>Department of Experimental Medicine, Sapienza University, Umberto I Polyclinic Hospital; <sup>5</sup>U.O.C Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento di Oncoematologia, Fondazione Policlinico di Tor Vergata; <sup>6</sup>Genetica medica P.O. Belcolle; <sup>7</sup>Transfusion Service, AO San Camillo Forlanini; <sup>8</sup>UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Policlinico Umberto I; <sup>9</sup>Medical Genetics Laboratory, Clinical Genetics Division, Department of Molecular Medicine, Sapienza University, San Camillo-Forlanini Hospital, Italy

Molecular analysis of thalassemias has drastically changed in the last decade when a consistent and progres-

sive migration from emerging countries has started in Italy, particularly in Latium region. Here we report the results of three years molecular investigation of thalassemias at CSS-Mendel Institute of Rome. Analyses were conducted in collaboration with several reference Thalassemia Centers of the region, including Sant'Eugenio Hospital, S. Camillo Forlanini Hospital, S. Anna Hospital, Policlinico Umberto I Hospital, and Policlinico Tor Vergata Hospital of Rome, and Belcolle Hospital of Viterbo. Starting from 2019 to date, we have collected 269 patients with haemoglobin disorders. Subjects received anamnestic interview regarding personal/familiar history of anemia or hemoglobinopathies. All samples were first haematologically characterized by the analysis of hemocromocytometric parameters, iron assessment, total and direct bilirubin, Hemoglobin fractions (HbA2, HbF, Pathological haemoglobin), the latter carried out by HPLC Variant II™ (Bio-Rad). Study cohort was ethnically heterogeneous including 199 Caucasian patients, 42 Asian, 24 African and 4 patients of Hispanic origin. Mutation analysis was conducted using complementary methods that take into account the heterogeneity of the analyzed populations and of their mutation spectrum; (i.e. population specific mutation panels, sequencing, MLPA). Mutation analysis identified 144 beta-globin variants including three subjects with delta-beta deletions, 41 alpha-globin variants, including 2 point mutations, and two variants in the delta-globin gene. As expected, mutation analysis highlighted a heterogeneous mutation spectrum enriched with variants specific of the ethnicity of the different populations tested, not usually observed in the Italian population. Present results underline the importance of choosing the proper mutation testing strategy, considering patients' ethnicity and prior knowledge of mutation frequency in their native ethnic group. Furthermore, the interaction of different professional figures presents in the same territory (biologists, hematologists, geneticists, and gynecologists) has proved to be a winning strategy that has made possible to well haematological and molecular characterized thalassemia patients and to solve even the most complex cases.