

ASSEMBLEA ANNUALE SIMTI SICILIA ENNA 10 NOVEMBRE 2023

Ultima Assemblea 11/02/2022:

Rinnovo Cariche Sociale nazionali SIMTI –Rimini 2022: candidature per il Consiglio Direttivo e il Collegio dei Sindaci

Riunioni Delegazione 2023:

11 Aprile

17 Luglio



Invio newsletter numero 78 del 6 novembre 2023

Buongiorno care colleghe e cari colleghi.

Eccoci al consueto appuntamento con la Newsletter SIMTI Sicilia.



**Aggiornamenti
in Medicina Trasfusionale:
diagnostica e
innovazione tecnologica**

Palermo - 5 maggio 2023

**Splendid Hotel
La Torre**

Via Piano Gallo, 11
Palermo



RELATORI E MODERATORI

Relatori

MAURIZIO CAPONERA
Dirigente Medico SIMT AO Cannizzaro Catania

MARIO ALFESSI
Già Direttore SIMT PO Taormina ASP Messina

RENATO WEISSA
Direttore SIMT ASP Trapani - Delegato regionale SIMT

GIUSI TANCREDI
RISQ SIMT PO Sciacca ASP Agrigento

FRANCESCO BERNARDILLO
Direttore SIMT ASP Ragusa

DARIO GENOVESE
Direttore SIMT ASP Siracusa

SALVATORE CARUSO
Presidente regionale FIDAS Sicilia

VINCENZO CARUSO
Medico responsabile ADVIS FIDAS

LEONIA R. DE PASQUALE
Presidente regionale Frates Sicilia

ANGELO SALICE
Presidente CEM Sicilia Frates

FRANCESCO MALIBRA
Presidente AVIS Comunità Catania

GIUSEPPE ZUCCARIELLO
Presidente "Anzi" del Garibaldi

ANTONIO FAVORIS
Consigliere "Anzi" del Garibaldi

CAROLA ANASTASIO
Biologa responsabile per l'accreditamento Regione Sicilia

VALENTINA VASQUEZ
Responsabile Qualità AVIS Comunità di Scordia

DANILO CRAPIO
Medico di famiglia ASP Catania

GIOVANNA ASBATE
Dirigente medico SIMT ARNAS "Garibaldi" Catania

DANIELA DI STEFANO
Direttore UOC Anestesia e Rianimazione ARNAS Garibaldi Catania

ROBERTA FEDELE
Direttore SIMT ADR Villa Sofia Cervello Palermo

MANUELA CICCIA
Infermiera SIMT ARNAS Garibaldi Catania

SERGIO RICCA
Dirigente medico SIMT ARNAS Garibaldi Catania

MARIA LUCIA PECI
Infermiera SIMT ARNAS Garibaldi Catania

NUNZIO MARLETTA
Direttore SIMT ASP Caltanissetta

Moderatori

SANTI SCIACCA
Direttore SIMT ARNAS Garibaldi Catania

ANTONINO REZZO
Medico di famiglia ASP Catania

SEBASTIANO COSTANZO
Direttore SIMT AOU Policlinico-San Marco Catania

MARIO LOMBARDO
Direttore SIMT AO Cannizzaro Catania

ANNA COLOMBO
Responsabile UO Rischio Clinico ARNAS Garibaldi Catania

PASQUALE GALLERANO
Direttore SIMT PO Sciacca ASP Agrigento

GIOVANNI GAROZZO
Già Direttore SIMT ASP Ragusa

INFORMAZIONI GENERALI



Evento accreditato per N 10 CREDITI ECM

Responsabili Scientifici

Dott. Santi Sciacca

Direttore unità operativa Trasfusionale ARNAS "Garibaldi" di Catania

Dott. Nunzio Marletta

Direttore unità operativa medicina trasfusionale ASP Caltanissetta

Con il patrocinio di



U.O.S. FORMAZIONE

Responsabile Dott.ssa Giusy Russo

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Dott. Carlo Cristofaro

095/7594854

formazione@arnasgaribaldi.it



**I NUOVI REQUISITI DI LEGGE
PER SERVIZI TRASFUSIONALI
E UNITA' DI RACCOLTA**

**IL PATIENT BLOOD
MANAGEMENT**



5-6 Ottobre 2023

P.O. "GARIBALDI" - CENTRO

PIAZZA SANTA MARIA DEL GESU' N. 5

AULA DUSMET
CATANIA



Obiettivo ECM: Linee guida, protocolli, procedure

Il corso è rivolto a 100 partecipanti
Medici di tutte le specializzazioni, Biologi, Infermieri e Tecnici di Laboratorio
Iscrizione gratuita al corso su www.paroleimmagini.it
Provider n. 640 Evento n. 385098 Crediti n. 6
Provider ECM e Segreteria Organizzativa
Parole & Immagini
fiorella@paroleimmagini.it

Con il contributo non condizionante di



Con il patrocinio di



Responsabilità scientifica: Delegazione SIMTI Sicilia

AGGIORNAMENTI IN MEDICINA TRASFUSIONALE



Aula " Armando Mingrino" P.O. Umberto I ENNA

10 Novembre 2023

REGIONE	ORDINARI	JUNIOR	ONORARI	TSLB	INFERMIERI
Abruzzo	30	1		8	1
Basilicata	6			1	
Calabria	44	1		5	
Campania	82	1		23	2
Emilia Romagna	73	9		21	4
ESTERO	1				
Friuli venezia giulia	12	1	1	6	1
Lazio	110	12		43	10
Liguria	34	1		9	4
Lombardia	183	5	1	46	14
Marche	38	2		23	2
Molise	10				
Non Italia	3		1		1
Piemonte	68	3	1	25	8
Provincia di Bolzano	13				1
Provincia di Trento	11	1		3	
Puglia	65	1	1	4	1
REPUBBLICA SAN MARINO	2				
Sardegna	49	3		8	
Sicilia	106	4	1	16	5
Toscana	63	9		17	5
Umbria	13			6	3
Valle d'aosta	5				
Veneto	79	16	1	22	4
	1.100	70	7	286	66

Sicilia

iscritti 110
attivi 99
non paganti 11

medici 93
biologi 17

uomini 54
donne 56

Tslb

1 non pagante

Uomini 4

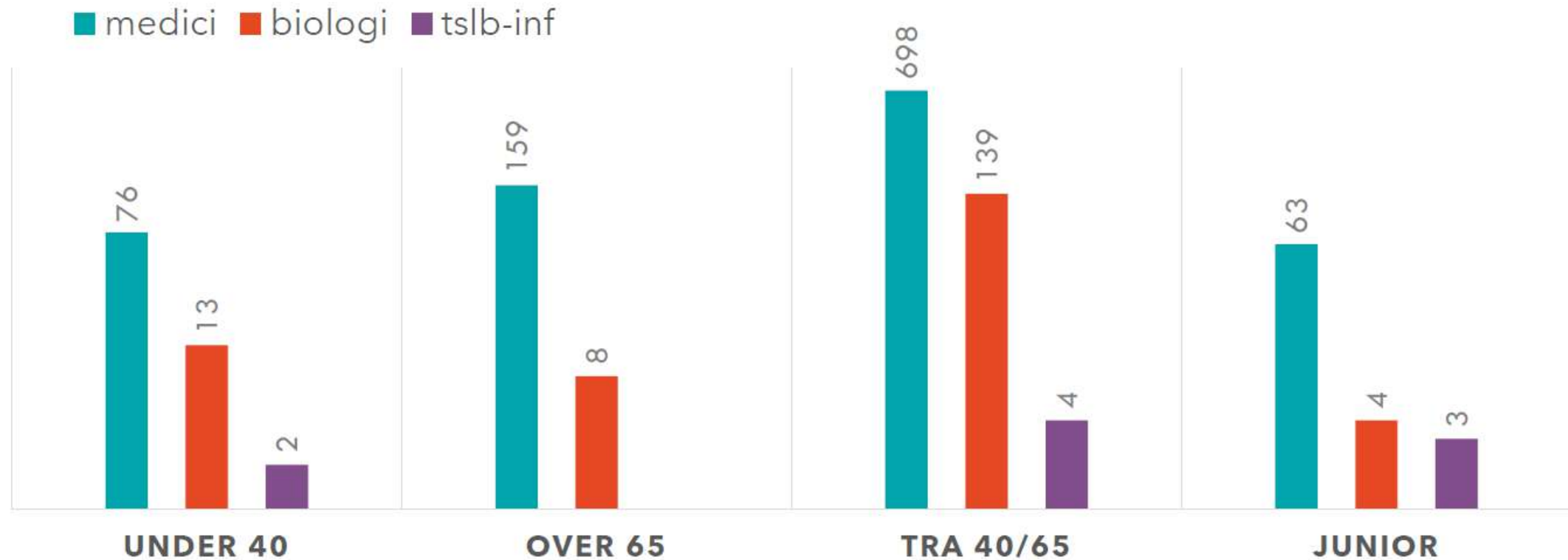
Donne 12

IP

Uomini 3

Donne 2

i numeri della società



FORMAZIONE

- 18 Gen 2023: L'assegnazione da remoto delle unità di sangue: gestione e prospettive-Trento
- 31 Gen 2023:Emoglobinopatie: supporto trasfusionale e nuovi approcci terapeutici – Bologna
- 03 Mar 2023: La Telemedicina e la sua possibile applicazione nelle unità di raccolta -Bettoja Hotel Mediterraneo – Roma
- 15 Mar 2023: Centralizzazione della lavorazione del sangue in Italia: esperienze a confronto - Best Western Plus Hotel Universo – Roma
- 19 Apr 2023: Immunoematologia e clinica – Alloimmunizzazione eritrocitaria e sindrome da iperemolisi - Milano - Copernico Blend Tower
- 24-26 Maggio 2023: 7^ Conferenza Nazionale dei Servizi Trasfusionali - Vicenza
- Webinar: 14 Giu 2023 Test dell'antiglobulina diretto: qual è il suo reale valore diagnostico nella valutazione dell'emolisi
- Webinar: 27 Set 2023 Middleware, gestionali, strumentazioni e sicurezza informatica
- 11 Ott 2023: Immunoematologia e clinica – Alloimmunizzazione eritrocitaria e sindrome da iperemolisi - Bettoja Hotel Mediterraneo – Roma
- Webinar: 19 Ott 2023 “Conversazione con gli Autori – Plasma ricco di piastrine”
- 08 Nov 2023: Immunoematologia e clinica – Alloimmunizzazione eritrocitaria e sindrome da iperemolisi – Bari
- Webinar: 15 Nov 2023 Interferenza sierologica da farmaci anti-CD38: come gestire i test immunoematologici
- FAD: 20 Gennaio – 20 Dicembre 2023 La raccolta del sangue e degli emocomponenti

PROGETTI FUTURI

RACCOMANDAZIONI SU DARATUMUMAB REV 2023


La pubblicazione sarà inserita presto nella sezione
RACCOMANDAZIONI del sito SIMTI con il titolo

*“RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE TRASFUSIONALE DEI
PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON ANTICORPI MONOCLONALI
ANTI-CD38 E ANTI-CD47”*

GdLavoro:

A Matteocci (Coordinatore), S Coluzzi, S De Martino, M Di Cerbo,
D Londero, E Maiorana,
N Revelli, G Ubezio






STANDARD DI MEDICINA TRASFUSIONALE

Revisione 2023

La pubblicazione sarà presentata al prossimo 45° Convegno di Rimini e poi pubblicata nella sezione **RACCOMANDAZIONI** del sito SIMTI

GdLavoro:

P Berti (coordinatore), P Boccagni, R Bonini, I Cuppari,
A Lanti, N Marletta e I Menichini





ALTRI PROGETTI IN COLLABORAZIONE

LG La trasfusione in epoca neonatale – rev. 2023

(SIN – SIMTI)

LG su Emoglobinopatie


(SITE – SIMTI)

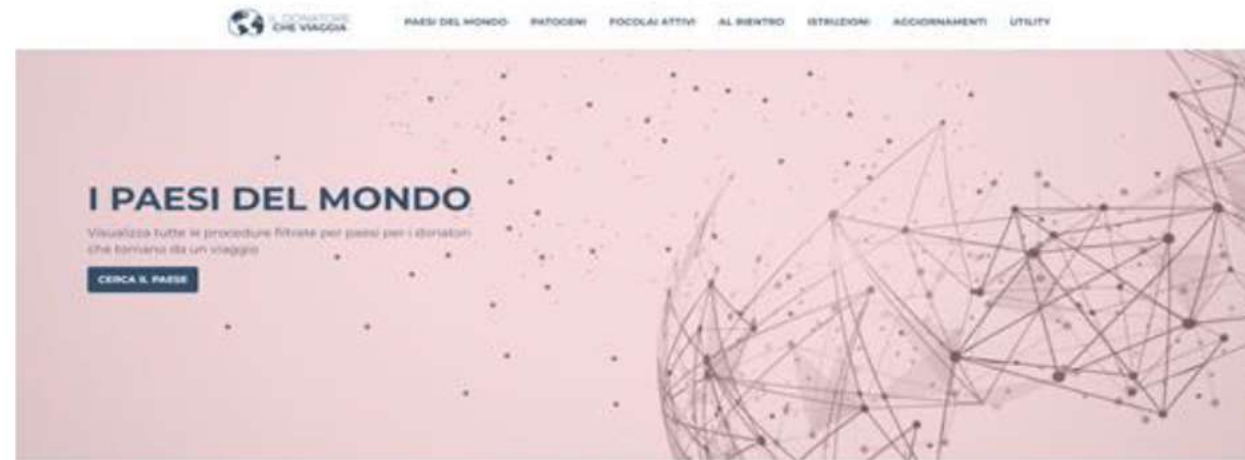
Consensus conference multisocietaria «PBM in chirurgia digestiva maggiore» e successiva pubblicazione

(ACOI, SIAARTI, SIdEM, SIMTI)

Consensu multisocietaria «Sindrome Emolitico-Uremica Atipica» e successiva pubblicazione

(SIF-FIMR-SIN-SINePe-SIR-SIMTI- FISM)





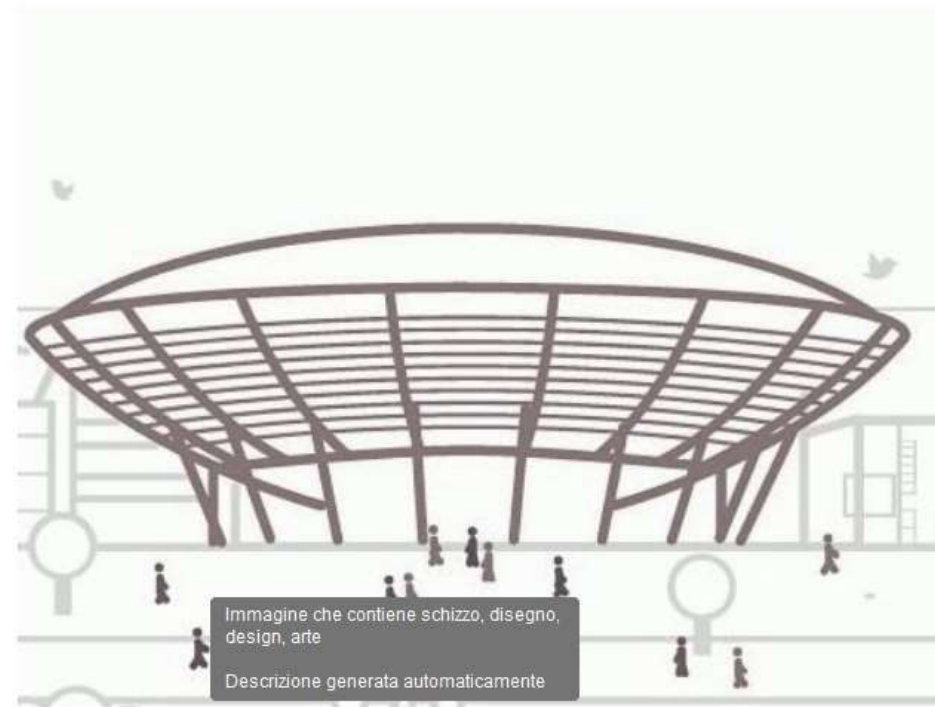
Nuovo sito

IL DONATORE CHE VIAGGIA

45° CONGRESSO NAZIONALE SIMTI

Rimini, 29-31 maggio 2024

EVENTI 2024



BUONI PROPOSITI PER IL 2024 ?

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO



**Panagglutination
due to
Alloantibody(ies)**

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

Step 1

ANAMNESI

Notify attending physician and blood bank medical director that there is a delay or even no compatible blood for transfusion. Clinical assessment determines the timeliness of transfusion so that alternative measures can be considered.

ASK THE PATIENT IF HE/SHE HAS A HISTORY OF DIFFICULTY OF GETTING BLOOD OR HAS BEEN GIVEN AN ANTIBODY CARD!

I recall a patient from out of town with pure red cell aplasia had an antibody card from Vancouver CBS stating that he had 7 alloantibodies, or patients with anti-Vel or anti Gy^a.

Step 2

GENOTIPO

If red cell genotyping is not available on site, samples should be collected and sent to a molecular immunohematology laboratory at CBS. Be aware of the turnaround time in regard to patient's need of blood transfusion.

Step 3

STRATEGIA

I firmly believe that "many roads lead to Rome". My approach to this problem is personal, and it is not written in any SOP at the hospital where I worked. You may set up your own investigative algorithm.

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

OMOSCORE

Are reactions uniform?

- Most: “single allo to hi”
- Sometimes: multiple alloantibodies reactive at the same strength. For example, anti-e and anti-Fy^b at 2+, anti-K at 1+ and anti-Jk^a showing dosage at 1-2+
- Rare: combination of the above

NON OMOSCORE

Reactivity varied?

- Slightly and weak to 1+: most probable HTLA, multiple alloantibodies with some showing dosage
- Highly varied: most likely multiple alloantibodies

Step 4

TITOLAZIONE

Investigation:

My first gambit is to titrate patient's sample with the strongest reactive panel cell. Use the end point titre to set up a panel to:

- see if there is a “HTLA” component eg, anti-e + anti-Ch^a
- reveal a single allo or multiple allo antibodies. For example, anti-Kp^b titre 32 and anti-e titre 256

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

ENZIMI/DTT/GLICINA-EDTA

Step 5

1. Panel red cell membrane modification to provide clues to the nature of antigen or specificity.

Proteolytic enzymes

- Enhance: ABO, Hh, Rh, Lewis, Kidd, Ii, P, Colton and Dombrock
- Inhibits or depresses: M,N,S,Fy^a,Fy^b,**En^a**, **PrCh^a**, Rg, **JMH**, **Yt^a**, T,Tn,Mg,Mi^a/Vw,Cl^a,Je^a,Ny^a, **Lu8**,Lu14, In, **In^b** and Xg^a. (**High Incidence antigens are in bold letters**)

EGA EDTA, glycine, acid

- All Kell Blood Group System Antigens including those high incidence antigens. **Er^a** and Bg

ZZAP (WARM™)

- Destroys enzyme-sensitive antigens PLUS **Lw^a**, **Yt^a**, **Ge2,3,4**, **Yk^a**, **McC^a/Kn^a**, and high incidence antigens in the Dombrock, Lutheran and Kell blood group system

6% AET 2-

aminoethylisothiuronium bromide (not commercially available)

- Depresses or destroys **JMH**, **Yt^a**, **Gy**, **Hy**, **Kn^a**, **McC^a**, **Yk^a**, **LW^a** and high incidence antigens in the Kell, Lutheran and Cromer Blood Group Systems

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

2. Use of cord red cells

Cord red cells have depressed expression of: A1, I, Sd^a, Le^a, Le^b, Lu^a, Lu^b, Vel, Yt^a, Gy, Hy, McC^a, Cs^a, Ch, Ro and JMH.

FREEZE/THAW

3. Use of collector rare cells of null phenotype if available.

4. Use of rare antisera to phenotype for high incidence antigen if available.

Anti-Jra, anti-Yta, anti-Tja,
(anti-Cob, anti-Mut)

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

Step 6

Antibody Identified:

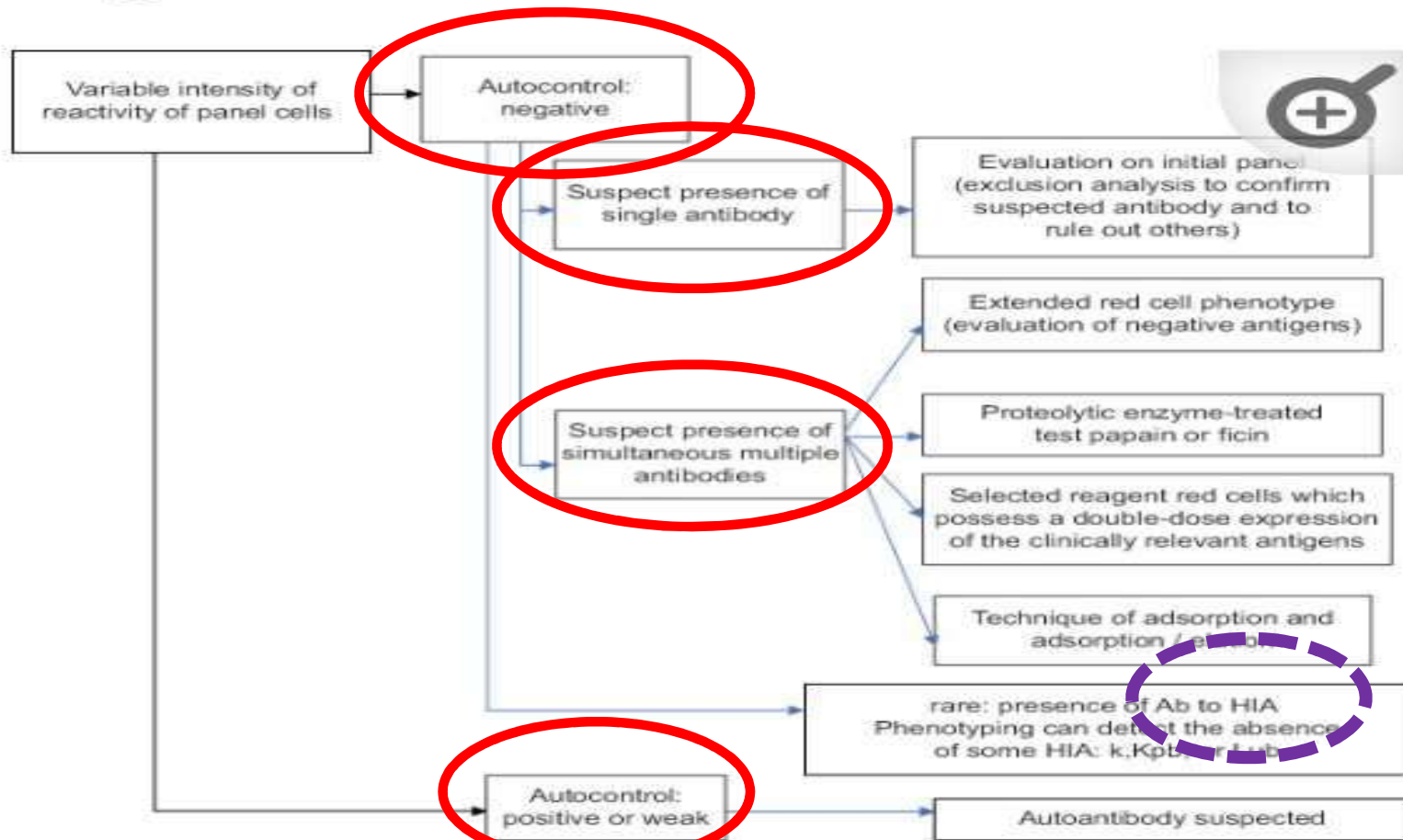
Don't be overwhelmed by the joy of identifying a rare antibody; there could be additional alloantibodies hidden underneath! Ruling out additional antibodies are often difficult in a hospital transfusion service laboratory, therefore, CBS reference laboratories are essential.

C'è solo quello
o c'è altro?

Do a literature search to see if the antibody is clinically significant, insignificant or may be significant occasionally.

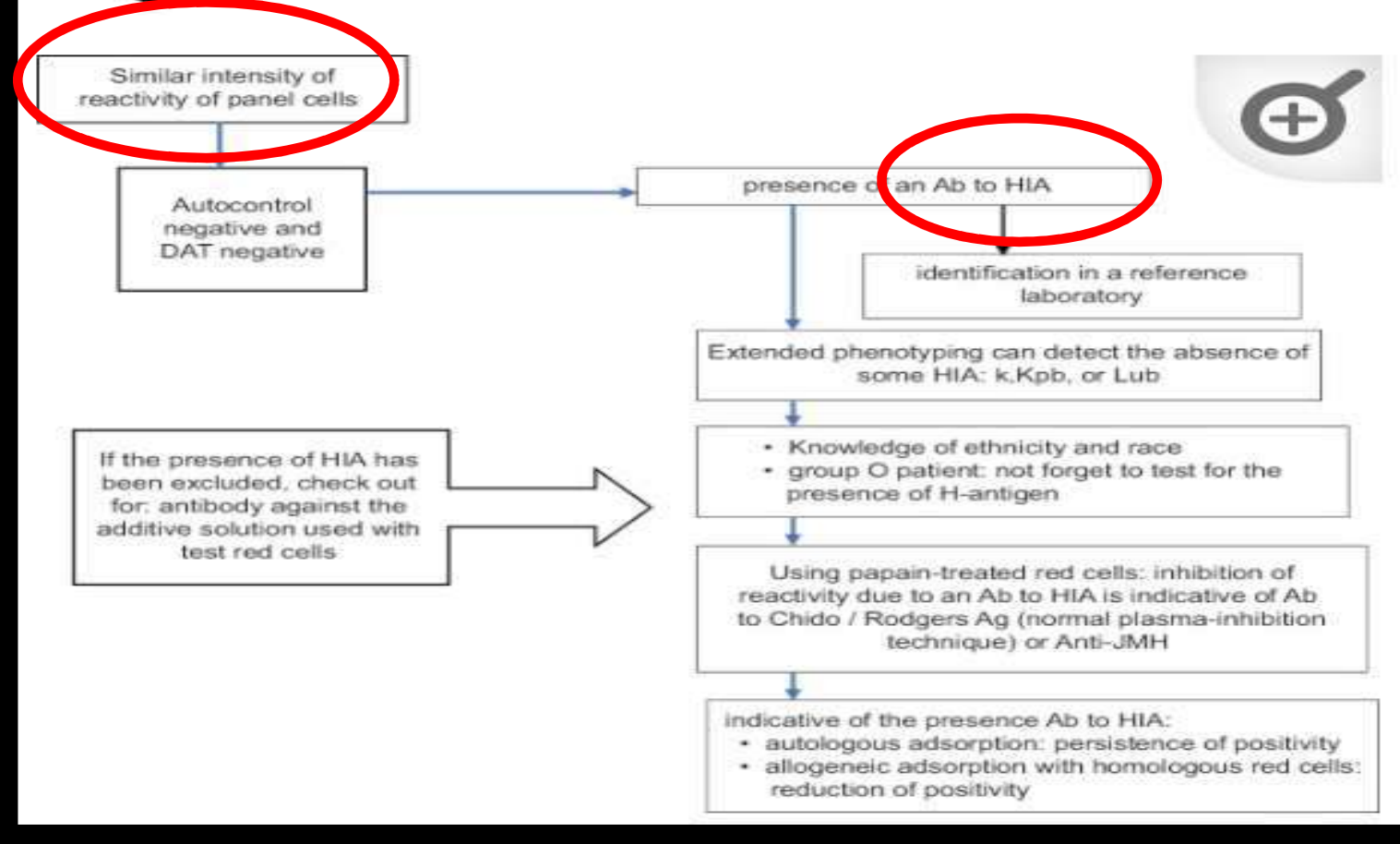
IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

Figure 1

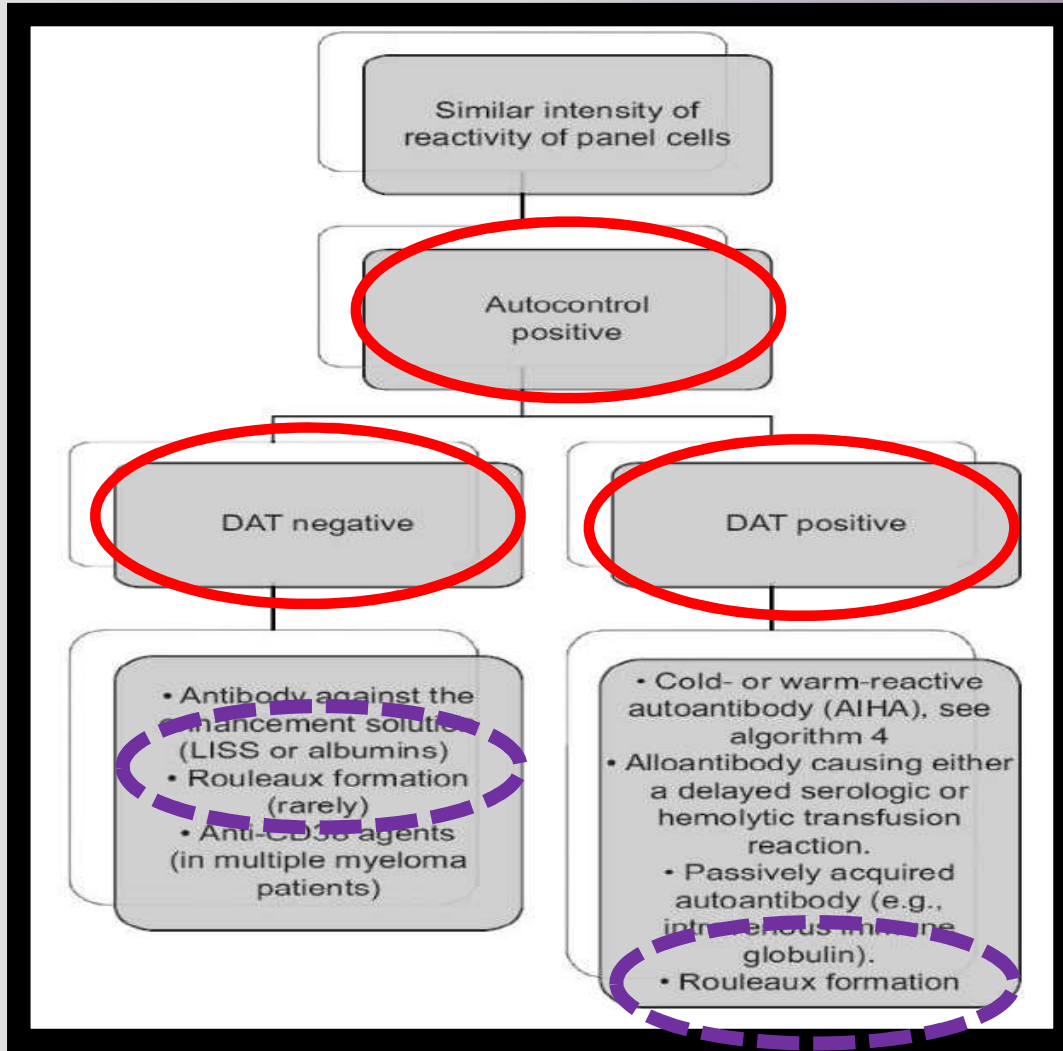


IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

Figure 2



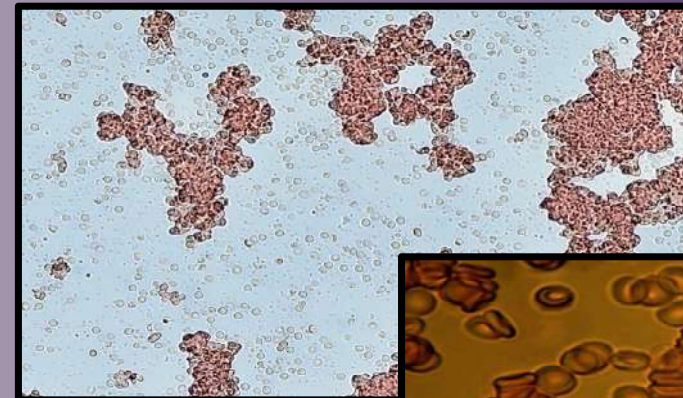
IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO



Rouleaux = impilati

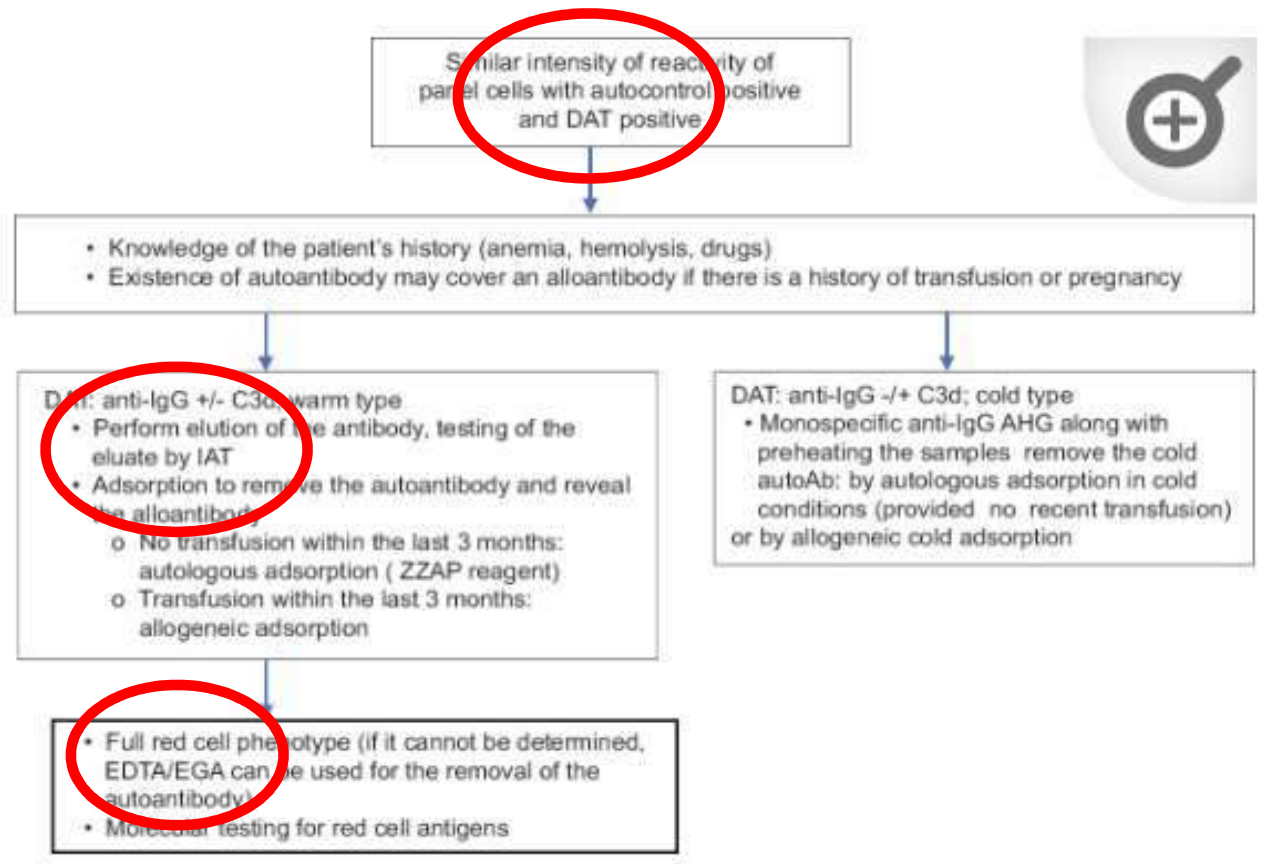


Fase liquida



IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

Figure 4



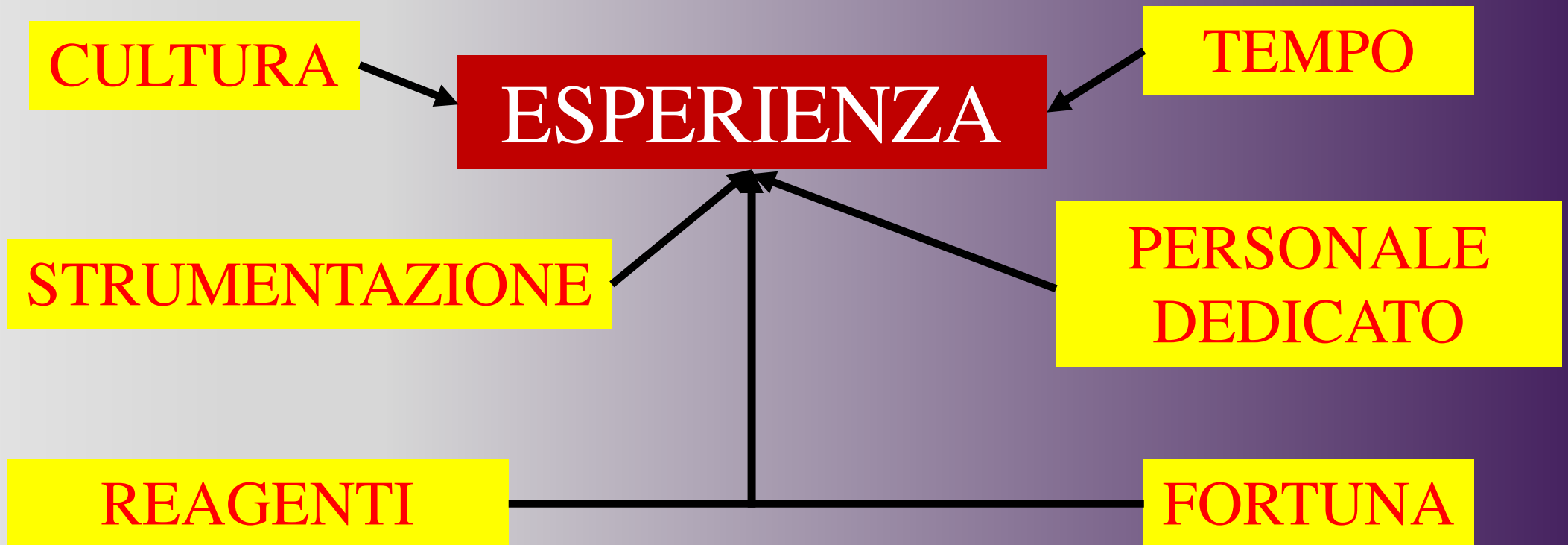
TCD+ e A.C.+ :
MEA

**Paziente
trasfuso?
> 0 < a 3 mesi**

- **Eluizioni**
- **Adsorbimenti**
- **Tipizzazione sierologica (EDTA-Glicina)**

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

STRUMENTI NECESSARI PER LA RISOLUZIONE DI CASI
COMPLESSI



IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

CULTURA



- TESTI
- LETTERATURA

STRUMENTAZIONE



- FASE SOLIDA
- COLONNA
- PROVETTA
- DNA
- MICROSCOPIO
- INCUBATORE
- CENTRIFUGHE
- BAGNOMARIA
- VORTEX

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

- **PANNELLI ERITROCITARI**
- **ENZIMI (FICINA, PAPAINA, BROMELINA, TRIPSINA/CHEMIO TRIPSINA)**
- **DTT (0,2M/0,01M)**
- **ZZAP**
- **ELUENTI**
- **STROMI DI EMAZIE DI CONIGLIO**

REAGENTI

- **CONCENTRATI PIASTRINICI (LIOFILI)**
- **SOSTANZE GRUPPO SPECIFICHE SOLUBILI (ABO/LEWIS/P1)**
- **LECTINE**
- **ANTISIERI (MONO/POLICLONA I.D)**
- **ANTIGENI RICOMBINANTI**

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

Antigeni ricombinanti

rBGA	REF	Protein Specification
Chido(a)	R_Ch(a)	C4B*3
CROM/DAF	R_CROM	Cr(a+), Tc(a), Dr(a+), Es(a+), IFC+, WES(b), UMC+, GLUT1+, SERF+, CROZ+, CROV+, ZENA+, CRAM+, CROK+, CORS+, CRUE+, CRAG+
Dombrock(a)	R_Do(a)	Do(a), Hy+, Jo(a+), DOLG+, DOYA+, DOMR+, DOLC+, DODE+
Dombrock(b)	R_Do(b)	Do(b), Hy+, Jo(a+), DOLG+, DOYA+, DOMR+, DOLC+, DODE+
Duffy(a)	R_Fy(a)	Fy(a), Fy6
Duffy(b)	R_Fy(b)	Fy(b), Fy6
Kell-Kp(b)-Js(a)	R_grKba	Js(a), K12+, Ul(a-), K19+, TOU+, K23-, K13+, K22+, K11, Kp(b), RAZ+, VLAN+, K, K14/24, K18+, KASH+, KELP+, KYO-, KHUL+, KTIM+, KUCI+, KANT+, KETI+, KALT+, VONG+
Indian(b)	R_In(b)	In(b), INFI+, INJA+, INRA+, INSL+
JMH		JMH1, JMH2, JMH3, JMH4, JMH5, JMH6, JMH7, JMH8
Cellano-Kp(b)-Js(a)	R_klkba	Js(a), K12+, Ul(a-), K19+, TOU+, K23-, K13+, K22+, K11, Kp(b), RAZ+, VLAN+, k, K14/24, K18+, KASH+, KELP+, KYO-, KHUL+, KTIM+, KUCI+, KANT+, KETI+, KALT+, VONG+

Landsteiner-Wiener(a)	R_LW(a)	LW(a)
Rodgers(a)	R_Rg(a)	C4A*3
Scianna1	R_Sc1	Sc1, Rd-, SCAN+, STAR+, SCER+, SCAR+, SCAC+
Xg(a)	R_Xg(a)	Xg(a)
Cartwright(a)	R_Yt(a)	Yt(a), YTEG+, YTLI+, YTOT+
Kn(a)/DACY	R_CR1_2	Kn(a), McC(a), SI(a), SI3+, KCAM+, Yk(a), DACY
YCAD	R_YCAD	YCAD
Lutheran(a)/Au(a)		Lu(a), Lu4+, Lu5+, Lu6, Lu8, Lu12+, Lu13+, Lu16+, Lu17+, Lu20+, Lu21+, LURC+, Lu7+, Lu23, Lu24, Lu25, Lu27, Lu18, LU28, LU29
Lutheran(b)/Au(b)	R_Lu(b)_2	Lu(b), Lu4+, Lu5+, Lu6, Lu8, Lu12+, Lu13+, Lu16+, Lu17+, Lu20+, Lu21+, LURC+, Lu7+, Lu23, Lu24, Lu25, Lu27, Lu19, LU28, LU29

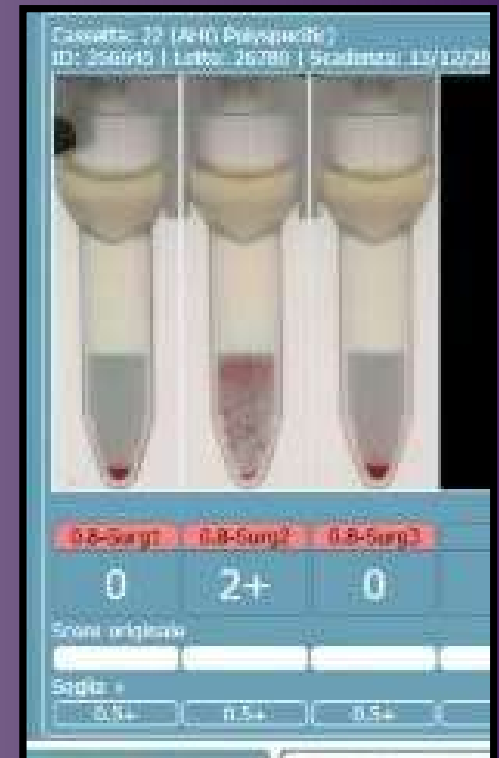
IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO



Anti-E+anti-Jkb+anti-Cw



TCI NEGATIVO



Anti-E

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO



TCI

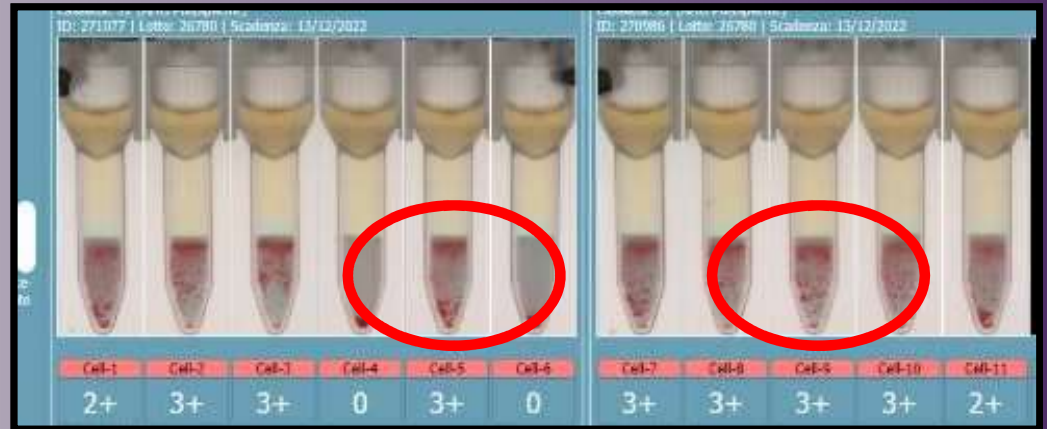


TCD

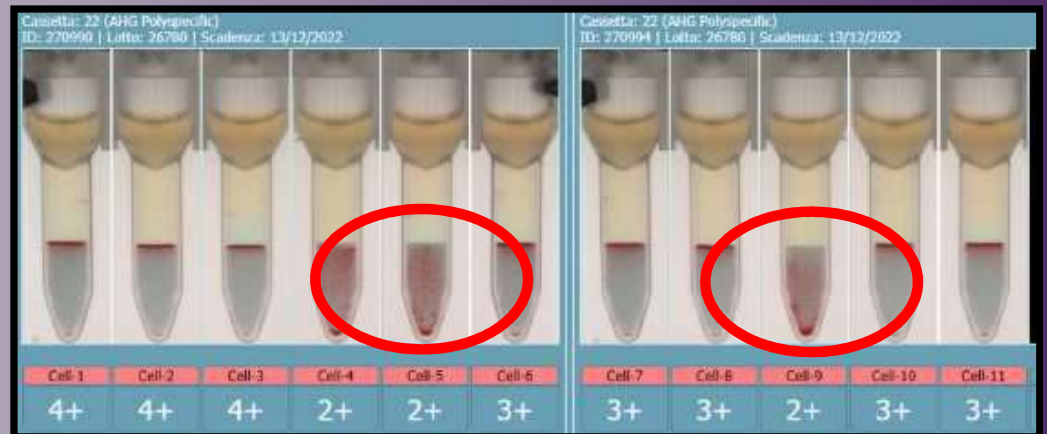


AC

Miscela alloanticorpale DAT negativa = anti-Fya, anti-Jka, anti-Kpa, anti-K

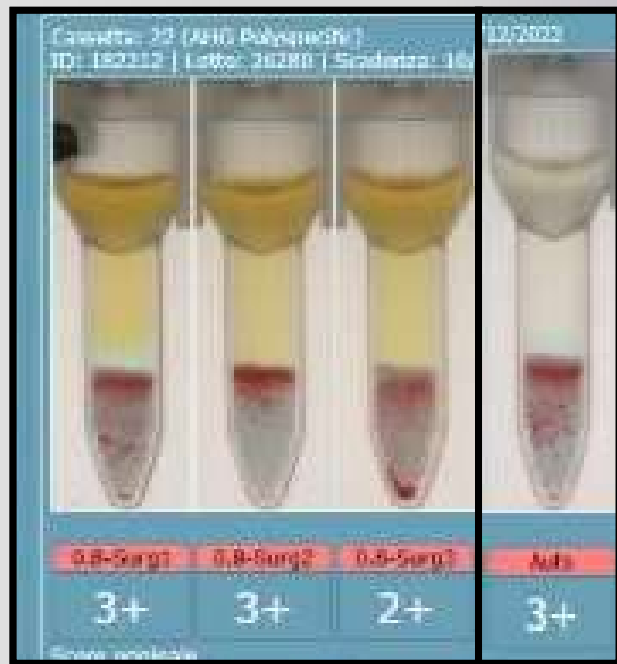


Pannello non trattato con enzimi



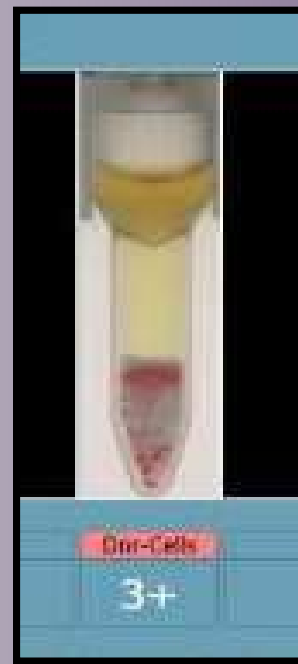
Pannello trattato con enzimi

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

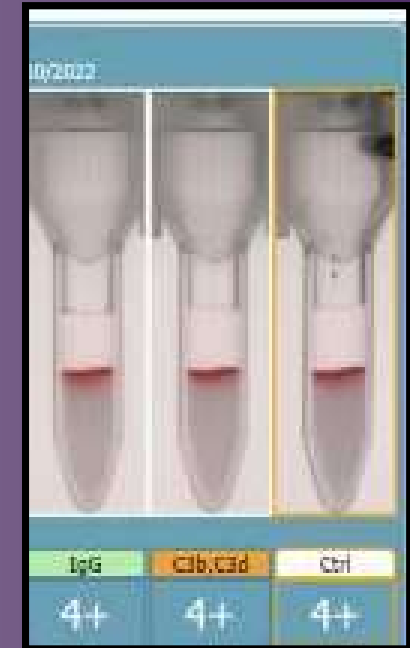


TCI

AC



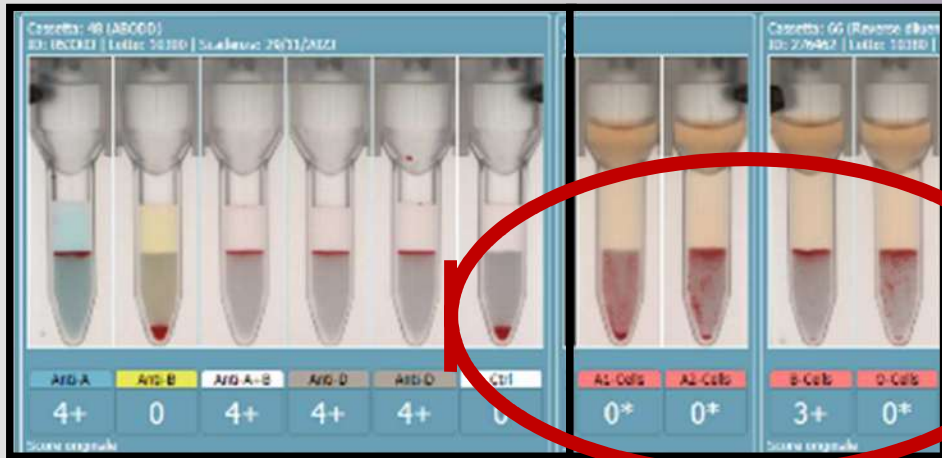
TCD



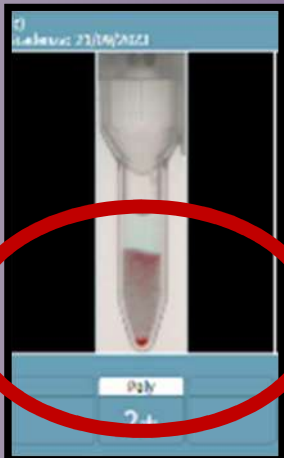
Monospecifico

**AUTOANTICORPI
CALDI**

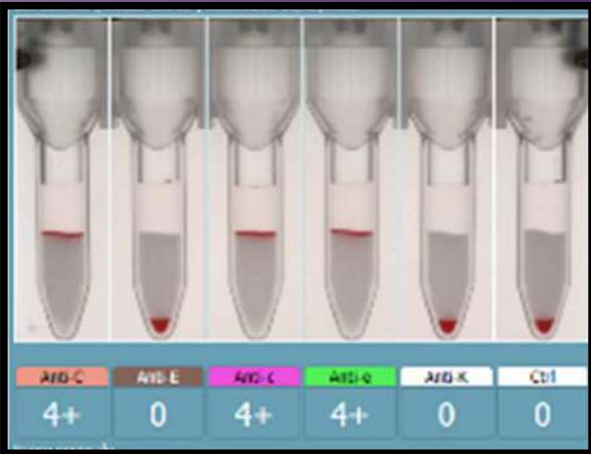
IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO



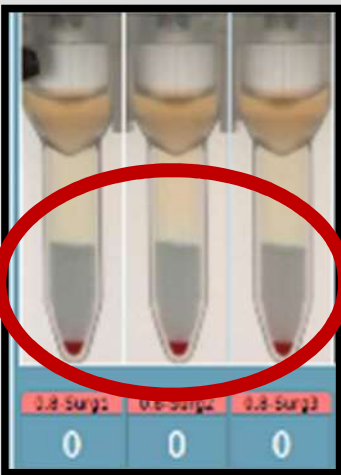
GRUPPO A POSITIVO CON DISCREPANZA



TCD



FENOTIPO CcDee kk



TCI

Monospecifico

AUTOANTICORPI FREDDI

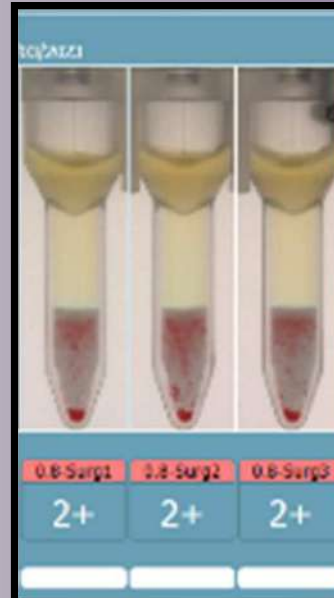


IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

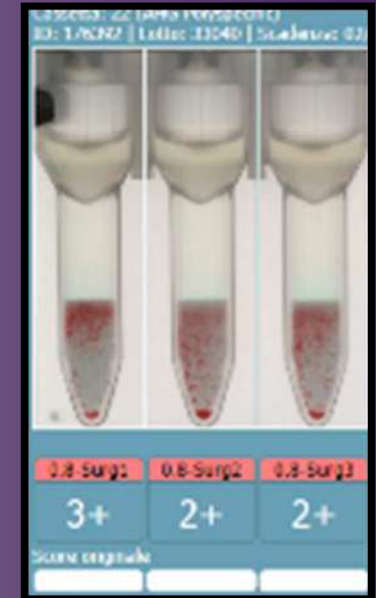
1



2

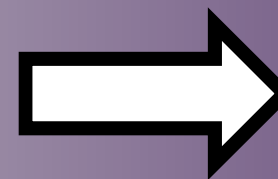


3



PANREATTIVITA' OMOSCORE.
Interferenza o anticorpo vs Ag ad alta incidenza?

AC
negativo



HTLA o
HTLA-Like?

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

HTLA o HTLA-Like?

- Reacts with majority of panel cells
- Frequently described as “reactive weakly by the antiglobulin test.”
 - Reactions are very weak and will break apart very readily due to the weak attraction between the antigens and antibodies (low avidity).
 - Repeated reactions may be irreproducible and not give the same strength or reactivity
- However, reactions of 1-2+ have also been seen using gel technique.

Antibodies with HTLA Activity

- Chido/Rodgers System
- JMH System
- Knops System
- COST Collection

Suspecting these antibodies

- Usually negative DAT, but each patient is different with unique history, diagnosis and treatment plans
- Reaction pattern suggests an antibody to a high-frequency antigen, and all or most cells are reactive at IgG.
- Reactions do not seem to fit a specific antibody or combination of antibodies pattern

Compatibility

- Most red cell units will be incompatible
- MVRBC recommends least incompatible red blood cells as providing antigen negative blood is not feasible
- These antibodies are not clinically significant. Present data indicates these antibodies do not cause increased red cell destruction when incompatible blood is transfused or hemolytic disease of the newborn.

- *Transfusion*. 2007 Jul;47(7):1290-5. Do patients with autoantibodies or clinically insignificant alloantibodies require an indirect antiglobulin test crossmatch? By Lee, E. et al.

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

HTLA

What distinguishes this category?

- These antibodies are not clinically significant
- Weak reactivity with high titers ≥ 64 are characteristic, but titers below 64 have also been seen. A high titer does not give us a specificity, but can help the lab determine if they are on the right track with identification.

Titer Reactivity Example

1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048
W+	W+	W+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	o√	o√	o√	o√
							Titer: 128				

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

Knops System

- Reported in 1970, Knops was established as a system in 1992 when the antigens were found to be located to CR1.
- What is CR1?
 - Complement receptor 1 (CR1) is a membrane-bound glycoprotein found on most blood cells, except platelets.

HTLA

Chido/Rodgers System

- Anti-Ch was reported in 1967 and anti-Rg was reported in 1976
 - Named after the first antibody producers, Chido and Rodgers.
- Function: Part of the complement cascade. Ch and Rg are antigen determinants located on the fourth component of complement (C4), which becomes bound to RBCs from the plasma.

Comparison

	Ficin/Papain	Trypsin	α -Chymotrypsin	Pronase	Sialidase	DTT 200 mM	Acid	Other
Ch/Rg	Sensitive	Sensitive	Sensitive	Sensitive	Resistant	Resistant	Resistant	Can be neutralized with pooled plasma
JMH	Sensitive	Sensitive	Sensitive	Sensitive	Resistant	Sensitive	Resistant	
Knops	Weakened (especially ficin)	Sensitive	Sensitive	Resistant/weakened	Resistant	Sensitive	Resistant	
COST	Resistant	Resistant	Resistant	Resistant	Resistant	Variable	Resistant	

COST

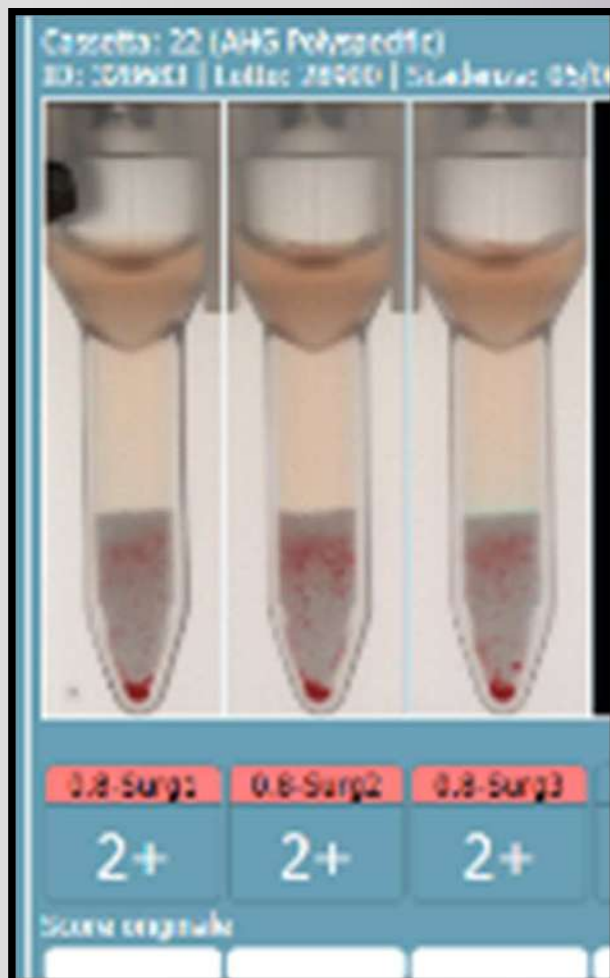
- Also known as Cost-Stirling
- Five of the original antigens from this collection are in the Knops system because they are carried on CR1.
- Cs^a has variable expression on RBCs from different people. RBCs of approximately 12% Caucasians and 15% Blacks with the Yk(a-) phenotype are also Cs(a-).

JMH System

- JMH became a system in 2000 after it was shown that the JMh antigen is carried on the GPI-linked CD108 glycoprotein.
- Named after the first antibody producer, John Milton Hagen
 - Also called 'old boys' antibody

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

1



Paziente n°1: A2 ccdee kk

- **Gravida alla 28°w**
- **2° gravidanza**
- **1° gravidanza: nessun dato a disposizione**
- **Anamnesi trasfusionale: negativa**
- **Siciliana ma appartenente ad un enclave: frequente consanguineità**
- **EGC fetale nella norma**
- **Picco sistolico nella norma**
- **TCI e identificazione anticorpale: panreattività omoscore con AC e TCD negativo sia su colonna, sia su fase solida**

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

Trattasi di gravida di 21 anni alla 28° settimana della seconda gestazione appartenente ad un gruppo etnico autoctono siciliano (i camminanti di noto)storicamente molto chiuso con casi di consanguineità che giunge alla mia osservazione a causa di un referto di TCI positivo per anti-Lub con titolo = 1:32 dato da un altro SIMT.

Spinuzza Maria:

- A2 cdec k (Fya+Fby+, Jka+/Jkb+, Lua-/Lub+, MSs, P1-): eseguiti su colonna Ortho
- DAT ed AC = negativi anche dopo autoadsorbimento a 37°C e 4°C
- TCI in salina I.S. = negativo
- TCI in salina a 4°C = negativo
- TCI in salina a T.A.= negativo
- TCI in salina a 37°C = negativo
- TCI in AHG (polispecifico e anti-IgG) 37°C in tubo= negativo
- TCI su colonna polispecifica (sia con plasma nativo sia con plasma trattato con DTT 0,01M) = positivo (2+/2+/2+)
- TCI su colonna anti-IgG (sia con plasma

- TCI su colonna anti-IgG (sia con plasma nativo sia con plasma trattato con DTT 0,01M) = positivo (2+/2+/2+)
- TCI su colonna reverse (4°C) con emazie ficinate(sia con plasma nativo sia con plasma trattato con DTT 0,01M) = positivo (4+/4+/4+)
- TCI su colonna polispecifica ed anti-IgG con emazie ficinate(sia con plasma nativo sia con plasma trattato con DTT 0,01M) = positivo (3+/3+/3+)
- TCI su colonna polispecifica con siero trattato con REST (doppio trattamento), HPC (doppio trattamento) e neutralizzante anti-P1 = positivo (2+/2+/2+)
- TCI su colonna polispecifica con emazie lavate e risospese in fisiologica (60' di incubazione), in fisiologica + PEG (15' di incubazione) e in ID2 (BioRad) = positivo (2+/2+/2+)
- TCI su colonna polispecifica con emazie trattate glicina acida-EDTA =

- TCI su colonna polispecifica con emazie lavate e risospese in fisiologica (60' di incubazione), in fisiologica + PEG (15' di incubazione) e in ID2 (BioRad) = positivo (2+/2+/2+)
- TCI su colonna polispecifica con emazie trattate glicina acida-EDTA = positivo (2+/2+/2+)
- Pannello C e B non trattati e trattati con ficina su colonna polispecifica ed anti-IgG = panreattivi rispettivamente con score 2+ e 3+
- Pannelli ID, Extended I e II su fase solida Immucor = panreattivi score 2+
- Titolo con pool di emazie random e con emazie del coniuge su colonna anti-IgG = 1:16
- Titolo con pool di emazie random in fase liquida con antisiero anti-IgG = non titolabile (< 1:1)
- TCI su colonna polispecifica con siero autoadsorbito = positivo (2+/2+/2+)

- Pannello C e B non trattati e trattati con ficina su colonna polispecifica ed anti-IgG = panreattivi rispettivamente con score 2+ e 3+
- Pannelli ID, Extended I e II su fase solida Immucor = panreattivi score 2+
- Titolo con pool di emazie random e con emazie del coniuge su colonna anti-IgG = 1:16
- Titolo con pool di emazie random in fase liquida con antisiero anti-IgG = non titolabile (< 1:1)
- TCI su colonna polispecifica con siero autoadsorbito = positivo (2+/2+/2+)
- Prova di compatibilità maggiore su colonna polispecifica con emazie del coniuge = positiva (2+/4+)
- Prova di compatibilità in provetta I.S. e dopo incubazione a 4°C = negativa
- Prova di compatibilità con 6 neonati random di gruppo O con DAT negativo (P1 negative) = positiva (2+/4+)

Indagini sierologiche di secondo livello eseguite per tentare di definire la specificità dell'anticorpo panreattivo

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

AI CCDee kk (Fya-/Fyb+), Jka+/b-, Lua-/Lub+, Ms, P1-)
DAT e TCI = negativi

Sulla base del lavoro svolto ho escluso le seguenti specificità anticorpali:
anti-H = sulla base dell'assetto ABO e del mancato adsorbimento con il REST
anti-I = sulla base del mancato adsorbimento con il REST e per la reattività 2+ con le emazie da funicoli
anti-AnWj = sulla base della reattività con le emazie da funicolo
anti-Er(a) = sulla base della reattività con emazie pretrattate con glicina-EDTA
anti-Fy3 = sulla base dell'etnia e dell'assetto Duffy della gravida
anti-Fy6 = sulla base della reattività con le emazie trattate con enzimi
anti-Yt(a), Lu(b) = sulla base del fenotipo e della reattività con le emazie trattate con DTT 0,2M
anti-LW(a), anti-Cr, In(b), Gy(a), Hy, Yk(a), McC(a), Kn(a) = sulla base della reattività con le emazie trattate con DTT 0,2M
anti-Ch/Rg = sulla base della reattività con emazie trattate con enzimi
anti-Jk3 = sulla base dell'assetto antigenico

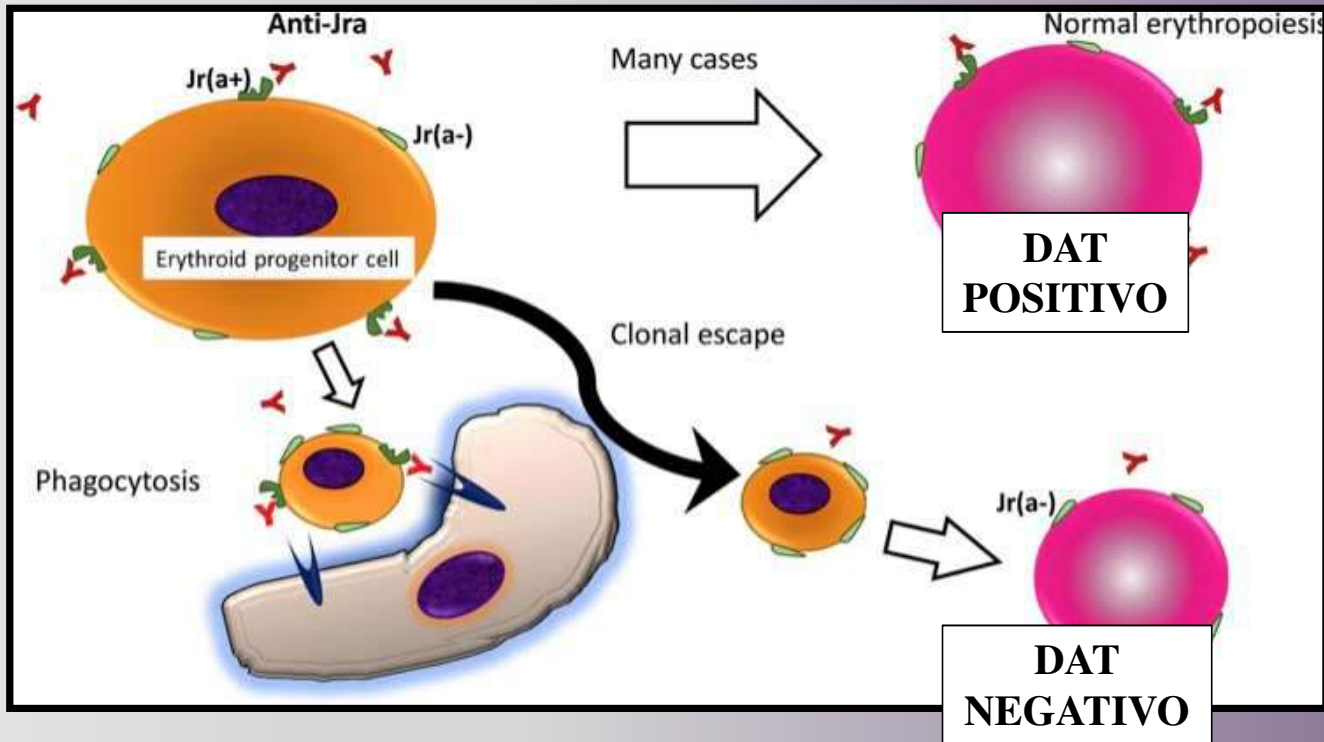
anti-Fy6 = sulla base della reattività con le emazie trattate con enzimi
anti-Yt(a), Lu(b) = sulla base del fenotipo e della reattività con le emazie trattate con DTT 0,2M
anti-LW(a), anti-Cr, In(b), Gy(a), Hy, Yk(a), McC(a), Kn(a) = sulla base della reattività con le emazie trattate con DTT 0,2M
anti-Ch/Rg = sulla base della reattività con emazie trattate con enzimi
anti-Jk3 = sulla base dell'assetto antigenico Kidd e dell'etnia
anti-JMH = sulla base della reattività con le emazie trattate con enzimi e con DTT 0,2M
anti-Ge3 = sulla base della reattività con le emazie trattate con enzimi
anti-Vel, Cs(a) = poiché la reattività con le emazie da funicolo è sovrapponibile a quella con quelle da adulto
anti-Sc1, anti-Co(a), anti-Co3 = sulla base della tipizzazione molecolare.

Il mio sospetto a questo punto si rivolge verso i seguenti anticorpi: anti-Tj(a), anti-Jr(a).
A breve Vi inotro l'esito della molecolare.
Spero di non essere stato eccessivamente prolisso. Rimango in attesa. Cordiali saluti.

Anti-Jra

- **Panreattività plasmatica**
- **IgM/IgG**
- **Correlato a ADFN**
- **Test di Coombs diretto del neonato spesso positivo**

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO



Anti-Jra

Meccanismo ADFN:

1. Fagocitosi cellule eritroidi ed emazie mature

Clonal Escape

Jra-: 0,06% in Europa

ADFN

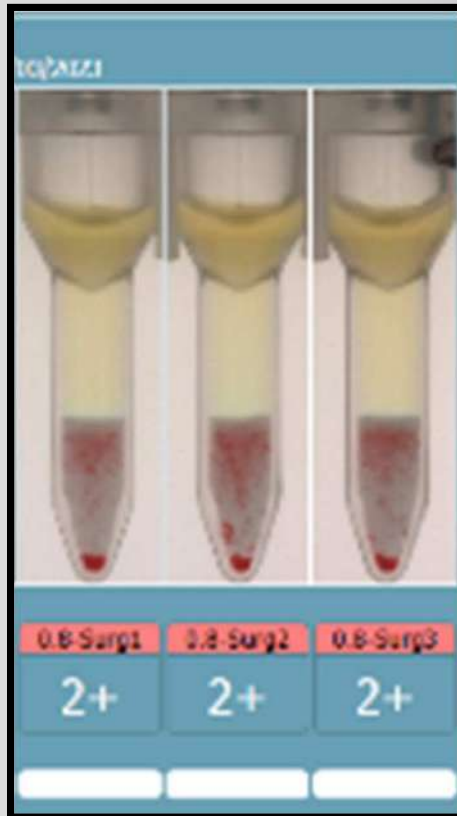
Ottenuta 1 unità O ccdee kk Jra- (Dott.ssa Matteocci)

Neonato nato alla 35°w con DAT positivo 2+/4+ con Hb 18 gr/dL

ADFN fino al 3° mese (Hb 8 gr/dL)

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

2



Paziente maschio di 58 anni O ccdee kk precedentemente trasfuso

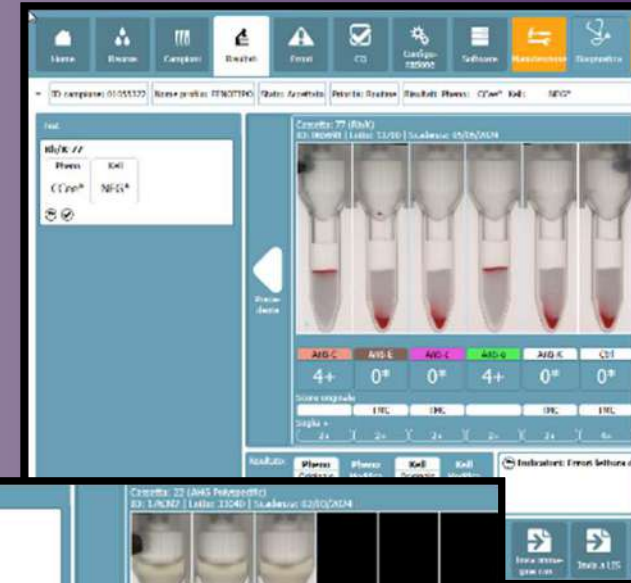
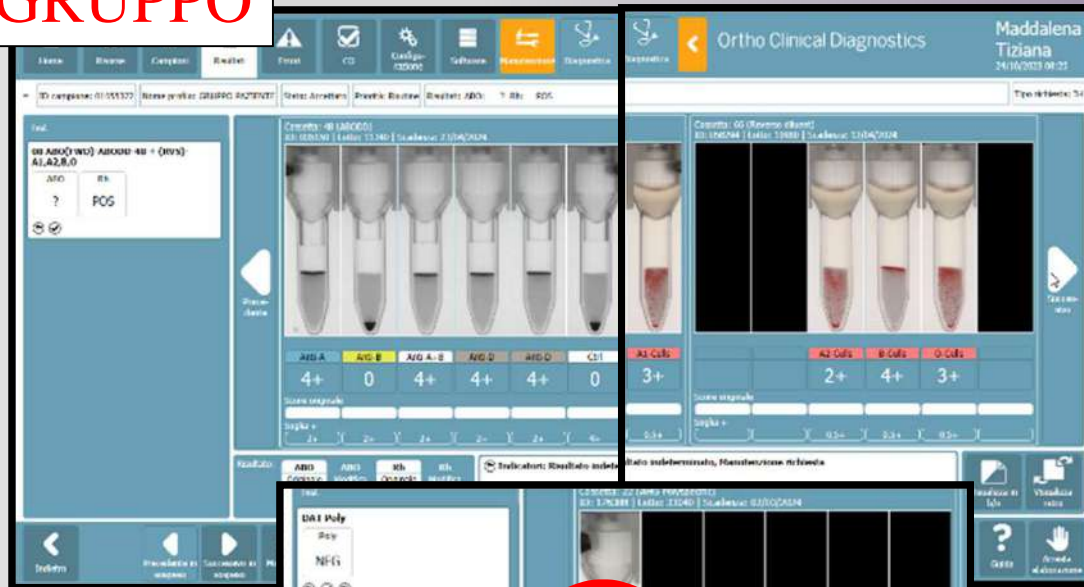
- Richiesta di T&S non valido = panreattività con A.C. negativo compatibile con anticorpo diretto vs antigene pubblico
- Indagini di secondo livello: sospetto anti-Yta
- (reattività ridotta con ficina e annullata dal trattamento con DTT 0,2 M)
- Paziente portato in sala operatoria senza allertare il SIMT
- Hb pre-operatoria circa 12 gr/dL
- Hb post-operatoria circa 7 gr/dL
- Richiesta di unità in urgenza durante il turno di notte
- Nadir Hb = 4 gr/dL
- **Rilasciate 5 unità + steroide ed IgVena ad alto dosaggio**
- **Incremento di Hb = 1 gr/dL**
- Dott.ssa Revelli invia 2 unità O ccdee kk Yta- che consentono l'intervento

Yta: anticorpo diretto vs antigene pubblico con comportamento HTLA-like: significato clinico variabile. Yta- in Europa: 0,3%

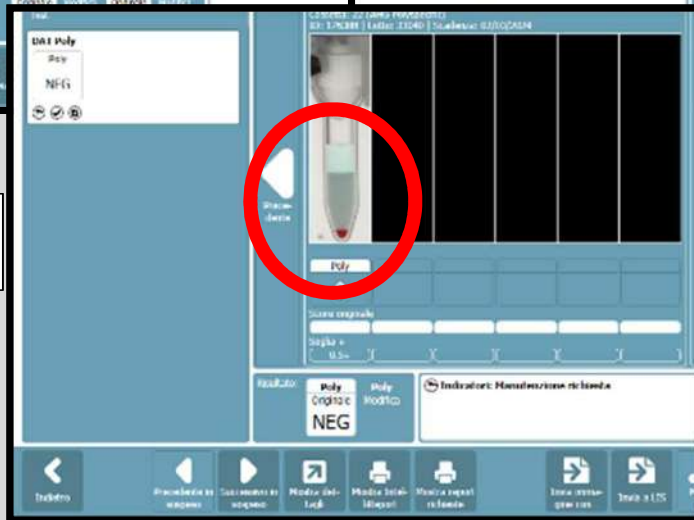
IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

FENOTIPO

GRUPPO



TCD



TCI

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

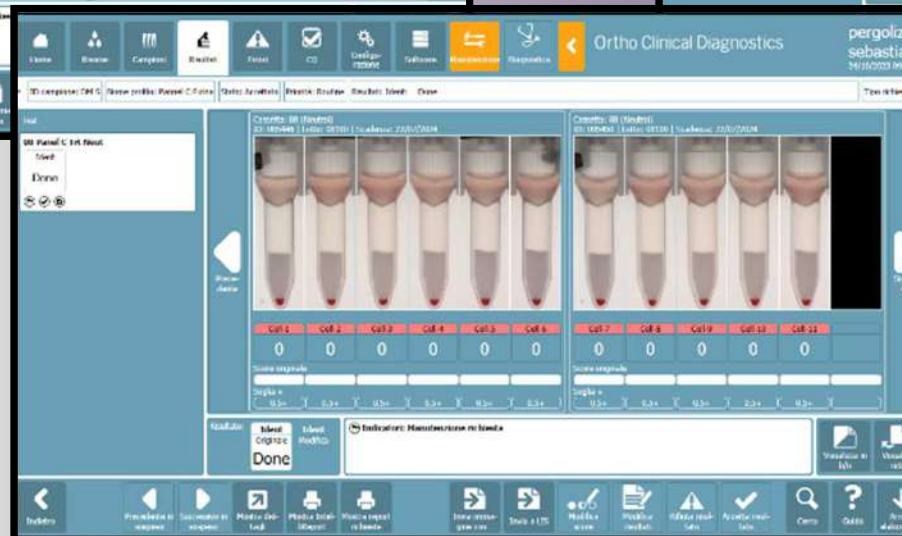
PANEL C



PANEL B



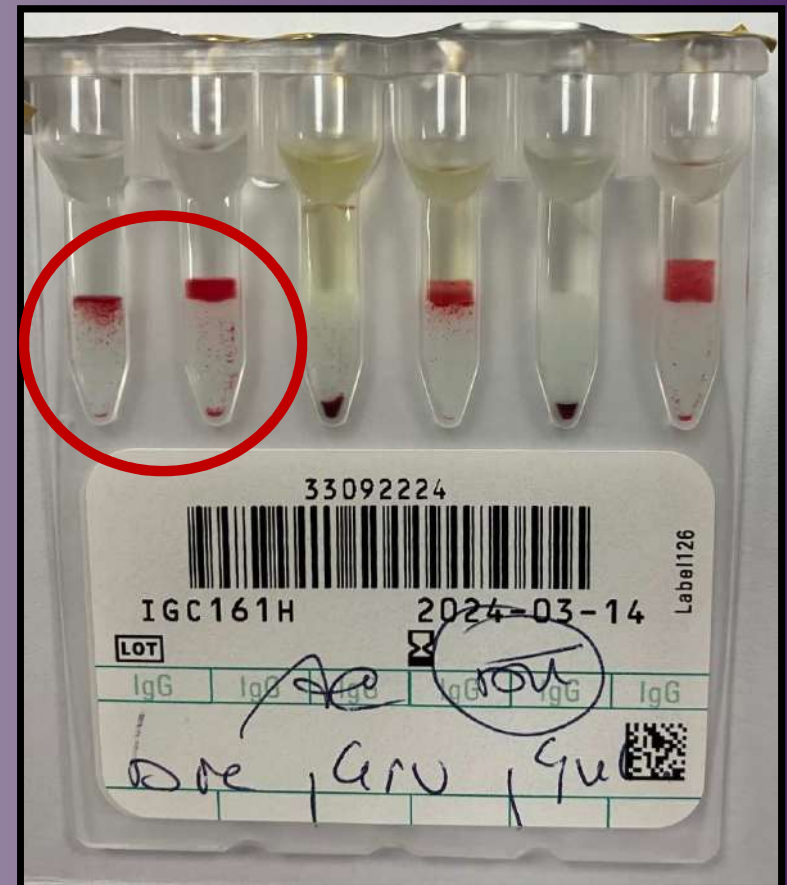
PANEL C
FICINATO
«NEUTRAL»



Alloanticorpo sensibile
al trattamento
enzimatico delle
emazie?

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

Autocontrollo eseguito, su colonna IgG a 37°C, cimentando le emazie del campione preincubato a 37°C e pretrattate con DTT 0,1 M (da cui è eliminato le IgM) con il plasma del campione preincubato a 4°C (contenente gli autoIgG)



IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

Autocontrollo eseguito su colonna reverse cimentando le emazie del campione preincubato a 4°C e pretrattato con DTT 0,01 M con plasma del campione preincubato a 37°C (contenente le IgM fredde)



Emazie non trattate con enzima

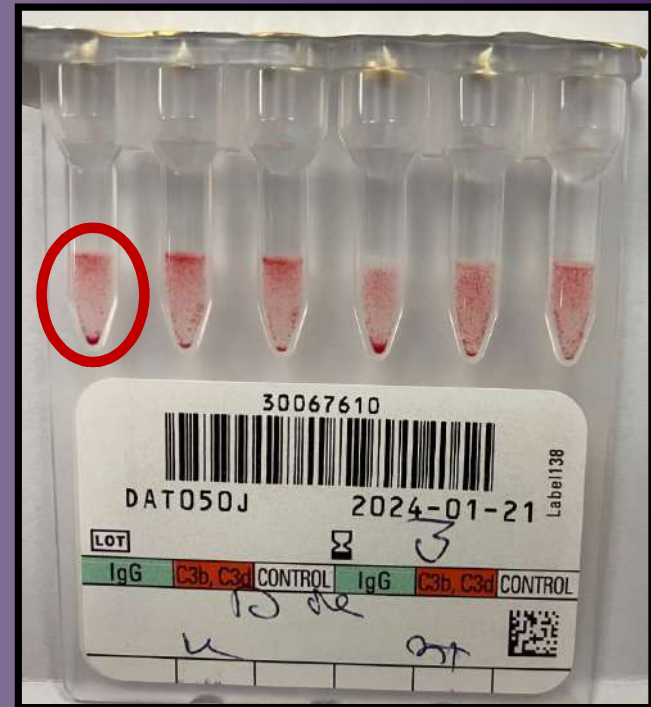
Emazie trattate con enzima

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

TCI con emazie non trattate (sx) e trattate (dx) a 4°C da campione preincubato a 37°C



TCI con emazie non trattate (sx) e trattate (dx) a 4°C da campione preincubato a 4°C



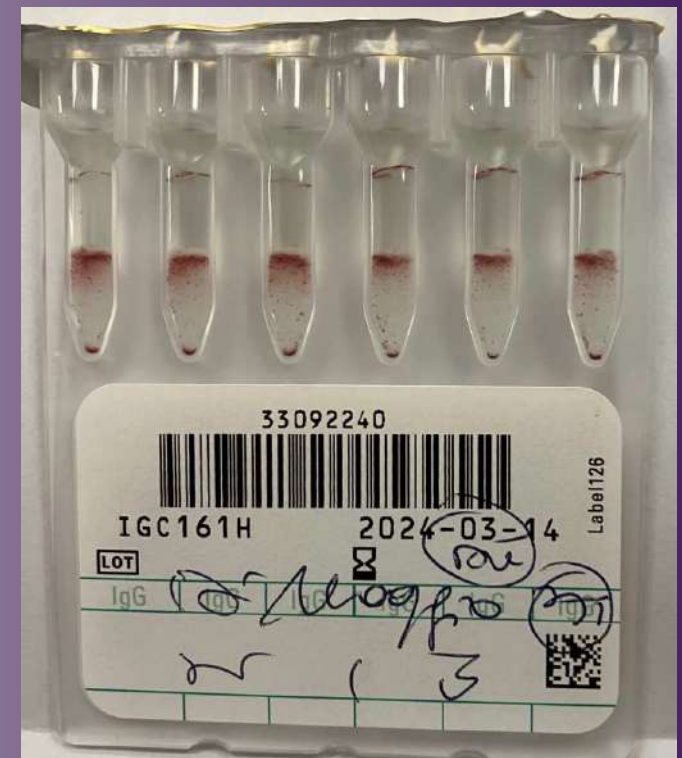
Monospecifico standard (IS)
Sx: emazie preincubate a 4°C
Dx: emazie preincubate a 37°C

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

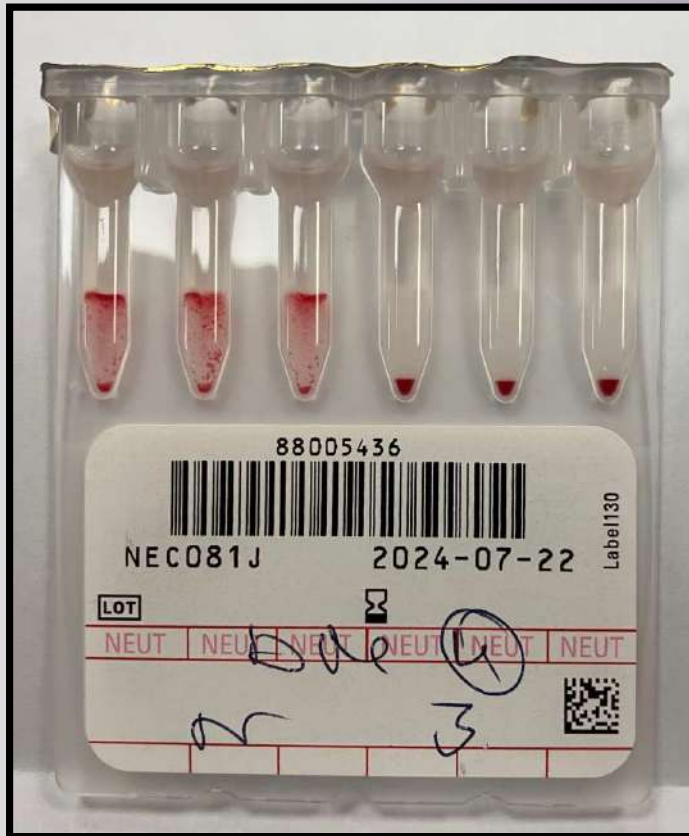


Dopo trattamento del plasma con DTT 0,01M x 30'-45'

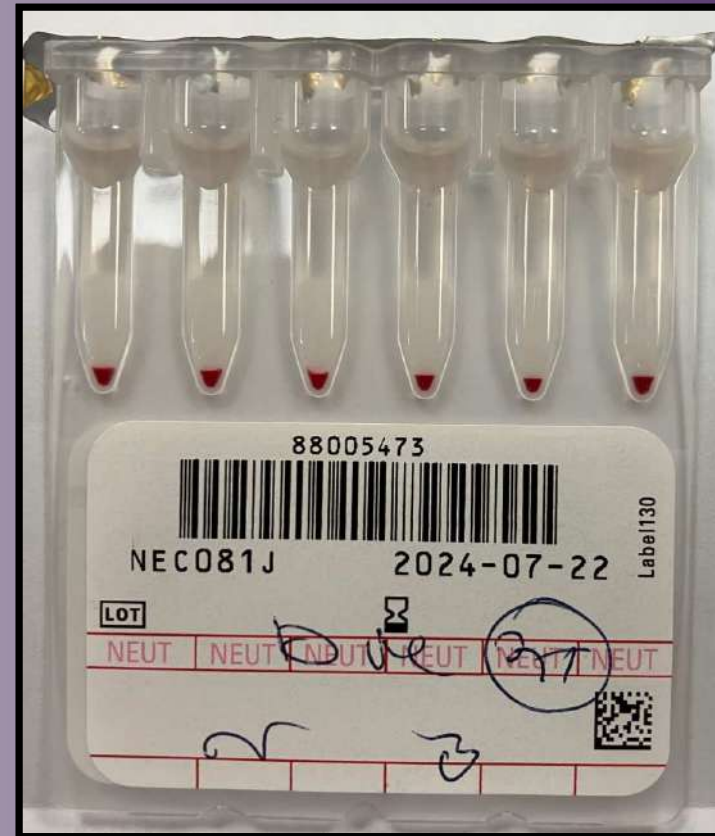
- Autoanticorpi freddi ↓
- Autoanticorpi caldi ↑



IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO



Ricerca crioagglutinine a 4°C

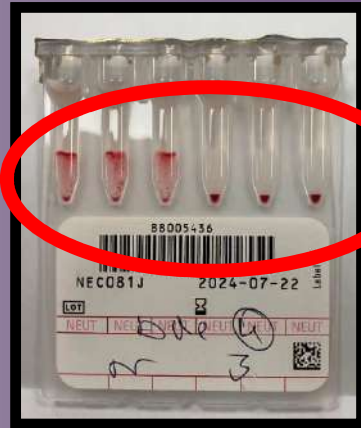


Ricerca crioagglutinine a 37°C

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO



Emazie testo	Anti-I	Anti-i	Anti-H	Anti-IH	anti-Pr
0 cordone	NR/↓	↑	+	↓	+
0 adulto	+	↓	+	+	+
0 adulto ficinate	↑	↑	↑	↑	NR/↓
A ₁ adulto	+	↓	↓	↓	+
autologhe	+	↓	↓	↓	+



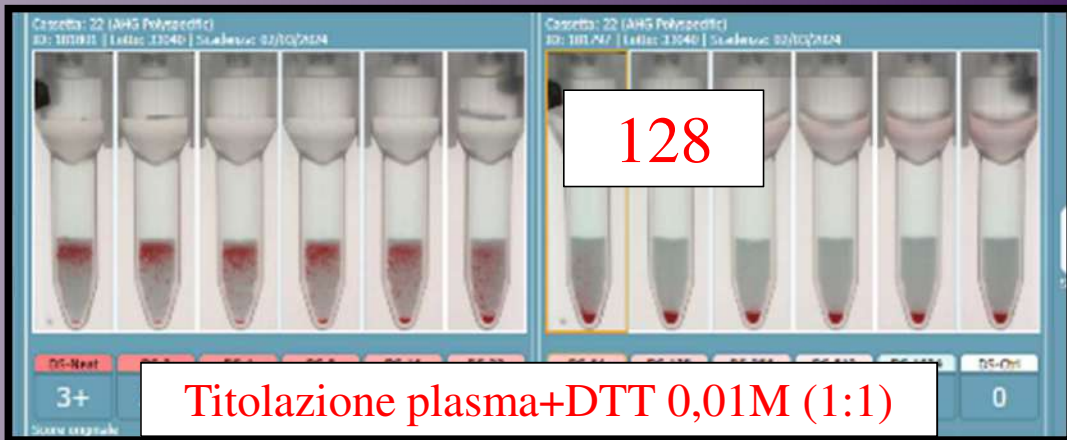
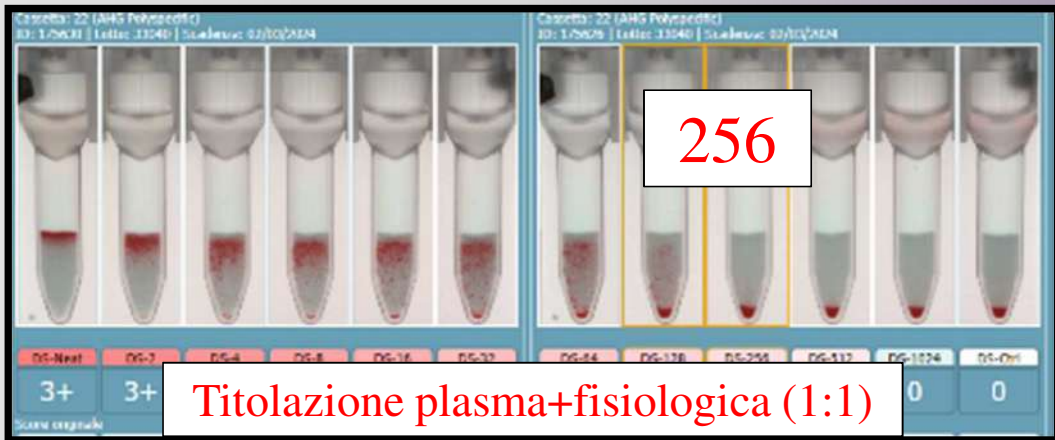
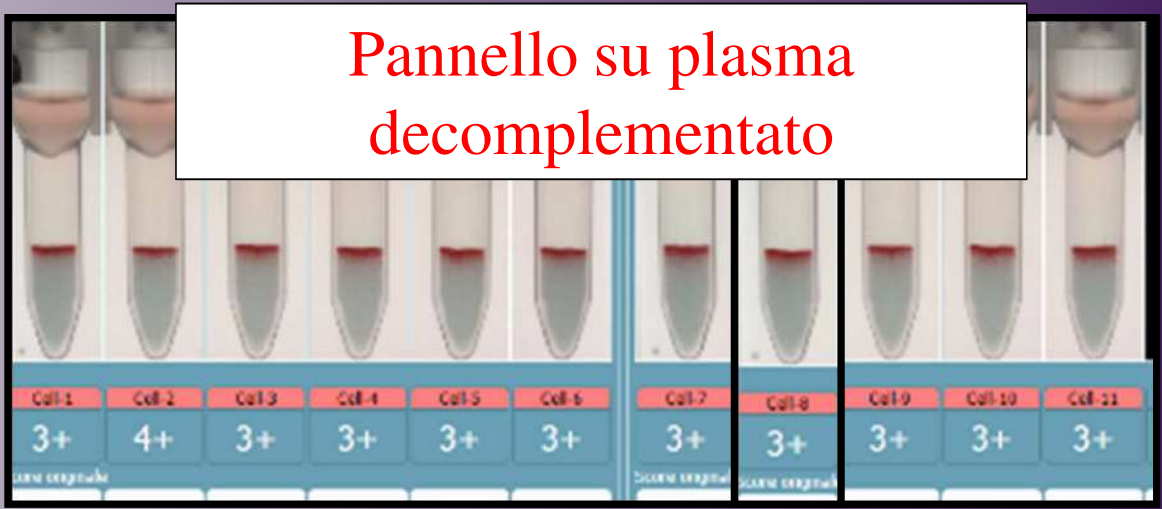
Anti-Pr



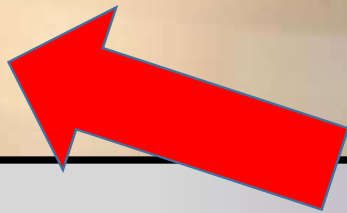
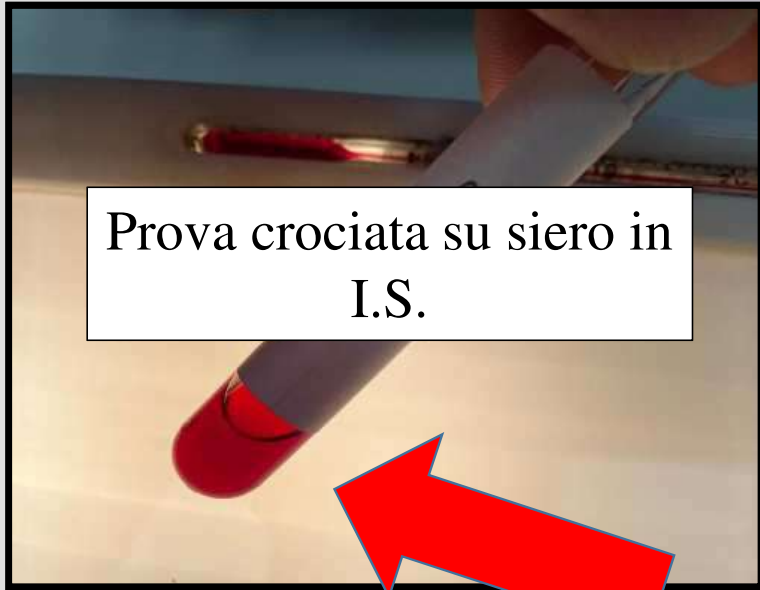
Sulla base dei dati raccolti il caso viene concluso come AEA mista sostenuta da autoanticorpi di classe IgM, a specificità anti-Pr, range termico ampio (4°C-37°C), optimum termico a 4°C, titolo a 4°C = 512 e da autoanticorpi caldi di classe IgG, panreattivi, a specificità semplice anti-C ed anti-e.

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

Paziente di 38 aa
O CCDee kk
Aborto spontaneo alla
12°w
Richiesta di E.C. in
T&S
per revisione cavità
uterina



IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO



Emolisi!!

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

History

- "p" phenotype lack all 3 antigens P1, P and Pk
- Anti-PP1Pk formally known as Anti-Tja
- Mix of IgM and IgG
- Binds Complement
- Potent Hemolysin
- Associated with spontaneous abortions usually in the first trimester

trait and results from inactivating mutations in the *A4GALT* gene in chromosome 22q13.2, which is responsible for α -galactosyltransferase synthesis. In the absence of this enzyme, Pk, P, and P1 antigens are not synthesized [1].

- The p phenotype is rare with Daniels stating a frequency of 5.8 per million with European origin. However there are certain populations eg Japan with a higher frequency.

naturally arise. The cytotoxic components seem primarily to belong to the IgG3 subclass. These antibodies cross the placental barrier, are efficient complement activators, and are responsible for antibody-mediated

associated with early recurrent miscarriage and, only to a minor degree, haemolytic disease in the newborn [3]. It is reported that 50–72% of miscarriages occur in the first 20 weeks of gestation [4]. It has been

in the last trimester, in anti-PP1Pk pregnancies, pre-conception surveillance and early treatment if necessary) are essential [6].

Anti-PP1Pk

Sanger Sequencing Report

 **New York Blood Center**
NYBC Genomics Laboratory
45-01 Vernon Blvd, Long Island City, NY 11101

Institution:	Immucor Italia S.p.A	Order#:	-
Address:	Via Ettore Bugatti 12 Milan, Italy 1-20142	MA#:	3334-23
Sample ID#1:	803983	Report date:	8/2/2023
Sample ID#2:	-	Collect date:	5/23/2023
Race/ethnicity:	White	Receipt date:	6/16/2023
Gender:	Female	Date of birth:	-

CASE HISTORY:

Customer indicated: P1Pk null variants expected. See 803988 and 803994 Sanger sequencing reports for results on relatives of 803983.

Service requested: Sequencing of *A4GALT*
Test(s) performed: Sanger Sequencing of *A4GALT*

RESULTS:

Detected variants: c.109A>G-het [p.37Met/Val], c.287G>A-het [p.96Cys/Tyr], c.676delC-het [p.226Arg/Gly>fs124Ter], c.903C>G-het [silent], c.987G>A-het [silent].

Inferred genotype: *A4GALT**109G,287A/*676delC
Predict. phenotype: p (Null; PP1Pk-)

Reference: GRCh38.p14; het: heterozygous; hom: homo/hemizygous; alt expr: altered expression; alt splicing: altered splicing.

COMMENTS:

To the best of our knowledge, allele *A4GALT**676delC is unreported. Therefore, its predicted phenotype is unknown. The alteration introduced by variant c.676delC is consistent with a null phenotype. The *cis* vs. *trans* arrangement of variant c.109G with c.287A and c.676delC is uncertain, but irrelevant towards the phenotype. In this report, it has been arbitrarily placed in *cis* with c.287A.

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

Sanger Sequencing Report

 **New York Blood Center**
NYBC Genomics Laboratory
45-01 Vernon Blvd, Long Island City, NY 11101

Institution:	Immucor Italia S.p.A	Order#:	-
Address:	Via Ettore Bugatti 12 Milan, Italy 1-20142	MA#:	3334-23
Sample ID#1:	803983	Report date:	8/2/2023
Sample ID#2:	-	Collect date:	5/23/2023
Race/ethnicity:	White	Receipt date:	6/16/2023
Gender:	Female	Date of birth:	-

CASE HISTORY:

Customer indicated: P1Pk null variants expected. See 803988 and 803994 Sanger sequencing reports for results on relatives of 803983.

Service requested: Sequencing of A4GALT
Test(s) performed: Sanger Sequencing of A4GALT

RESULTS:

Detected variants: c.109A>G-het [p.37Met/Val], c.287G>A-het [p.96Cys/Tyr], c.676delC-het [p.226Arg/Gly>fs124Ter], c.903C>G-het [silent], c.987G>A-het [silent].

Inferred genotype: A4GALT*109G,287A / *676delC

Predict. phenotype: p (Null; PP1Pk-)

Reference: GRCh38.p14; het: heterozygous; hxm: homo/hemizygous; alt exp: altered expression; alt spl: altered splicing.

COMMENTS:

To the best of our knowledge, allele A4GALT*676delC is unreported. Therefore, its predicted phenotype is unknown. The alteration introduced by variant c.676delC is consistent with a null phenotype. The *cis* vs. *trans* arrangement of variant c.109G with c.287A and c.676delC is uncertain, but irrelevant towards the phenotype. In this report, it has been arbitrarily placed in *cis* with c.287A.

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

Trattamento in gravidanza

Plasma exchange therapy and double-filtration plasmapheresis have been used as therapeutic approaches [3,4,6,8,11,12]. The main purpose is to reduce antibody titers to 1:16 to 1:32, thereby preventing cytotoxicity and miscarriage. Treatment should begin as soon as the pregnancy is confirmed and should be maintained until at least the 18th week gestation. Its duration is controversial, however, especially beyond the 20th week of gestation

In the last 25 years, from 1994 to 2015, only nine cases of pregnancies in women with anti-PP1Pk antibodies have been published in the aforementioned databases [3,4,6,8],

E se fossimo stati costretti a trasfonderla cosa le avremmo potuto dare?



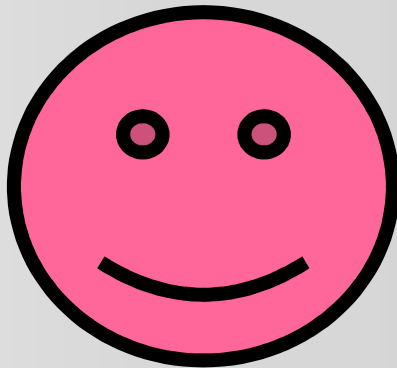
IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

Alternative?

1. Unità rara congelata
2. Fratria
3. Reclutamento donatore raro

Anticorpo
significativo?

- ^{51}Cr labelled red cell survival study
- Monocyte Monolayer Assay
- Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity



TEMPO



Alternative?

1. Ematinici
2. Unità meno incompatibile
3. Steroidi +/- Ig Vena

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

ETNIA

TABLE 16-1. High-Prevalence Antigens Absent In Certain Ethnic Populations

Phenotype	Population
AnWj-	Transient>Israeli Arabs (inherited)
At(a-)	Blacks
Cr(a-)	Blacks
Di(b-)	South Americans>Native Americans>Japanese
DISK-	Dutch>Europeans>any
Dr(a-)	Jews from Bukhara>Japanese
En(a-)	Finns>Canadians>English>Japanese
Fc(a-)	Mexicans, South Americans, Blacks
Fy(a-b-)	Blacks>Arabs/Jews>others of Mediterranean ancestry>Whites
Ge-2,3 (Yusuf phenotype)	Papua New Guineans>Melanesians>Whites>any
Ge-2,3 (Yusuf phenotype)	Mexicans>Israelis>Mediterraneans>any
Ge-2, 3, 4 (Leach phenotype)	Any
GUT1-	Chileans
Gy(a-)	Eastern Europeans (Romany)>Japanese
hr ^a -	Blacks
hr ^b -	Blacks

Hy-	Blacks
In(c ₁ , c ₂ , Inab)	Japanese>any
In(b-)	Indians>Iranians>Arabs
Jk(a-b-)	Polynesians>Finns>Japanese>any
Jo(a-)	Blacks
Jr(a-)	Japanese>Asians>Europeans>Bedouin Arabs>any
Js(b-)	Blacks
k-	Whites>any
K _s (K _{1,1a})	Reunion Islanders>Finns>Japanese>any
K12-	Whites
K14-	French-Cajuns
K22-	Israelis
KCAM-	Blacks>any
Kn(a-)	Whites>Blacks>any

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

TABLE 16-1. High-Prevalence Antigens Absent In Certain Ethnic Populations (Continued)

Phenotype	Population
Kp(b-)	Whites>Japanese
KUCl-	Native Americans
Lan-	Whites>Japanese>Blacks>any
Lu(a-b-)	Any
Lu20-	Israelis
Lu21-	Israelis
LW(a-b-)	Transient in any>inherited in Canadians
LW(a-)	Those of Baltic Sea region
MAM-	Arabs>any
MAR-	Finns>any
McC(a-)	Blacks>Whites>any
MER2-	Indian Jews, Turks, Portuguese
M ^a M ^b	Swiss>Japanese
O _h (Bombay)	Indians>Japanese>any
Ok(a-)	Japanese

P-	Japanese>Finns>Israelis>any
Para-Bombay	Reunion Islanders>Indians>any
PEL-	French-Canadians
PP1P ^a -	Swedes>Amish>Israelis>Japanese>any
SI(a-)	Blacks>Whites>any
Tc(a-b+c-)	Blacks
Tc(a-b-c+)	Whites
SERF-	Thais
U- and S-s-U ⁱⁱⁱ	Blacks
UMC-	Japanese
Vel-	Swedes>any
WES(b-)	Finns>Blacks>any
Yk(a-)	Whites>Blacks>any
Yt(a-)	Arabs>Jews>any

Used with permission from Reid, Lomas-Francis, and Olsson.⁴
Any = may be found in any population; > = more prevalent than.

ETNIA

IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO



IMMUNOEMATOLOGIA DI SECONDO LIVELLO: RARITÀ IN LABORATORIO

*Grazie per
l'attenzione*

***Le nuove terapie nel trattamento delle
Emoglobinopatie***

Dr Rita Barone

U.O.C. Ematologia e Malattie Rare A.O.O.R. Villa Sofia-Cervello

ADDRESSED ISSUES

✓ CURRENT DEFINITION AND CLASSIFICATION

✓ THALASSEMIA AS A HEMATOPOIETIC STEM CELLS DISORDER

✓ CURRENT CELLULAR APPROACH

✓ NEW MOLECULAR AND CELLULAR TREATMENT APPROACHES

Hemoglobin molecules are made up of polypeptide chains whose chemical structure is genetically controlled.

Hemoglobinopathies are genetic diseases that affect the structure or production of hemoglobin molecules.

- **Beta-thalassemia** is caused by the reduced (β^+) or absent (β^0) synthesis of the beta globin chains of the hemoglobin tetramer.
- Its clinical severity is related to the **extent of imbalance between the alpha and non-alpha globin chains**.
- Therefore, the correction of this chain imbalance is on the basis of the cure

CLINICAL , HEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THALASSEMIC SYNDROMES AT THE TIME OF DIAGNOSIS

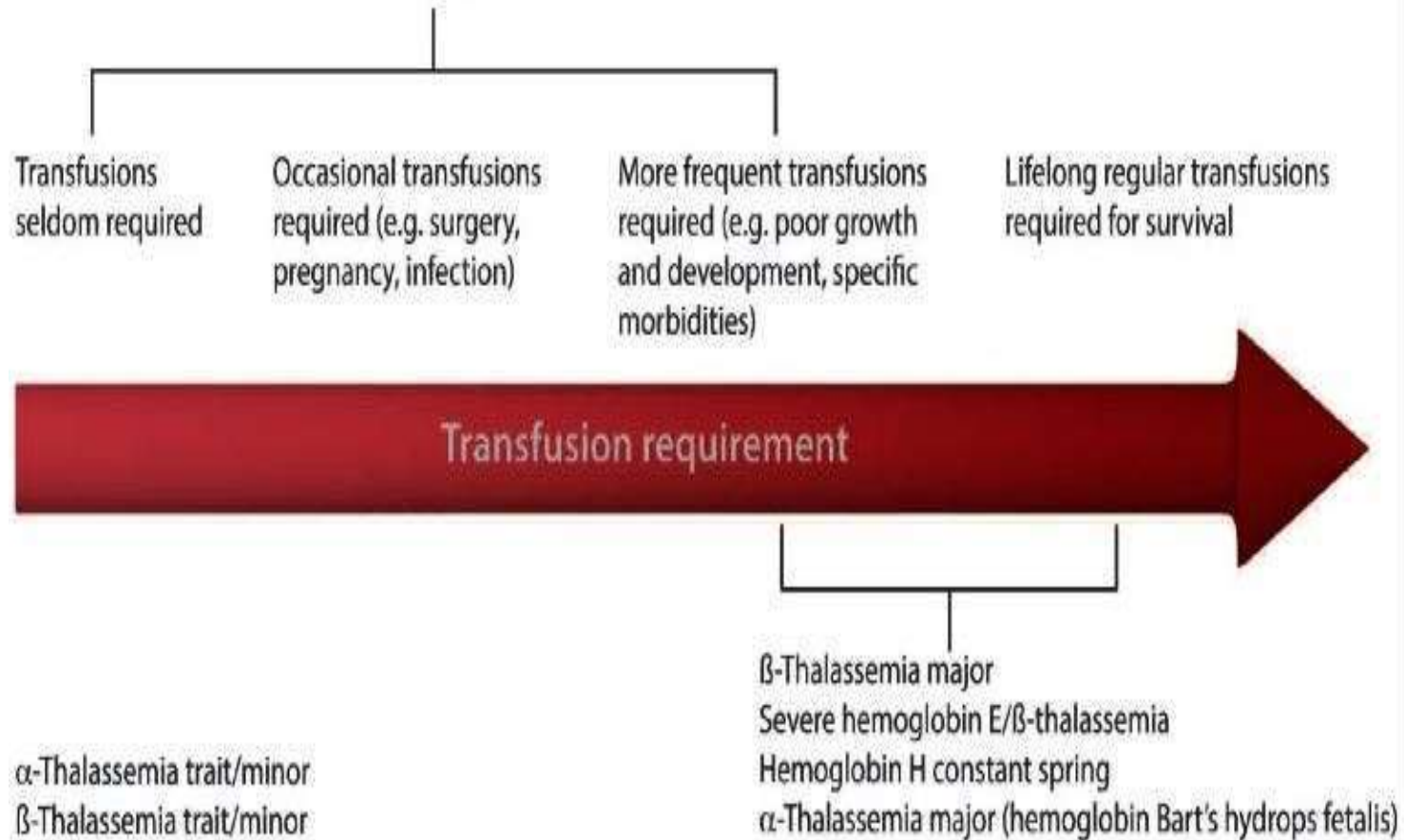
		Major	Intermediate	Minor
Clinical parameters	Onset age	<2	>2	-
	Hepatosplenomegaly	++++	+++	0
	Jaundice	++	+/0	0
	Skeleton alterations	++++	+++/0	0
Hematological parameters	Hb (g/dL)	<7	7-10	>10
	RBC (mm ³)	↓	↓	N/↑
	Reticulocytes (%)	2-15	2-10	<5
	Microcytes	+	+	+
	Erythroblasts	++/++++	+/+++	0
Biochemical parameters	Hb F (%)	>50	10-95	<2
	Hb A ₂ (%)	≤3.2	>3.2	>3.2

Non-transfusion-dependent thalassemias (NTDT)

β -Thalassemia intermedia

Mild/moderate hemoglobin E/ β -thalassemia

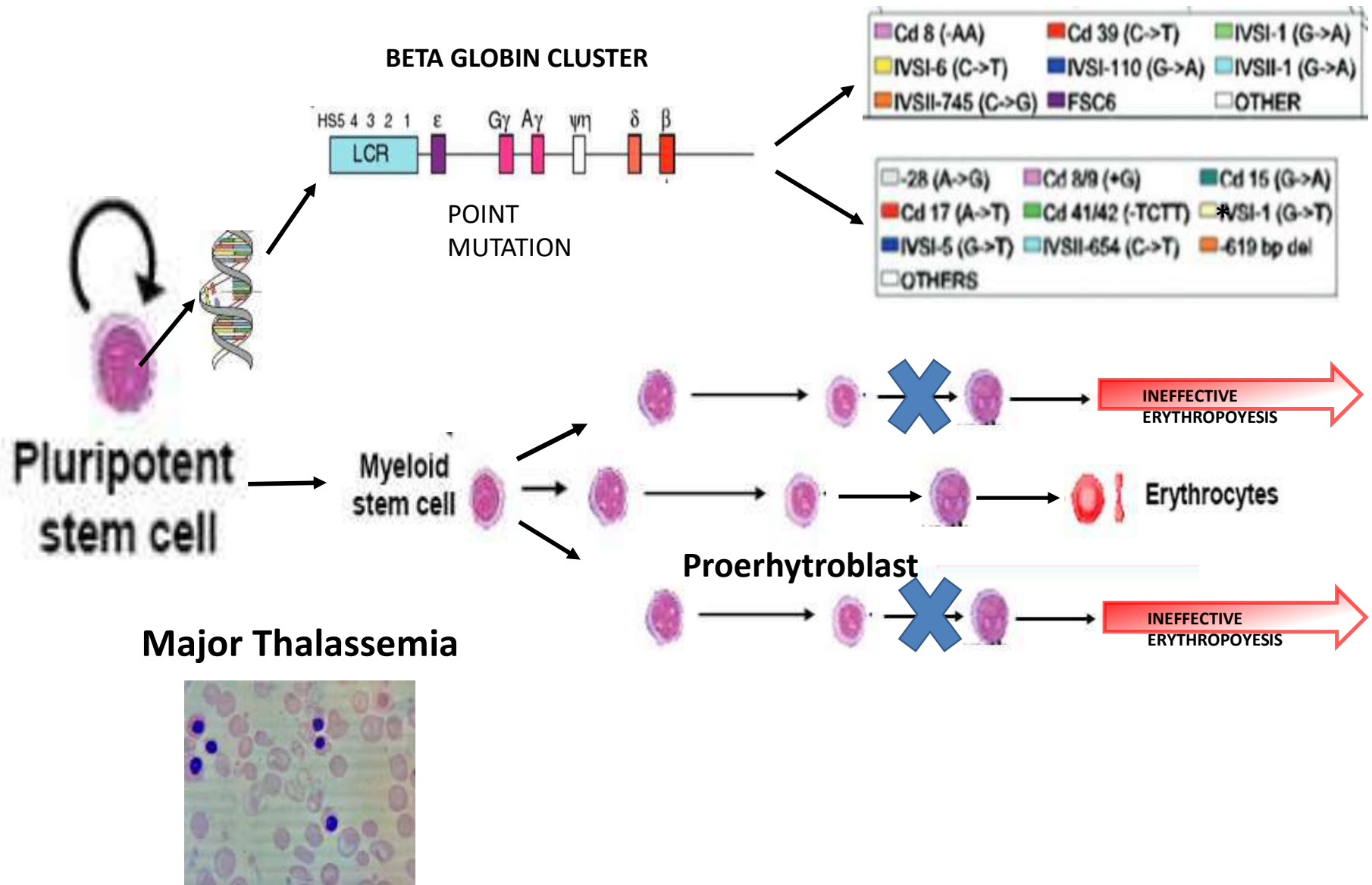
α -Thalassemia intermedia (hemoglobin H disease)



Transfusion requirement in various thalassemia forms.

ADDRESSED ISSUES

- ✓ CURRENT DEFINITION AND CLASSIFICATION
- ✓ THALASSEMIA AS A HEMATOPOIETIC STEM CELLS DISORDER
- ✓ CURRENT CELLULAR APPROACH
- ✓ NEW MOLECULAR AND CELLULAR TREATMENT APPROACHES



Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med.* 2010 Feb;12(2):61-76. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181cd68ed. PMID: 20098328

Early-stage erythropoiesis is dominated by proliferation of early-stage erythroid cells (progenitors)

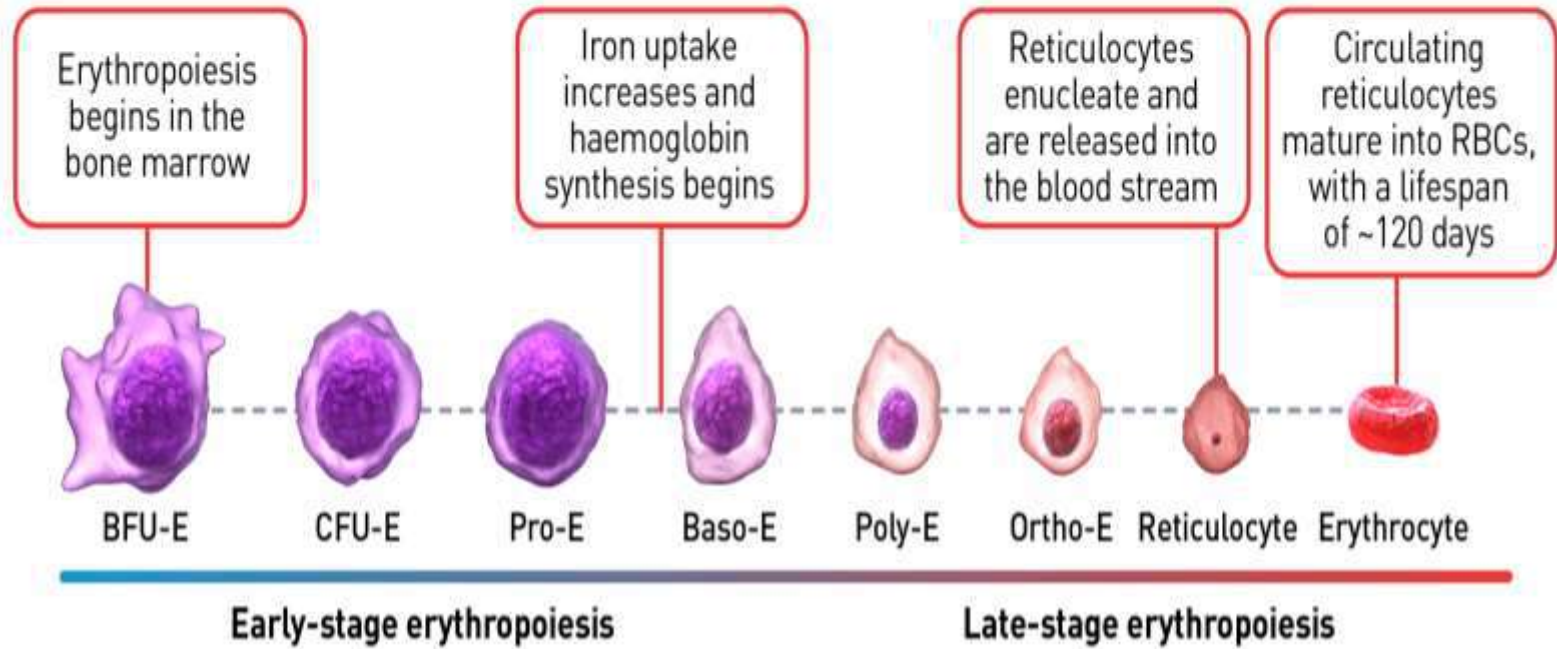
Late-stage erythropoiesis focusses on maturation of erythroid precursor cells to RBCs

As erythropoiesis progresses, cells become more mature and concurrently decrease in proliferative capacity

Proliferation of progenitor cells

Differentiation of erythroblasts

Maturation of precursor cells to RBCs



Early-stage erythropoiesis

TfR-1: receptor enabling iron transported by Tf into the cell

EPO/EPO-R

TfR-1 (CD71)/Tf and IgA

KIT/SCF, IL3-R/IL-3

FAS-L

SCF: growth factor promoting proliferation and differentiation of haematopoietic progenitors

FAS

Late-stage erythropoiesis

EPO: produced by kidneys in response to hypoxia; acts to promote survival of late erythroid progenitors; dependent on iron metabolism

FAS: cell death receptor, triggered by **FAS-L** to induce apoptosis of immature erythroid cells and regulate maturation

GATA-1: induces differentiation of erythroid progenitors, and suppresses GATA-2 expression from CFU-E stage onward

GATA-2: regulates proliferation and maintenance of HSCs and progenitors

GATA-2

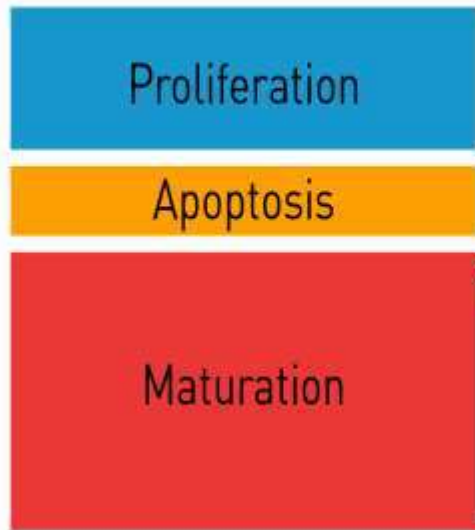
TGF- β superfamily members

Activin A, BMP2 GDF11, GDF15

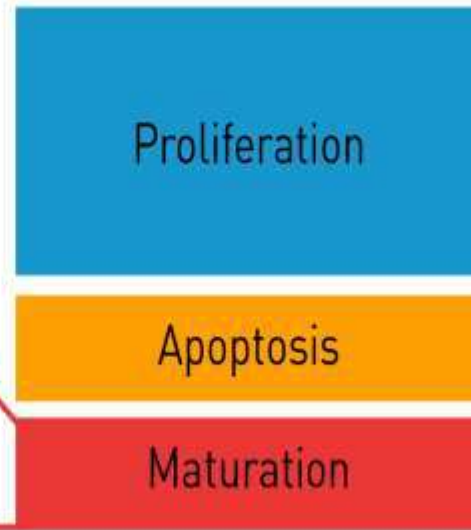
TGF- β superfamily members: have context-dependent effects, either positively or negatively regulating the erythropoiesis process



Normal erythropoiesis



Ineffective erythropoiesis



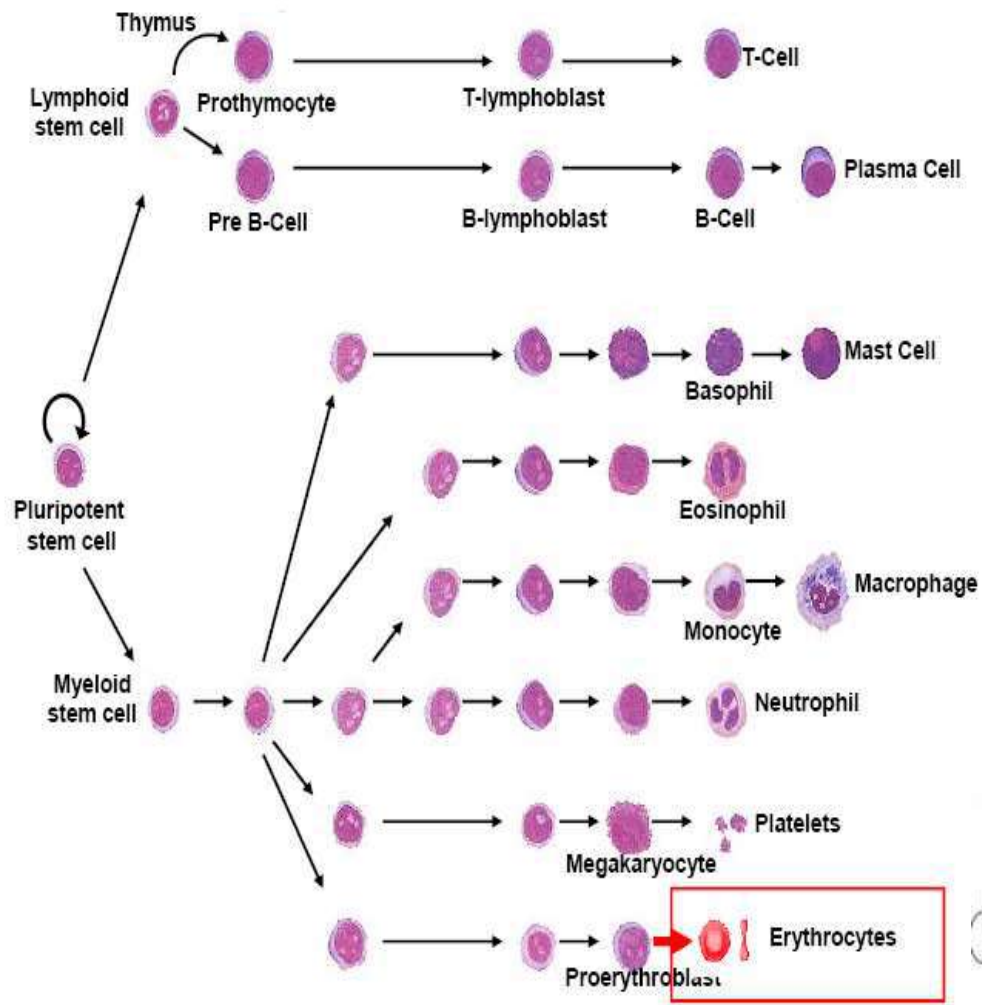
- Erythroid progenitors
- Erythroid precursors




ADDRESSED ISSUES

- ✓ CURRENT DEFINITION AND CLASSIFICATION
- ✓ THALASSEMIA AS A HEMATOPOIETIC STEM CELLS DISORDER
- ✓ CURRENT CELLULAR APPROACH
- ✓ NEW MOLECULAR AND CELLULAR TREATMENT APPROACHES

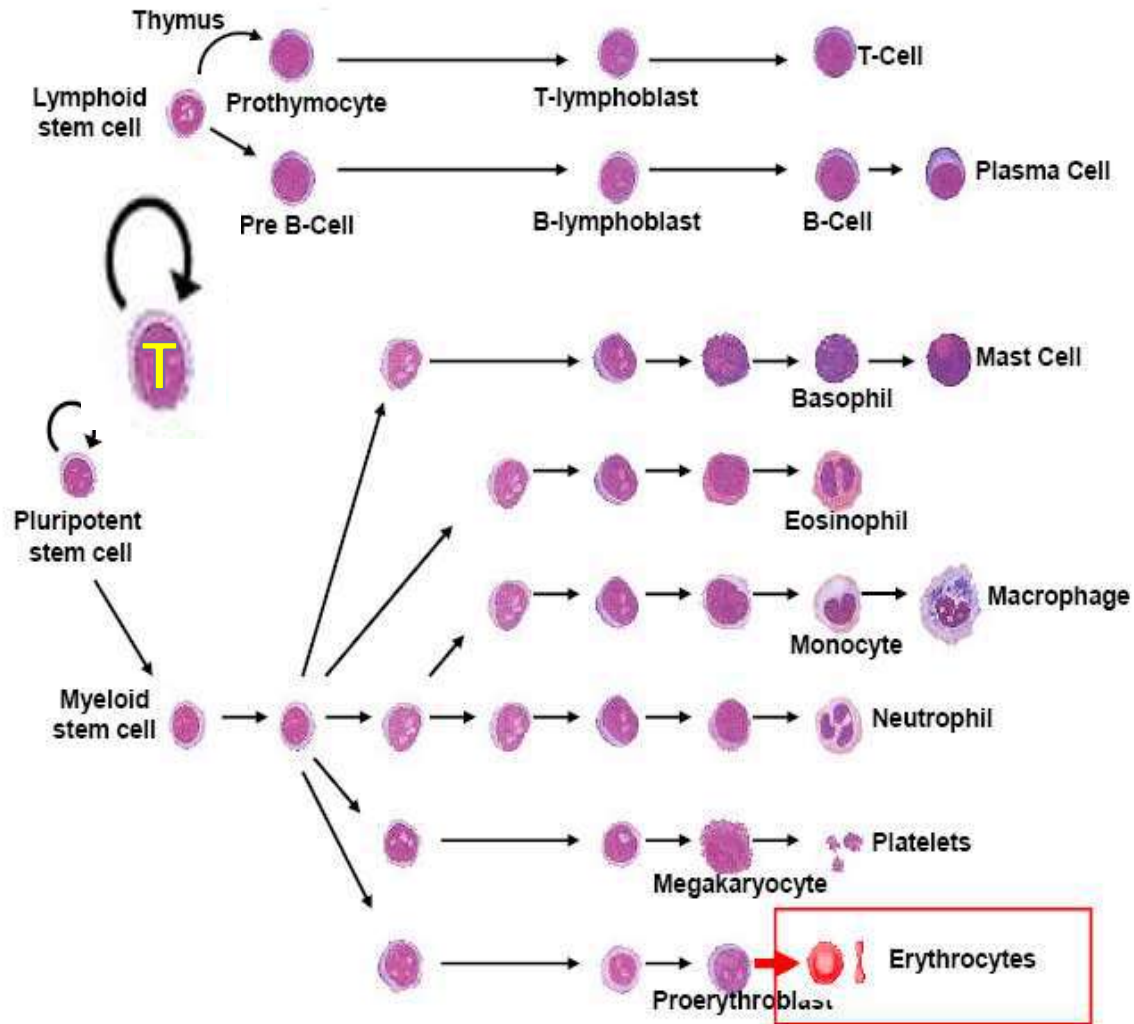
TRASFUSIONE DI ERITROCITI E TERAPIA CHELANTE: LA PRIMA E ANCORA ATTUALE TERAPIA CELLULARE CONVENZIONALE NELLA SINDROME TALASSEMICA



DFO

DFP
DFX

TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

TERAPIA CELLULARE CONVENZIONALE NELLA SINDROME TALASSEMICA



EBMT 2020 Hemoglobinopathy Registry

2891 TDT Patients: Donor and Outcome

Donor	MSD	Match Related	MM Related	UD 10/10	UD<10/10
OS	91.8 %	88.3 %	85.3%	93.2%	81.4%
EFS	83 %	79.5 %	62.4%	85.7%	68 %
Rejection	8.8%	8.8%	22.9%	7.5%	13.4%
NRM	8.1%	11.6%	14.6%	6.7%	18.5%
Ac GVHD >2	6.6%	9,3%	3,1%	12,7%	14.2%
Cr GVHD	13.1%	15.9%	9.3%	15%	17.8%

Baronciani D et al Hematopoietic Cell Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Disease: Report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry: 2000-2017
Blood (2018) 132 (S1): 168.

EBMT Hemoglobinopathy Registry

Age and outcome : 2000-2017

		Age <14years	Age >14years	
TDT	OS	91% (90-93)	83% (79-87)	P<0.001
	EFS	85% (83-86)	77% (72-82)	

Baronciani D et al Hematopoietic Cell Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Disease: Report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry: 2000-2017
Blood (2018) 132 (S1): 168.

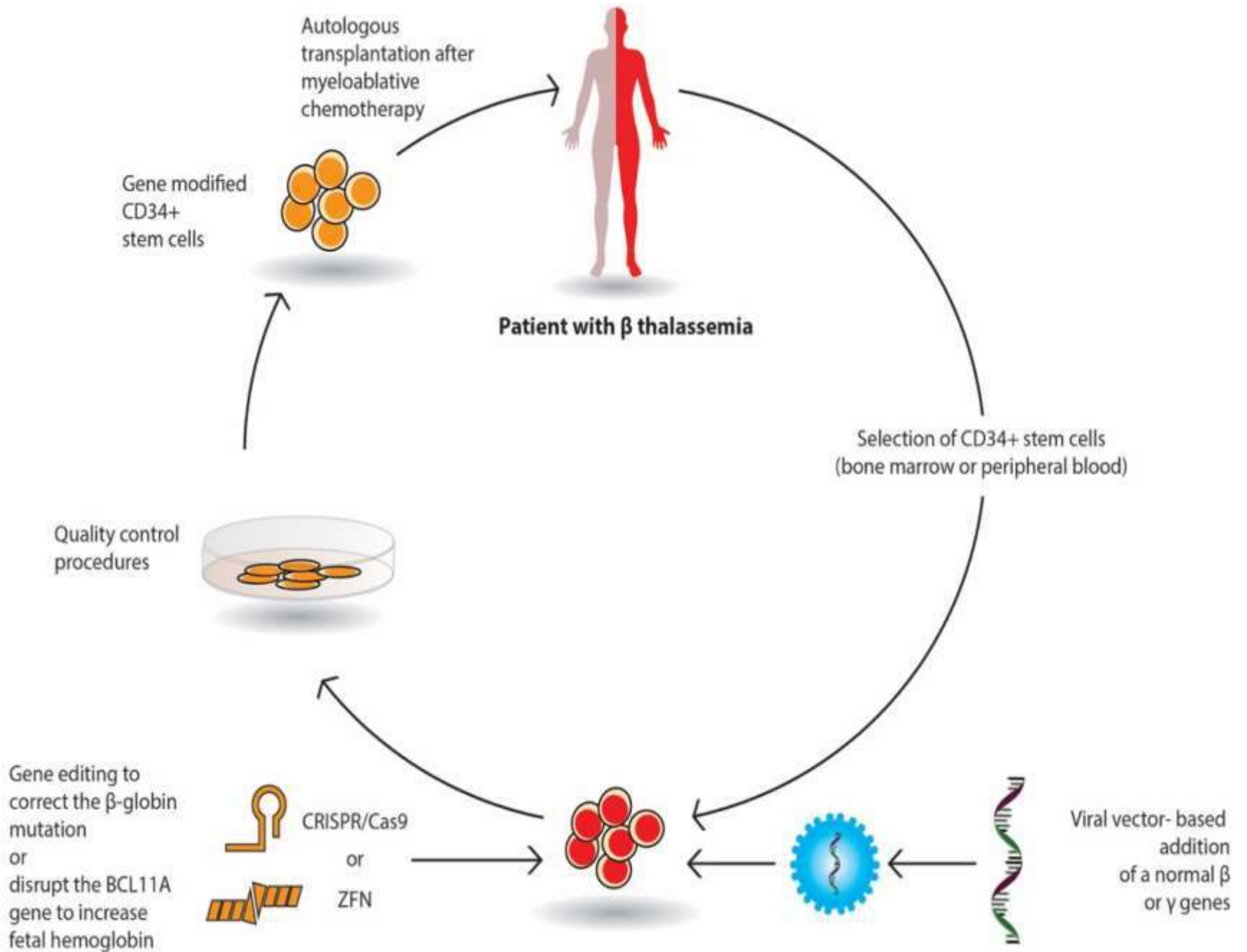
ADDRESSED ISSUES

- ✓ CURRENT DEFINITION AND CLASSIFICATION
- ✓ THALASSEMIA AS A HEMATOPOIETIC STEM CELLS DISORDER
- ✓ CURRENT CELLULAR APPROACH
- ✓ NEW MOLECULAR AND CELLULAR TREATMENT APPROACHES

«Se la malattia genetica è causata da un difetto in un determinato gene, inserendo dall'esterno una copia funzionante del gene o correggendo il difetto genetico si potrebbe ristabilire la corretta funzione di quel gene»

Terapia genica

- Si prelevano PBSC del paziente dopo mobilizzazione.
- Si effettua la modifica genetica delle PBSC raccolte (per ristabilire il corretto funzionamento di queste cellule e dei globuli rossi in cui possono differenziarsi).
- Le **HSC autologhe geneticamente modificate** vengono reinfuse e.v., dopo terapia di condizionamento, così da favorire il loro attecchimento nel midollo osseo... come un HSCT autologo.



Terapia Genica con vettore lentivirale (Beti-cel)

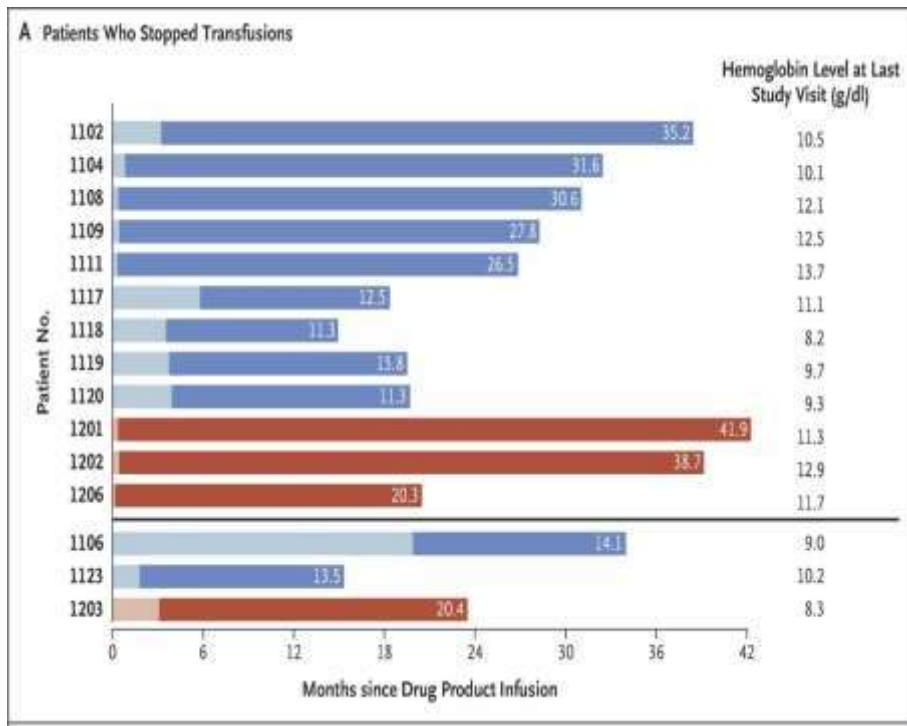
Nel 2019, l'EMA ha approvato il costrutto di terapia genica **betibeglogene autotemcel (Beti-cel)** - – per individui di età pari o superiore a 12 anni affetti da beta talassemia trasfusione-dipendente con genotipo non-beta0 /beta0.

Beti-cel...

... è un prodotto lentivirale contenente circa 24 a 400 milioni di cellule autologhe CD34 trasdotte con una variante della beta globina (T87Q)

... è costituito da cellule staminali emopoietiche autologhe e cellule progenitrici trasdotte con il vettore BB305.

Phase 1/2 (HGB-204 and HGB-205 trials) of betibeglogene autotemcel



- 22 TDT patients (12-35 years of age)
- 12 of the 13 patients who had a non- β^0/β^0 genotype had stopped receiving RBC transfusions with levels of total Hb ranging from 8.2 to 13.7 g/dL
- In 9 patients with a β^0/β^0 genotype, the median annualized transfusion volume was decreased by 73%, and transfusions were discontinued in 3 patients
- Treatment-related adverse events were typical of those associated with autologous HSCT

An open-label, phase 3 study (2021)

23 pts were enrolled and received treatment with Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy, with a median follow-up of 29.5 months (range, 13.0 to 48.2).

Transfusion independence occurred in 20 of 22 patients who could be evaluated (**91%**), including 6 of 7 patients (86%) who were younger than 12 years of age.

The **average Hb level** during transfusion independence was **11.7 g/dL** (range, 9.5 to 12.8).

12 months after beti-cel infusion, the **median level of gene therapy-derived HbAT87Q** was **8.7 g/dL** (range, 5.2 to 10.6) in pts who had transfusion independence.

Adverse events were typical of busulfan myeloablation; no cases of cancer were observed. There were no deaths.

Iron reduction therapy was initiated in most of the participants (chelation in 11 and phlebotomy in seven).

Betibeglogene autotemcel: regulatory log

June 2019: Conditional approval in Europe for TDT patients who are non- β^0/β^0 and ≥ 12 years old, and who are transplant-eligible but do not have a matched sibling donor.

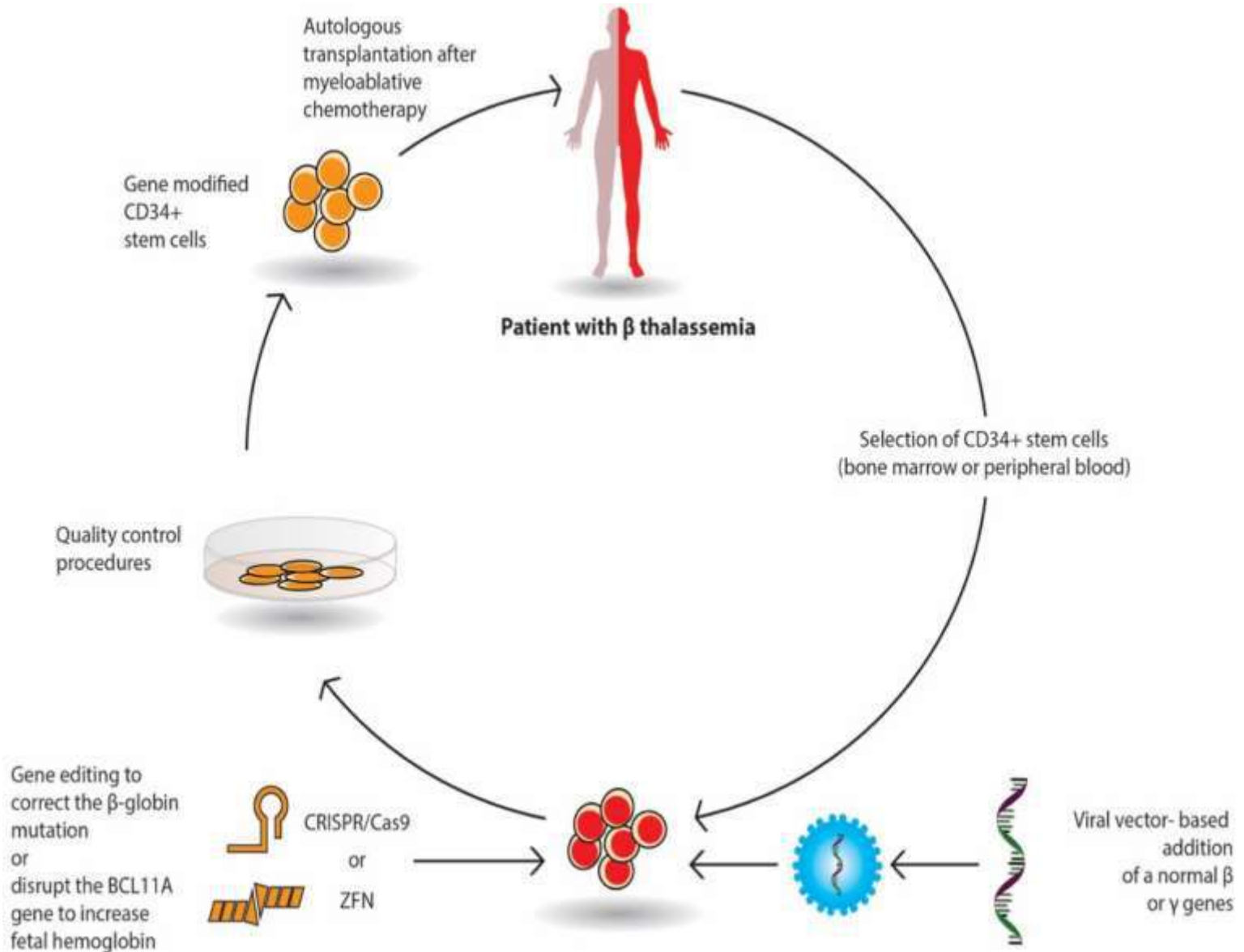
February 2021: Temporary suspension of clinical trials and marketing of betibeglogene autotemcel following two reports of AML and MDS in sickle cell patients recruited in the HGB-206 trial

June 2021: Lifting of FDA clinical hold for sickle cell disease and β -thalassemia studies, considering the AML case was found to be very unlikely related to the vector and the diagnosis of the MDS case was revised by the investigator to transfusion-dependent anemia

Because of disagreements about cost coverage, this modality is not currently available in Europe despite regulatory approval.

Year 2022: Beta-cel (Zynteglo) has been approved by USA Food and Drug Administration (FDA) for TDT patients (children and adult)

Editing genómico



Editing genomico

- E' una terapia innovativa basata sul **sistema di editing genomico CRISPR** (che fa parte delle diverse terapie avanzate in via di sviluppo clinico per il trattamento della beta-talassemia e dell'anemia falciforme grave).
- **CRISPR-Cas9:**
 - tecnica innovativa (forbice molecolare) che consente di correggere con estrema precisione il difetto genetico responsabile della patologia.
 - viene programmato **per silenziare il gene BCL11A**, che funziona come un interruttore in grado di spegnere la produzione di HbF dopo la nascita.

Editing genomico

Trattamento Exagamglogene autotemcel (exa-cel) effettuato con la tecnica CRISPR-Cas9 in pazienti affetti da beta-talassemia trasfusione dipendente

- 42 dei 44 pazienti non hanno più necessitato di trasfusioni (con un follow-up compreso tra 1,2 e 37,2 mesi).
- 2 pazienti non liberi da trasfusioni hanno comunque registrato una riduzione del volume trasfusionale del 75% e dell'89%

Editing genomico

Trattamento Exagamglogene autotemcel (exa-cel) effettuato con la tecnica CRISPR-Cas9 in pazienti affetti da anemia falciforme (SCD, sickle cell disease)

- Tutti i 31 pazienti caratterizzati da crisi vaso-occlusive ricorrenti (una ogni 3 mesi nei 2 anni precedenti) sono risultati liberi da tali crisi (follow-up compreso tra 2,0 e 32,3 mesi).
- I pazienti presentavano livelli medi di Hb superiori al 20% al terzo mese, aumentando a una media di circa il 40% dopo il quarto mese.

Editing genetico CRISP/Cas9

- ... contrariamente alla terapia genica lentivirale, che si integra in più posizioni casuali in ciascun genoma e presenta un potenziale rischio di mutagenesi inserzionale, è un sistema non virale e non utilizza un vettore lentivirale.
- ... utilizza un preciso sistema di editing CRISPR/Cas9 transitorio con uno specifico RNA guida.

Gli **studi di modifica genetica** non sono stati sospesi dopo i casi segnalati di neoplasie mieloidi dopo la terapia genica nella SCD. Anche l'uso dell'editing genetico per interrompere i siti di splicing aberranti e ripristinare la normale espressione della beta globina è oggetto di indagine.

“Base editing” ...

...to revert a splice site point mutation

... is a type of gene editing in which DNA is nicked and adenine deaminase is used to convert adenine to guanine (A to G).

... could be used to revert a G to A point mutation back to the wild-type G.

In a preclinical study: HSCs from patients with the intronic point mutation IVS1-110 (G>A) were base-edited, allowing restoration of beta globin production.

The aim: correcting the genetic defect in pts' HSPCs could provide safe and effective treatment.

Here, we developed a strategy to correct one of the most prevalent BT mutations (IVS1-110 [G>A]) using the SpRY-ABE8e base editor. RNA delivery of the base editing system was safe and led to ~80% of gene correction in the HSPCs of patients with BT without causing dangerous double-strand DNA breaks.

In HSPC-derived erythroid populations, this strategy was able to restore β -globin production and correct inefficient erythropoiesis typically observed in BT both in vitro and in vivo.

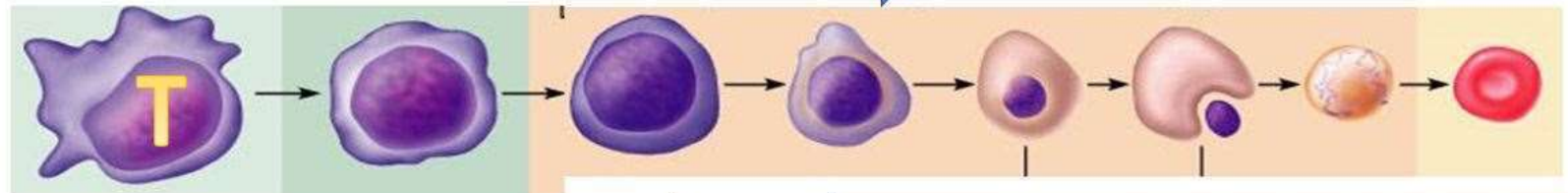
In conclusion, this proof-of-concept study paves the way for the development of a safe and effective autologous gene therapy approach for BT.

AGENTS THAT PRIMARILY TARGET INEFFECTIVE ERYTHROPOIESIS



MINIHEPICIDIN, Tmprss6
AND FPN INHIBITORS

Hepcidin
Hemicromes



HYDROXYCARBAMIDE
Cellular and molecular mechanism ↑ HbF

TALIDOMIDE
↑ HbF by increasing ROS production

RUXOLITINIB, JAK 2 Inhibitor
↑ Apoptosis
↓ Proliferation
↓ Splenomegaly

DIFFERENTIATION

SOTATERCEPT
An activin type IIA receptor fusion protein that binds to activin A and other TGF-beta superfamily ligands and targets late-stage erythropoiesis
↑ DIFFERENTIATION

LUSPATERCEPT
An activin type IIB receptor fusion protein that binds to select TGF-beta superfamily ligands such as GDF11 and activin B and targets late-stage erythropoiesis
↑ DIFFERENTIATION

MITAPIVAT ETAVOPIVAT
It activates wild-type and mutant PKR1 and increases RBC ATP levels
↑ ERITHROCYTE LIFESPAN

Hydroxyurea for lifelong transfusion-dependent β -thalassemia: A meta-analysis (Algiraigri et al.,2017)

- **Aim of meta-analysis:** to evaluate the efficacy and safety of HU alone in patients with lifelong TD β T.
- **Eleven studies** met our inclusion criteria, but all were **observational studies**.
- These studies enrolled **859 patients**
- Results of the meta-analysis:

HU was associated with a **complete cessation of blood transfusion in one-quarter of the study participants (26%)**

50% reduction of blood transfusion was seen in 60% of the study participants

Severe group shows CR and PR in Hydroxyurea for lifelong transfusion-dependent β -thalassemia: A meta-analysis (Algiraigri et al., 2017)

- It was observed from the subgroup analyses as well as in this meta-regression that a significant interaction between the age at first blood transfusion and the clinical response to HU existed, where the younger the patient, the less responsive they were to HU

Ali H. Algiraigri et al. Pediatric Hematology and Oncology, 2017,1-14

No risk of leukemia post-HU in Hydroxyurea for lifelong transfusion-dependent β -thalassemia: A meta-analysis (Algiraigri et al., 2017)

- Only **three published cases of leukemia post-HU** in β -thalassemia were identified in a comprehensive search of the literature including more than 1,500 β -thalassemic patients being treated over 20 years
- Two were unlikely related to HU due to a very short interval between the usage of the drug and development of leukemia
- This left only one case of suspected association between HU use and leukemia (chronic myelogenous leukemia after 5 years of HU in β -thalassemia intermedia).

Epigenetic regulators

may improve erythropoiesis via epigenetic mechanisms:

- **Histone deacetylase (HDAC) inhibitors** – such as butyrates (eg, arginine butyrate, sodium phenylbutyrate) activate gamma globin gene expression and could potentially raise Hb F levels and reduce anemia.

Most of these agents are administered intravenously, making routine use less attractive.

HQK-1001 (sodium 2,2 dimethylbutyrate) is an orally available short-chain fatty acid derivative that modestly increased HbF levels (by approximately 5 to 10 %) in a small randomized trial and two pilot studies involving patients with beta thalassemia intermedia and/or beta thalassemia major.

The use of HDAC inhibitors in combination with hydroxyurea has also been explored.

- **Hypomethylating agents** (such as decitabine) may alter erythropoiesis in the bone marrow.

A pilot study suggested decitabine could potentially activate gamma globin gene expression, increase HbF levels, and improve the Hb level in beta thalassemia.

Olivieri NF, Saunthararajah Y, Thayalasuthan V, et al. Blood 2011; 118:2708.

JAK2 inhibitors (Ruxolitinib)

The inadequate tissue oxygenation in thalassemia produces a compensatory increase in EPO, which accelerates erythropoiesis and may contribute to ineffective erythropoiesis.

Upregulation of the kinase JAK2 may contribute to ineffective erythropoiesis, leading to the hypothesis that available JAK2 inhibitors could be used to reduce transfusion requirements or decrease spleen size.

In a single-arm study in which 27 patients with TDT were treated with ruxolitinib, 12 (44 %) had a decrease in transfusion requirements; there was also a nonsignificant trend towards improvement in pretransfusion Hb level with ruxolitinib.

Ruxolitinib reduced median spleen size by approximately 25%.

Taher AT, Karakas Z, Cassinerio E, et al. Blood 2018; 131:263.

Another series of four individuals treated with ruxolitinib showed reduction of spleen size, increased appetite, and improved quality of life in all four; transfusion requirement was reduced in one.

Taneja K, Verma C, Mahajan A. Br J Haematol 2022; 196:1111.

While these results are interesting and merit further study, further trials with larger numbers of patients with longer follow-up are needed before adopting this approach.

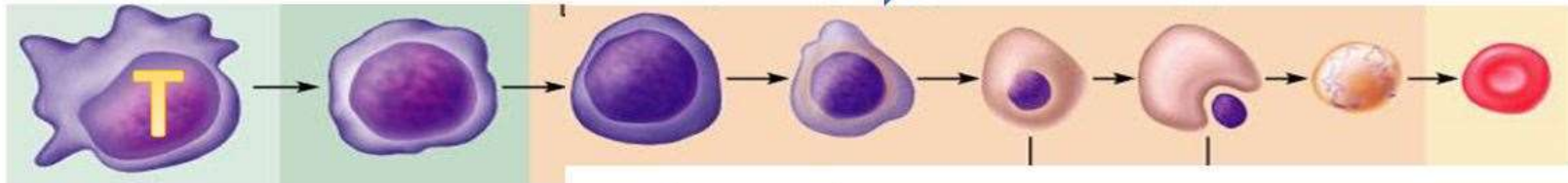
AGENTS THAT PRIMARILY TARGET INEFFECTIVE ERYTHROPOIESIS



MINIHEPICIDIN, Tmprss6
AND FPN INHIBITORS

Hepcidin
Hemicromes

MICROAMBIENT



PROLIFERATION

IMPROVEMENT OF ERITHROCYTE LIFESPAN

DIFFERENTIATION

HYDROXYCARBAMID E

Cellular and molecular mechanism ↑ HbF

TALIDOMIDE

↑ HbF by increasing ROS production

RUXOLITINIB, JAK 2 Inhibitor

- ↑ Apoptosis
- ↓ Proliferation
- ↓ Splenomegaly

SOTATERCEPT

An activin type IIA receptor fusion protein that binds to activin A and other TGF-beta superfamily ligands and targets late-stage erythropoiesis

↑ DIFFERENTIATION

LUSPATERCEPT

An activin type IIB receptor fusion protein that binds to select TGF-beta superfamily ligands such as GDF11 and activin B and targets late-stage erythropoiesis

↑ DIFFERENTIATION

MITAPIVAT ETAVOPIVAT

It activates wild-type and mutant PKR1 and increases RBC ATP levels

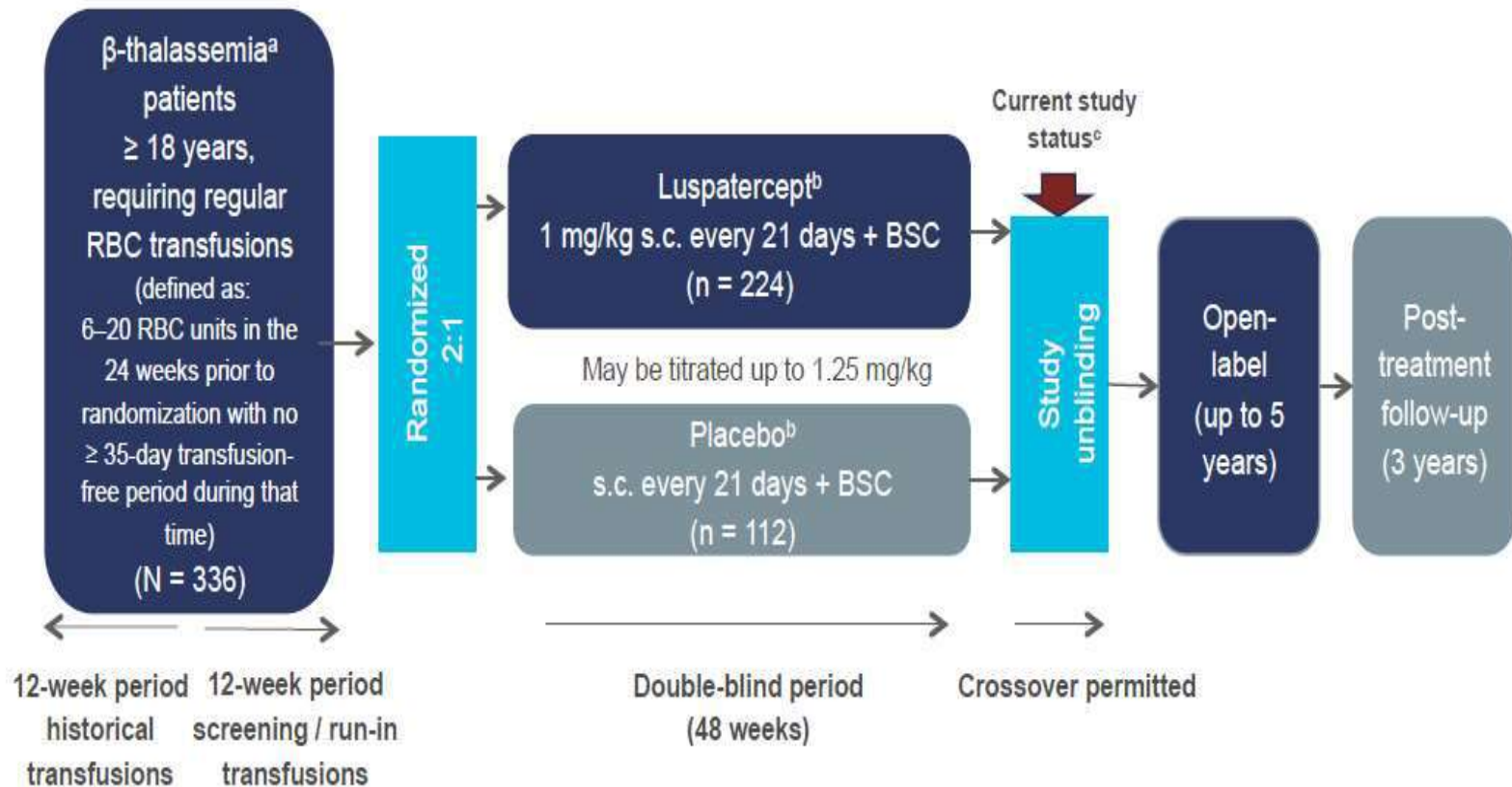
↑ ERITHROCYTE LIFESPAN

Luspatercept

Once an individual reaches 18 years of age, luspatercept becomes an option.

- ...è una proteina di fusione ricombinante che:
 - Si lega a ligandi endogeni selezionati della superfamiglia del TGF- β (per esempio, GDF-11, activina B)
 - Inibisce la via di segnalazione Smad2/3, *insolitamente elevata nei modelli di malattia caratterizzata da eritropoiesi inefficace, ovvero SMD e β -talassemia.*
 - Da' luogo a maturazione eritroide attraverso la differenziazione dei precursori eritroidi tardivi (normoblasti) nel midollo osseo.
- ...è un agente di maturazione eritroide

BELIEVE: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of luspatercept in adults with TDT



^a β-thalassemia or hemoglobin E / β-thalassemia (β-thalassemia with mutation and / or multiplication of α-globin was allowed). ^b RBC transfusions and iron chelation therapy to maintain each patient's baseline hemoglobin level. ^c The trial is fully enrolled and patients continue to receive treatment or follow-up. BSC, best supportive care; RBC, red blood cell; s.c., subcutaneously.

The primary evidence for the efficacy of Luspatercept comes from the BELIEVE trial

Compared with placebo, luspatercept **significantly reduced transfusion requirements** (\geq 33% in Wks 13-24 compared with placebo):

- Tx reduction by one-half during any 12-week period: 40% vs 6 %
- Tx reduction by one-third and by at least 2 units during any 12-week period: 71 % vs 30 %
- Complete transfusion independence in any 8-week period : 11% vs 2 %

Subgroup analyses also suggested that the **magnitude of response** to luspatercept may be **lower in pts with a beta0/beta0 genotype** compared with those with a non-beta0/beta0 genotype.

Ferritin was slightly lower in the luspatercept group, but liver iron concentration and cardiac MRI were unchanged: it is difficult to determine how much the reduction in ferritin was due to reduced transfusions and how much was due to improved erythropoiesis.

Studio BEYOND

(ha valutato l'efficacia e la sicurezza di luspatercept rispetto al placebo in 145 pts con beta talassemia NTD)

- **Endpoint primario**: aumento dal basale di $\geq 1,0$ g/dL nei valori medi di Hb in un intervallo continuo di 12 settimane, dalla settimana 13 alla 24 di trattamento, in assenza di Tx.
- **Risultati**:
 - ❑ 77,1% dei pts trattati con luspatercept ha raggiunto questo obiettivo rispetto a nessuno nel braccio placebo.
 - ❑ 49% dei pts trattati con Luspatercept ha raggiunto un aumento medio di Hb $\geq 1,5$ g/dL rispetto al basale dalle settimane 37 a 48 in assenza di Tx, mentre nessuno lo ha fatto nel gruppo placebo.
 - ❑ 89,6% dei pts nel braccio Luspatercept è rimasto libero da Tx nelle settimane da 1 a 24, contro il 67,3% del placebo.
 - ❑ Miglioramento della QoL riferita dai pazienti, come stanchezza e debolezza, correlato all'aumento dell'Hb.
 - ❑ Effetti collaterali gravi nell'11,5% dei pts che hanno ricevuto luspatercept: dolore osseo, (36%), cefalea, artralgia e mal di schiena (in quasi un terzo dei pts).

Thromboembolic complications were more common :

- 8 pts (4%) in the luspatercept group >>> three ischemic strokes, three deep vein thromboses, two superficial thromboses, one portal vein thrombosis, and one pulmonary embolism; none were fatal)
- 1 pts (1 %) in the placebo group >>> phlebitis

All thromboembolic complications occurred in pts who had undergone splenectomy and had at least one other risk factor (such as a history of venous thrombosis or thrombocytosis at baseline).

Other adverse effects:

- dizziness
- hypertension
- hyperuricemia

Luspatercept also has the potential to decrease transfusion reactions and iron input

Longer-term follow-up documented **development of extramedullary hematopoietic masses** in approximately 3 % of pts.

In some cases, these masses have caused serious complications such as spinal cord compression.

LUSPATERCEPT improves RBC maturation and reduce transfusion requirements by an incompletely understood mechanism that may involve effects on TGF-beta signaling. The effects on erythropoiesis and bone formation appear to be independent of erythropoietin, hepcidin, and growth differentiation factor 11 (GDF11).

Indications:

It was approved for the treatment of adults with transfusion-dependent beta-thalassemia in November 2019.

It is a means of reducing these burdens:

- chronic transfusions carry requirements for intravenous access,
- time spent receiving the transfusion,
- potential for transfusion reactions
- iron overload.

We would avoid luspatercept in the following individuals:

- Children and adolescents under 18 years of age, as safety and efficacy have not been established.
- Females who are pregnant, planning to become pregnant, or of childbearing potential not using birth control, due to concerns about potential teratogenicity.

Luspatercept dosing:

- is initiated at 1 mg/kg s.c. once every three weeks
- may be increased to 1.25 mg/kg daily if the transfusion requirement does not decline by at least one-third and by at least two units of packed RBCs.

In some cases, the dose is increased if the transfusion requirement does not decline by at least one-half over six weeks (after two consecutive doses).

Transfusions and iron chelation are continued as needed during initial therapy and could be gradually reduced as transfusion requirement declines.

Luspatercept is discontinued if:

- the individual does not have a reduction in transfusion requirement despite maximum dosing after nine weeks,
- toxicities are unacceptable,
- extramedullary masses develop.

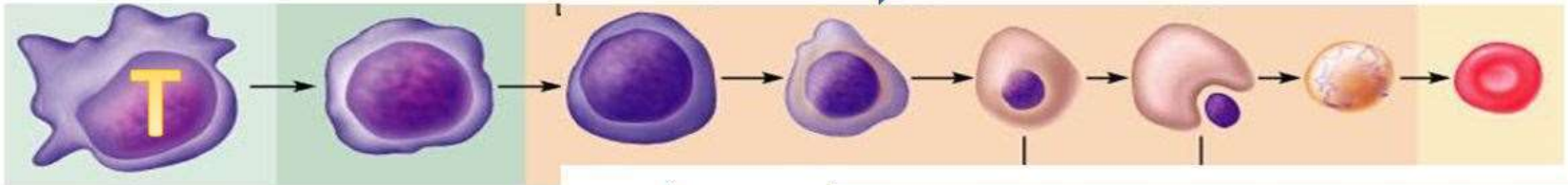
AGENTS THAT PRIMARILY TARGET INEFFECTIVE ERYTHROPOIESIS



**MINIHEPICIDIN AND
TMPRSS6 inhibitors**

Hepcidin \updownarrow
Hemichromes \updownarrow

MICROAMBIENT



PROLIFERATION

IMPROVEMENT OF ERYTHROCYTE LIFESPAN

DIFFERENTIATION

HYDROXYCARBAMIDE

Cellular and molecular mechanism \uparrow HbF

TALIDOMIDE

\uparrow HbF by
Increasing ROS production

**RUXOLITINIB,
JAK 2 Inhibitor**

\uparrow Apoptosis
 \downarrow Proliferation
 \downarrow Splenomegaly

SOTATERCEPT

An activin type IIA receptor fusion protein that binds to activin A and other TGF-beta superfamily ligands and targets late-stage erythropoiesis

\uparrow DIFFERENTIATION

LUSPATERCEPT

An activin type IIB receptor fusion protein that binds to select TGF-beta superfamily ligands such as GDF11 and activin B and targets late-stage erythropoiesis

\uparrow DIFFERENTIATION

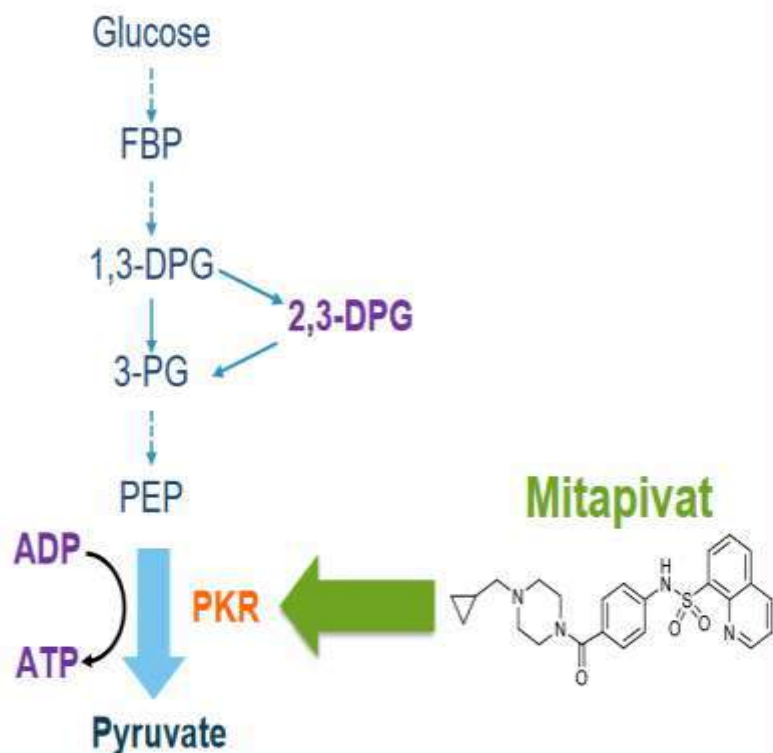
**MITAPIVAT
ETAVOPIVAT**

It activates wild-type and mutant PKR1 and increases RBC ATP levels

\uparrow ERYTHROCYTE LIFESPAN

MITAPIVAT IS AN INVESTIGATIONAL, FIRST-IN-CLASS, ORAL, SMALL-MOLECULE ALLOSTERIC ACTIVATOR OF PK (Kevin et al.,2022)

Mitapivat activates wild-type and mutant PKR¹ and increases RBC ATP levels²



- ATP generation is essential for RBC functioning and stability^{1,3}
- Mitapivat activates PKR, which catalyzes the final step of glycolysis in RBCs²
- In studies in patients with PK deficiency or sickle cell disease, BID dosing with mitapivat improved anemia with an acceptable tolerability profile⁴⁻⁷

ADP = adenosine diphosphate; ATP = adenosine triphosphate; BID = twice daily; DPG = diphosphoglyceric acid; FBP = fructose 1,6-bisphosphate; PEP = phosphoenolpyruvic acid; PG = phosphoglyceric acid; PK = pyruvate kinase; PKR = PK in RBCs; RBC = red blood cell.

1. Kung C et al. *Blood* 2017;130:1347-56; 2. Yang H et al. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019;8:246-59; 3. Valentini G et al. *J Biol Chem* 2002;277:23807-14; 4. Grace RF et al. *EHA Congress 2020*, Abstract EP1561; 5. Al-Samkari H et al. *EHA Congress 2021*, Abstract EHA-1873; 6. Glenthøj A et al. *EHA Congress 2021*, Abstract EHA-2112; 7. Xu JZ et al. *ASH 2020*, Abstract 681.

«Safety and efficacy of Mitapivat, an oral pyruvate kinase activator, in adults with non-transfusion dependent α -thalassaemia or β -thalassaemia: an open-label, multicentre, phase 2 study.»

- 20 adults with NTDT and baseline Hb ≤ 10 g/dL were treated for 24 weeks.
- 16 (80%) had a Hb response (defined as an increase from baseline of ≥ 1 g/dL), 5 with alpha thalassaemia and 11 with beta thalassaemia.
- The mean Hb increase was 1.3 g/dL and the mean time to increase was 4.5 weeks; this was preceded by improvement in markers of hemolysis.
- Therapy was well-tolerated, with no serious adverse effects attributed to the drug.

Future studies will address optimal dosing and predictors of response.

Mitapivat (PK activator) trials

Agent	Clinical Trials*	Design	n‡, population, age	Key efficacy measures
PK activator				
Mitapivat (AG-348)	<ul style="list-style-type: none"> ● NCT03692052 ● Active, not recruiting† 	<ul style="list-style-type: none"> ● Phase 2 ● Open-label 	<ul style="list-style-type: none"> ● n = 20 ● NTDT (including α-thalassemia) with Hb \leq10 g/dL ● \geq18 yr 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hb increase \geq1 g/dL§ ● Hb, Reticulocytes, bilirubin, LDH, haptoglobin, EPO, nRBC, sTfR
	<ul style="list-style-type: none"> ● ENERGIZE-T ● NCT04770779 ● Not yet recruiting 	<ul style="list-style-type: none"> ● Phase 3 ● Randomize d, placebo-controlled, double-blind 	<ul style="list-style-type: none"> ● n = 240 ● TDT (including α-thalassemia) ● \geq18 yr 	<ul style="list-style-type: none"> ● Transfusion reduction (\geq50%§, \geq33%) / independence ● Transfusion requirement ● SF, TSAT, TIBC
	<ul style="list-style-type: none"> ● ENERGIZE ● NCT04770753 ● Not yet recruiting 	<ul style="list-style-type: none"> ● Phase 3 ● Randomize d, placebo-controlled, double-blind 	<ul style="list-style-type: none"> ● n = 171 ● NTDT (including α-thalassemia) with Hb \leq10 g/dL ● \geq18 yr 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hb increase \geq1 g/dL§ ● PRO ● Hb, Hb increase \geq1.5 g/dL ● Reticulocytes, bilirubin, LDH, haptoglobin, EPO, ● SF, TSAT

*Status per clinicaltrials.gov on 28 June 2021. †Available interim or final results. ‡Actual or estimated, per clinicaltrials.gov on 28 June 2021. §Primary endpoint.

Musallam KM *et al. Am J Hematol* 2021; DOI: 10.1002/ajh.26316.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Criteri di eleggibilità al TCSE in pazienti affetti da drepanocitosi

- 1) Stroke
- 2) Acute chest syndrome ricorrenti non responsive al trattamento con idrossiurea
- 3) Crisi dolorose ricorrenti gravi non responsive al trattamento con idrossiurea
- 4) Retinopatia proliferativa bilaterale o deficit visivo maggiore ad un singolo occhio
- 5) Osteonecrosi in sedi multiple
- 6) Altra complicanza d'organo potenzialmente evolutiva e/o invalidante
- 7) Alloimmunizzazione alle trasfusioni eritrocitarie
- 8) Impossibilità ad aderire ai trattamenti medici proposti

Modificato da Bhatia M. e Walters MC. . Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. Bone Marrow Transplant. 2008; 41:109-117.

Il TCSE da donatore familiare HLA-identico.

- Sopravvivenza globale post-trapianto superiore al 90%, una EFS compresa fra l'82 e l'86%, una mortalità trapianto correlata (transplant-related mortality, TRM) del 7 – 8% ed un rischio di rigetto dell'8-10% circa.
- Una perdita del trapianto tardiva (late o secondary graft failure) è stata descritta in circa il 5-10% dei casi, con ricostituzione autologa e ricomparsa dell'emopoiesi drepanocitica.
- Il rischio di sviluppare una malattia del trapianto contro l'ospite (graft-versus-host disease o GVHD) acuta di grado II-IV è compreso fra il 10 e il 20%, mentre quello di comparsa di GVHD cronica estesa è inferiore al 5%.²

Il TCSE da donatore familiare HLA-identico.

- Il TCSE rimane l'unico approccio terapeutico potenzialmente curativo per il trattamento dell'anemia falciforme.
- I risultati del trapianto sono positivi ed i rischi connessi alla procedura ragionevolmente limitati.
- La sopravvivenza dopo trapianto da donatore familiare HLA-identico è circa il 95%, e la sopravvivenza libera da malattia oscilla tra l'80 e l'85%.³
- L'eterogeneità di questa malattia rende necessaria l'identificazione di alcuni sottogruppi di pazienti a prognosi meno favorevole con la sola terapia convenzionale e, quindi, con potenziale maggiore beneficio dalla procedura trapiantologica.
- In particolare, i pazienti che presentano crisi dolorose ricorrenti nonostante la terapia con idrossiurea o complicanze a livello del sistema nervoso centrale sono quelli per cui si raccomanda un consulto presso un Centro di Trapianto di Midollo Osseo con un programma attivo in questo settore, in quanto in questo gruppo di pazienti il TCSE, effettuato tempestivamente e prima che si instauri un danno d'organo irreversibile, può condurre ad un significativo miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita.

Crizanlizumab

- Nuovo studio su crizanlizumab non evidenzia “superiorità statistica nella riduzione delle VOC rispetto al placebo” In corso altra revisione
- Il farmaco era stato approvato per la rimborsabilità nel gennaio 2022 dopo aver mostrato benefici clinici in uno studio randomizzato di fase II.
- 15 FEB 2023 – Da AIFA una nota informativa sui risultati preliminari dello studio di fase III CSEG101A2301 (STAND) sul crizanlizumab indicato per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive (vaso occlusive crises - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età uguale e superiore a 16 anni.
- I risultati preliminari al momento “non hanno confermato la superiorità statistica di crizanlizumab rispetto al placebo nella riduzione delle VOC che hanno portato a una visita medica nel primo anno successivo alla randomizzazione”.
- I risultati preliminari, inoltre, “non suggeriscono nuovi problemi di sicurezza con crizanlizumab. Tuttavia, sono stati segnalati tassi più elevati di eventi avversi di grado ≥ 3 correlati al trattamento con crizanlizumab rispetto al placebo”.

AGGIORNAMENTI IN MEDICINA TRASFUSIONALE
ENNA 10 NOVEMBRE 2023

Risultanze Survey regionale su gestione trasfusionale dei pazienti emoglobinopatici e allo-immunizzazione

Giovanni Garozzo

Delegazione SIMTI Sicilia

Talassemia Major (TM), Talassemia Intermedia (TI), Drepanocitosi (D) e Talasso-Drepanocitosi (TD), sono le più frequenti anemie ereditarie trattate con la trasfusione di sangue praticata sia in forma cronica che in maniera saltuaria.

In Italia storicamente la maggiore presenza di queste sindromi si ha in Sicilia e Sardegna; le delegazioni SIMTI di queste due regioni hanno effettuato uno studio retrospettivo su tali pazienti afferenti ai vari Servizi Trasfusionali per valutare la presenza o meno di allo-anticorpi; in tale survey è stata anche coinvolto il Centro Nazionale Sangue di Malta.

Ad aprile 2022 un questionario è stato inviato a tutti i 31 ST di Sicilia, ai 6 ST della Sardegna e al CNSM per un totale di 38 ST; 26/38 di questi ST svolgono o semplice attività di supporto trasfusionale o completa attività di gestione dei pazienti.

Pazienti emoglobinopatici seguiti nelle regioni Sicilia e Sardegna secondo il censimento delle strutture trasfusionali svolto dalla SITE

REGIONE	TDT	NTDT	SCD	TOTALE
Sardegna	894	376	15	1.285
Sicilia	1.340	381	430	2.151
TOTALE	2.234	757	445	3.436
% sul totale dei pazienti emoglobinopatici seguiti in Italia	43	39	19	36

Sono stati rilevati i dati relativi a 2.574 paz:

68.6% TM,

15.4% TI,

10.3% TD,

4.1% D e

1.6% con Altre Emoglobinopatie Anemie*

Tipologia Hb-patia	SICILIA (%)	SARDEGNA (%)	MALTA (%)	Totale (%)
TM	955 (54,1)	784 (44,4)	26 (1,5)	1765 (68.6)
TI	372 (93,0)	25 (6,3)	3 (0,8)	400 (15.4)
TD	263 (98,9)	3 (1,1)	0 (0,0)	266 (10.3)
D	93 (91,2)	5 (4,9)	4 (3,9)	102 (4.1)
AEA	26 (63,4)	15 (36,6)	0 (0,0)	41 (1.6)
Totale	1709 (66,7)	832 (32,0)	33 (1,3)	2574 (100)


**Nel gruppo "Altre Emoglobinopatie/Anemie" sono ricompresi:*

12 pazienti con malattia da HbH, 1 paziente con anemia di Fanconi, 6 pazienti con anemia di Blackfan-Diamond, 1 paziente con metaemoglobinopatia alfa talassemia, 1 paziente con emoglobina di Nantes, 2 pazienti con deficit di PK, 14 pazienti con emoglobina di Shepherd's-Bush, 1 paziente con HbS/Hb Lepore, 1 paziente con Hb Lepore-Boston, 2 pazienti con sferocitosi

PAZIENTI SEGUITI NEI SINGOLI CENTRI

I 26 centri seguono mediamente 99 paz ciascuno, ma con una grossa disomogeneità: minimo 2 massimo 571
il 50% dei centri seguono meno di 50 pAz.

NUMERO PAZIENTI SEGUITI	NUMERO ST (%)
1-10	5 (19,2)
11-50	8 (30,8)
51-75	2 (7,7)
76-100	2 (7,7)
101-125	3 (11,5)
126-150	0 (0,0)
151-175	1 (3,8)
176-200	2 (7,7)
201-225	0 (0,0)
226-250	1 (3,8)
251-275	1 (3,8)
>300	1 (3,8)
TOTALE	26 (100,0)



UNITA' DI GLOBULI ROSSI TRASFUSE

Le Unità di Globuli Rossi (UGR) trasfuse sono, per l'anno 2021, 76.974 pari al 24.5% di tutte le UGR trasfuse al totale complessivo dei paz seguiti, ogni paz emoglobinopatico ha ricevuto una media di 31.7 UGR/anno.

	SICILIA (%)	SARDEGNA (%)	MALTA (%)	Totale
Unità di emazie trasfuse per tutti i pazienti	196.588*	101.913*	15.832*	314.333
Unità di emazie trasfuse solo per pazienti emoglobinopatici	44.246	32.040	688	76.974
Unità di emazie trasfuse per pazienti emoglobinopatici rispetto al totale delle emazie trasfuse (%)	22,5	31,4	4,3	24,5
Unità trasfuse per paziente, media	25,9	39,1	30,0	31,7

*Unità di emazie trasfuse per tutti i pazienti nel 2021 (*dati Centro Nazionale Sangue), unità di emazie trasfuse solo per i pazienti emoglobinopatici*



Il valore economico, secondo il tariffario in vigore, di questa terapia trasfusionale negli pazienti emoglobinopatici è pari a oltre **14 milioni di euro**:

8,4 milioni di euro per la regione **Sicilia**

6,1 milioni di euro per la regione **Sardegna**

ATTIVITA' PRESSO LE ST

- LAVAGGIO EMASIE

- SCAMBI ERITROCITARI

ALLO IMMUNIZZAZIONE

LAVARE O NON LAVARE: LA VEXATA QUESTIO

	SICILIA	SARDEGNA	MALTA	Totale
Unità di emazie sottoposte al trattamento di lavaggio	12438	3808	0	16246
Percentuale di unità di emazie sottoposte al trattamento di lavaggio sul totale delle Unità di Emazie trasfuse per i Pazienti Emoglobinopatici	28,1	11,9	0,0	21,1



RACCOMANDAZIONI PER LE STRATEGIE TRASFUSIONALI NELLE EMOGLOBINOPATIE

COLLANA SCIENTIFICA S.I.T.E.

N. 3, 2014

della Società Italiana Talassemie
ed Emoglobinopatie - SITE

e della Società Italiana Medicina Trasfusionale
e Immunoematologia - SIMTI

4. **Mantenere il concentrato eritrocitario nella sua integrità**, senza effettuare lavaggio delle emazie, a meno che non ci si trovi in uno dei casi descritti oltre, al punto e). In caso si renda indispensabile procedere a lavaggio delle emazie, utilizzare **modalità automatizzata, a circuito chiuso**

e) (**< 0,5 gr proteine/unità**).

Questo requisito risulta critico per una limitata categoria di pazienti (10-15% dei pazienti), in presenza di una delle seguenti problematiche:

- Deficit di IgA
- Reazioni allergiche ricorrenti non sensibili agli antistaminici
- Reazioni febbrili post-trasfusionali, presenti anche con impiego di emazie leucodeplete
- Pazienti con insufficienza renale che ricevono emazie con durata di conservazione >21 giorni assegnate loro per rispettare il match immunologico. In questi casi, la rimozione del plasma del donatore, pur presente in quantità molto limitata nel concentrato eritrocitario (pari a poche decine di mL), è finalizzata alla eliminazione del K⁺ extracellulare e si può garantire mediante lavaggio delle unità.

Si raccomanda lavaggio delle unità con modalità automatizzata e a circuito chiuso.

LAVARE O NON LAVARE: LA VEXATA QUESTIO

Le procedure di lavaggio delle unità di globuli rossi sono eseguite nel 73% delle ST e denotano una grande diversità sia per motivazioni sia per modalità con cui viene effettuato.

La maggiore motivazione per cui viene effettuata è la prevenzione delle reazioni allergiche da proteine del plasma, eseguita in 15 strutture su 19 (79%).

Il lavaggio automatico, considerato la migliore modalità, viene effettuato da una sola struttura.



LAVARE O NON LAVARE: LA VEXATA QUESTIO

Da ricordare come il lavaggio delle unità di globuli rossi, che in letteratura è considerato **critico solo per il 10-15% dei pazienti**, comporta

- **notevole dispendio di risorse** e soprattutto una
- **riduzione fino al 20% del contenuto di emazie** con una
- **riduzione della qualità delle stesse.**

Inoltre, qualora si debba procedere con l'apertura dei circuiti, questo potrebbe incrementare il rischio di contaminare le emazie.



SCAMBI ERITROCITARI, EEX

Gli scambi eritrocitari vengono eseguiti in 13 delle 14 strutture trasfusionali che hanno in cura questa tipologia di pazienti e di questi

8/13 utilizzano separatori cellulari,

3/13 procedure manuali e

2/13 sia procedure automatiche che manuali, in relazione alle caratteristiche dei pazienti

ALLOIMMUNIZZAZIONE

I paz con allo-anticorpi sono 336 (13.1%) con maggiore presenza nei paz con D (20.6%)

	SICILIA (%)		SARDEGNA (%)		MALTA (%)		TOTALE (%)	
Tipologia Emoglobinopatia	Totale	Paz con Ab	Totale	Paz con Ab	Totale	Paz con Ab	Totale	Paz con Ab
TM	955 (55.8)	98 (10,3)	784 (95.6)	124 (15,8)	26 (78.8)	4 (15,4)	1765 (68.6)	226 (12,8)
TI	372 (21.7)	38 (10,2)	25 (3.0)	4 (16,0)	3 (9.1)	0 (0,0)	400 (15.5)	42 (10,5)
TD	263 (15.4)	41 (15,6)	3 (0.4)	0 (0,0)	0 (0.0)	0 (0,0)	266 (10.3)	41 (15,4)
D	93 (5.4)	18 (19,4)	5 (0.6)	2 (40,0)	4 (12.1)	1 (25,0)	102 (4.0)	21 (20,6)
AEA	26 (1.5)	4 (9,8)	15 (1.8)	2 (13,3)	0 (0.0)	0 (0,0)	41 (1.6)	6 (14,6)
Totale	1710 (100)	199 (11,6)	820 (100)	132 (16,1)	33 (100)	5 (15,2)	2574 (100)	336 (13,1)

ALLOIMMUNIZZAZIONE

Maschi: 47,3%, Femmine: 52,7%

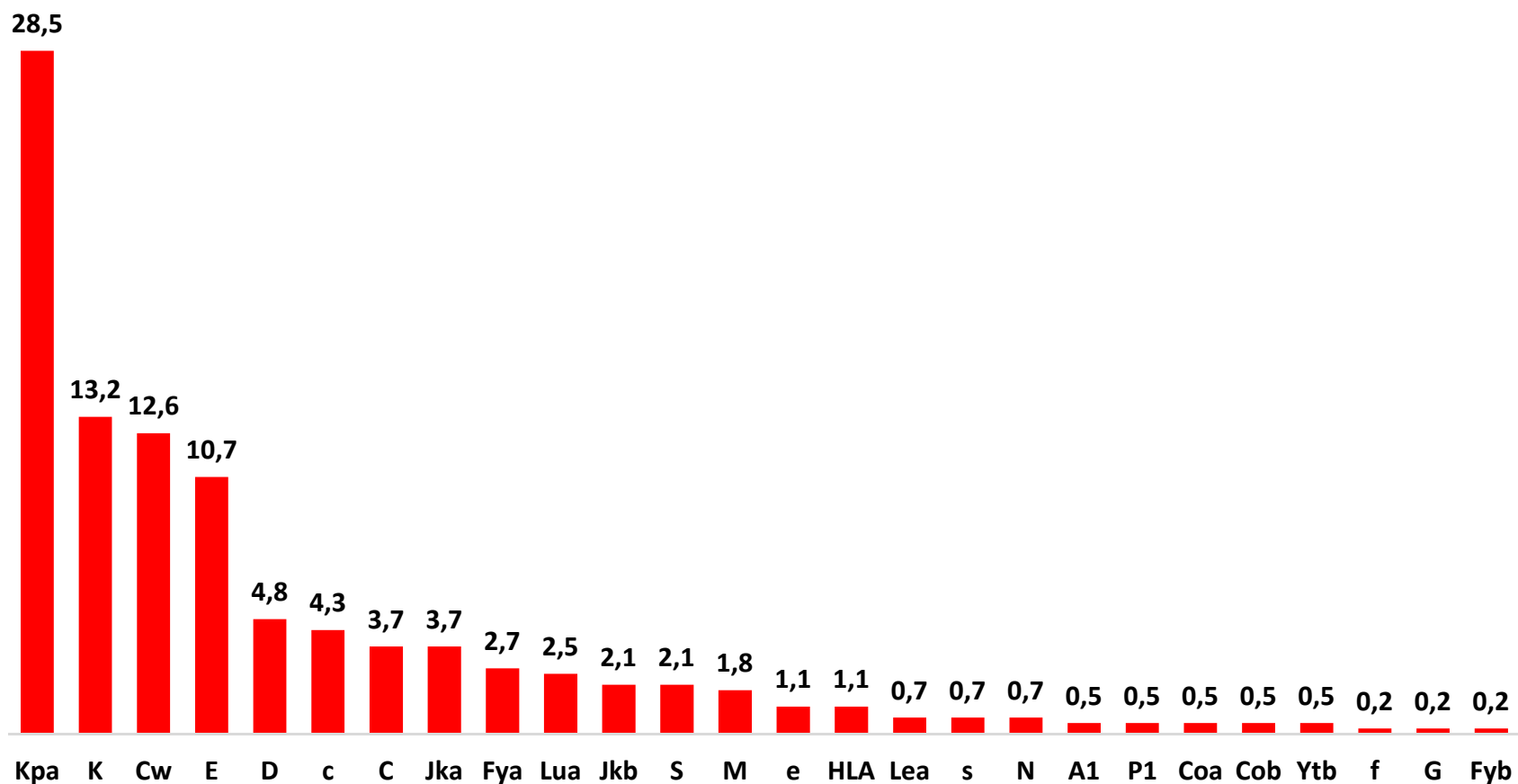
età media: 43.1+/-13.4 anni

Tipologia Emoglobinopatia	N. paz	M (%)	F (%)	Età media +/- ds	Min/Max
TM	226	111 (49,1)	115 (50,9)	40,7 +/- 12,9	4/60
TI	42	18 (42,8)	24 (57,1)	50,8 +/- 10,2	30/75
TD	41	19 (46,3)	22 (53,6)	47,2 +/- 11,8	20/64
D	21	9 (42,8)	12 (57,1)	43,1 +/- 17,7	4/72
AEA	6	2 (33,3)	4 (66,7)	50,5 +/- 20,3	20/74
TOTALE	336	159 (47,3)	177 (52,7%)	43,1 +/- 13,4	4/74

Identificazione anticorpi	TM (%)	TI (%)	TD (%)	D (%)	AEA (%)	Totale
A1	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (2,6)	0 (0,0)	2 (0,5)
D	16 (6,0)	2 (3,4)	2 (3,1)	2 (5,7)	0 (0,0)	21 (5,0)
C	10 (3,7)	4 (6,8)	2 (3,1)	1 (2,6)	0 (0,0)	16 (3,7)
E	24 (9,0)	7 (11,9)	9 (13,8)	7 (18,4)	0 (0,0)	47 (10,7)
c	5 (1,9)	5 (8,5)	4 (6,2)	4 (10,5)	1 (11,1)	19 (4,3)
e	1 (0,4)	3 (5,1)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,1)
Cw	36 (13,4)	5 (8,5)	8 (12,3)	4 (10,5)	2 (22,2)	55 (12,5)
f	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,2)
G	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
K	40 (14,9)	8 (13,6)	8 (12,3)	2 (5,3)	0 (0,0)	58 (13,2)
Kpa	98 (36,6)	9 (15,3)	12 (18,5)	5 (13,2)	1 (11,1)	125 (28,5)
Fya	6 (2,2)	1 (1,7)	2 (3,1)	2 (5,3)	1 (11,1)	12 (2,7)
Fyb	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Jka	11 (4,1)	2 (3,4)	1 (1,5)	0 (0,0)	2 (22,2)	16 (3,7)
Jkb	4 (1,5)	0 (0,0)	3 (4,6)	2 (5,3)	0 (0,0)	9 (2,1)
Lea	2 (0,7)	1 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,7)
S	3 (1,1)	1 (1,7)	4 (6,2)	1 (2,6)	0 (0,0)	9 (2,1)
s	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	2 (22,2)	3 (0,7)
M	1 (0,4)	2 (3,4)	3 (4,6)	2 (5,3)	0 (0,0)	8 (1,8)
N	0 (0,0)	3 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,7)
P1	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)
Lua	3 (1,1)	5 (8,5)	2 (3,1)	1 (2,6)	0 (0,0)	11 (2,5)
Coa	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)
Cob	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	2 (0,5)
Ytb	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (2,6)	0 (0,0)	2 (0,5)
HLA	4 (1,5)	1 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,1)
Totale (%)	267 (100,0)	59 (100,0)	65 (100,0)	38 (100)	9 (100)	438 (100,0)

Sui 485 anticorpi riscontrati ne sono risultati identificabili 438 (90.3%)

ALLOIMMUNIZZAZIONE



Gli allo-anticorpi più frequenti sono quelli relativi al sistema Kell (41.7% del totale) con una predominanza di anticorpi anti Kpa (28.5%) e anti Kell (13.2%); a seguire gli anticorpi diretti contro il sistema Rh (37.9% del totale) con anticorpi anti Cw (12.5%) e anti E (10.7%)

ALLOIMMUNIZZAZIONE, Anti Kpa

Da una elaborazione dei dati provenienti dalla Banca dei Gruppi Rari di Ragusa risulta che su 14.830 soggetti testati solo 278 (1,8%) sono risultati positivi per l'antigene Kpa (*Giuca G. e Travali S., comunicazione personale*), dato in linea con quelli della letteratura, e pertanto la presenza di **un così alto numero di anticorpi anti Kpa**, anomalo rispetto a quanto riscontrato in varie pubblicazioni in cui tra l'altro si ha una alta variabilità dei dati con valori che variano dal 4% al 20% degli anticorpi riscontrati, ma i cui pazienti hanno una età media dei pazienti (quando viene fornito tale dato) che varia dai 9 anni ai 14 anni contro una età media nei nostri paz all'alloimmunizzati di 43.1+/-13.4 anni, **può essere correlata al numero di unità trasfuse**

Établissement français du sang CPDL

P-095

Transfusion en urgence d'un nouveau-né à 1 mois de vie en contexte d'incompatibilité foeto-maternelle KEL3 (Kp^a) non diagnostiquée à la naissance

Christine Kimmel¹, Jerome Babinet², Elodie Piccione¹, Aurélie Gicquel¹, Cecile Toly-Ndour², Agnès Mailloux², Stéphanie Piet³, Marie-Gabrielle Guillemin², Cyril Flamant³⁻⁴, Norbert Winer³⁻⁴, Cécile Boscher³, Arnaud Callies³

¹EFS CPDL- Nantes, ²CNRHP- Paris, ³CHU Nantes, ⁴UMR 1280 PhAN- Nantes

Résumé

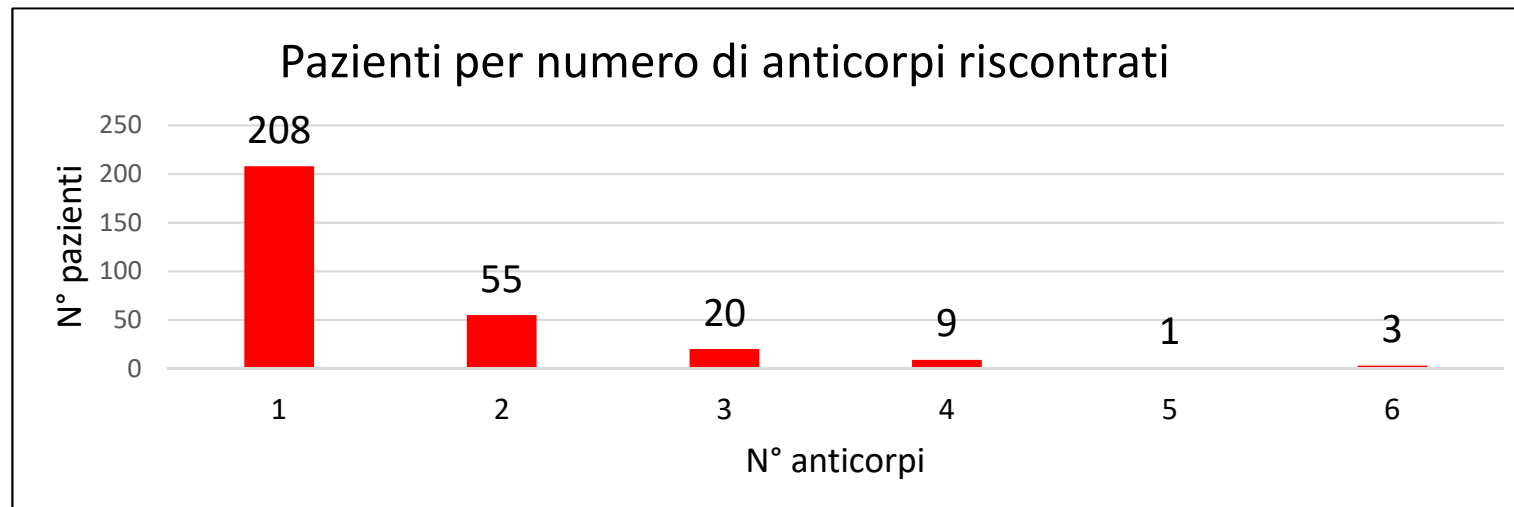
Cas clinique illustrant la sévérité des incompatibilités foeto-maternelles (IFM) KEL3, responsable d'une érythroblastopénie. Il rappelle l'importance de réaliser une élution devant un examen direct à l'antiglobuline (EDA) positif à la naissance pour identifier la spécificité des anticorps fixés, surtout en cas de RAI négative chez la mère. Cet exemple soulève à nouveau le problème récurrent de l'absence d'hématies-tests de phénotype KEL:3 (antigène de faible fréquence) dans les panels de dépistage pour RAI, bien que l'immunisation soit réputée à risque obstétrical. Il souligne enfin l'intérêt d'une approche pluridisciplinaire entre biologistes experts en IH, obstétriciens et néonatalogistes dans le diagnostic d'IFM pour tout nouveau-né présentant un EDA positif.

* Questo caso solleva nuovamente il problema ricorrente dell'assenza di emazie test con fenotipo KEL:3 Kpa, antigene a bassa frequenza, nei pannelli di screening per la ricerca di anticorpi irregolari, sebbene l'immunizzazione (*contro questo antigene*) sia reputata a rischio nel contesto ostetrico

ALLOIMMUNIZZAZIONE

Il 29.7% dei paz presenta più di 1 allo-anticorpo, 13/337 paz (3.8%) hanno sviluppato tra 4 e 6 allo-anticorpi.

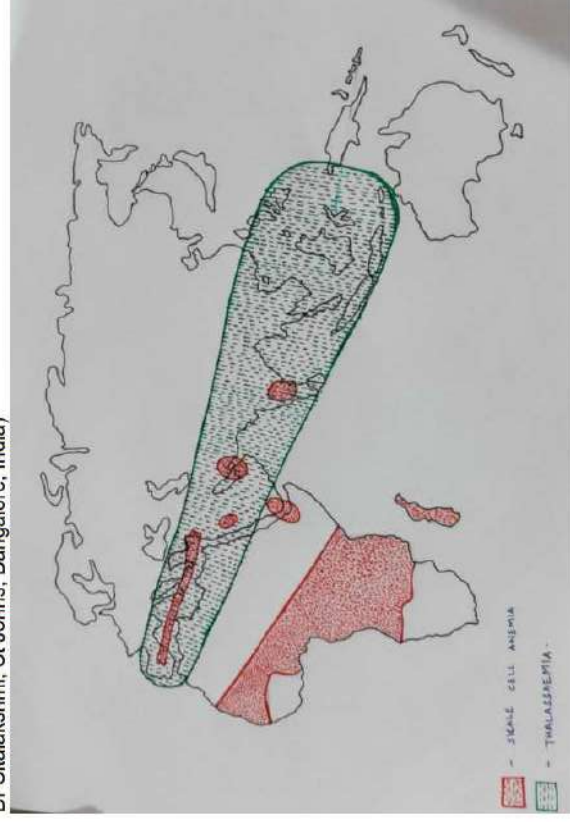
N. Ab	TIPOLOGIA EMOGLOBINOPATIA					N. paz su cui sono stati rilevati (%)
	TM	TI	TD	D	AEA	
1	150	24	21	10	3	208 (70,3)
2	33	9	8	4	1	55 (18,6)
3	14	3	1	2	0	20 (6,8)
4	2	2	2	2	1	9 (3,0)
5	0	0	1	0	0	1 (0,3)
6	0	0	2	1	0	3 (1,0)



Regional desk review of haemoglobinopathies with an emphasis on thalassaemia and accessibility and availability of safe blood and blood products as per these patients' requirement in South-East Asia under universal health coverage

7 September 2021 | Publication

Fig. 1. World map – distribution of thalassaemia and sickle cell anaemia (courtesy of Dr Sitalakshmi, St Johns, Bangalore, India)



Hemoglobin disorders in Europe: a systematic effort of identifying and addressing by unmet needs and challenges by the Thalassaemia International Federation

Michael Angeliniotis,¹ Lily Cannon,¹ Eleni Antoniou,¹ Angelo Loris Brunetta,¹ George Constantinou,¹ Eva Maria Knoll Knoll,² Dimitris Loukopoulos,³ Anton Skafi,¹ Androulla Eleftheriou¹

¹Thalassaemia International Federation, Nicosia, Cyprus; ²Institute for Social Anthropology, Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria; ³National and Kapodistrian, University of Athens Medical School and Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens, Athens, Greece

Thalassaemia Reports 2021; volume 11:9803



Figure 2. Map showing migration flows into Europe.

SCENARI ATTUALI/FUTURI



Azienda Sanitaria Ospedaliera S. LUIGI GONZAGA
Pergine, Orzelle - 35043 Orbassano (TO)



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TORINO
ALMA UNIVERSITAS
TAURINENSIS



Contesto e rationale: Emoglobinopatie: flussi migratori



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

Hemoglobin disorders in Europe: a systematic effort of identifying and addressing unmet needs and challenges by the Thalassemia International Federation

Michael Angastiniotis,¹ Lily Cannon,¹ Eleni Antoniou,¹ Angelo Loris Brunetta,¹ George Constantinou,¹ Eva Maria Knoll Knoll,² Dimitris Loukopoulos,³ Anton Skafi,¹ Androulla Eleftheriou¹

¹Thalassaemia International Federation, Nicosia, Cyprus; ²Institute for Social Anthropology, Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria; ³National and Kapodistrian, University of Athens Medical School and Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens, Athens, Greece

Thalassemia Reports 2021; volume 11:9803

SCENARI ATTUALI/FUTURI

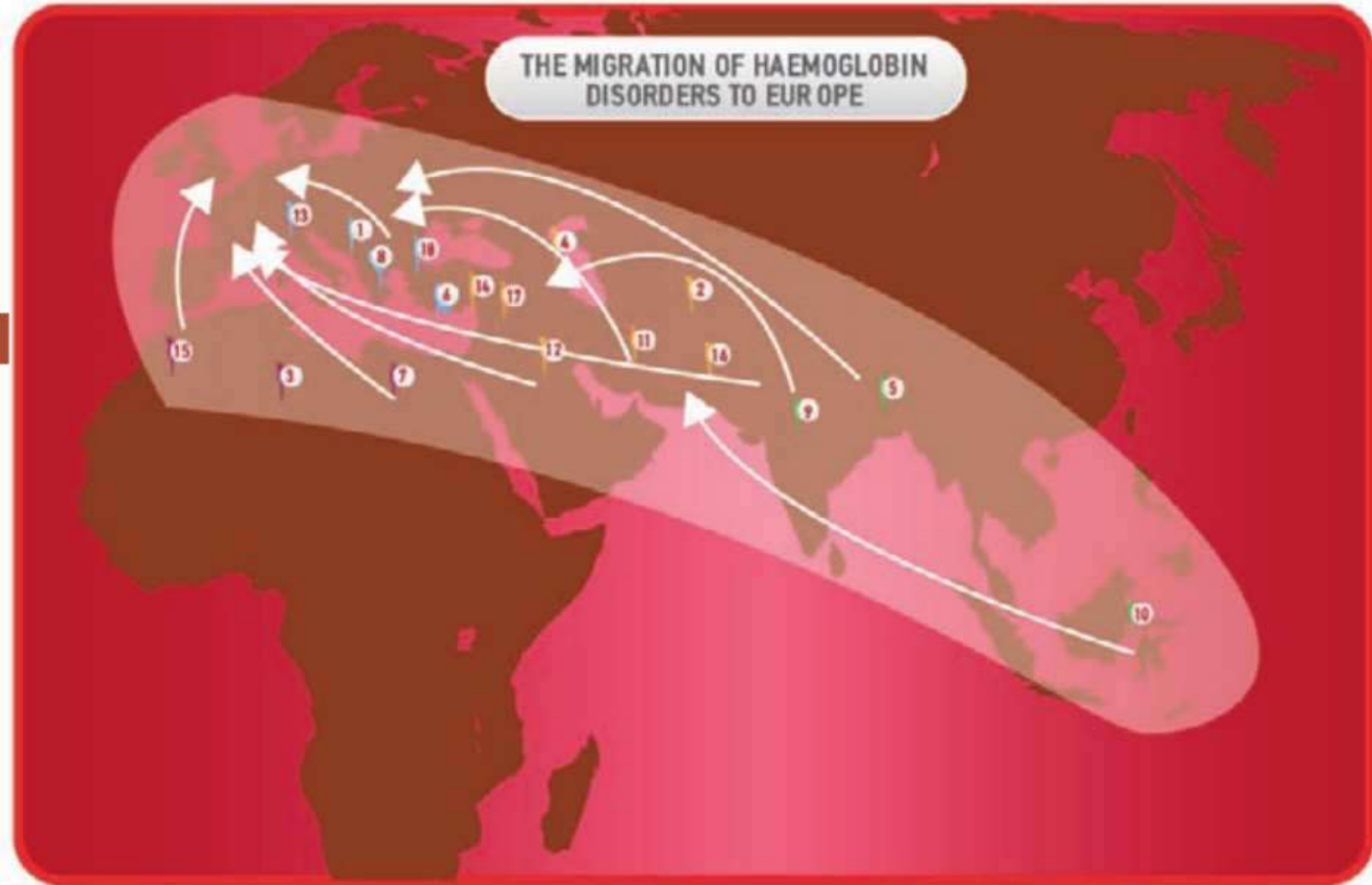


Figure 2. Map showing migration flows into Europe.

Hemoglobin disorders in Europe: a systematic effort of identifying and addressing unmet needs and challenges by the Thalassemia International Federation

Michael Angastiniotis,¹ Lily Cannon,¹ Eleni Antoniou,¹ Angelo Loris Brunetta,¹ George Constantinou,¹ Eva Maria Knoll Knoll,² Dimitris Loukopoulos,³ Anton Skafi,⁴ Androulla Eleftheriou¹

¹Thalassaemia International Federation, Nicosia, Cyprus; ²Institute for Social Anthropology, Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria; ³National and Kapodistrian, University of Athens Medical School and Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens, Athens, Greece

Thalassemia Reports 2021; volume 11:9803

**ASPETTATIVA DI
NUOVI PAZIENTI
EMOGLOBINOPATICI:
7.044
SINDROMI BETA-
TALASSEMICHE
2.000
SCD**

SCENARI ATTUALI/FUTURI

Table 1. The prevalence of thalassemia and sickle cell disease in European countries affected by the migration crises based on data from the International Organization for Migration site.⁷

Country	Carrier rate of β -thalassemia and SCD in the indigenous population	No. of accepted migrants from high prevalence areas with thalassemia and low prevalence of SCD	No. of accepted migrants from high prevalence SCD areas	Estimate of the patient population (indigenous and migrant)
Austria	0.2%	311,000	14,000	60-79 BTS* 132 SCD*
Belgium	0.28%	408,000	64,000	62 BTS* 358 SCD*
Denmark	0.2%	171,000	16,000	83 BTS* 236 SCD*
France	0.8%	3,993,000	511,000	666 BTS ^{8,9} 22,000 SCD ¹⁰
Germany	0.2%	3,427,000	127,000	600-1600 BTS* 2000 SCD ¹¹
Netherlands	0.1%	748,000	71,000	350 BTS* 2000 SCD*
Norway	0.1%	162,000	47,000	100 BTS* ? SCD
Portugal	1.44%	16,000	75,000	40 BTS* 800 SCD
Serbia	1.2%	Transit country - Migrants not settled	Transit country - Migrants not settled	3-5 BTS
Spain	1.6%	1,032,000	228,000	100 BTS ^{12,13} 800 SCD
Sweden	0.3%	535,000	84,000	150 BTS* 584 SCD
Switzerland	0.4%	531,000	35,000	62 BTS* 194 SCD
Italy	4.3% β -thalassemia 2.1% SCD	1,621,000	284,000	7044 BTS* 2000 SCD
UK	0.1%	2,652,000	1,005,000	1564 BTS 14,000 SCD ¹⁴
Total	-	15,679,000	2,581,000	-

SCD, sickle cell disease; BTS, β -thalassemia syndromes. *Information on the number of patients, where access to an updated registry is not available are derived from information provided by national experts, either during TIF visits or during the TIF European Symposium for Thalassemia and Sickle Cell Disease (December 2020).

Blood Groups and Red Cell Antigen

Last Updated: 2005


National Center for Biotechnology Information (US)
Bethesda (MD)

SCENARI ATTUALI/FUTURI

The Duffy blood group

Frequency of Duffy antigens

Fy a: 66% Caucasians,
10% Blacks,
99% Asians

Fy b: 83% Caucasians,
23% Blacks,
18.5% Asians

Fy 3: 100% Caucasians,
32% Blacks,
99.9% Asians

Frequency of Duffy phenotypes

The Duffy null phenotype, Fy (a-b-),
is very rare in Caucasians
but is found in 68% of Blacks

Fy (a+b+):

49% Caucasians, **1% Blacks**, 9% Chinese

Fy (a-b+):

34% Caucasians, 22% Blacks, **<1% Chinese**

Fy (a+b-):

17% Caucasians, 9% Blacks, 91% Chinese

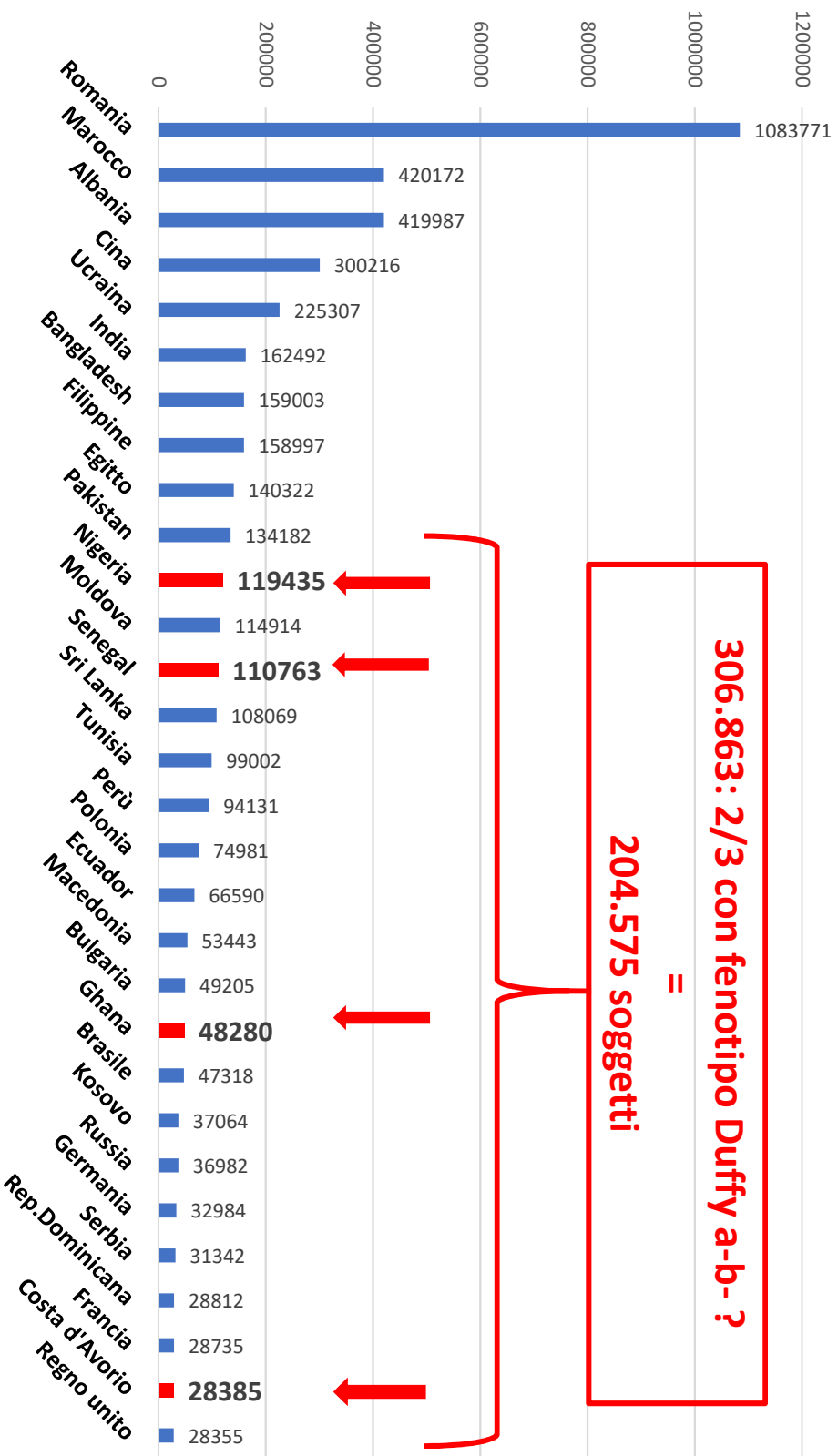
The Duffy glycoprotein is a receptor for chemicals that are secreted by blood cells during inflammation.

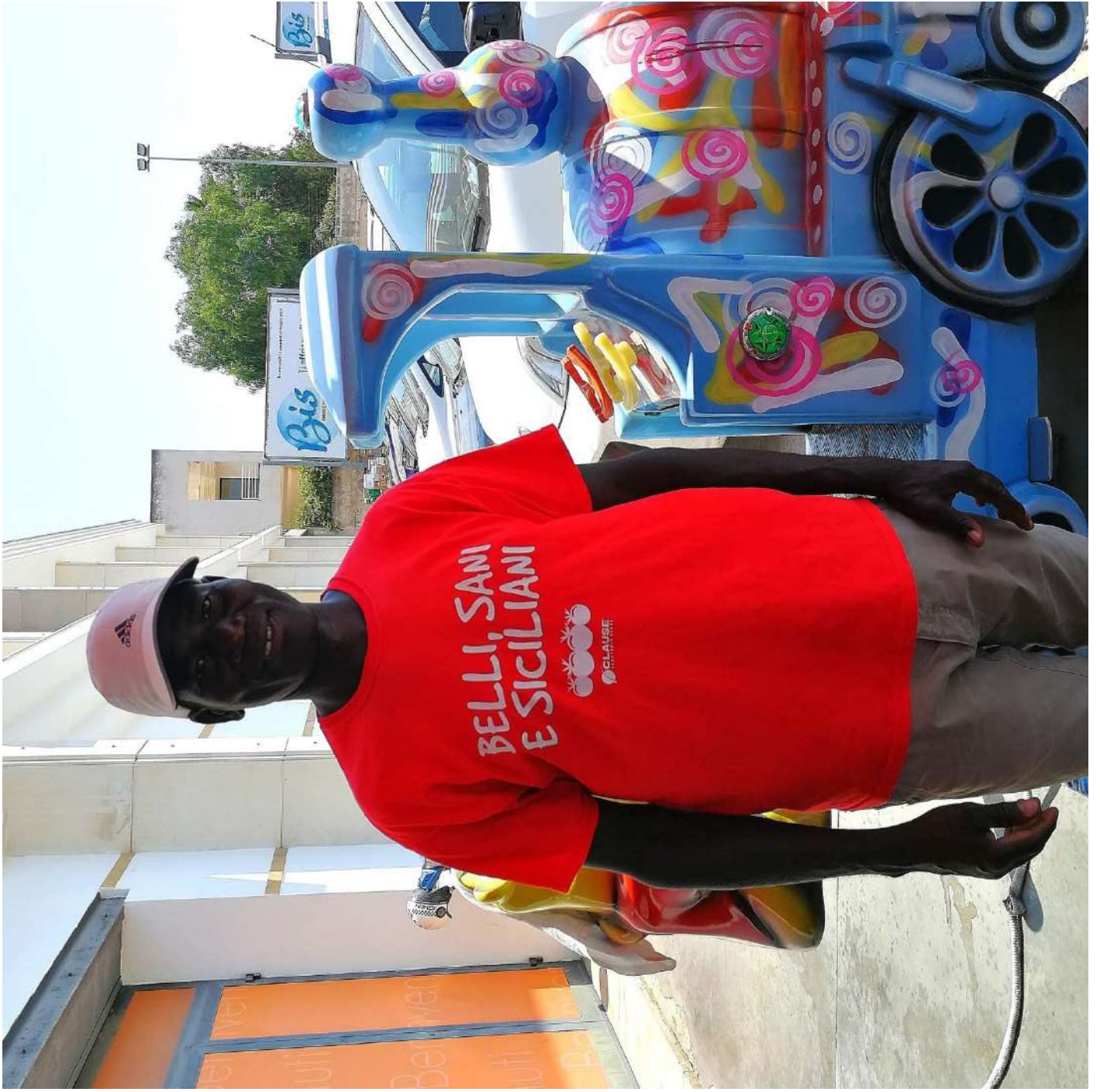
It also happens to be a receptor for Plasmodium vivax, a parasite that invades red blood cells (RBCs) and causes malaria.

RBCs that lack the Duffy antigens are relatively resistant to invasion by P. vivax. This has influenced the variation in Duffy blood types seen in populations where malaria is common.

The Fy (a- b-) phenotype is present 66% (= 2/3) of African-American Blacks but is very rare in Caucasians

STRANIERI PRESENTI IN ITALIA: prime 30 Nazioni ISTAT 1° Gennaio 2023





PROSPETTIVE/PROPOSTE

- completare il **registro nazionale pazienti emoglobinopatici**;
- costruire una rete nazionale di Centri che prendano in carico *in toto* il paz emoglobinopatico: dalla terapia di supporto ai controlli, alle terapie per le complicanze, al supporto psicologico;
- istituire un **registro dei pazienti allo-immunizzati**, in considerazione del fenomeno della evanescenza anticorpale e del possibile trasferimento da parte dei pazienti da un Centro all'altro; o, in subordine:
- fornire ai pazienti un documento attestante la presenza di allo-anticorpi;
- **incrementare l'arruolamento di donatori di etnie diverse in considerazione della sempre maggiore presenza di soggetti provenienti da nazioni con emoglobinopatie endemiche.**

[Register](#) [Login](#)

Since 1956
BLOOD
TRANSFUSION



[About](#) >

[Ahead of Print](#)

[Current](#)

[Supplements](#)

[Archives](#)

[Journal's sections](#) >

[Search](#)



[Home](#) / [Ahead-of-Print](#) / [Transfusion in hemoglobinopathies and red blood cell alloimmunization, data...](#)

Original article

[Ahead-of-Print](#)

Transfusion in hemoglobinopathies and red blood cell alloimmunization, data from Sicily, Sardinia and Malta

Giovanni Garozzo, Renato Messina, Pietro Carmelo Manca, Alex Aquilina, Salvatore Platania, Filippo Busceni, Gaetano Amodeo, Roberto Lisi, Sebastiano Costanzo, Noemi Agosta, Nunzio Marietta, Francesco Bennardello, Vincenzo Spadola, Graziella Vaccaro, Teresa Barone, Francesco Spedale, Vincenzo Barbera, Eugenia Quartarone, Annamaria Petrunaga, Dario Sciarone, Antonio Ferrante, Gaetano Crisà, Maria Concetta Santoro, Pasquale Gallerano, Sergio Bartoletti, Angela Zuccarelli, Angela Marras, Isabella Atzeni, Marco Cocca, Mauro Murgia, Pierpaolo Bitti, Manique Debatista

Key words: haemoglobinopathy, thalassemia, sickle cell disease, alloimmunization, red cells transfusion, immunohematology

DOI: [10.2450/BloodTransfus.465](#)

[Transfusion medicine](#)

Publication Date: 2023-05-22

GRAZIE A ...

Salvatore Platania	SIMT ASP 3, Caltagirone, Paternò
Filippo Buscemi, Gaetano Amodeo	SIMT ASP 1, Agrigento
Roberto Lisi	UOD Talassemia, ARNAS Garibaldi, Catania
Sebastiano Costanzo	SIMT AOU Policlinico "G. Rodolico-San Marco", Catania
Noemi Agosto	SIMT AOR Villa Sofia-V. Cervello, Palermo
Nunzio Marletta	SIMT ASP 2, Caltanissetta, Gela
Francesco Bennardello	SIMT ASP 7, Ragusa
Vincenzo Spadola	UOD Talassemia, ASP 7, Ragusa
Graziella Vaccaro	SIMT ASP 9, Marsala
Teresa Barone	SIMT ASP 6, Cefalù
Francesco Spedale, Vincenzo Barbera	SIMT ASP 4, Enna, Piazza Armerina
Eugenia Quartarone, Annamaria Petrunaro, Paolo Sciarrone	SIMT AOU "G. Martino", Messina
Dario Genovese	SIMT ASP 8, Siracusa-Lentini
Antonio Ferrante	SIMT ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli, Palermo
Gaetano Crisà	SIMT ASP 5, Patti
Maria Concetta Santoro	SIMT ASP 5, Taormina
Pasquale Gallerano	SIMT ASP 1, Sciacca
Sergio Bartoletti	SIMT ASSL Sassari-Ozieri
Angelo Zuccarelli	SIMT ASSL Sulcis
Angela Marras	SIMT AO Brotzu, Cagliari
Isabella Atzeni	SIMT ASSL Sanluri
Marco Cocco	SIMT ASSL Olbia
Mauro Murgia	SIMT ASSL Oristano
Pierpaolo Bitti	SIMT ASSL Nuoro
Monique Debattista	National Blood Center, Malta



STANDARD PER I LABORATORI DI IMMUNOEMATOLOGIA DI RIFERIMENTO E DI BIOLOGIA MOLECOLARE

Simone Travali
SIMT Ragusa


Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023



Standard per i Laboratori di Immunoematologia di Riferimento (LIR) e di Biologia Molecolare (LBM)

1^a Edizione - 2021

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

- 
- ✓ Disponibilità sangue compatibile per pazienti con alloimmunizzazione complessa
 - ✓ Richieste di sangue di gruppo raro
 - ✓ Aumento dei numero di «nuovi donatori»...
 - ✓ ... ma anche di «nuovi pazienti»


Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023



Creazione di laboratori di secondo livello

- ✓ Laboratori di Immunoematologia di Riferimento (LIR)
- ✓ Laboratori di Biologia Molecolare (LBM)


Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023



Gli standard rappresentano un riferimento per la creazione di una rete di riferimento di laboratori di immunoematologia

- ✓ Diagnosi accurata e completa
- ✓ Utilizzo di tecniche specialistiche
- ✓ Uniformità dei processi e dei prodotti

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023



I LIR sono un laboratorio ad elevata specializzazione, che eseguono indagini nei casi di complessa immunizzazione eritrocitaria e piastrinica al fine di eseguire una corretta identificazione anticorpale e fornire consulenza in ambito trasfusionale e ostetrico

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023



I LBM sono laboratori di riferimento per i test di biologia molecolare in ambito di immunoematologia eritrocitaria e piastrinica

- ✓ Affiancamento ai LIR
- ✓ Tipizzazione donatori

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023



I LIR/LBM forniscono consulenza in merito alle scelte trasfusionali in pazienti con immunizzazione complessa

- ✓ Autoimmunizzazione
- ✓ Alloimmunizzazione multipla
- ✓ Associazione auto- e alloimmunizzazione
- ✓ Immunizzazione verso antigeni ad alta frequenza

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023



I LIR/LBM effettuano indagini per

- ✓ Malattia feto-neonatale,
- ✓ Reazioni trasfusionali emolitiche
- ✓ Interferenze da agenti terapeutici e conservanti
- ✓ Varianti antigeniche
- ✓ Deboli espressioni antigeniche

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023



I LBM operano a supporto dei ST

- ✓ Per la soluzione di quadri discrepanti che non possono essere risolti in sierologia quali, ad esempio varianti antigeniche weak
- ✓ Definizione di antigeni gruppoematici per cui non vi è disponibilità dei relativi antisieri
- ✓ La tipizzazione eritrocitaria e piastrinica su larga scala

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

1. ORGANIZZAZIONE

La **persona responsabile** del ST è responsabile:

- ✓ Della definizione degli indirizzi strategici, degli obiettivi e delle politiche da perseguire
- ✓ Della definizione della struttura organizzativa del laboratorio e delle responsabilità e dei livelli di autorità assegnati alle figure chiave
- ✓ Della pianificazione dei processi compresi quelli inerenti alla gestione delle risorse umane e tecnologiche
- ✓ Della conformità del laboratorio ai requisiti definiti dalla normativa vigente e dagli standard di riferimento applicabili alle attività svolte

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

1. ORGANIZZAZIONE

La **Responsabilità dei LIR/LBM** è formalmente assegnata dal DIR ad un dirigente qualificato in relazione alla formazione e all'esperienza pregressa acquisita

- ❖ Almeno 5 anni per il LIR
- ❖ Almeno 2 anni per il LBM

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

1. ORGANIZZAZIONE

Il **Responsabile del LIR/LBM** è responsabile:

- aspetti tecnici correlati ai processi analitici
- Applicazione degli standard di qualità definiti
- Soddisfazioni degli utenti dei laboratori
- Elaborazione o verifica delle procedure

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

1. ORGANIZZAZIONE

Devono essere definite

- le responsabilità ed i livelli di autorità assegnati alle figure chiave e ai loro sostituti
- Gli incarichi assegnati a ciascun soggetto operante nel laboratorio

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

2. SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ

Presso il LIR/LBM è attuato un SGQ appropriato alle finalità e al contesto dell'organizzazione, finalizzato a perseguire gli standard di qualità stabiliti per le prestazione erogate e per le attività ad esso correlate

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

2. SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ

La documentazione del SGQ include:

- La politica per la qualità e gli obiettivi definiti per il LIR/LBM
- La struttura organizzativa
- Il repertorio delle prestazioni del laboratorio
- I documenti informativi disponibili per l'utenza
- Le procedure gestionali ed operative applicabili e la modulistica da impiegare

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

2. SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ

La documentazione del SGQ include:

- La documentazione relativa all'analisi dei rischi effettuata
- Attività di qualificazione e di convalida
- Controllo dei processi e gestione dei cambiamenti
- Registrazione delle attività svolte

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

2. SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ

La registrazione delle attività svolte

- ✓ Consentono la tracciabilità delle indagini svolte
- ✓ Comprendono sempre le evidenze:
 - dello svolgimento di attività identificate come critiche in relazione alla qualità delle prestazioni del laboratorio
 - Dello svolgimento di attività di verifica/controllo/monitoraggio, analisi e valutazione della qualità del servizio erogato dei processi/attività correlati
 - Delle decisioni assunte dal personale designato in merito ad elementi critici relativi alla qualità del servizio

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

2. SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ

2.2.2 Gestione delle procedure gestionali/operative, delle specifiche e della modulistica

- I documenti vanno verificati almeno ogni due anni al fine di accertarne l'adeguatezza e di valutare la necessità di una loro revisione
- Eventuali copie delle procedure/specifiche stampate dai singoli operatori, e dunque «non controllate», vengono rimosse dai luoghi di lavoro in caso di revisioni dei documenti, sotto la responsabilità del RQ

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

2. SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ

2.2.4 Gestione delle registrazioni

Ogni registrazione prodotta dal LIR/LBM

- Garantisce la tracciabilità dello svolgimento di ogni fase di lavoro critica e consente l'identificazione dell'operatore che ha svolto le attività
- È univocamente identificabile, leggibile e accessibile ai soggetti interessati
- Se prodotta manualmente, è redatta in modo chiaro e con mezzi indelebili e, in caso di correzioni, consente la tracciabilità della registrazione originale, l'identificazione del soggetto che ha apportato la modifica e la data della modifica, nonché la documentazione, ove applicabile, del motivo della correzione
- È messa a disposizione dell'utente o di centri esterni aventi diritto, ove richiesta

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

3. GESTIONE DELLE RISORSE

3.1 RISORSE UMANE

Il R-LIR/LBM è responsabile:

- Dell'identificazione del numero di operatori necessari allo svolgimento delle attività del laboratorio in relazione alla tipologia e ai volumi delle prestazioni erogate, nonché della elaborazione della relativa proposta al DIR
- Della definizione dei requisiti e delle specifiche competenze tecniche e gestionali necessarie per ogni figura professionale operante nel laboratorio
- Dell'acquisizione, dell'aggiornamento e della verifica delle competenze di ogni operatore impiegato nel laboratorio
- Dello sviluppo della consapevolezza in ogni operatore dell'importanza del proprio contributo ai fini del perseguimento degli obiettivi definiti dal DIR...

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

3. GESTIONE DELLE RISORSE

3.3 APPARECCHIATURE

3.3.1 Criteri di scelta delle apparecchiature

- Le apparecchiature da acquisire vengono selezionate in relazione a criteri definiti, con particolare riferimento:
 - Alla conformità alla normativa vigente
 - Alla specificità d'uso
 - Alla presenza di caratteristiche che assicurino la qualità delle prestazioni e il massimo grado di sicurezza per gli operatori
 - Al grado di innovazione
 - **Alla adeguatezza rispetto al sito di utilizzo previsto e al sistema delle utenze di supporto disponibile**
 - Alla produttività

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

3. GESTIONE DELLE RISORSE

3.3 APPARECCHIATURE

3.3.2 qualificazione delle apparecchiature

- Le apparecchiature impiegate, qualora identificate come critiche, sono preventivamente qualificate. Le apparecchiature da qualificare comprendono almeno:
 - Centrifughe
 - Pipette automatiche
 - Lavatori per micropiastre
 - Lettori OD
 - Analizzatori automatici
 - Frigoriferi
 - Congelatori
 - Termostati a secco
 - Bagno termostato
- Il rilascio per l'uso delle apparecchiature, a cura di soggetti autorizzati, è documentato e avviene solo a seguito delle attività di qualificazione svolte

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

3. GESTIONE DELLE RISORSE

3.4 SISTEMI GESTIONALI INFORMATIZZATI

- I software dei SGI impiegati dai LIR/LBM:
 - Sono conformi ai requisiti previsti dalla normativa vigente
 - Consentono la visualizzazione dei dati prima della loro conferma
 - Garantiscono funzioni di alert e di blocco in caso di esiti discordanti rispetto ai dati storici relativi ai donatori/pazienti
 - Sono convalidati, a seguito di preliminare analisi e valutazione dei rischi....
 - Sono sottoposti a controlli regolari di affidabilità e ad interventi di manutenzione periodica al fine di garantire il mantenimento dei requisiti e delle prestazioni previsti
- Sono adottati meccanismi atti a prevenire l'uso non autorizzato dei SGI, attraverso una gerarchia di accesso alle funzioni definita in base ai ruoli e alle responsabilità assegnate al personale. Le credenziali di accesso sono modificate a cadenze predefinite

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

3. GESTIONE DELLE RISORSE

3.4 SISTEMI GESTIONALI INFORMATIZZATI

- I dati critici inseriti manualmente nei SGI sono sottoposti a specifici controlli di accuratezza, attraverso modalità elettroniche o verifiche a cura di un secondo operatore. Tali controlli sono pianificati a fronte di una analisi e valutazione dei rischi associati ad eventuali errori di inserimento dei dati e sono tracciati
- I SGI garantiscono la tracciabilità degli operatori che inseriscono o modificano i dati
- Il LIR/LBM garantisce la preservazione dell'integrità dei dati critici per tutto il periodo di conservazione previsto dalla normativa vigente e le possibilità di ottenere copie stampate dei dati memorizzati elettronicamente
- Tutti gli incidenti occorsi durante l'utilizzo dei SGI sono documentati, analizzati e verificati da personale autorizzato
- È adottato un sistema documentato per lo svolgimento delle attività qualora il SGI non siano utilizzabili

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

3. GESTIONE DELLE RISORSE

3.5 MATERIALI

3.5.2 cellule rare, antisieri e reagenti da utilizzare per la risoluzione dei casi di immunizzazione complessa

- Il LIR dispone di più pannelli eritrocitaria in fase liquida e/o di cellule a fenotipo raro (in fase liquida o congelata) per l'esecuzione di pannelli mirati con cellule selezionate nei casi di complessa immunizzazione
- Il LIR dispone di antisieri tipizzanti, commerciali (di diversi fabbricanti) o non commerciali, per antigeni comuni e rari e per l'esecuzione delle tipizzazioni eritrocitarie sui pazienti e per la conferma di quelle sui donatori a fenotipo raro

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

3. GESTIONE DELLE RISORSE

3.5 MATERIALI

3.5.2 cellule rare, antisieri e reagenti da utilizzare per la risoluzione dei casi di immunizzazione complessa

- LIR dispone di tecnologie, reagenti e kit commerciali o «home-made» per la risoluzione di casi di complessa immunizzazione, quali:
 - Tecnologie a diverse sensibilità (gel/microcolonna e fase solida) per incrementare la reattività anticorpale
 - Additivi a bassa forza ionica (PER, LISS, etc) per aumentare la reazione antigene-anticorpo
 - Enzimi per il trattamento delle emazie testo (ficina, papaina, tripsina, alfa-chimotripsina, pronase, etc) per incrementare la reattività degli anticorpi dei sistemi RH, P, I, JK, LEWIS e annullare o indebolire quella di altri anticorpi, in particolare quelli dei sistemi FY ed MNS
 - Reagenti tiolici come DTT, ZZAP e cloroquina per denaturare alcuni sistemi antigenici
 - Kit commerciali per l'eluizione di anticorpi dagli eritrociti

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

3. GESTIONE DELLE RISORSE

3.5 MATERIALI

3.5.2 cellule rare, antisieri e reagenti da utilizzare per la risoluzione dei casi di immunizzazione complessa

- LIR dispone di tecnologie, reagenti e kit commerciali o «home-made» per la risoluzione di casi di complessa immunizzazione, quali:
 - Kit commerciali per l'eluzione di anticorpi dagli eritrociti senza provocare alterazioni antigeniche significative della membrana eritrocitaria
 - Sostanze gruppосpecifiche commerciali (Lewis e P) e pool di urina/plasma di donatori per l'inibizione e la neutralizzazione degli anticorpi dei sistemi Lewis, P, CH/RG e Sda
 - DTT (0,2 M) o altra metodica validata, per eliminare l'interferenza causata dalla terapia con Daratumumab (DARA)

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

4. APPROVIGIONAMENTO E CONTROLLO DI BENI E SERVIZI

- È un sistema documentato per la qualificazione dei fornitori e per l'acquisto delle apparecchiature, dei materiali/reagenti e dei servizi che influiscono sulla qualità delle prestazioni ...
- Tale sistema definisce il livello di coinvolgimento del LIR/LBM in relazione alle seguenti attività:
 - Definizione dei requisiti specifici da soddisfare per i prodotti/servizi nell'ambito della definizione dei capitolati di gara e della successiva stipula dei contratti con i fornitori e del relativo rinnovo
 - Valutazione della capacità dei potenziali fornitori di soddisfare i requisiti definiti
 - Monitoraggio continuo, nel corso del rapporto di fornitura, della qualità dei prodotti/servizi acquistati ai requisiti stabiliti in sede contrattuale, per il rilascio per l'uso dei prodotti e per la gestione delle eventuali NC riscontrate

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

5. REPERTORIO DELLE PRESTAZIONI DIAGNOSTICHE DI LABORATORIO E INFORMAZIONI AGLI UTENTI

- Sono definiti e resi disponibili per l'utenza il pannello dei test effettuati e le informazioni relative a:
 - Modalità di accesso alle prestazioni
 - Tipologia e quantità di provette/contenitori da utilizzare e modalità di raccolta, etichettatura, conservazione e trasporto dei campioni
 - Criteri di accettabilità dei campioni
 - Informazioni su aspetti che possono avere impatto sui risultati dei test
 - Tempi di refertazione
- È documentata la motivazione e la comunicazione all'utenza in merito ai campioni ritenuti non conformi ai fini dell'esecuzione dei test e pertanto non utilizzati

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

6. PROCESSI DI EROGAZIONE DEL SERVIZIO

6.1 INDAGINI DI IMMUNOEMATOLOGIA

6.1.1 numero di prestazioni effettuate

- Il LIR esegue almeno 100 indagini immunoematologiche complesse/anno (v. parr. 6.1.3 e 6.1.4)

6.1.2 procedure

- Il LIR applica procedure documentate per lo svolgimento delle seguenti attività:
 - Tipizzazione eritrocitaria estesa
 - Identificazione anticorpale semplice e complessa
 - Eluizione
 - Auto/alloassorbimento
 - Trattamento enzimatico dei globuli rossi
 - Utilizzo di agenti riducenti
 - Trattamento per la rimozione delle Ig dai globuli rossi per la tipizzazione eritrocitaria
 - Test i immunoadeerenna in fase solida per il cross-match piastrinico
 - Test in ELISA o test immunometrico per l'identificazione di anticorpi anti-piastrine, anti-HLA di classe I ed eparina/PF4

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

6. PROCESSI DI EROGAZIONE DEL SERVIZIO

6.1.2 procedure

- Il LIR opera attraverso il coinvolgimento di esperti di diagnostica di medicina trasfusionale e di clinici, al fine di assicurare un miglioramento della diagnosi ed un trattamento accurato e tempestivo dei pazienti, coordinandosi, ove necessario, con le banche dei fenotipi rari

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

6. PROCESSI DI EROGAZIONE DEL SERVIZIO

6.1 INDAGINI DI IMMUNOEMATOLOGIA

6.1.3 gestione delle discrepanze

- Il LIR è in grado di gestire in modo controllato le seguenti situazioni (ricorrendo, ove necessario, ad indagini di biologia molecolare, eseguite in proprio o in appoggio presso un LBM):
 - Risoluzioni di eventuali discrepanze ABO/RhD
 - Risoluzioni/giustificazione di reattività anticorpali inattese o assenti
 - Tipizzazione dei GRC con risultato debole o a campo misto indagata e giustificata sulla base della storia trasfusionale del paziente o tramite indagini specifiche

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

6. PROCESSI DI EROGAZIONE DEL SERVIZIO

6.1 INDAGINI DI IMMUNOEMATOLOGIA

6.1.4 indagini di immunoematologia complessa

- In relazione al tipo di organizzazione e al contesto in cui opera, il LIR/LBM è in grado di gestire le indagini non effettuabili con le procedure di routine, offrendo, se richiesto, il proprio supporto ad altre organizzazioni nei casi complessi di:
 - Associazioni anticorpali
 - Autoanticorpi eritrocitari
 - Anticorpi farmaco dipendenti
 - Malattia emolitica del feto e del neonato
 - Reazione trasfusionale emolitica
 - Anticorpi rivolti verso antigeni ad alta o bassa frequenza
 - Discrepanze nella tipizzazione dei GRC
 - Casi di interferenze da anticorpi diretti contro sostanze presenti nella soluzione usata per la conservazione delle emazie testo o diretti contro alcuni additivi
 - Interferenze dovute ad antigeni terapeutici
 - Trombocitemia neonatale alloimmune
 - Refrattarietà piastrinica
 - Identificazione di anticorpi anti-piastrine, anti-HLA di classe I ed eparina/PF4

6. PROCESSI DI EROGAZIONE DEL SERVIZIO

6.1 INDAGINI DI IMMUNOEMATOLOGIA

6.1.5 identificazione anticorpali

- Il LIR è in grado di gestire in modo controllato le seguenti attività
 - Valutazione della storia clinica del paziente e della sua storia trasfusionale (anamnesi)
 - Conferma ed esclusione di alloanticorpi eritrocitari clinicamente significativi, anche tramite l'utilizzo di diverse metodiche sierologiche, gestire la trasfusione in sicurezza
 - Attribuzione di una specificità anticorpale qualora il siero fornisca un risultato positivo con almeno 2 cellule che esprimono l'antigene (possibilmente allo stato omozigote) e un risultato negativo con almeno 2 cellule che non lo esprimono

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

6. PROCESSI DI EROGAZIONE DEL SERVIZIO

6.1 INDAGINI MOLECOLARI

- Il LBM è in grado di gestire la tipizzazione in biologia molecolare degli antigeni eritrocitari e piastrinici dei donatori, indicata nei seguenti casi
 - Risoluzione di quadri sierologici discrepanti o inconclusivi
 - Determinazione di un antigene debolmente reattivo
 - Conferma di tipizzazione sierologica di un antigene per cui non è disponibile l'antisiero (es Dombrock)
 - Determinazioni varianti alleliche RHD/CE/ABO
 - Identificazione di donatori di gruppo raro mediante metodica ad alta produttività

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

6. PROCESSI DI EROGAZIONE DEL SERVIZIO

6.2 INDAGINI MOLECOLARI

- Il LBM è in grado di gestire la tipizzazione in biologia molecolare dei sistemi gruppo-ematici e piastrinici, che può trovare indicazione in ambito trasfusionale e ostetrico/prenatale nei seguenti casi:
 - Discrepanze sierologiche per la caratterizzazione di antigeni deboli o varianti dei sistemi ABO, RH, KEL,JK, FY, MNS, LU caratterizzazione delle varianti RhD nelle donne in gravidanza o con potenziale gravidico
 - Conferma di fenotipi rari (se antisieri non disponibili)
 - Interferenza sulla tipizzazione eritrocitaria sierologica, in pazienti recentemente trasfusi, in pazienti con TAD positivo e anemia emolitica autoimmune, in pazienti in terapia farmacologica con anticorpi monoclonali diretti verso antigeni presenti sui GRC
 - Immunizzazione complessa
 - Trapianto allogenico di CSE con incompatibilità donatore ricevente
 - Alloimmunizzazione piastrinica
 - Tipizzazione genomica RH/KEL/HPA fetale con metodi invasivi o da plasma materno per la definizione del rischio MEFN o trombocitopenia alloimmune neonatale o per la gestione antenatale dell'IP

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

6. PROCESSI DI EROGAZIONE DEL SERVIZIO

6.2 INDAGINI MOLECOLARI

6.2.1 numero di prestazioni effettuate

- Il LBM effettua almeno 500 tipizzazione molecolari/anno complessive in pazienti/donatori

6. PROCESSI DI EROGAZIONE DEL SERVIZIO

6.2 INDAGINI MOLECOLARI

6.2.2 Procedure

- Il LBM dispone di due metodiche differenti di analisi molecolare per i principali sistemi antigenici eritrocitari e piastrinici
- Il LIR/LBM
 - Definisce algoritmi diagnostici per la tipizzazione molecolare in ambito trasfusionale e ostetrico/prenatale
 - Conferma il dato molecolare su un secondo campione biologico, utilizzando metodiche in sierologia o, in alternativa, una diversa metodica molecolare qualora non esistano antisieri specifici
 - Inserisce le tipizzazioni molecolari nel SI trasfusionale, integrando i risultati coi test sierologici (genotipo, fenotipo predetto)
 - Registra come rari i donatori negativi per un antigene ad alta frequenza < 1:1000) o per la combinazione di più antigeni

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

7. IDENTIFICAZIONE E TRACCIABILITÀ

- Il LIR/LBM assicura che tutti i campioni biologici, i materiali ed i reagenti siano identificati in modo univoco e tracciabili
- Ogni campione è accompagnato da una richiesta, su supporto cartaceo o elettronico, contenete le informazioni necessarie ad identificare in maniera inequivocabile l'individuo/campione biologico per il quale l'indagine di laboratorio viene richiesta

8. MONITORAGGIO E MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ

8.5 RIESAME DEL SQ

- Il DIR, con il coinvolgimento del R-LIR/LBM e delle altre figure chiave del laboratorio, effettua almeno su base annuale, un riesame del SGQ attuato dal LIR/LBM, al fine che esso mantenga i requisiti richiesti dalla normativa vigente e dagli standard organizzativi e professionali di riferimento ed assicuri che i processi conseguano gli obiettivi definiti. Tale esame include la valutazione dei seguenti aspetti
 - Livello di qualità delle prestazioni analitiche
 - Risultati dei controlli critici di processo
 - Stato di convalida dei metodi diagnostici
 - Stato di convalida del software dei SGI e stato di qualificazione delle infrastrutture informatiche che ne permettono il funzionamento
 - Stato di qualificazione delle apparecchiature, degli impianti e dei locali/aree

8. MONITORAGGIO E MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ

8.5 RIESAME DEL SQ

- Dati relativi alle NC delle prestazioni e dei processi di particolare rilevanza e ai reclami e segnalazioni pervenute da utenti esterni
- Situazioni di non conformità emerse nel corso di audit interni/esterni
- Eventuali azioni preventive e correttive avviate
- Modifiche introdotte nei processi/attività e cambiamenti intervenuti nel contesto esterno
- Contratti/accordi con terzi

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

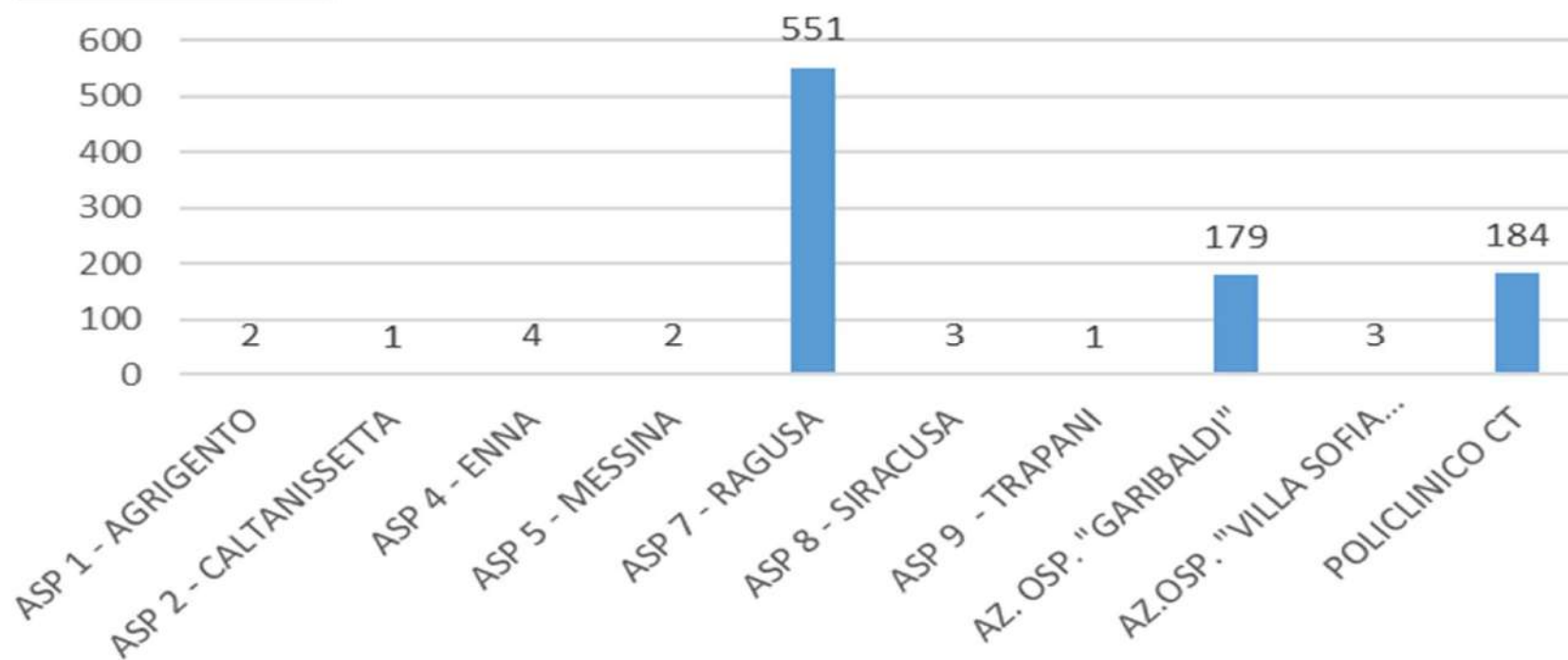
The background is a gradient of blue, transitioning from a lighter shade at the top to a darker shade at the bottom. In the corners, there are decorative white lines that resemble a circuit board or a network diagram, with small circles at the end of the lines.

ATTIVITÀ LABORATORIO DI TIPIZZAZIONE ERITROCITARIA MOLECOLARE 2022

2342 TIPIZZAZIONI DI DONATORI

TIPIZZAZIONI MOLECOLARI PAZIENTI GEN – SETT 2023

Conteggio di esito

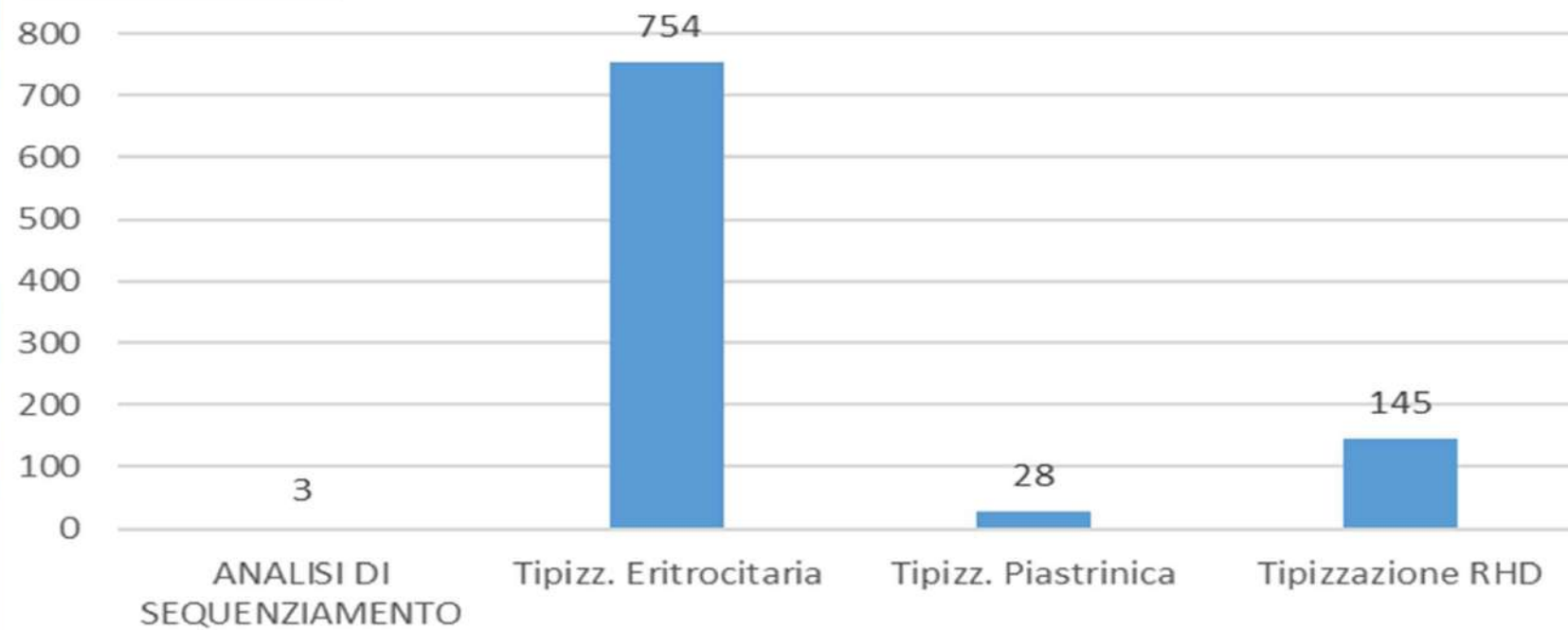


TOTALE 930

descr_struttura ▼

TIPIZZAZIONI MOLECOLARI PAZIENTI GEN – SETT 2023

Conteggio di esito



descr_esame ▼

REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico
Servizio 6 Trasfusionale - Centro Regionale Sangue

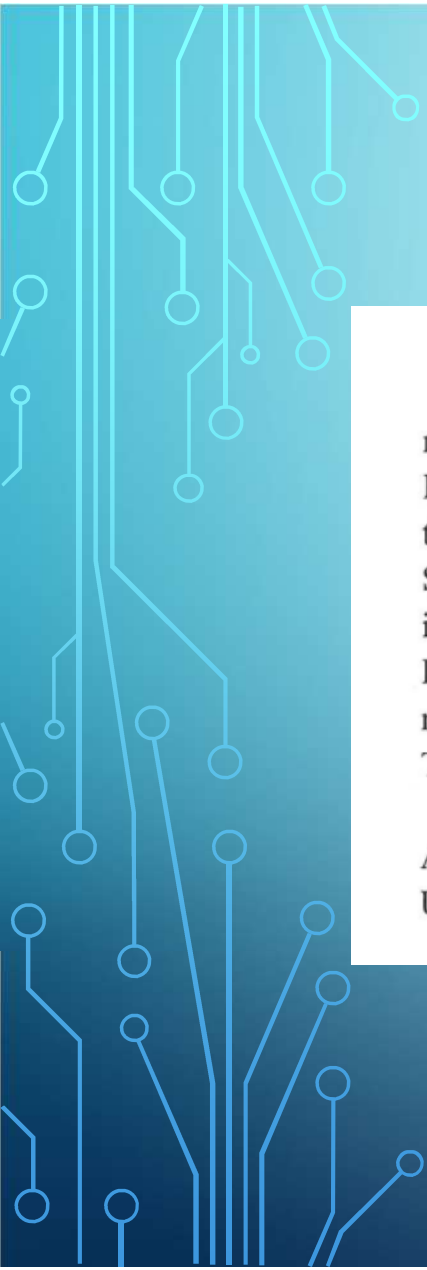
Via Mario Vaccaro 5- 90145 Palermo
Tel 091 7079280 - 79319 - 79365 - 79394

Prot. DASOE/6/ 17193

Palermo, 16 | 05 | 2023

OGGETTO: Decreto Assessoriale n. 1236/2022 – programma tipizzazione dei donatori periodici.

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023



Il Decreto Assessoriale n. 1236/2022 del 12 dicembre 2022, recante “ Finanziamento regionale a supporto della Banca degli emocomponenti di gruppo raro del Servizio Trasfusionale di Ragusa per il triennio 2022 - 2024”, in relazione all’esigenza di estendere la tipizzazione con tecnica di biologia molecolare ai donatori periodici di tutte le aree provinciali della regione Siciliana, prevede, all’art. 3, che la Banca possa stipulare, con specifici accordi scritti, apposite intese con le strutture trasfusionali regionali accreditate.

E’ inoltre previsto, sempre all’art. 3, che ciascuna struttura trasfusionale dovrà garantire un numero minimo di donatori periodici da tipizzare secondo un programma emanato ogni anno dal Servizio 6 Trasfusionale – Centro Regionale Sangue.

A tale scopo si trasmette, in allegato, il programma per l’anno 2023 che prevede l’invio per ogni UOC e UOSD di almeno 120 campioni di donatori da tipizzare secondo un calendario mensile.

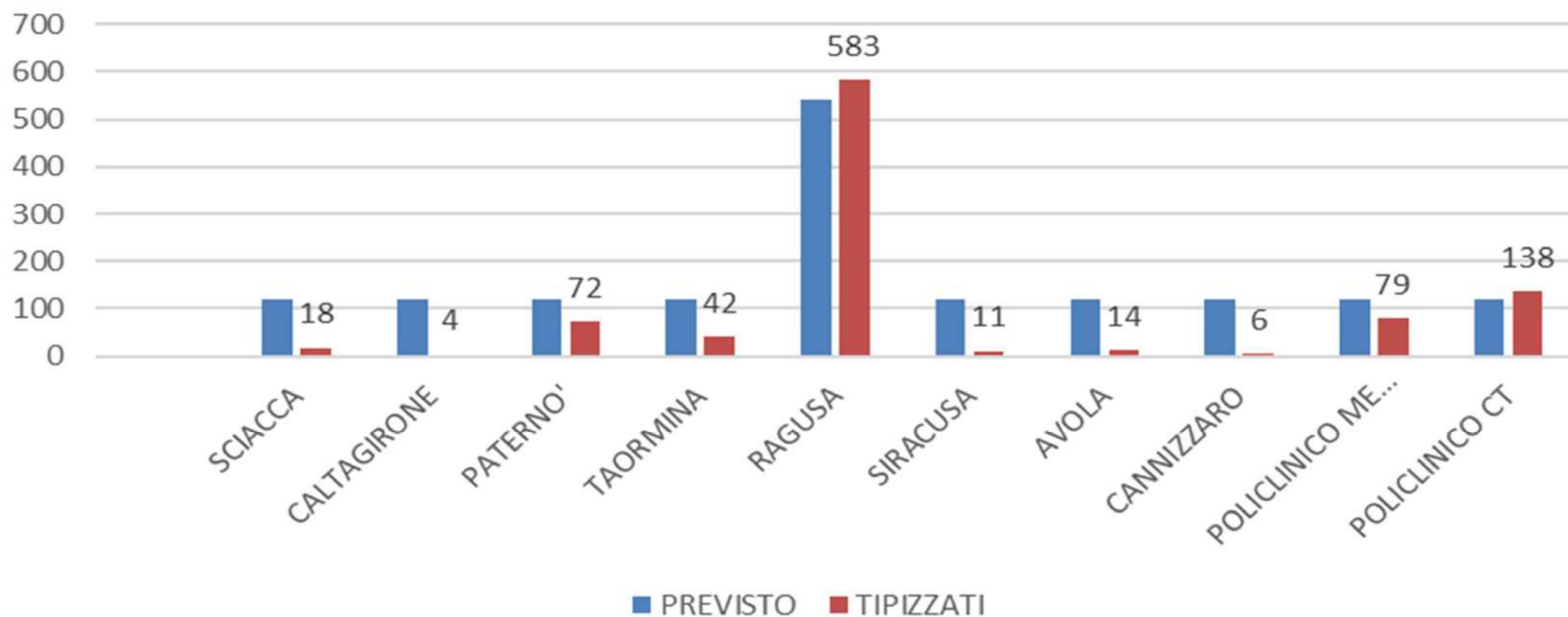
Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

Le UOC dovranno coinvolgere le UOS e le unità di raccolta del loro territorio al fine di permettere l'attuazione del suddetto programma.

Si precisa che sarà cura della Banca degli emocomponenti di gruppo raro del Servizio Trasfusionale di Ragusa inviare le procedure e le istruzioni operative da seguire per l'arruolamento dei donatori da tipizzare e per l'invio dei campioni e che le stesse saranno riportate nell'ambito degli accordi stipulati con le strutture trasfusionali regionali.

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale – Enna 10 novembre 2023

PROGRAMMA TIPIZZAZIONI ERITROCITARIE ESTESE 2023





WE WANT YOU!



grazie per
l'attenzione