



BRINDISI 10 GIUGNO 2017
Hotel Palazzo Virgilio Corso Umberto I, 149

PROGRAMMA

8.30 Benvenuto e introduzione alla giornata

Giovanni Quarta, Primario Emerito U.O.C. Ematologia Centro Trapianti di Midollo Osseo - Centro della Microcitemia Ospedale "A. Perrino" Brindisi

9.15 Saluti e ringraziamenti

Associazione Talassemici Brindisi

PRESIDENTE Luana De Gioia:

“Come Presidente dell’*Associazione Talassemici Brindisi* desidero innanzitutto porgere a tutti i presenti il più caloroso benvenuto qui nella splendida cornice di Palazzo Virgilio, per essere oggi presenti così numerosi, con particolare riferimento agli illustri relatori e a coloro che giungono da lontano.

Un doveroso ringraziamento a *Novartis* che con il suo contributo ha permesso la realizzazione di questo evento, alla Federazione Italiana *United* nella persona del Presidente *Valentino Orlandi*, al Primario Emerito Dottor *Giovanni Quarta*, alla Dottoressa *Angela Melpignano* e alla Dottoressa *Antonella Quarta* per la collaborazione ed il sostegno riservatoci, e, ancora grazie per essere presente al nostro nuovo Primario il Dottore *Domenico Pastore*.

Confesso che quando mi è stata data la possibilità di aprire, con un saluto di benvenuto, i lavori di questo convegno ho accettato con molto piacere, poiché sono fermamente convinta che questi eventi siano il segno più tangibile e concreto di come si formi e si costruisca il sapere, e, di come si possano condividere insieme informazioni che portano ad una crescita e ad una presa di coscienza per ciò che concerne la nostra patologia.

Voglio porgere i miei complimenti a tutti coloro che hanno contribuito alla realizzazione dell’evento. Si tratta di complimenti né di forma, né formali, bensì assai sentiti, perché credo che eventi come questo siano la migliore testimonianza del lavoro quotidiano. Ovviamente ringrazio tutti i relatori che hanno accolto il nostro invito. Senza dubbio alcuno costituiscono un *parterre de roi* che darà lustro a questa iniziativa.

Ultimo grazie, ma soltanto perché particolare, ai membri della mia associazione. Sono particolarmente orgogliosa della qualità dei lavori scientifici e delle relazioni che andremo ad ascoltare. Sono certa, quindi, che il Convegno offrirà validi spunti di discussione e sono sicura che ciascuno dei partecipanti potrà tornare a casa arricchito.

Se mi permettete vorrei dilungarmi un momento sull’associazione. Tanta strada è stata fatta, ma tanta ne rimane ancora da percorrere, con la soddisfazione e la gioia delle mete raggiunte e con lo sguardo attento a nuovi obiettivi che potranno essere realizzati con l’impegno costante e la partecipazione attiva di tutti.

Come si può quindi intuire, Il Direttivo, in questo anno ha lavorato alacremente, sia sul piano organizzativo che scientifico, come testimoniato dalle numerose attività effettuate e questo ha fatto sì che l’associazione potesse essere conosciuta ed apprezzata.

Desidero ringraziare quindi gli amici nonché componenti del Direttivo: *Daniela* e *Giuseppe*, tutti i soci, ed i membri attivi per i successi raggiunti. Un grazie ad ognuno di voi per il sostegno ed il contributo che avete voluto dare in questo anno, sicuramente stimolante e denso di soddisfazioni.

Non voglio togliere altro tempo, ringrazio tutti voi per la pazienza augurandovi una buona giornata”.

9.30 Introduzione ai lavori

Angela Melpignano U.O.C Ematologia e Centro Trapianti di Midollo Osseo-Centro della Microcitemia Ospedale "A. Perrino" Brindisi

9.45 Presentazione UNITED

Presidente **Valentino Orlandi**

I Sessione: Endocrinopatie e Fertilità

Leila Danesi, Responsabile Ambulatorio di Endocrinologia, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS Ospedale S. Luca, Milano

La Dott.ssa in un primo momento illustra l'apparato endocrino mettendo in evidenza le Complicanze endocrine nella talassemia:

- Ipoparatiroidismo (5%)
- GHD nell'adulto (6,5%)
- Ipotiroidismo (11%)
- Diabete mellito (16%)
- Iposurrenalismo (20%)
- Bassa statura (41%)
- Ipogonadismo (56%)
- Osteopenia/osteoporosi (90%)

Successivamente si sofferma sulla **TIROIDE**: In condizioni normali la tiroide non è visibile all'ispezione, nè palpabile; qualsiasi aumento di dimensioni della tiroide viene definito gozzo o struma. Viene illustrata la regolazione della funzione tiroidea (Ipotalamo, Ipofisi anteriore, Ghiandola tiroidea, Effetti metabolici sistemici).

Azione degli ormoni tiroidei (sono essenziali per un normale accrescimento, controllano il metabolismo e la funzione di tutti gli organi).

Tra le Alterazioni della funzione tiroidea ricordiamo: *Ipotiroidismo* e *Tireotossicosi* (ipertiroidismo= aumentata produzione di ormoni tiroidei da parte della tiroide). Nella beta-talassemia fino al 30% dei pazienti può essere affetto da ipotiroidismo.

L'Ipotiroidismo si manifesta con

- Sindrome clinica, comune a diverse malattie tiroidee, determinata da una ridotta concentrazione di ormoni tiroidei circolanti;
- Insorgenza: dalla vita intrauterina fino alla senescenza;
- Sintomi e segni: astenia, incremento ponderale, bradicardia, intolleranza al freddo, ipersonnia-letargia, iporefflessia, rallentamento motorio e psichico, modificazioni del carattere, stipsi.

Cause di ipotiroidismo che colpiscono il *sistema Primario periferico*: congenito; agenesia/disgenesia; difetti ormonogenesi; carenza iodica; passaggio transplacentare farmaci o anticorpi; acquisito; tiroiditi acute, subacute, croniche; iatrogena; tiroidectomia; terapia con radioiodio; farmaci (interferone, amiodarone). *Cause* che colpiscono il *sistema Centrale*:

panipopituitarismo; deficit isolato di TSH; deficit ipotalamico TRH; iatrogena; chirurgia o radioterapia dell'ipofisi o dell'ipotalamo.

Diagnosi: oltre alla clinica bisogna effettuare un'ecografia tiroidea (in caso di ipotiroidismo centrale il TSH può essere normal-basso).

Trattamento attraverso una terapia di scelta: levotiroxina. L'assunzione giornaliera a digiuno, almeno mezz'ora prima di qualsiasi farmaco e colazione (solo per Eutirox); è dimostrata un'ottima tollerabilità con rarissimi effetti collaterali (eccipienti).

Tireotossicosi si manifesta con

- Sindrome clinica, comune a diverse malattie tiroidee, determinata da un eccesso di ormoni tiroidei circolanti
- Sintomi e segni: calo ponderale, tachicardia, sudorazione, insonnia, iperreflessia, nervosismo, tremori, intolleranza al caldo, diarrea, esoftalmo

Cause: Con ipertiroidismo (forme più frequenti): Morbo di Graves-Basedow o gozzo tossico diffuso (produzione di anticorpi che stimolano il recettore del TSH); Gozzo multinodulare tossico; Nodulo tossico; Hashitossicosi (tiroidite cronica); Iatrogena; Composti ricchi in iodio (ad esempio mezzi di contrasto, amiodarone).

Senza ipertiroidismo: Tiroiditi; Struma ovarico; Iatrogena; Tireotossicosi factitia; Terapia con interferone o amiodarone.

Diagnosi: oltre alla clinica bisogna effettuare FT4, FT3 e TSH.

In seguito affronta il problema delle PARATIROIDI: Sono 4 piccole ghiandole endocrine ubicate nel collo a livello della tiroide. La funzione principale delle paratiroidi è rappresentata dalla regolazione dei livelli di calcio nel sangue mediata dalla secrezione di paratormone.

Alterazioni della funzione paratiroidea: *Iperparatiroidismo* (elevati livelli di calcio) e *Ipoparatiroidismo* (ridotti livelli di calcio con valori di paratormone normali o ridotti in relazione alla calcemia, iperfosoremia; è la complicanza più frequentemente associata alla talassemia, secondaria all'accumulo di ferro a livello delle paratiroidi).

Manifestazioni: parestesie peribuccali e distali; mialgie; crampi muscolari; tetania; laringospasmo e broncospasmo; psicosi e allucinazioni; crisi convulsive; ipotensione arteriosa; bradicardia; insufficienza cardiaca acuta; ecc.).

La terapia è basata sulla somministrazione di calcio (ev o per os) e metaboliti attivi del colecalciferolo.

DIABETE: Alterazione del metabolismo degli zuccheri che causa un aumento della glicemia nel sangue causato da un'insufficiente produzione di insulina da parte del pancreas, oppure, da un'insufficiente funzione di insulina a livello dei tessuti periferici (insulino-resistenza).

Il follow up per il paziente talassemico: attento monitoraggio glicemico; carico orale di glucosio; evitare dosaggio HbA1c. Oltre alla terapia per il diabete è necessaria l'intensificazione della terapia ferrochelante, una personalizzazione dei target e delle terapie ipoglicemizzanti, dieta, esercizio fisico ed educazione del paziente; salvo controindicazioni metformina resta il farmaco di prima scelta.

ASSE IPOTALAMO - IPOFISI - SURRENE

Quadro clinico dell'*iposurrenalismo*: instabilità emotiva; vitiligo; iperpigmentazione; poliartralgie; perdita peli, amenorrea; ipotensione, sincopi; disturbi neurologici, letargia; nausea, vomito, perdita di peso.

Deficit di GH nei talassemici adulti: la terapia sostitutiva con GH potrebbe assumere nei pazienti talassemici adulti valenze peculiari rispetto ai GHD adulti non talassemici, in considerazione del

possibile effetto positivo su: osso, cardiopatia, qualità di vita, fabbisogno trasfusionale, metabolismo intermedio, fertilità. Il deficit di GH è una delle complicanze endocrine del paziente talassemico adulto.

ASSE IPOTALAMO – IPOFISI - GONADI

Ipogonadismo nella talassemia: Ipogonadotropo o centrale + Ipergonadotropo o primario.

Cause: accumulo marziale nelle cellule ipofisarie secernenti gonadotropine e a livello gonadico; ipossiemia cronica; epatopatia cronica; predisposizione genetica; carenze nutrizionali e di zinco miglioramento dello sviluppo testicolare in corso di terapia con zinco in pazienti non talassemici carenti; stress psicofisico.

Ipogonadismo nell'uomo talassemico: ridotte dimensioni testicolari; scarso o assente sviluppo dei caratteri sessuali secondari (peli pubici, barba, tono di voce, distribuzione e tono muscolare); ridotti desiderio e potenza sessuale; ridotta fertilità da danno genetico del dna degli spermatozoi; alterata motilità degli spermatozoi. *Ipogonadismo nella donna talassemica:* ipoplasia uterina; amenorrea (assenza di ciclo mestruale); scarso o assente sviluppo dei caratteri sessuali secondari (ghiandola mammaria, distribuzione ginoide dell'adipe); ridotta libido e secchezza vaginale.

Si è poi discusso del problema della FERTILITA':

- *fertilità* = capacità di riprodursi
- *infertilità* = incapacità di concepire dopo rapporti regolari non protetti per almeno 12 - 24 mesi

Nella donna la fertilità diminuisce con l'avanzare dell'età, dopo i 31 anni. Nell'uomo la riduzione di fertilità con l'avanzare dell'età è meno evidente.

La fecondazione si verifica se sono soddisfatte alcune condizioni: corretta ovulazione; corretta qualità, frequenza e timing dei rapporti sessuali; capacità fecondative del seme; integrità delle vie genitali femminili, soprattutto tube.

Spermatogenesi: alterazioni di forma+riduzione di motilità e numerosità degli spermatozoi rispetto ai soggetti sani; danno del DNA; maggiori difetti di cromatina in relazione alle basse concentrazioni di spermatozoi; associazione negativa tra i valori di ferritina e la morfologia degli spermatozoi.

Induzione di spermatogenesi: gonadotropina corionica; gonadotropina umana della menopausa oppure ormone follicolostimolante. Durata massima del trattamento senza interruzioni 2 anni.

Induzione di ovulazione: (adeguamento soggettivo della dose) valori di estradiolo plasmatico, comparsa e sviluppo di follicoli nelle ovaie (monitoraggio ecografico), rottura del follicolo con liberazione dell'ovulo, consigliati rapporti sessuali nella stessa giornata e nel giorno successivo, fecondazione.

Effetti indesiderati: gravidanze multiple; iperstimolazione ingrossamento ovarico per formazione di cisti con dolore e distensione addominale. Complicanze: ascite; raramente versamento pleurico; trombosi venosa profonda (conseguenza degli eccessivi valori di estradiolo e del ridotto ritorno venoso da compressione); oliguria e insufficienza renale.

Tecniche di fecondazione assistita: Inseminazione artificiale (IA) o inseminazione in vivo: con cannula viene introdotto nell'apparato genitale della donna il gamete maschile onde favorire l'incontro degli spermatozoi con l'ovocita; su ciclo spontaneo o dopo stimolazione dell'ovulazione; l'inseminazione artificiale ammessa in Italia è di tipo omologo (intraconiugale) ed eterologo. Grazie ai progressi ottenuti nel campo delle trasfusioni e della terapia chelante si è verificato nei pazienti talassemici un significativo aumento della durata e della qualità di vita. E' possibile ottenere la

fertilità sia nell'uomo che nella donna con tecniche di induzione di spermiogenesi e di ovulazione nelle situazioni clinicamente compatibili.

II Sessione: Epatopatia HCV- relata: prospettive terapeutiche

Alessandra Mangia Responsabile Unità Dipartimentale di Epatologia, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

La Dott.ssa illustra il trattamento con DAA nei pazienti con talassemia major

Background:

- Si stima che in Italia vi siano 4000 pazienti con talassemia major
- Nell'85% dei pazienti con talassemia major in Italia sono presenti anticorpi antiHCV
- Nel 70% di essi è evidenziabile un'infezione attiva come dimostrato da presenza di HCV RNA
- Circa 500 non avevano mai ricevuto un trattamento antivirale prima del 2013

Infezione prima del '90: il binomio trasfusione e rischio epatite non A non B era dell'11%. La SVR si associa con una riduzione della mortalità e del rischio di trapianto e di epatocarcinomre-infezione, e, la eradicazione del virus non protegge dalla re-infezione. La Dott.ssa successivamente illustra i risultati dell'eradicazione virale in uno studio in pazienti svedesi con infezione cronica da HCV e disordini della coagulazione, e, i benefici di un trattamento precoce su un numero di pazienti trattati per prevenire una morte (ora consentito anche in Italia).

La rivoluzione delle nuove terapie DAA: ci sono state diverse opzioni terapeutiche altamente efficaci con DAA; da sottolineare la prevalenza dei diversi genotipi del virus C in EU e che i farmaci pangenotipici sono appena divenuti disponibili in Italia: Ledipasvir/sofosbuvir. La maggior parte dei pazienti con talassemia major ed infezione da HCV in Italia è portatore di genotipo 1. Genotipo 2, 3, 4, 5 e 6 rappresentano complessivamente circa il 25%.

Nei trials clinici il programma ION caratterizzato da LDV/SOF±RBV nel GT1 ha messo in evidenza i rischi di interazione tra farmaci.

THAL 2015

- Studio multicentrico controllato (fase IV) in aperto
- 100 pazienti con GT 1 o 4 sia naive che precedentemente trattati
- stratificati per cirrosi e storia di precedente trattamento
- SOF/LDV in singola compressa 1 volta al giorno per 12 settimane indipendente da sottotipo e carica virale

Solo 2 pazienti non hanno risposto. La Hb declina da 9.75 g/dl a 8.82 g/dl nel gruppo di pazienti trattati con Peg-IFN e RBV (A) mentre non cambia significativamente fra i pazienti trattati con DAA (B).

Trattamento con Elbasvir/Grazoprevir: vengono evidenziate le caratteristiche dei 7 pazienti che non hanno risposto al trattamento e le caratteristiche della risposta nei pazienti con variabilità genetica nelle regioni virali (NS5A, NS3, NS3+NS5); così si è dimostrato che non vi è stato nessun declino nei livelli di Hb.

Finalmente da marzo 2017 si possono trattare tutti: Criterio 7 Epatite cronica con fibrosi METAVIR F2 e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico.

Criterio 8 Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-1 e/o comorbilità a rischio di progressione del danno epatico.

CONCLUSIONI:

- I trattamenti per l'epatite C con regimi orali basati su DAA hanno aperto nuovi scenari per i pazienti con talassemia major
- Lo studio "Thal 2015", in particolare, ha dimostrato che l'infezione può essere eradicata anche nei cirrotici senza la necessità di RBV e dopo terapia di soli 12 mesi ha permesso di trattare in Italia i pazienti con talassemia non ancora eleggibili secondo il SSN, senza rischio di interazioni con altri farmaci e senza differenze di durata sulla base del genotipo, della carica virale o della variabilità genetica nelle diverse regioni del virus C.

II Sessione: Epatopatia cronica HVC-relata: risultati sui pazienti afferenti al Centro Microcitemia di Brindisi

Domenico Potenza U.O. Malattie Infettive Ospedale "A. Perrino", Brindisi

Il Dottore illustra le cause del danno epatico cronico nei pazienti talassemici: con le trasfusioni di sangue come conseguenza si ha l'accumulo di ferro che provoca un'inflammatione del fegato che può trasformarsi in fibrosi del fegato o cirrosi del fegato, dando origine ad un'infezione virale da curare con terapia antivirale. Successivamente mette in evidenza i CRITERI AIFA (Fino ad Aprile 2017) ed i CRITERI AIFA (da Aprile 2017).

Nel Centro Microcitemia-UOC Ematologia dell'Ospedale "A.Perrino" di Brindisi sono in cura 120 pazienti (77 Talassemia Major; 22 Intermedia TR dipendente; Intermedia non TR dipendente; 6 Talasso-drepanocitosi; inoltre, con genotipo 1: 18 pz; genotipo 2: 7 pz; genotipo 3: 1 pz e genotipo 4: 1 pz).

Con l'introduzione DAA: 22 pz RNA più 5 pz negativizzati con precedenti terapie.

Infine, ci è stato illustrato un caso clinico di un paziente maschio di 43 anni con Talassemia major.

III Sessione: Cardiopatia nella talassemia

G. Egildo Derchi U.O. Cardiologia, Ospedale Galliera, Genova

Il Dottore evidenzia le differenze tra Talassemia Major; Intermedia; Drepanocitosi o Anemia Falciforme.

Durante studi precedenti si è notato che i volumi del ventricolo sinistro si normalizzano nei pazienti affetti da Talassemia Major con ferro normale del miocardio.

Viene illustrato un grande studio multicentrico osservazionale avvenuto nel gennaio del 2011 per evidenziare la gestione clinica delle complicanze cardiovascolari nei pazienti con Talassemia Major, e, successivamente, i dati clinici ed ecocardiografici per i pazienti con e senza disfunzione ventricolare e vascolare sinistra.

Il ruolo dell'Hb come proteina che lega, trasporta, e rilascia NO bioattivo nel circolo periferico è stato descritto da oltre 10 anni, ma, è poco considerato nella pratica clinica. Riduzioni anche modeste dei livelli di Hb potrebbero avere ripercussioni cliniche significative, essendo l'Hb così rappresentata nel sangue, con concentrazioni 40 volte maggiori rispetto al fibrinogeno e doppie rispetto all'albumina. Ciò permette di comprendere come l'anemia, anche lieve e di qualsiasi eziologia, possa limitare la quota di NO disponibile e contribuire a una prognosi cardiovascolare avversa, particolarmente nei pazienti con cardiopatia nota.

Conseguenze cardiache della splenectomia:

- Aumenta l'emoglobina nei pazienti non trasfusi;
- Riduce i requisiti di trasfusione nei pazienti cronicamente trasfusi;
- Aumenta la coagulabilità;

- Aumenta il numero delle piastrine;
- Aumenta il rischio di ipertensione polmonare.

La *cardiomiopatia* di ferro-sovraccarico è una causa comune di morti cardiovascolari in tutto il mondo; infatti, è il determinante più importante della sopravvivenza nei pazienti europei, nordamericani e cinesi con talassemia major. Sebbene la terapia di ferro chelante sia ampiamente usata o che trattasse il sovraccarico del ferro, i dati recenti hanno mostrato che cardiomiopatia con sovraccarico di ferro e una maggiore mortalità sono ancora comuni in questi pazienti. Studi di follow-up a lungo termine dei pazienti con B-talassemia hanno stabilito che il livello dell'accumulo del ferro cardiaco è correlato direttamente con entrambe le malattie cardiache e la mortalità.

Il ferro cardiaco è determinato dalla velocità e dalla durata della terapia trasfusionale, nonché dal tipo e dal modello di utilizzo della chelazione. Il cuore ha capacità di bufferizzazione per mantenere bassi livelli di ferro liberi. Ciò crea uno stato di segnale MRI anormale, ma funzione normale. I sintomi si verificano se si supera la capacità di buffering o si danneggiano i meccanismi di archiviazione.

A causa di avvelenamento diretto del ferro del miocardio si può avere: riduzione della funzione vascolare; perdita endocrina; resistenza all'insulina e diabete; ipoparatiroidismo; ipotiroidismo; insufficienza surrenale; carenza di ormone della crescita; carenza di steroidi del sesso.

Attraverso un trial randomizzato di amlodipina oltre alla terapia standard di chelazione in pazienti con Talassemia Major del 2016 si è notato che nei pazienti con TM con siderosi cardiaca, l'amlodipina combinata con la terapia di chelazione ha ridotto il ferro cardiaco in modo più efficace della terapia di chelazione da sola.

Coinvolgimento vascolare: nei pazienti senza apparente malattia cardiaca è stata dimostrata una maggiore rigidità arteriosa e una vasodilatazione difettosa dipendente da NO. L'aumento della rigidità arteriosa può contribuire a compromettere le prestazioni del ventricolo sinistro in virtù di un incremento sfavorevole dell'impedenza sistemica che viene presentata all'eliminazione del ventricolo sinistro.

Attraverso la Risonanza magnetica cardiaca sulla gestione del sovraccarico di ferro vengono esaminati 115 pazienti, ed individuati volumi, massa funzione sistolica, presenza/estensione di DE, T2*, alterazioni ECG.

CONCLUSIONI:

- Nella TM la presenza di DE sembra essere un processo tempo-dipendente
- E' associato ad alterazioni ECG, ma è indipendente dai valori di T2* e di FE
- Le implicazioni prognostiche e terapeutiche non sono note

Ipertensione polmonare

E' una malattia che interessa le arterie dei polmoni; il collegamento fra il cuore ed i polmoni. Spesso non è riconosciuta finché la malattia non è ad uno stadio avanzato; una persona può avere l'ipertensione polmonare e non saperlo e la ragione è che i sintomi sono vaghi e aspecifici.

Sintomi: fiato corto; stanchezza per minimi sforzi; capogiri da sforzo; dolore toracico; lipotimie o sincopi.

Vengono illustrati i dati sull'incidenza di ipertensione polmonare in una popolazione di pazienti con talassemia adeguatamente trasfusi e complianti alla terapia chelante (studio del 1999).

L'ipertensione polmonare è una delle principali cause della morbilità e della mortalità nei pazienti adulti con malattia da falciformi e talassemia e disturbi emolitici sono potenzialmente tra le cause più comuni di ipertensione polmonare. La patogenesi dell'ipertensione polmonare nei disturbi emolitici è probabilmente multifattoriale, inclusa l'emolisi, la biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO), l'ipossemia cronica, la malattia tromboembolica cronica, la malattia epatica cronica e la

asplenia. Si conclude evidenziando i dati di uno studio multicentrico in sezione trasversale di 1309 pazienti italiani β -talassemia (età media $36,4 \pm 9,3$ anni, 46% uomini, 74,6% TM, 25,4% TI).

La prevalenza di PAH nei pazienti β -talassemia, come confermato sulla cateterizzazione del cuore corretto è stata del 2,1%, con una prevalenza 5 volte superiore a TI rispetto alla TM.

L'età avanzata e la splenectomia sono fattori di rischio per PAH in questa popolazione di pazienti.

In un piccolo gruppo di pazienti con PAH gravi, indicano che il citrato di Sildenafil è efficace nel trattamento di questa malattia nelle emoglobinopatie che non possono essere trattate con farmaci orali alternativi ed è ben tollerato a lungo termine a una dose giornaliera di 100 mg, anche se studi con più pazienti possono scoprire tossicità e limitazioni di efficacia.

Durante tutte le valutazioni durante il follow-up a lungo termine, tutti i pazienti hanno mantenuto la significativa diminuzione del livello TG inizialmente osservato alla fine delle 12 settimane di terapia.

Allo stesso modo, i pazienti hanno un miglioramento persistente a lungo termine nella classe NYHA e in 6MW. Non ci sono stati cambiamenti significativi nel livello medio di emoglobina o nel sangue durante il periodo di follow-up.

IV Sessione: Terapia genica: stato dell'arte

Giuliana Ferrari e Sarah Markt Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-TIGET) Ospedale San Raffaele, Milano Università Vita-Salute S.Raffaele, Milano

Terapia Genica della talassemia: razionale

Il trasferimento del gene regolato della β -globina nelle HSCs riduce lo sbilancio delle catene globiniche nelle cellule eritroidi. Il trapianto autologo di cellule staminali geneticamente corrette potrebbe rappresentare un'alternativa terapeutica al trapianto di midollo osseo per i pazienti che non hanno un donatore compatibile.

I *virus* sono i migliori sistemi per trasferire i geni. Si adoperano vettori lentivirali: solo il meglio di HIV-1, infatti, il 90% del genoma HIV è eliminato nella costruzione del vettore. Il 5'U3 può essere sostituito con enhancers da altri promotori per realizzare vettori indipendenti da Tat e per prevenire la ricostituzione.

La terapia genica: dalla ricerca alla cura

In un primo momento i ricercatori devono individuare il gene e il difetto che caratterizza la malattia; successivamente, studiano i geni alterati per capire l'errore del meccanismo, ed infine, progettano strategie terapeutiche per compensare il difetto con la terapia genica, la cui efficacia è provata su modelli cellulari.

Si procede con la Ricerca in laboratorio:

Test su animali/1: i risultati positivi nei modelli cellulari vanno riconfermati in modelli animali adeguati, in grado cioè di riprodurre la patologia studiata.

Test su animali/2: per procedere con i test sull'uomo occorre studiare nei modelli animali aspetti essenziali di sicurezza come tossicologia e biodistribuzione.

A questo punto si procede con il dialogo con le autorità regolatorie nazionali (AIFA) ed europee (EMA), richiesta di avvio della sperimentazione clinica all'AIFA e al Comitato etico della struttura ospitante (Primo traguardo intermedio).

In un secondo momento si può procedere con l'avvio della sperimentazione clinica: affinché i risultati positivi di uno studio clinico possano avere validità ai fini della registrazione di un farmaco nuovo, i dati devono essere raccolti in maniera rigorosa e standardizzata. Quando il nuovo farmaco ha dimostrato di avere un'efficacia sufficiente in rapporto agli eventuali rischi, i dati sono raccolti in un dossier inviato all'EMA per richiedere la registrazione e autorizzazione al commercio in Europa (Secondo traguardo intermedio). In genere la terapia genica avviene in un'unica somministrazione,

ma richiede un periodo di tempo anche di qualche mese per la preparazione e stabilizzazione del paziente; il monitoraggio nel tempo dura invece 8 anni dalla terapia. Il traguardo è raggiunto qualora il farmaco risulta disponibile per tutti i pazienti europei.

Trials di terapia genica per BTHAL: USA luglio 2012 (4pts trattati: 3 β^0/β^+ , 1 β^0/β^0 diminuita richiesta trasfusionale in 1pt); Francia luglio 2013 (3 β^E/β^0 + 1 β^+/β^+ pz transfusione indipendenti); USA, Tailandia, Australia agosto 2013 (18 pz trattati: 8 β^0/β^0 , 6 β^0/β^E , 1 β^0/β^+ , 2 β^+/β^+ , 1 β^0/β^x - non- β^0/β^0 : transfusione indipendenza; β^0/β^0 diminuito volume trasfusioni); Italia maggio 2015 (7pts trattati: 3 β^0/β^+ , 2 β^+/β^+ , 2 β^0/β^0); 7 centri USA+Europa agosto 2016 (solo per pz non- β^0/β^0 - 2 pts trattati: β^0/β^E).

Studi preclinici: verifica teorica

In un primo momento si procede con la validazione del potenziale terapeutico del vettore GLOBE nei modelli disponibili: topo mutante talassemico e cellule da pazienti talassemici; successivamente con la dimostrazione di sicurezza del vettore GLOBE negli studi preclinici: tossicologia e tumorigenesi, e, biodistribuzione delle cellule umane trasdotte.

CONCLUSIONI: Non si è riscontrata tossicità o tumorigenesi associata al vettore GLOBE nello studio nel topo talassemico. La presenza del vettore GLOBE integrato nel DNA delle cellule umane non altera le capacità ematopoietiche delle cellule e la loro distribuzione negli organi; le cellule trasdotte sono in grado di generare tutte le cellule più mature del sangue, e, non si riscontrano differenze per le proprietà biologiche tra le cellule con e senza il vettore.

Il meccanismo avviene in due fasi: il trattamento nel paziente con mobilizzazione e aferesi-espianto di midollo; condizionamento; somministrazione del prodotto (giorno 0), e la produzione con purificazione cellule; trasduzione cellule; criopreservazione e controlli qualità dopo 60 ore, così, da avere il rilascio del prodotto e lo scongelamento; in seguito follow up.

Ci si sofferma sul Trial clinico di *TIGET BTHAL*: uno studio di fase I/II che valuta la sicurezza e l'efficacia delle cellule staminali ematopoietiche autologhe geneticamente modificate con la codifica vettoriale GLOBE lentivirale per il gene umano beta-globina per il trattamento dei pazienti affetti da beta-talassemia dipendente da trasfusione.

End-points primari: sicurezza, efficacia

Sicurezza

- Sopravvivenza
- Attecchimento ematologico
- Sicurezza della somministrazione di cellule autologhe trasdotte con LV-GLOBE in termini di: sicurezza a breve termine, assenza di lentivirus replicazione competente e assenza di proliferazione clonale anomala
- Sicurezza e tollerabilità del regime di condizionamento
- Sicurezza e tollerabilità globale
- Attecchimento policlonale

Efficacia

- Riduzione del fabbisogno trasfusionale con allungamento degli intervalli trasfusionali fino all'indipendenza trasfusionale

Criteri di inclusione: consenso informato; beta talassemia transfusione dipendente; performance status $>80\%$; età ≥ 3 anni e < 65 ; funzionalità cardiaca, renale, epatica e polmonare adeguata; basso rischio trombofilico e assenza di trombosi in anamnesi; adeguate misure contraccettive; buona aderenza a trasfusioni e chelazione; storia trasfusionale adeguata e ben documentata.

Criteri di esclusione: uso di agenti sperimentali nelle 4 settimane precedenti; gravi infezioni virali, batteriche o fungine in atto; neoplasia maligna o importante storia di sindromi neoplastiche familiari; mielodisplasia, alterazioni citogenetiche associate a neoplasia o altre malattie ematologiche gravi; positività per HIV, HbsAg, HBV DNA e/o HCV RNA e/o Treponema

Pallidum o infezione attiva da micoplasma; abuso di alcool o sostanze stupefacenti nei 6 mesi precedenti; gravidanza o allattamento; precedente trapianto di midollo o terapia genica; solo per pazienti pediatrici: disponibilità di un donatore HLA identico (familiare o da banca 10/10).

Il trial può procedere all'inclusione del GRUPPO 2 e poi del GRUPPO 3 in base al raggiungimento dei seguenti criteri in almeno 2 pazienti su 3 del gruppo precedente:

1. Assenza di SAE legati alla mobilizzazione
2. Assenza di SAE legati all'infusione intraossea
3. Assenza di SAE precoci legati al prodotto (entro 60 giorni)
4. Attecchimento ematologico entro il giorno +60
5. Presenza delle cellule trasdotte nel midollo a +30/+60d

CONCLUSIONI: la terapia genica è stata ben tollerata; la maggior parte dei pazienti ha avuto un beneficio; il beneficio è variabile: indipendenza trasfusionale vs riduzione fabbisogno e valori Hb variabili in chi raggiunge indipendenza; possibili ragioni di variabilità di risposta: età, genotipo talassemico, cellule staminali, microambiente, comorbidità, ecc.

V Sessione: Osteoporosi: dimensione del problema e prospettive terapeutiche

Vincenzo Tanzarella, U.O. Fisioterapia Ambulatorio delle Fragilità Ossee e Osteoporosi, Ospedale "A. Perrino", Brindisi

L'*Osteoporosi* è una malattia scheletrica progressiva caratterizzata da riduzione della massa ossea e deterioramento dell'architettura ossea, con un conseguente aumento della fragilità ossea e suscettibilità alle fratture.

È una malattia silente da prendere sul serio anche se inizialmente non è dolorosa, non è accompagnata da sintomi eclatanti, infatti, viene presa in considerazione dopo la frattura. Tra gli effetti dell'osteoporosi vi è la cifosi dorsale con fratture vertebrali multiple.

Il tessuto osseo è una forma specializzata di connettivo caratterizzata dall'alta mineralizzazione della matrice extracellulare che conferisce al tessuto una notevole resistenza e durezza (calcio-fosforo); pur essendo molto duro è soggetto a rimodellamento finalizzato a riparare i microdanni e a fornire calcio all'organismo, e rinnovamento per tutta la vita.

L'apparato scheletrico ha diverse funzioni tra le quali il deposito e prelievo del calcio. Il calcio plasmatico deve essere sempre tra 8,5 e 10,4 mg/dl; inoltre, il calcio è necessario per: mineralizzazione ossea; coagulazione; eccitabilità neuromuscolare; contrazione muscolare; contrattilità cardiaca; secrezione ormonale surrenale e paratiroidea; interviene nella regolazione degli ormoni e fattori di crescita; nella regolazione trascrizione genica e numerose attività metaboliche.

Il rimodellamento osseo funziona come una bilancia fra formazione e riassorbimento.

Il 10% circa di uno scheletro adulto si rinnova ogni anno per il susseguirsi continuo di 2 opposti processi strettamente collegati: riassorbimento e distruzione di tessuto osseo vecchio (2 settimane) per procedere alla formazione di nuovo tessuto osseo (3/6 mesi). Un ciclo completo dura circa 100-200 giorni.

L'osteoporosi si verifica quando la bilancia è squilibrata, pertanto, la perdita di tessuto osseo vivente rende l'osso fragile e esposto alle fratture.

Fattori di rischio sono: età avanzata; sesso femminile; razza caucasica o asiatica; costituzione magra-anoressia; fattori menopausali; abitudini di vita (fumo, scarsa attività fisica, lassativi); malattie croniche-reumatiche-ematologiche-renali.

È una malattia declinata al femminile perché le donne: hanno minore massa ossea costituzionalmente; allattano, hanno maggiori intolleranze alimentari; vivono più a lungo; perdono l'apporto ormonale con la menopausa; hanno vita più sedentaria; si coprono di più.

Sebbene sia una malattia insidiosa può essere facilmente sospettata e diagnosticata

- densitometria ossea dexta
- radiologia tradizionale con morfometria
- esami di laboratorio: calcemia, calciuria, creatinina, fosfatasi alcalina, elettroforesi, emocromo, vitamina D
- visita medica (anamnestica)

Ci viene illustrata una tabella t-score: >-1 normale; da -1 a -2,5 osteopenia; <-2,5 osteoporosi; <-2,5+ frattura/e osteoporosi conclamata grave.

La terapia farmacologica riduce nella migliore delle ipotesi la percentuale delle fratture femorali di non più del 60% a 5 anni.

Prevenzione: adozione a tutte le età di semplici abitudini di vita che consentono di preservare il proprio patrimonio osseo; dieta sana ed equilibrata; giusto apporto di calcio e vit.D; non eccessivo apporto di proteine animali; esposizione al sole; attività fisica costante (possibilmente all'aperto).

Cosa preferire per ottenere la biodisponibilità del calcio: cibi alcalinizzanti 70% e cibi acidificanti 30% (per rispettare la salute dell'osso è corretto mantenere questo equilibrio durante ogni pasto).

Terapia: calcio, vitamina D, bifosfonati, norme comportamentali, dieta, attività fisica.

Nei pazienti affetti da talassemia major, malattie croniche proprie dell'età senile (osteoporosi, artrosi) tendono a presentarsi con elevata frequenza in età più precoce rispetto alla popolazione generale, in quanto, la sofferenza multiorgano legata alla deposizione di ferro determina uno squilibrio metabolico progressivo.

Osteoporosi nei talassemici:

- Prevalenza sino al 70% di ridotta densità ossea (BMD) e sino al 80% di carenza di vit.D
- Presenza di fratture spesso misconosciute tra 38% e 44%
- Maggiore frequenza nella talassemia major e poco inferiore nella talassemia intermedia.

Fattori di rischio:

- Basso peso corporeo, pubertà ritardata
- Ipogonadismo, diabete
- Abitudini di vita scorrette (alcool, fumo, poca attività fisica)
- Epatite, nefropatia
- Ipovitaminosi D

Fattori genetici predisponenti:

- Mutazione del gene COLIA1 determina alterazioni del collagene (scarsa responsività ai bisfosfonati)
- Alterazioni del recettore per la vit.D (VDR)

Fattori acquisiti dalla talassemia:

- Espansione del midollo osseo
- Sovraccarico di ferro
- Deficit ormonali
- Tossicità della deferoxamina
- Carenza di calcio
- Carenza di vit. D da iperpigmentazione cute

Terapia: stessa terapia dei pazienti osteoporotici senza altre comorbilità, ma, con particolare attenzione agli effetti collaterali e con monitoraggio costante degli indici di laboratorio, trattandosi di pazienti "fragili". Esiste la possibilità di prescrizione farmacologica di farmaci antiriassorbitivi in caso di T-score >3 di uno specifico trattamento con ALD o DENOSUMAB (anticorpo monoclonale specifico che simula l'azione inibente della osteoprotegerina e inibisce l'azione degli osteoclasti contrastando l'osteoporosi) sfruttando il codice regionale delle Malattie Rare.

Risultati: miglioramento del dolore al rachide; miglioramento dei valori della densitometria ossea; miglioramento della postura.

VI Sessione: Novità e prospettive terapeutiche

Antonella Quarta, U.O.S Centro della Microcitemia-U.O.C Ematologia Ospedale “A. Perrino”
Brindisi

La Dottoressa inizia con un excursus sui chelanti a disposizione attualmente per l’eliminazione del ferro nei pazienti emoglobinopatici indicando come questi siano stati di grande impatto sulla sopravvivenza dei pazienti, soffermandosi sul Deferasirox, registrato come farmaco di prima linea per la talassemia major in più di 70 paesi in tutto il mondo nel 2005. In Europa è stato autorizzato nel 2006. In Italia è prescrivibile dal 2007, anche se il suo uso è cominciato in studi clinici sin dal 2003.

Deferasirox ha senz’altro rappresentato una svolta positiva nella storia della ferrochelazione. Nel centro di microcitemia di Brindisi è entrato in uso sin dal 2003, e, ormai si contano 14 anni di uso del farmaco con risultati davvero soddisfacenti: assenza di sovraccarico cardiaco; il 50% assenza di sovraccarico epatico; 1 paziente con sovraccarico epatico severo, invece, sovraccarico da lieve a moderato nei restanti casi; 2 nuovi casi diabete mellito tipo 2; nessun nuovo caso ipotiroidismo; 3 gravidanze indotte (2 gemellari) e 7 gravidanze spontanee.

Effetti indesiderati:

Gastrointestinali: gonfiore addominale, difficoltà digestive, accentuazione disturbi da reflusso gastro-esofageo, dolori addominali, intolleranza al lattosio.

Altri limiti: tempo preparazione soluzione, necessità assunzione stomaco vuoto e lontano pasti, “gusto cementoso”.

Novartis ha ideato una nuova formulazione del farmaco: le compresse rivestite con film di Deferasirox sono compresse ovali di colore dall’azzurro al blu scuro. Le compresse contengono lo stesso principio attivo, la somministrazione sarà più semplice in quanto si potranno assumere a digiuno o con un pasto leggero una volta al giorno, deglutirle intere con un po’ d’acqua o frantumarle a dose sparsa su cibo morbido tipo yogurt o purea di mela, la dose deve essere consumata immediatamente e completamente e non conservata per un utilizzo futuro (consigliato per i bambini o per chi ha difficoltà a deglutire) e non conterranno lattosio monoidrato e sodio laurilsolfato. Negli studi di farmaco cinetica si evidenzia come il farmaco in questa formulazione sia biodisponibile del 30% in più rispetto alla vecchia formulazione dato che ha portato a far produrre compresse di un taglio ridotto del 30%, quindi 90 mg al posto di 125 mg, 180 al posto di 250 mg e 360 mg al posto di 500 mg.

Il dosaggio verrà come al solito individuato in base al carico di ferro introdotto, alla ferritina e depositi del paziente, tollerabilità e risposta al trattamento.

Per l’immissione in commercio della nuova formulazione è stato effettuato un trial clinico “ECLIPSE” su 173 pazienti per 24 settimane di trattamento (86 trattati con DFX compresse dispersibili e 87 con DFX compresse rivestite con film). Si è notato una compliance media di 85,3% rispetto a 92,9%, una maggiore riduzione della ferritinemia, meno eventi avversi severi osservati nei pazienti che hanno assunto la nuova formulazione in compresse rivestite, ed un profilo di sicurezza simile.

Valutazione dei pazienti sulla nuova formulazione:

Maggior aderenza: facilità nell’assunzione del farmaco, minor fastidio nella preparazione ed assunzione lontano dai pasti

Maggior soddisfazione/preferenza: in generale e verso la modalità di somministrazione della terapia

Minor preoccupazione: ridotta paura di non ingerire la quantità corretta di farmaco, ridotto impatto sulle attività della vita quotidiana, ridotta preoccupazione per gli effetti collaterali GI.

Prospettive terapeutiche: LUSPATERCEPT (ACE-536).

ACE-536 blocca il fattore di crescita trasformante (inibitore della maturazione eritroide) e promuove la differenziazione dei precursori eritroidi in una fase terminale dell'eritropoiesi.

La sperimentazione clinica ha un iter lungo e dispendioso in cui le diverse fasi sono descritte e stabilite per legge in modo da assicurare il rispetto dei diritti dei pazienti.

Fasi di studio: la somministrazione sottocutanea avviene ogni 3 settimane

- *Studio Fase I Volontari sani* si è notato una buona tollerabilità/incremento Hb;
- *Studio Fase II TDT+NTDT* sicurezza/buona tollerabilità (2013 dose 0,8 mg/Kg): NTDT n.34 (Hb LIC Qualità vita) TDT n.30 (fabbisogno trasfusionale);
- *Studio Fase III TDT* del 2016 n. 200 ACE-536 e n. 100 placebo

Miglioramento dei parametri ematologici: riduzione $\geq 33\%$ della richiesta trasfusionale di EC rispetto al basale, con una riduzione di almeno due unità dalla settimana 13 alla 24 rispetto alle 12 settimane.

Eventi avversi: si è riscontrata l'assenza di eventi avversi seri, ma, solo di grado medio-moderato. Nei TDT (dolori ossei/artralgie/mal di testa/mialgia/astenia) e nei NTDT (dolori ossei/artralgia/mal di testa).

La Dottoressa, infine, illustra i risultati ottenuti come centro facente parte dello studio clinico.

VII Sessione: Terapia Trasfusionale: qualità degli emocomponenti

Antonella Miccoli, U.O Medicina Trasfusionale Ospedale "A. Perrino" Brindisi

La Dottoressa dapprima illustra alcuni criteri di sensibilizzazione ed informazione del candidato donatore:

- sulla natura delle procedure di donazione e sui rischi collegati
- sulla possibilità di porre domande in qualsiasi momento della procedura
- sulla possibilità di ritirarsi o rinviare la donazione per propria decisione in qualsiasi momento della procedura
- su perché vengono effettuati la compilazione del questionario, l'anamnesi, l'esame obiettivo, l'accertamento dei requisiti fisici, le indagini per la validazione biologica
- sul rischio che malattie infettive possano essere trasmesse attraverso il sangue
- sul significato di esclusione temporanea e permanente: perché non debbono donare sangue coloro ai quali la donazione potrebbe nuocere, perché non debbono donare sangue coloro che metterebbero a rischio i pazienti (per comportamenti a rischio o perché affetti da alcune patologie).

Il responsabile della selezione accertata l'identità del candidato donatore procede con la consegna del questionario dei dati anagrafici, clinici e di laboratorio.

Presso ogni struttura trasfusionale è predisposto un sistema che consente di ricostruire il percorso di ogni unità dal momento del prelievo fino alla sua destinazione finale.

Deve essere garantita la tutela della riservatezza:

- la riservatezza del colloquio con il donatore
- la riservatezza delle informazioni sulla salute del donatore, dei risultati dei test eseguiti sulle donazioni e di eventuali indagini retrospettive
- la possibilità di richiedere di non utilizzare la propria donazione tramite una procedura riservata di autoesclusione
- la comunicazione al donatore di qualsiasi significativa alterazione clinica riscontrata durante la valutazione pre-donazione e/o negli esami di controllo

Le varie fasi:

PRELIEVO:

- Eseguire la flebotomia fissando l'ago con un cerotto;
- Verificare che il sangue si mescoli correttamente con la soluzione anticoagulante e controllarne regolarmente il flusso;

- La prima quota di sangue prelevato defluisce nella sacchetta satellite il cui contenuto è dedicato all'esecuzione degli esami mediante apparato vacutainer;
- fatta questa manovra aprire il dispositivo che consente al sangue di scendere nella sacca di raccolta;
- Il flusso ematico deve essere adeguato ed ininterrotto;
- La donazione di una unità di sangue intero (volume pari a 450 ml±10%) non dovrebbe di norma durare più di 10 minuti, se la sua durata è superiore a 12 minuti non deve essere utilizzata per la preparazione dei concentrati piastrinici mentre se è superiore a 15 minuti il plasma non deve essere utilizzato a scopi trasfusionali.

Problemi: reazioni emolitiche e reazioni settiche; embolie da sangue coagulato. Sul fronte "tecnologico" i problemi prioritari erano legati alla disponibilità di ausili per la gestione degli accessi vascolari e alla coagulabilità del sangue.

La sacca deve essere agitata dolcemente immediatamente dopo l'inizio del prelievo e ad intervalli regolari durante tutta la durata del prelievo. L'unità di sangue intero prelevata viene trasferita nel settore frazionamento/produzione emocomponenti ed in breve tempo lavorata e scomposta negli emocomponenti definiti di primo livello.

LAVORAZIONE DEL SANGUE: metodo cosiddetto *top and bottom* il sangue intero viene centrifugato a velocità relativamente alta per comprimere insieme nel buffy-coat piastrine e leucociti. Il Plasma supernatante viene spremuto dall'alto. La preparazione degli emocomponenti viene ottenuta per: *centrifugazione e frazionamento del sangue intero*.

PRODUZIONE: il Servizio Trasfusionale utilizza per questa produzione metodiche di tipo "meccanico". Viene effettuata innanzitutto una centrifugazione della sacca di sangue intero tramite l'ausilio di centrifughe di grosse dimensioni.

Questo permette ai vari emocomponenti (emazie, plasma, piastrine e globuli bianchi) di sedimentarsi per gravità (legata al peso di ognuna di queste componenti) in tre strati sovrapposti all'interno della sacca di raccolta. A questo punto utilizzando delle macchine "spremisacca" automatiche con sensori ottici si ottiene, mediante una azione meccanica di spremitura, il passaggio delle varie componenti del sangue dalla sacca di partenza, alle sacche satelliti collegate, in maniera sterile. L'introduzione, ormai da molti anni, delle sacche in plastica ha permesso, partendo da una unità singola, la produzione di diversi emocomponenti consentendo l'effettuazione di una terapia più mirata nei confronti del malato e rispondendo con una sola donazione alle necessità trasfusionali di più pazienti. Gli emocomponenti che si ottengono da tale procedimento sono: emazie concentrate deleucocitate, plasma da scomposizione e buffy-coat ricco in piastrine. Dopo la centrifugazione la sacca viene rimossa delicatamente dalla centrifuga. La sacca-madre viene posta in un plasma-estrattore, i vari componenti sono trasferiti uno per volta, attraverso il sistema chiuso, nelle sacche satelliti.

CONSERVAZIONE: le emazie concentrate leucodeplete (cioè i globuli rossi ottenuti dalla donazione e privati della gran parte dei globuli bianchi) vengono utilizzate nella terapia delle anemie per poter aumentare il trasporto dell'ossigeno. Hanno una durata di 42 giorni grazie alle soluzioni conservanti che sono presenti nella sacca satellite. La conservazione dei globuli rossi concentrati deve avvenire a 4± 2 gradi in apposite frigoemoteche termocontrollate automaticamente.

Pool PLT: i buffy-coat hanno necessità di una ulteriore lavorazione prima di essere utilizzati. La quantità di piastrine raccolta in un unico buffy-coat (e quindi da un'unica donazione) infatti non è sufficiente per avere un risultato terapeutico; occorre riunire almeno cinque-sei unità singole da buffy-coat per avere un preparato che abbia efficacia nella terapia.

LAVORAZIONE: gli emocomponenti necessitano invece di ulteriori lavorazioni: l'irradiazione, il lavaggio, l'inattivazione microbiologica. Queste procedure si rendono necessarie quando la

trasfusione di emocomponenti standard ha causato effetti indesiderati nel paziente durante la trasfusione (reazioni trasfusionali, febbrili, allergiche, ecc.) o per prevenire alcune complicanze della trasfusione (infezioni da citomegalovirus, immunizzazione leucocitaria, ecc.). Si producono così, con una o più lavorazioni associate, gli emocomponenti di secondo livello. Mentre nel settore di produzione degli emocomponenti viene effettuata la preparazione degli stessi con inizio immediato dopo il prelievo al fine di lavorare su unità freschissime e mantenerne così al meglio le caratteristiche, nel settore sierologia si effettuano tutte le indagini necessarie per validare le unità.

VALIDAZIONE: si intende la valutazione di tutti quei parametri necessari (per legge) per considerare una donazione trasfondibile. Si intende, pertanto, la normalità di alcuni parametri (esame emocromocitometrico e transaminasi) e la negatività per la presenza di virus e batteri trasmissibili con il sangue (HIV, HCV, HBV, Lue ecc.). Nell'attesa di questi risultati tutte le unità preparate vengono immagazzinate secondo le caratteristiche prima descritte in apposite emoteche di quarantena. Solo successivamente alla validazione (ed eliminazione delle unità non risultate idonee) le unità vengono trasferite nelle emoteche di attesa (assegnazione) a disposizione delle necessità trasfusionali dei pazienti.

ASSEGNAZIONE E DISTRIBUZIONE: il Reparto segnala una necessità trasfusionale per un paziente inviando al Servizio Trasfusionale una richiesta cartacea/web con indicata la diagnosi e le condizioni cliniche dello stesso paziente ed accompagna a questa un campione del suo sangue per le prove di laboratorio necessarie. Il Medico del Servizio Trasfusionale valuta l'appropriatezza della richiesta, si consulta se necessario con il Collega del Reparto, sceglie dalle emoteche l'emocomponente più idoneo per la necessità. In collaborazione con il Personale Tecnico del settore si eseguono le prove di laboratorio necessarie per valutare il C.M. del sangue da trasfondere con il sangue del paziente ricevente e solo dopo il risultato favorevole di queste analisi si procede all'evasione della richiesta inviando al Reparto ed al letto del malato l'emocomponente necessario alla terapia.

Da una donazione di sangue donato (450 ml +/- 10%) si possono ricavare: circa 180 ml di concentrato di globuli rossi (dette emazie deleucocitate), 20-40 ml di piastrine detto buffy-coat (contenente circa 60 miliardi di trombociti) e una sacca di plasma di circa 180-240 ml.

VANTAGGI DELLA FILTRAZIONE *Pre storage*:

- Nessuna contaminazione
- Qualità dei componenti standardizzata
- Minor carico di lavoro del laboratorio
- Immediata disponibilità di prodotti già filtrati
- Mancata formazione di microaggregati leucocitari
- Mancata formazione di frammenti leucocitari
- Assenza di citochine

Se il sangue intero è conservato direttamente a 4 °C non è idoneo alla produzione di plt. Se il sangue intero è conservato a 22 °C il tempo limite di lavorabilità per emazie concentrate, plasma e plt è pari a 6 ore.

SICUREZZA: i frigoriferi per la conservazione del sangue e degli emocomponenti devono assicurare un'adequata e uniforme temperatura all'interno ed essere provvisti di termoregistratore ed allarme visivo ed acustico. L'allarme deve essere posizionato in modo da poter essere prontamente rilevato dal personale addetto il quale deve intervenire prima che il sangue e gli emocomponenti raggiungano temperatura tali da deteriorarli.

LAVAGGIO CELLULARE: la procedura completamente automatica di lavaggio delle emazie mette a disposizione concentrati di eritrociti di qualità superiore, ideali per i pazienti nei quali può verificarsi una reazione.

Conclusioni: bisogna fare attenzione al donatore ed al ricevente, e, in realtà, pur se mediato dai progressi scientifici della medicina moderna questo delicato percorso collega idealmente il braccio del donatore al braccio del paziente come direttamente avveniva in un passato poi neanche così tanto lontano.

Iniziativa realizzata



*In collaborazione con
Associazione Talassemici Brindisi*

