

LE STRATEGIE TRASFUSIONALI NELLE EMOGLOBINOPATIE

Buone pratiche SITE-SIMTI-SIdEM



SOCIETÀ ITALIANA TALASSEMIE ED
EMOGLOBINOPATIE



SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA
TRASFUSIONALE E IMMUNOEMATOLOGIA



SOCIETÀ ITALIANA DI EMAFERESI E
MANIPOLAZIONE CELLULARE

Contatti

Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - SITE

e-mail: segreteria scientifica@site-italia.org – segreteria site@ercongressi.it

Società Italiana di Medicina Trasfusionale – SIMTI

e-mail: segreteria@simti.it

Sponsors/Funding

Per la stesura del presente documento non è stato ricevuto alcun finanziamento esterno. Gli autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse finanziari, professionali o di altro tipo, connessi agli argomenti trattati nel presente documento. Nel caso in cui un autore avesse dichiarato di avere conflitti di interesse rilevanti, era stato previsto di applicare la seguente procedura: piena partecipazione ai lavori, con disclosure pubblica dell'interesse.

Nota per gli utilizzatori

Il presente documento rappresenta lo strumento attraverso il quale trasferire le conoscenze elaborate dalla ricerca biomedica nell'agire clinico quotidiano.

Non offre degli standard di cura cui riferirsi acriticamente e in maniera decontestualizzata: tali standard devono potersi esprimere, per ogni singolo caso, sulla base delle informazioni cliniche disponibili, delle preferenze espresse dai pazienti e delle altre circostanze di contesto, accuratamente vagliate alla luce dell'expertise dei professionisti sanitari. Spetta, pertanto, alla competenza e al discernimento dei professionisti, in attento ascolto delle istanze particolari e in considerazione dei valori espressi dai pazienti, stabilire quali procedure o trattamenti siano più appropriati per la gestione dei singoli casi clinici.

Data di pubblicazione: novembre 2024

Gruppo di sviluppo

Autori

Gian Luca Forni (Coordinatore)

UOC Ematologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova

FONdazione per la Ricerca sulle ANemie ed EMoglobinopatie in ItaliA ETS, Genova

Lucia De Franceschi

Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione (DIMI), Università degli Studi di Verona e AOUI Verona, Verona

Roberto Lisi

U.O.D. Talassemia, ARNAS Garibaldi, Catania

Antonia Gigante (metodologa)

FONdazione per la Ricerca sulle ANemie ed EMoglobinopatie in ItaliA ETS, Genova

Aurora Vassanelli (Coordinatore)

UOC Medicina Trasfusionale, Ospedale Policlinico Borgo Roma, AOUI Verona, Verona

Piero Marson

Dipartimento di Medicina Trasfusionale, Università degli Studi di Padova, Padova

Angelo Ostuni

Unità Operativa di Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

Revisori

Francesco Fiorin

Direttore UOC Medicina Trasfusionale ULSS 8 Berica, Vicenza

Raffaella Origa

Università di Cagliari, SC Microcitemia e Anemie Rare, Ospedale Microcitemico A. Cao, ASL Cagliari, Cagliari

a Piero Bonomo (1950 – 2024)

ispiratore e coautore della prima edizione di queste Raccomandazioni, pioniere dei processi di ottimizzazione delle terapie trasfusionali e della loro applicazione nei pazienti con emoglobinopatie, già Direttore dell'UOC Medicina Trasfusionale di Ragusa, nel quale ha creato un modello virtuoso di donazione, raccolta di sangue, produzione ed emocomponenti e loro utilizzo clinico, già Presidente SIMTI e coordinatore del gruppo di lavoro per la definizione degli Standard di Medicina Trasfusionale

dedichiamo la seconda edizione di questo volume, un'edizione rinnovata, che mostra quanto ancora si possa dire e quanto ancora si possa fare in tema di medicina trasfusionale ed emoglobinopatie

un esempio, un maestro e un amico per tutti noi

1. PREMESSA	6
2. METODI	6
2.1. Schema di grading	7
3. OBIETTIVI E MANAGEMENT DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE	9
3.1. Talassemia Trasfusione Dipendente TDT, (Talassemia major e Talassemia intermedia trasfusione dipendente)	9
3.2. Talassemia non trasfusione dipendente (NTDT)	9
3.3. Sindromi falcemiche (SCD)¹⁸	10
3.3.1. Trasfusione semplice	11
3.3.2. Scambio eritrocitario	11
3.3.3. Indicazioni della terapia trasfusionale nelle SCD	12
3.4. Gestione dei principali quadri clinici nelle sindromi falcemiche (SCD)	13
4. GRAVIDANZA	13
5. CARATTERISTICHE DEGLI EMOCOMPONENTI	14
5.1. Concentrato eritrocitario leucodepleto da aferesi	15
5.2. Concentrato eritrocitario leucodepleto e risospeso in soluzione additiva	16
6. Assegnazione/ dell'emocomponente	16
6.1. Talassemia Trasfusione Dipendente	16
6.2. Talassemia non trasfusione dipendente (NTDT)	16
6.3. Sindrome falcemiche SCD	17
7. TEST PRE-TRASFUSIONALI	18
8. GESTIONE E PREVENZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE	18
8.1. Reazioni avverse	18
8.2. Gestione delle reazioni avverse immediate	19
8.3. Gestione delle reazioni avverse ritardate	21
8.4. Sindrome iperemolitica ritardata	22
8.4.1. Ruolo dell'alloimmunizzazione	22
8.4.2. Ruolo del complemento	23
8.4.3. Prevenzione	23
8.4.4. Diagnosi	24
8.4.5. Evoluzione e Prognosi	25
8.4.6. Trattamento	25
9. PREVENZIONE DELLE REAZIONI TRASFUSIONALI	27
9.1. Prevenzione degli errori trasfusionali da scambio di identificazione	27
9.2. Prevenzione delle reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche	28
9.3. Prevenzione delle reazioni trasfusionali allergiche	28
10. GESTIONE DELLA STRUTTURA RISERVATA ALLA TERAPIA TRASFUSIONALE	28
10.1. Gestione e caratteristiche della struttura⁹²	29
10.2. Gestione del personale	29
10.3. Gestione degli accessi vascolari	29
10.4. Gestione delle apparecchiature	30
10.5. Gestione delle complicanze, delle reazioni avverse e degli eventi avversi	30
11. ALLEGATI	31
11.1. Allegato 1 – posologia e Resa trasfusionale	31
11.2. Allegato 2 - Gestione peri-operatoria e prevenzione delle complicanze post-operatorie nelle sindromi falcemiche	32
11.3. Allegato 3 - Donazione di sangue, CSE, organi e tessuti	33
11.4. ALLEGATO 4 – LIVELLO DI MATCHING RICEVENTE – UNITA' TRASFUSIONALI	34
12. Bibliografia	35

1. PREMESSA

Le presenti Buone Pratiche (BP) sono organizzate in due sezioni:

- una parte principale che riporta per ciascun argomento di interesse una breve introduzione dedicata e prosegue con le raccomandazioni per la pratica clinica al fine di consentire al lettore di accedere all'interpretazione delle prove e alle raccomandazioni formulate dagli autori.
- n. 4 Allegati nella quale sono riportati:
 - o Allegato 1 - Resa trasfusionale.
 - o Allegato 2 - Gestione peri-operatoria e prevenzione delle complicanze post-operatorie.
 - o Allegato 3 - Donazione di sangue, cellule staminali emopoietiche (CSE) organi e tessuti.
 - o Allegato 4 – Tabella livelli di Matching

2. METODI

Ad inizio 2022 SITE e SIMTI hanno intrapreso un progetto volto ad aggiornare ed integrare, con metodo sistematico, le “RACCOMANDAZIONI PER LE STRATEGIE TRASFUSIONALI NELLE EMOGLOBINOPATIE” edito dalle due Società Scientifiche nel 2014.

Per il raggiungimento di questo scopo, è stata condotta una revisione sistematica della letteratura disponibile a partire dal 2014 seguita dalla formulazione e discussione strutturata di specifiche raccomandazioni per la pratica clinica nelle emoglobinopatie.

È stato ricostituito il panel di esperti che ha elaborato la precedente versione provvedendo a sostituire i membri non più disponibili. Agli esperti sono stati affiancati esperti con competenze metodologiche e organizzative, al fine di creare raccomandazioni basate sull'integrazione delle evidenze scientifiche disponibili unitamente al parere degli esperti, con lo scopo di supportare i clinici nel processo decisionale migliorando così l'appropriatezza delle cure.

L'edizione attuale segue un approccio sistematico mutuato dall'approccio del Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica, a cura del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC).

Questo approccio ha permesso, al panel, di utilizzare linee guida già esistenti e di contestualizzarle alla popolazione in target producendo raccomandazioni formulate specificatamente per le emoglobinopatie.

È stata effettuata l'identificazione, la valutazione e la selezione delle linee guida evidence-based disponibili pubblicate tra il 01.01.2014 e il 31.07.2024, data della reference più recente utilizzata.

La valutazione critica delle linee guida in termini di qualità, attualità e contenuti trattati è stata valutata dal panel che ha ritenuto necessario integrare quanto selezionato con studi clinici focalizzati su evidenze specifiche per le emoglobinopatie.

La ricerca è stata effettuata tramite una revisione sistematica delle principali fonti di dati: banche dati specifiche di linee guida (agenzie internazionali di salute produttrici di linee guida; banche dati bibliografiche con riferimento alle sole linee guida) e banche dati generaliste.

La ricerca è stata completata con metodo manuale e interrogando gli esperti del panel per eventuali 'missing papers'.

La ricerca bibliografica ha identificato nel complesso 150 titoli e abstract. Dopo una prima valutazione – eseguita sulla base degli abstracts e una seconda – effettuata sulla base dei testi integrali, sono state considerate pertinenti 111 Linee guida e documenti di riferimento.

Una volta completata la valutazione della revisione della letteratura gli autori hanno provveduto all'aggiornamento del precedente documento.

Gli autori hanno discusso quanto predisposto, nel corso di più riunioni plenarie svolte in modalità virtuale.

2.1. SCHEMA DI GRADING

Si riporta il grading utilizzato nelle presenti buone pratiche:

- grado 1A: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze forti e metanalisi;
- grado 1B: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze forti;
- grado 1C: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze deboli;
- grado 2A: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze moderate;
- grado 2B: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze moderata-deboli;
- grado 2C: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze deboli;
- grado 3A: raccomandazione condizionata basata su certezze di evidenze forti;
- grado 3B: raccomandazione condizionata basata su certezze di evidenze moderate;
- grado 3C: raccomandazione condizionata basata su certezze di evidenze deboli;
- grado 4: raccomandazione condizionata basata sull'indicazione degli esperti.

Inoltre le risposte da parte degli autori sono state anche formulate sulla base della comune esperienza clinica, anche in assenza di evidenze o in mancanza di sufficienti evidenze a supporto, su questioni ritenute rilevanti per la pratica clinica.

Le raccomandazioni sono state scritte utilizzando un testo chiaro e privo di ambiguità. Laddove necessario, sono state inserite note che comprendono informazioni su limiti e condizioni di applicabilità, nonché dettagli sulle popolazioni target, sugli interventi, sul setting e sugli outcome.

Al fine di migliorare la formulazione, risolvere ambiguità, rimuovere affermazioni futili o potenzialmente pericolose e suggerire commenti e criticità è stata effettuato un processo di wording.

La versione finale del documento è stato inviata, per revisione esterna, con il fine di ricevere commenti e proposte di modifica o integrazione.

I commenti ricevuti dai revisori sono stati considerati dagli autori, i quali hanno risposto ai commenti ed hanno deciso quali modifiche apportare al testo sulla base di tali commenti.

Si prevede di aggiornare le Buone Pratiche ogni tre anni, a partire dalla data di pubblicazione. La metodologia seguita nell'aggiornamento sarà la stessa usata nella presente versione, o comunque una metodologia simile; le ricerche della letteratura saranno fatte partire dalla data in cui sono state effettuate le presenti ricerche.

Una volta che la BP sarà ritenuta idonea per la pubblicazione essa verrà pubblicata sul sito web SITE e SIMTI; verrà inoltre presentata ai principali convegni in materia di emoglobinopatie e verrà tradotta e presentata per la pubblicazione ad una rivista peer-reviewed internazionale.

3. OBIETTIVI E MANAGEMENT DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE

Ogni richiesta di trasfusione di sangue deve essere preceduta da un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio e dalla consapevolezza del rischio intrinseco ad ogni atto trasfusionale.

Al personale sanitario che pianifica la terapia trasfusionale del paziente deve essere garantito l'accesso alle informazioni anamnestiche attinenti alla terapia trasfusionale quali immunizzazioni e reazioni avverse.

La terapia trasfusionale deve seguire protocolli riconosciuti dalla comunità scientifica e garantire standard di qualità elevati non condizionati da situazioni che ne ritardino l'applicazione.

3.1. TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE TDT, (TALASSEMIA MAJOR E TALASSEMIA INTERMEDIA TRASFUSIONE DIPENDENTE)

*Obiettivo: assicurare un normale sviluppo e accrescimento mediante correzione dell'anemia, soppressione dell'eritropoiesi inefficace, riduzione dell'assorbimento del ferro e prevenzione delle complicanze relate.*¹⁻⁷

Nei pazienti con TDT, la trasfusione di emazie rappresenta una scelta terapeutica obbligata. Il regime trasfusionale prevede cadenza regolare, nelle forme più gravi (Talassemia Major) per tutta la vita del paziente a partire dalla prima infanzia. La terapia trasfusionale regolare associata alla ferrochelazione, che ha a disposizione anche farmaci ad uso orale, ha cambiato la prognosi di questa patologia da infausta nella prima decade di vita a patologia a "prognosi aperta".^{3,4}

Il regime trasfusionale, mira al mantenimento di un valore di emoglobina pre-trasfusionale >9,5 gr/dl^{1,3} allo scopo di garantire un equilibrio tra inibizione dell'eritropoiesi midollare e sovraccarico marziale da terapia trasfusionale^{8,9} (Grado di raccomandazione: 2C).

I livelli di Hb pre-trasfusionale sono stati scelti sulla base di evidenze in popolazione di pazienti TDT (n=779) in 10 anni di tempo di osservazione e del loro impatto positivo sulla mortalità.¹⁰

Emoglobine pre-trasfusionali più elevate (e.g. superiore a 10) possono essere scelte in pazienti con cardiopatia o con persistenza di elevata attività eritropoietica,^{1,11} e.g. foci di eritropoiesi extramidollare.

Il volume di concentrato eritrocitario da trasfondere deve essere preferibilmente tra 10-15 ml/kg alla velocità di 150-300 mL/h, ovvero da somministrare in un tempo non superiore alle 3 ore. Nei pazienti con Frazione di Elezione Ventricolare Sinistra significativamente ridotta è consigliabile non superare il volume di 5 ml/kg a seduta.^{8,12-14}

La migliore strategia trasfusionale prevede il mantenimento del target con il minor numero possibile di accessi ospedalieri.

3.2. TALASSEMIA NON TRASFUSIONE DIPENDENTE (NTDT)

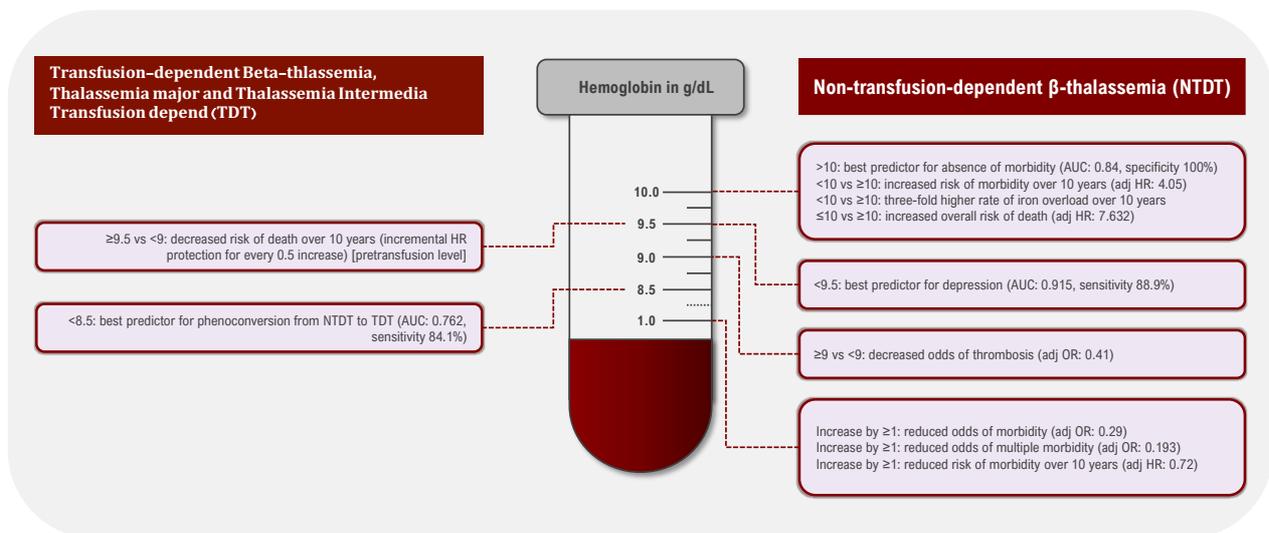
*Obiettivi: miglioramento dell'ossigenazione dei tessuti, soppressione dell'eritropoiesi inefficace e dei foci di eritropoiesi extramidollare.*⁷

Nei pazienti NTDT la trasfusione rappresenta una procedura da utilizzare occasionalmente, in momenti particolari della malattia (interventi chirurgici, complicanze acute o croniche, processi infettivi, gravidanza, ecc.) o su indicazioni cliniche anche indipendenti dai valori di

Hb e finalizzate alla prevenzione di complicanze quali ipertensione polmonare, cardiopatia, focolai di eritropoiesi extramidollare, ulcere malleolari, fatigue o ad essi conseguenti^{6,15} e riduzione del rischio trombotico, elevato soprattutto nei pazienti splenectomizzati⁶ (Grado di raccomandazione: 3B).

Non raramente pazienti NTDT diventano TDT-Trasfusione dipendenti, per un fenomeno di “phenoconversion”,¹⁶ ed il regime trasfusionale raccomandato è analogo a quello indicato per la TDT, come pure la scelta dell’emocomponente da assegnare.

Figura 1 – Associazione tra livelli di Emoglobina, morbilità e mortalità in β -talassemia¹⁷



Modificata da Musallam, K. M., Sheth, S., Cappellini, M. D., Forni, G. L., Maggio, A., & Taher, A. T. (2024). Anemia and iron overload as prognostic markers of outcomes in β -thalassemia. *Expert Review of Hematology*, 1–12. <https://doi.org/10.1080/17474086.2024.2383420>

3.3. SINDROMI FALCEMICHE (SCD)¹⁸

Obiettivo: in presenza di crisi vaso-occlusive acute interrompere il processo di falcizzazione intravascolare^{18–21} mediante diluizione (se si effettua trasfusione semplice^{22–24}), o sostituzione (se si effettua scambio eritrocitario)^{22,25,21,26,23,24} delle emazie patologiche circolanti contenenti emoglobina S (HbS) con emazie normali contenenti emoglobina A (HbA); prevenzione/riduzione delle complicanze emolitiche²³, aumento dell’apporto di ossigeno^{19,21,23,25} e prevenzione dell’accumulo di ferro se scambio.^{7,19,22}

Le SCD sono caratterizzate da quadri clinici severi che si manifestano sia in acuto in maniera “tempo dipendente” con modalità imprevedibili e drammaticamente evolutive¹⁸ sia in cronico. È importante che la sintomatologia non sia mai sottovalutata e che vengano garantiti tempi brevi per la valutazione e per il trattamento precoce. Nel setting acuto, la terapia trasfusionale è da considerarsi un intervento “salva vita”.

Il regime trasfusionale può essere occasionale o periodico:

Occasionale: viene praticato in presenza di complicanze acute della malattia (e.g. crisi vaso-occlusive, anemizzazione acuta da sequestro, colestasi intraepatica, processi infettivi) o in momenti particolari quali gravidanza o interventi chirurgici.

Periodico: su indicazioni cliniche anche indipendenti dai valori di Hb e finalizzate alla prevenzione ed alla cura di complicanze croniche quali anemia sintomatica, prevenzione primaria e secondaria dello stroke, ipertensione polmonare, cardiopatia, focolai di eritropoiesi extramidollare, epatopatia, ulcere malleolari, fatigue o a quadri clinici ad essi relativi.^{7,19,21,27-29}

I punti chiave del management delle sindromi falcemiche sono: i) la buona conoscenza dei meccanismi fisiopatologici, che porta alla scelta delle strategie terapeutiche più appropriate, allo stesso tempo curative e preventive, ii) il trattamento della patologia d'organo e iii) l'adozione delle modalità terapeutiche più semplici ed efficaci^{21,30}. La terapia di fondo di questa patologia è rappresentata dall'Idrossiurea sia in età pediatrica sia nell'adulto.³¹⁻³⁴

La terapia trasfusionale è applicabile come trasfusione semplice o come scambio eritrocitario.

3.3.1. TRASFUSIONE SEMPLICE

La trasfusione semplice è indicata in caso di anemia sintomatica e comunque in caso di livelli di Hb del paziente <7g/dL, (Grado di raccomandazione: 2C) ma non deve essere applicata in caso di Hb del paziente >11g/dL.^{13,18,24,35}

In età pediatrica, la trasfusione semplice in regime cronico è indicata per la prevenzione dello stroke se ecodoppler transcranico positivo.^{36,37}

3.3.2. SCAMBIO ERITROCITARIO

Lo scambio eritrocitario è raccomandato (Grado di raccomandazione:3B) nei casi in cui sia necessario ridurre rapidamente la concentrazione di HbS senza aumentare l'ematocrito e la viscosità ematica,^{19,22-24,38} è efficace anche nel trattamento delle complicanze croniche,^{18,19,22,23,26} risulta inoltre vantaggioso nella prevenzione dell'accumulo di ferro legato alle trasfusioni semplici.^{19,34,35}

Al termine dello scambio eritrocitario, il valore di Hb del paziente deve mantenersi <10-11g/dL: valori più elevati contrastano con la necessità di ridurre la viscosità ematica, con un possibile peggioramento del quadro clinico o una evoluzione negativa.¹⁻⁴

Per valori di emoglobina inferiore a 9 g/dL è indicata la trasfusione prima di effettuare la procedura di scambio.

Lo scambio eritrocitario può essere eseguito manualmente o con separatore cellulare.

3.3.2.1.Scambio eritrocitario manuale

Lo scambio eritrocitario manuale è da considerarsi una procedura di rapida applicabilità in fase acuta eseguibile in qualsiasi struttura, poiché non richiede strumentazione e personale qualificato ma solo addestrato^{22,26,35,39} e necessita un solo accesso vascolare.⁴⁰ Le Linee Guida della Società Inglese di Ematologia e Trasfusionale⁴¹ raccomandano che presso reparti di emergenza di Ospedali ai quali accedono pazienti SCD, il personale sia addestrato ad eseguire scambio eritrocitario (EEX) manuale.

Per il calcolo dei volumi da scambiare tramite scambio eritrocitario manuale è disponibile l'App "MEEXCalc" che prende come riferimento l'algoritmo riportato da Gianesin et al.³⁹ L'App è scaricabile gratuitamente dagli stores Android e IOS.

Lo scambio eritrocitario manuale in acuto, oltre che portare ad una efficace, rapida e tempestiva riduzione della concentrazione di HbS, consente di rimuovere efficacemente e precocemente il plasma contenente proteine di fase acuta^{21,22,39,42} quali citochine, detriti cellulari, proteine plasmatiche di attivazione.

3.3.2.2. Scambio eritrocitario con separatore cellulare

Lo scambio eritrocitario con separatore cellulare (eritrocitoafèresi) richiede una struttura trasfusionale con personale esperto in procedure aferetiche. L'utilizzo di un separatore cellulare prevede inoltre la disponibilità di validi accessi vascolari periferici o di un accesso vascolare centrale, e questo può rappresentare un problema, in particolare nel paziente pediatrico.^{22,23,26,35}

3.3.2.3. Obiettivi dello Scambio Eritrocitario

- Mantenere la concentrazione di HbS <30-40% perché il rischio che questi pazienti sviluppino crisi vaso-occlusive quando HbS è inferiore al 30-40% è significativamente ridotto.^{18,19,21-23,25,43}
- La concentrazione di HbS <15% se il quadro clinico del paziente non migliora al raggiungimento del target di HbS <30% proseguendo con il programma di scambio eritrocitario.²¹
- L'ematocrito (Ht) del paziente intorno al 30% perché valori più alti comportano un aumento della viscosità ematica che può essere controproducente.^{18,21-23,25,43}

Negli scambi eseguiti in acuto, nei casi in cui nonostante si raggiunga il target di HbS <30% in assenza di miglioramento del quadro clinico del paziente, è indicato scambio eritrocitario associato a scambio plasmatico per rimuovere citochine circolanti e prodotti di degradazione cellulare.^{21,22,42}

In tal caso, il liquido di scambio può essere soluzione di Albumina 4% o Plasma fresco congelato o combinazione dei due, considerando che il plasma offre il vantaggio secondario di aumentare, sia pur transitoriamente, i livelli di aptoglobina e di emopexina, che nei pazienti con SCD in fase acuta risultano consumati.^{21,22,42}

3.3.3. INDICAZIONI DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE NELLE SCD

Indicazioni per la terapia trasfusionale negli eventi acuti:

- esacerbazioni acute di anemia^{18,23,35}
- crisi vaso-occlusiva, crisi dolorosa^{18,20,21,23,34,35}
- sindrome polmonare acuta (Acute chest syndrome)^{18,23,25,34,35,38,44-46}
- deficit neurologico acuto (Stroke)^{18,19,23,31,34-36,38,45}
- colestasi intraepatica^{35,47,48}
- multiorgan failure^{18,21,23,35,45}
- sequestro splenico o epatico²³
- infarto renale
- priapismo

Gli eventi acuti della sindrome falcemica hanno un'evoluzione tempo-dipendente in quanto il quadro clinico può evolvere rapidamente in un evento catastrofico e fatale. E' importante che la sintomatologia non sia mai sottovalutata e che vengano garantiti tempi brevi sia per la valutazione che per il trattamento, al pari di altre condizioni cliniche tempo-dipendenti (e.g. infarto del miocardio, stroke...),^{34,40}

Nel paziente che si presenta al Pronto Soccorso (PS) con crisi falcemica, alla valutazione al Triage deve essere prontamente allertata la struttura trasfusionale di competenza.^{34,40}

Indicazioni per la terapia trasfusionale regolare a lungo termine:

- Anemia sintomatica^{18,18,35}
- Crisi vaso-occlusive recidivanti non responsive all'Idrossiurea^{18,23,34-36}
- Sindrome polmonare acuta ricorrente, non responsiva all'Idrossiurea^{18,23,25,34,38,44,45}
- Stroke, prevenzione primaria e secondaria^{18,19,21,23,31,34,36,38,45,49}
- Multiorgan failure in evoluzione^{18,21,23}
- Ipertensione polmonare^{18,23,31}
- Cardiopatia^{18,23,31}
- Complicanze renali^{18,23,31,50}
- Epatopatia⁵¹

Altre indicazioni alla terapia trasfusionale:

- Sequestrazione splenica ricorrente^{18,23}
- Gravidanza^{18,23,35,52}
- Gestione pre-operatoria (Preoperative management)^{18,35,45}
- Retinopatia

Indicazioni controverse alla terapia trasfusionale cronica

- Priapismo⁵³
- Ulcere cutanee^{21,23}
- Necrosi asettica della testa del femore

3.4. GESTIONE DEI PRINCIPALI QUADRI CLINICI NELLE SINDROMI FALCEMICHE (SCD)

Si rimanda alle Buone Pratiche SITE disponibili su www.site-italia.org (Raccomandazioni per la gestione del paziente adulto affetto da Anemia Falciforme) e alle Linee Guida disponibili su www.aieop.org (Linee guida per la gestione della malattia drepanocitica pediatrica in Italia).

4. GRAVIDANZA

In questa sezione vengono riportate esclusivamente le indicazioni relative all'identificazione del miglior prodotto trasfusionale per la paziente TDT/NTDT o falcemica gravida considerando anche il regime trasfusionale precedente alla gravidanza stessa.

*In particolare, dovrà essere eseguita una fenotipizzazione estesa con metodica sierologica o molecolare (sistemi antigenici ABO, Rh, Kell, Duffy, MNSs, Kidd), esecuzione di Test di Coombs Indiretto e, se positivo, identificazione e titolazione di alloanticorpi, e assegnazione successiva di unità di emazie negative per l'antigene verso cui si è sviluppato l'anticorpo (**Grado della raccomandazione: 2A**)*

*Si segnala che alle donne falcemiche che continuano o entrano in regime di scambio eritrocitario automatizzato è opportuno **verificare mediante controllo ecografico mirato l'assenza di loci di potenziale sanguinamento (es. distacco di placenta)**. Qualora se ne documentasse la presenza, è raccomandato utilizzare lo scambio eritrocitario manuale.*

Infine, si rimanda la gestione clinica delle **donne TDT/NTDT o falcemiche in gravidanza** alle Buone Pratiche SITE disponibili su www.site-italia.org, Gravidanza ed Emoglobinopatie.

5. CARATTERISTICHE DEGLI EMOCOMPONENTI

Le indicazioni sotto riportate sono applicabili per TDT, NTDT, SCD. Per ciascuna di queste patologie, in un regime trasfusionale appropriato, la selezione del concentrato eritrocitario da assegnare al paziente deve tener conto delle caratteristiche e delle specifiche di prodotto di seguito descritte, vedi anche allegato 1.^{9,23,54-56}

Le raccomandazioni per la scelta del concentrato eritrocitario, leucodepleto e risospeso in soluzione additiva, sono riassunte nella Tabella I (Grado di raccomandazione: 3B):

Tabella I - Raccomandazioni per la scelta del concentrato eritrocitario

1.	utilizzare concentrato eritrocitario leucodepleto ottenuto secondo una delle seguenti modalità di produzione:
	concentrato eritrocitario da aferesi
	concentrato eritrocitario ottenuto da filtrazione in linea pre-storage del sangue intero, successiva centrifugazione e rimozione del plasma
	concentrato eritrocitario ottenuto con filtrazione in linea (pre-storage)
2.	utilizzare un concentrato eritrocitario non prelevato da più di 14 giorni. Nei casi di anemizzazione acuta, in particolare per le sindromi falcemiche, utilizzare concentrati eritrocitari non prelevati possibilmente da più di 7 giorni
3.	Mantenere l'unità di concentrato eritrocitario nella sua integrità, senza effettuare lavorazioni finalizzate alla concentrazione emoglobinica
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 c)
5.	non utilizzare unità irradiate a meno che il paziente non abbia indicazione specifiche per la trasfusione di emocomponenti irradiati (es. terapia cellulare...)

L'emocomponente ideale per il supporto trasfusionale del paziente trasfusione-dipendente con anemia cronica deve avere le caratteristiche indicate nella Tabella II:

Tabella II - Caratteristiche del concentrato eritrocitario secondo gli standard nazionali ed internazionali^{54,57}

a)	Il più basso contenuto di leucociti, per minimizzare le reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche e l'alloimmunizzazione verso antigeni leucocitari.
b)	Il più basso contenuto di citochine per minimizzare i rischi di reazioni trasfusionali non emolitiche. La filtrazione in linea pre-storage del sangue intero o dei concentrati eritrocitari rimuove precocemente i leucociti dall'unità e minimizza la degranolazione delle cellule e la liberazione di citochine.
c)	Il minimo intervallo temporale dal prelievo e comunque non superiore a 14 giorni, compatibilmente con la disponibilità di concentrati eritrocitari dal fenotipo più appropriato, per ottimizzare la resa trasfusionale e la cessione di ossigeno ai tessuti del ricevente. In caso di supporto trasfusionale da anemizzazione acuta, le unità assegnate dovrebbero avere una data di prelievo possibilmente <7 giorni; nel caso in cui, per ragioni di match immunologico le unità da assegnare abbiano >21 giorni, se il ricevente presenta segni di insufficienza renale, il lavaggio delle unità per rimuovere il potassio extracellulare previene il rischio di iperpotassiemia.
d)	La più bassa concentrazione di plasma/unità (< 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: <ul style="list-style-type: none"> - Deficit di IgA - Reazioni allergiche ricorrenti non sensibili agli antistaminici - Reazioni febbrili post-trasfusionali ricorrenti, presenti anche con impiego di emazie leucodeplete Pazienti con insufficienza renale che ricevono emazie con data di prelievo >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.

La scelta delle modalità per la produzione dei concentrati eritrocitari è legata agli aspetti organizzativi della struttura trasfusionale di riferimento, tali caratteristiche vengono garantite dai seguenti prodotti ematici:^{8,9,54,58}

5.1. CONCENTRATO ERITROCITARIO LEUCODEPLETO DA AFERESI

Definizione: si tratta di globuli rossi ottenuti da un donatore mediante una raccolta effettuata utilizzando un separatore cellulare automatico.

5.2. CONCENTRATO ERITROCITARIO LEUCODEPLETO E RISOSPESO IN SOLUZIONE ADDITIVA

Definizione: si tratta di un emocomponente ottenuto da sangue intero sottoposto a scomposizione mediante centrifugazione, con rimozione del plasma e risospensione del concentrato eritrocitario in soluzione additiva. La leucodeplezione viene ottenuta mediante filtrazione in linea del sangue intero prima della centrifugazione, oppure mediante filtrazione in linea del concentrato eritrocitario pre-storage.

6. ASSEGNAZIONE/ DELL'EMOCOMPONENTE

I pazienti con fabbisogno trasfusionale continuativo sono particolarmente esposti al rischio di complicanze immunologiche delle trasfusioni, in particolare al rischio di alloimmunizzazione, dovuta all'esposizione del ricevente ad antigeni eritrocitari del donatore, che potrebbero essere per lui estranei;^{9,23,24,45,59,60} In base al grado di immunocompetenza del paziente e all'immunogenicità degli antigeni eritrocitari, il rischio di alloimmunizzazione varia.^{23,29,45,59}

Si è stimato che in riceventi immunocompetenti, non selezionati, l'alloimmunizzazione si verifica con un rischio variabile dall'1% all'1,6%, (in altre casistiche 0,3% - 5%)²³ per ogni unità di globuli rossi trasfusa, a condizione che ai riceventi RhD negativi siano state somministrate unità di emazie RhD negative.²³ Nel paziente che ha sviluppato alloanticorpi irregolari è SEMPRE importante trasfondere emazie prive dell'antigene contro cui l'alloanticorpo è diretto,^{23,24,45,61-63} anche a distanza di tempo, quando l'anticorpo non fosse più rilevabile (anticorpo anamnestic).

6.1. TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE

I pazienti con talassemia TDT talvolta sviluppano una sorta di tolleranza immunologica, che porta ad una bassa incidenza di alloimmunizzazione. La specificità degli alloanticorpi che si sviluppano, tuttavia, è quasi sempre legata a differenze nel sistema Rh e Kell tra donatore e ricevente,^{23,64}

Per tale ragione si raccomanda (Grado di raccomandazione: 1C) di selezionare le unità di concentrato eritrocitario da trasfondere rispettando il match per i sistemi antigenici AB0, Rh, K. (match di livello 2).²³

6.2. TALASSEMIA NON TRASFUSIONE DIPENDENTE (NTDT)

I pazienti con talassemia NTDT sono sottoposti a trasfusioni in modo irregolare, spesso splenectomizzati e manifestano una maggiore suscettibilità a sviluppare alloanticorpi rispetto ai pazienti TDT.⁶ Anche per questi individui la specificità degli alloanticorpi che si sviluppa è per lo più legata a differenze nel sistema Rh e Kell tra donatore e ricevente.^{23,64}

Per tale ragione si raccomanda (Grado di raccomandazione: 1C) di selezionare le unità di concentrato eritrocitario da trasfondere rispettando il match per i sistemi antigenici AB0, Rh, K (match di livello 2).^{23,56}

La classificazione dei livelli di matching gruppo-ematico tra paziente ed unità trasfusionali è dettagliata nell'allegato 5.

E' infine consigliato, ove possibile, anche un match per gli antigeni maggiormente immunizzanti dei sistemi antigenici minori [(Duffy, Kidd, MNSs – (match di livello 3)]^{60,63} in pazienti che iniziano la terapia trasfusionale in età giovanile-adulta e che siano già portatori di almeno 1 alloanticorpo.^{59,63-65}

6.3. SINDROME FALCEMICHE SCD

In pazienti con sindrome falcemica che richiedono terapia trasfusionale, l'incidenza di alloimmunizzazione è elevata, con un range del 18-46%.^{23,35,36,45,61,62} La differenza rispetto ai pazienti TST esposti a regime trasfusionale cronico è verosimilmente relata a più elementi, quali: differenze etniche tra i donatori e ricevente, regime trasfusionale generalmente irregolare e discontinuo e che raramente ha inizio nella prima infanzia,³⁵ stato infiammatorio cronico che si riacutizza durante gli eventi acuti (e.g. VOC),^{23,63} asplenia funzionale o splenectomia.^{23,35,63,65,66}

La specificità degli alloanticorpi che si sviluppano, quasi sempre legata a differenze nel sistema Rh e Kell tra donatore e ricevente^{22-24,35,61,62,64} può interessare altri sistemi gruppo ematici.^{23,24,35,35,64,65}

Inoltre non raramente l'alloimmunizzazione si manifesta con la presenza di miscele di alloanticorpi, che rendono più difficoltoso il reperimento di unità compatibili^{23,24,64} e può accompagnarsi alla presenza di autoanticorpi.^{63,64}

Per tale ragione si raccomanda (Grado di raccomandazione: 1C) di selezionare le unità di concentrato eritrocitario da trasfondere rispettando almeno il match per i sistemi antigenici AB0, Rh, K (match di livello 2)^{23,24,35,45,61,63}; è dimostrato che questa strategia riduce il rischio di alloimmunizzazione del 50%^{23,24,45}.

Il profilo esteso degli antigeni eritrocitari che includa il typing per C/c, E/e, K/k, Fya/Fyb, Jka/Jkb, M/N, and S/s, dovrebbe essere definito per tutti i pazienti falcemici (il più presto possibile e prima di essere trasfusi). Deve inoltre essere valutato anche il Test di Coombs diretto.

Nei pazienti drepanocitici non caucasici si consiglia di eseguire caratterizzazione genotipica, che è più specifica per quanto riguarda l'identificazione di varianti antigeniche a carico del gene RHD e l'espressione degli antigeni C e Duffy (Grado di raccomandazione: 1B).

Poiché la caratterizzazione sierologica può non essere accurata se il paziente è stato trasfuso nei 3 mesi precedenti è quindi importante recuperare informazioni sullo stato anticorpale dalle strutture in cui sono stati trasfusi in precedenza. La maggior parte degli anticorpi non sono più evidenziabili dopo 6-12 mesi dalla iniziale identificazione.²²

Per la terapia trasfusionale di questi pazienti si devono utilizzare concentrati eritrocitari ottenuti da donatori NON portatori di HbS.^{61,64,65}

In soggetti falcemici alloimmunizzati, in cui comunque si ritenga indispensabile la trasfusione, è fortemente consigliato assegnare concentrati eritrocitari che rispettino quanto più possibile l'assetto antigenico del ricevente, per il maggior numero di sistemi antigenici⁶⁷ (Grado di raccomandazione: 4).

In caso di sindrome iperemolitica tardiva^{23,45,67-71} si rimanda al paragrafo 8.4.

7. TEST PRE-TRASFUSIONALI

Per pazienti sottoposti a regimi trasfusionali continuativi, si raccomanda che l'assegnazione delle unità di concentrati eritrocitari avvenga sempre mediante i seguenti test pre-trasfusionali^{9,23}:

- verifica del gruppo sanguigno AB0-D del ricevente prima di ogni trasfusione, secondo normativa;
- miglior grado di match (almeno per AB0-D, Rh, Kell).
- cross-match per ogni unità trasfusa;
- ricerca di anticorpi irregolari prima di ogni seduta trasfusionale;

In caso di rilevazione di anticorpi irregolari:^{22,23,45,54,59,61,63,67}

- verifica dell'assenza dell'antigene corrispondente su ogni unità trasfusa;
- miglior grado di match (anche per sistemi antigenici minori).
- diffusione dell'informazione della comparsa dell'anticorpo irregolare su tutta la documentazione sanitaria, perché sia disponibile e consultabile in ogni momento, rendendola fruibile anche per eventuali altri centri che dovessero prendere in cura il paziente occasionalmente.

In caso di documentazione di anticorpi irregolari in paziente proveniente da altra sede^{22,23,59,61,63}:

- verificare la presenza dell'anticorpo segnalato, tenendo presente che potrebbe essere un anticorpo anamnastico (fenomeno dell'evanescenza dell'anticorpo), il cui titolo tende a diminuire progressivamente nei 5 anni successivi, e potrebbe quindi non essere più documentabile;
- riportare nella documentazione sanitaria del paziente lo stato attuale di rilevanza dell'anticorpo;
- verificare SEMPRE l'assenza dell'antigene corrispondente nelle unità trasfuse, anche se la presenza dell'anticorpo è solo anamnastica.

8. GESTIONE E PREVENZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE

8.1. REAZIONI AVVERSE

La terapia trasfusionale con concentrati eritrocitari può causare una serie di effetti indesiderati e sfavorevoli o reazioni avverse^{23,24,63} che vengono classificati in base al meccanismo patogenetico e all'intervallo di tempo di insorgenza rispetto all'evento trasfusionale stesso,^{14,24,43,72,73} come indicato nelle Tabelle III e IV.

È opportuno evitare la contemporanea somministrazione di farmaci e terapia trasfusionale, per limitare la concomitanza di eventuali reazioni avverse dovute a diverse somministrazioni.

Tabella III - Reazioni immediate

IMMUNOLOGICHE	NON IMMUNOLOGICHE
Reazione Emolitica Acuta	Contaminazione batterica/shock settico
Reazioni febbrili non emolitiche	Edema polmonare cardiogeno

Reazioni Allergiche (orticaria, anafilassi)	Emolisi non immunologica
Edema polmonare Acuto non cardiogeno:	Squilibri elettrolitici (iperkaliemia, ipocalcemia)
TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury)	Alterazioni emocoagulative e CID

Tabella IV - Reazioni ritardate

IMMUNOLOGICHE	NON IMMUNOLOGICHE
Reazione Emolitica Ritardata	Contaminazione batterica
	Trasmissione malattie virali, batteriche o protozoarie
	Edema polmonare cardiogeno
	Sovraccarico di ferro

8.2. GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE IMMEDIATE

Qualora in corrispondenza di una trasfusione compaiano segni e sintomi suggestivi di una reazione trasfusionale, la trasfusione DEVE ESSERE IMMEDIATAMENTE SOSPESA; deve essere garantita la terapia di supporto necessaria, comprese eventuali manovre rianimatorie e la terapia delle eventuali complicanze e deve essere inoltrata al Servizio Trasfusionale immediata segnalazione della reazione trasfusionale rilevata unitamente ad un campione ematico, per le indagini immunologiche finalizzate a stabilire la natura della reazione trasfusionale e l'imputabilità alla trasfusione (Tabella V).

Tabella V - Reazioni immediate

Reazioni emolitiche acute	Gestione delle reazioni emolitiche acute
<p>Sono rare evenienze, dovute a trasfusione di emazie incompatibili, generalmente da incompatibilità maggiore del sistema AB0, in seguito ad inosservanze di procedure o per errore umano.</p> <p>L'esordio può variare da pochi minuti fino a qualche ora dall'inizio della trasfusione ed è</p>	<p>Vedi quanto indicato in: Gestione delle reazioni avverse immediate.</p>

<p>caratterizzato dall'insorgenza improvvisa di malessere, febbre, nausea, brividi, dolori lombari, dolore nella sede di venipuntura (se l'infusione è in corso), dispnea, emoglobinuria e shock. La reazione emolitica acuta può complicarsi con un quadro di Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID) e diventare fatale.</p>	
--	--

Reazioni febbrili non emolitiche	Gestione delle reazioni febbrili non emolitiche
<p>Uno dei meccanismi patogenetici responsabili delle reazioni febbrili non emolitiche (FNHTR) è il legame di anticorpi del ricevente (anti-HLA, anti HPA) con i corrispondenti antigeni leucocitari del donatore, che innesca la liberazione di citochine proinfiammatorie e pirogeniche (IL1-b, IL-6, IL-8, TNF), denominate "biologic response modifiers" (BRM). Un'altra possibile causa di FNHTR è la contaminazione batterica dell'unità trasfusa. Si manifesta con rialzo febbrile superiore a 1°C rispetto al valore basale del paziente.</p>	<p>Vedi quanto indicato in: Gestione delle reazioni avverse immediate.</p> <p>Le reazioni febbrili non emolitiche solitamente rispondono molto bene all'uso di antipiretici per os, per una azione più rapida in ev. Utile effettuare emocoltura del paziente e controllo microbiologico dell'unità.</p>

Reazioni allergiche	Gestione delle reazioni allergiche
<p>Sono dovute principalmente alle proteine plasmatiche presenti nell'emocomponente. Possono essere da lievi a gravi e manifestarsi sia immediatamente, sia a distanza dalla trasfusione.</p> <p>Le manifestazioni più lievi comprendono sintomi cutanei (orticaria, prurito) e sono generalmente mediate da IgE. Reazioni più gravi come vomito, diarrea, dolori addominali, angioedema, broncospasmo, ipotensione o altri sintomi di anafilassi possono verificarsi in pazienti con deficit di IgA e anticorpi anti IgA.</p>	<p>Vedi quanto indicato in: Gestione delle reazioni avverse immediate.</p> <p>Reazioni allergiche occasionali di grado lieve sono responsive agli antistaminici per os.</p>

TRALI	Gestione della TRALI
<p>Si tratta di una grave complicanza, caratterizzata da un danno polmonare acuto trasfusione-correlato (Transfusion Related Acute Lung Injury): microemboli, lesioni endoteliali e aumento della permeabilità vasale, attribuibile a meccanismi immunologici (somministrazione passiva di anticorpi anti-HLA diretti contro i leucociti del ricevente) e non immunologici (predisposizione del paziente presenza nell'unità di citochine).</p> <p>Il quadro clinico è caratterizzato da dispnea, tachicardia, febbre ed ipotensione che compaiono durante la trasfusione o entro sei ore dal termine. È presente ipossiemia e la radiografia del torace mette in evidenza infiltrati bilaterali tipici dell'edema polmonare, sebbene non vi sia un vero sovraccarico circolatorio.⁷⁴</p>	<p>Vedi quanto indicato in: Gestione delle reazioni avverse immediate</p> <p>Il trattamento della TRALI richiede ossigenoterapia, somministrazione di steroidi e diuretici ed eventuali manovre rianimatorie, con ventilazione assistita.⁷⁴</p>

Sovraccarico circolatorio	Gestione del sovraccarico cardiocircolatorio
<p>Si può verificare in presenza di una disfunzione cardiaca già nota o misconosciuta o quando la velocità di infusione sia eccessivamente elevata. I segni e sintomi di sovraccarico cardiocircolatorio comprendono dispnea e tachicardia e la radiografia del torace mostra i segni classici dell'edema polmonare.⁴³</p>	<p>Vedi quanto indicato in: Gestione delle reazioni avverse immediate.</p> <p>Il trattamento si basa sulla somministrazione di diuretici, ossigenoterapia ed eventuali inotropi positivi.</p>

8.3. GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE RITARDATE

Qualora a seguito di una trasfusione compaiano segni e sintomi suggestivi di una reazione trasfusionale, deve essere garantita la terapia di supporto necessaria e deve essere inoltrata al Servizio Trasfusionale immediata segnalazione della reazione trasfusionale rilevata unitamente ad un campione ematico, per le indagini immunoematologiche finalizzate a verificare la natura della reazione trasfusionale e l'imputabilità alla trasfusione (Tabella VI).

Tabella VI: Reazioni ritardate

Reazioni emolitiche ritardate	Gestione delle reazioni emolitiche ritardate
<p>Si verificano 5-14 giorni dopo la trasfusione e sono caratterizzate da anemia, malessere e ittero. Queste reazioni possono dipendere da alloanticorpi non ancora identificati prima della trasfusione, dalla produzione di un nuovo anticorpo o da una risposta immunitaria secondaria da anticorpo anamnestico a basso titolo, presente ma non rilevabile prima della trasfusione.⁴³</p>	<p>Vedi quanto indicato in: Gestione delle reazioni avverse ritardate.</p> <p>Su un campione ematico del paziente deve essere effettuata la ricerca di nuovi anticorpi e la ripetizione delle prove pre-trasfusionali sulle ultime unità somministrate.</p>

8.4. SINDROME IPEREMOLITICA RITARDATA

La Sindrome iperemolitica correlata a reazione trasfusionale ritardata (HHS Hyper Hemolytic Syndrome -DHTR Delayed hemolytic transfusion reactions) è una temibile complicanza della terapia trasfusionale nei pazienti con emoglobinopatie⁷⁶⁻⁷⁸ ed in particolare nei pazienti con SCD e nei pazienti NTDT. La sindrome può presentarsi da 2 a 20 giorni dopo la seduta trasfusionale, sia dopo trasfusione diretta che dopo scambio eritrocitario^{79,80} con una incidenza che va dal 4% al 15,2% dei pazienti^{81,82} e una mortalità significativa, riportata dal 6% all'11,5%^{69,81,82} ed andamento tempo-dipendente, strettamente relata alla precocità della diagnosi.

La sindrome iperemolitica HHS-DHTR è sottodiagnosticata, addirittura fino al 40% dei casi secondo Gerritsma,⁸² soprattutto nei pazienti affetti da SCD in considerazione del fatto che i sintomi di esordio, tra cui il dolore, possono mimare le manifestazioni dolorose delle crisi vaso-occlusive relate alla SCD.

8.4.1. RUOLO DELL'ALLOIMMUNIZZAZIONE

I pazienti con SCD ed NTDT hanno una particolare suscettibilità alla formazione di alloanticorpi, spesso nella forma di miscele di anticorpi, sia verso antigeni del sistema Rh sia verso antigeni dei sistemi antigenici minori;⁷⁰ tuttavia non necessariamente la HHS-DHTR compare in soggetti già alloimmunizzati: questo infatti avviene nel 61% dei casi, mentre almeno un terzo dei pazienti che sviluppa HHS-DHTR NON ha una storia di alloimmunizzazione.⁸³ Esiste infine una quota di pazienti difficilmente quantificabile che presenta una possibile o potenziale alloimmunizzazione precedente, correlata ad anticorpi anamnestici non rilevabili al momento della presa in carico: si tratta del noto fenomeno della "evanescenza degli anticorpi".^{69,84} Inoltre, in una quota significativa di pazienti con SCD (~30%) non è possibile identificare allo o autoanticorpi durante la HHS-DHTR.

L'insorgenza di HHS-DHTR sembra inoltre non correlare con il grado di match tra unità trasfuse e antigeni dei sistemi gruppo ematici del paziente: alcuni autori ne riportano la comparsa anche in soggetti trasfusi con unità assegnate con match esteso ABO/RH/Kell/Duffy, Kidd, MNS);⁸² né sembra correlare con il numero di unità trasfuse: esistono segnalazioni di comparsa di HHS-DHTR in pazienti trasfusi per eventi occasionale e con un numero limitato di unità.^{78,84}

Rappresenta un elemento da tenere in elevata considerazione invece la storia di un episodio precedente di HHS-DHTR: il 28% dei pazienti ha già sperimentato un precedente episodio di HHS-DHTR.^{69,79,84}

8.4.2. RUOLO DEL COMPLEMENTO

Un ruolo chiave nella fisiopatologia della HHS-DHTR è svolto dalla cascata del complemento, che viene over-attivato sia attraverso la via classica, anticorpo mediata, sia soprattutto attraverso la via alternata eme-dipendente.^{67,85} Eme ed emoglobina libere, presenti come molecole libere per l'emolisi cronica correlata alla Emoglobinopatia di base⁸⁶, contribuiscono al danno endoteliale e tissutale^{67,86}, amplificato dall'azione delle molecole di degradazione del complemento e dall'attivazione della risposta infiammatoria e della risposta immunitaria.⁸⁶ Inoltre, l'eme ha un'azione di blocco di fattori che regolano la via alternata del complemento come la properdina o il FI, favorendone quindi la persistenza dell'over-attivazione in particolare della via alternata del complemento.

8.4.3. PREVENZIONE

La prevenzione della comparsa di HHS-DHTR si basa fundamentalmente sulla prevenzione dell'alloimmunizzazione, attraverso l'assegnazione di unità di concentrati eritrocitari con il miglior match, in particolare per gli antigeni più immunogeni, tenendo conto della storia clinica e trasfusionale del paziente, ricordando che:

- nel 60% degli episodi di HHS-DHTR il paziente è già immunizzato, e la trasfusione occasionale sembra accompagnarsi ad un'incidenza più elevata di comparsa di HHS-DHTR rispetto ai regimi trasfusionali cronici continuativi;⁶⁷
- inoltre il 25% dei casi la HHS-DHTR compare in pazienti che hanno già sperimentato un precedente episodio di HHS-DHTR.⁶⁹

Un ulteriore elemento patognomonico è rappresentato dalla reticolocitopenia, dovuta all'azione macrofagica complemento-mediata sui precursori eritroidi e alla conseguente eritropoiesi inefficace.⁷⁹

Dalla esperienza clinica associata ai dati anamnestici del paziente si è ricavato uno score indicativo del rischio di HHS-DHTR.

Figura 2 – Calcolo del rischio DHTR

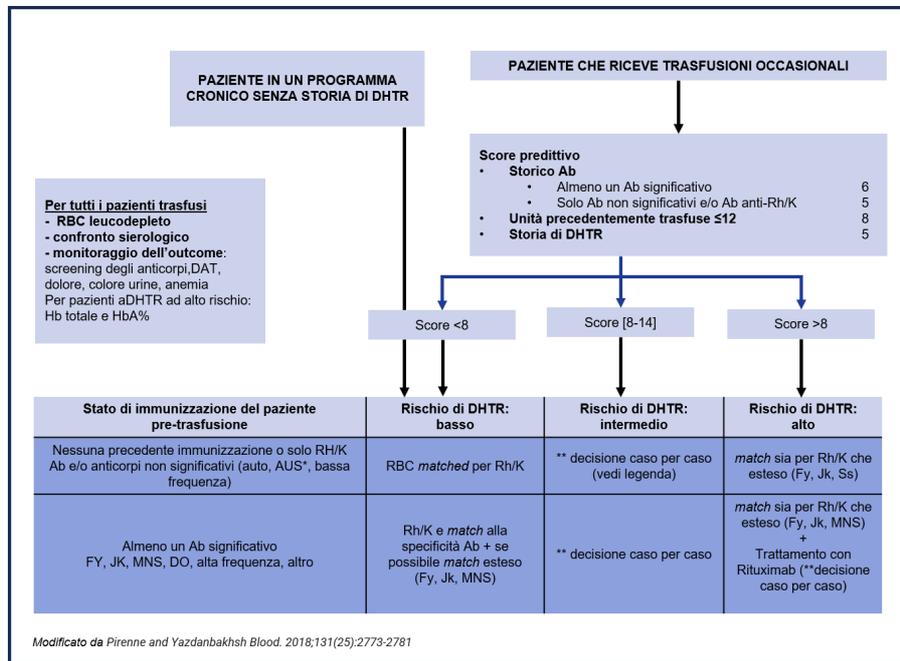


Figura 2 - Calcolo del rischio di DHTR

I pazienti sottoposti a un protocollo trasfusionale cronico sono considerati DHTR a basso rischio. Per i pazienti che ricevono trasfusioni episodiche, 3 punteggi, derivanti dall'analisi statistica, sono considerati fattori di rischio DHTR:

(1) Storia di immunizzazione dei globuli rossi. Viene assegnato un punteggio pari a 6 se il paziente ha una storia di almeno 1 anticorpo clinicamente significativo (diverso da anti-Rh o anti-K) classicamente noto per essere coinvolto nelle reazioni trasfusionali, come anti-Jk^b, Fy^a, S, Hb^b. Viene assegnato punteggio pari a 5 se il paziente ha una storia di soli anticorpi anti-Rh-K e/o considerati non clinicamente (clin) significativi (ad esempio, autoanticorpi o anticorpi non specifici [Ab]). Pertanto, ad un paziente che ha un anti-Rh più un anti-Jkb viene assegnato un punteggio pari a 6 (e non 6 + 5).

(2) Trasfusioni cumulative di 12 unità o meno.

(3) Un DHTR precedente.

Sommando i punteggi, viene calcolato un punteggio di rischio DHTR e la trasfusione viene adattata di conseguenza. I pazienti con un punteggio <8 sono considerati a basso rischio. I pazienti trasfusi episodicamente che hanno un basso rischio di DHTR vengono trasfusi con globuli rossi corrispondenti Rh (D, C, E, c, e) e K, che viene esteso a Fy, Jk e Ss solo se il paziente ha sviluppato anticorpi contro qualcuno di questi antigeni.

*AUS, anticorpo con specificità sconosciuta.

**I pazienti con un punteggio compreso tra 8 e 14 hanno un rischio intermedio. Per tali pazienti, l'entità della corrispondenza dovrebbe essere basata sulla storia di DHTR e sul numero di trasfusioni precedenti; quelli senza storia di DHTR che sono stati trasfusi solo poche volte sono considerati a rischio inferiore simile ai pazienti a basso rischio, ma dovrebbero comunque essere monitorati attentamente. Tuttavia, per i pazienti con rischio DHTR intermedio che hanno una storia di DHTR e poche trasfusioni in passato (≤12), generalmente li consideriamo ad alto rischio e ricevono globuli rossi abbinati estesi (Fy, Jk, Ss). I pazienti con un punteggio >14 sono considerati ad alto rischio DHTR. I pazienti trasfusi episodicamente con un alto rischio di DHTR (in base al punteggio predittivo) ricevono sempre globuli rossi abbinati estesi (Fy, Jk, Ss). L'uso profilattico di rituximab deve essere preso in considerazione per i pazienti con una storia di alloanticorpi e DHTR grave, recentemente si è impiegato l'ecolizumab anche in prevenzione qualora fosse necessaria la terapia trasfusionale.

8.4.4. DIAGNOSI

È un quadro difficile da riconoscere e diagnosticare, soprattutto per la variabilità con cui può manifestarsi all'esordio, ma probabilmente più comune di quanto si pensi.

Si sospetta un quadro di HHS-DHTR in caso di comparsa, dopo una recente trasfusione (2-15 gg), di astenia, urine ipercromiche (emoglobinuria), anemizzazione con valori di Hb inferiori a quelli pretrasfusionali (in particolare perdita acuta di almeno 1.5-2 g/dL di Hb rispetto al controllo storico del/la paziente, con valori di Hb che possono arrivare anche a fino a 4-6g/dl), LDH elevato (fino a oltre 2000 IU/L), e nella SCD comparsa di segni compatibili con crisi vaso-occlusiva come dolore muscolo-scheletrico, febbre, astenia. Questa si associa a HHS-DHTR nei pazienti SCD in oltre l'80% dei casi.^{67,69,79,82,87}

Gli elementi descritti sono pertanto da considerare come "red-flags" e devono porre in allerta il medico cui il paziente afferisce, per instaurare tempestivamente le cure del caso, prima che il quadro possa evolvere in danno polmonare acuto (ALI) e in modo irreversibile in Scompenso Multiorgano.⁶⁷

Un ulteriore parametro laboratoristico che può aiutare la diagnosi nella SCD è la determinazione della percentuale di HbA, che nei casi di HHS-DHTR si riduce rapidamente, a causa della cascata emolitica “catastrofica” che coinvolge non solo le emazie proprie del paziente, ma anche le emazie recentemente trasfuse.^{67,80,88}

Figura 3 – Linee guida raccomandate per la diagnosi di DHTR in pazienti adulti con SCD

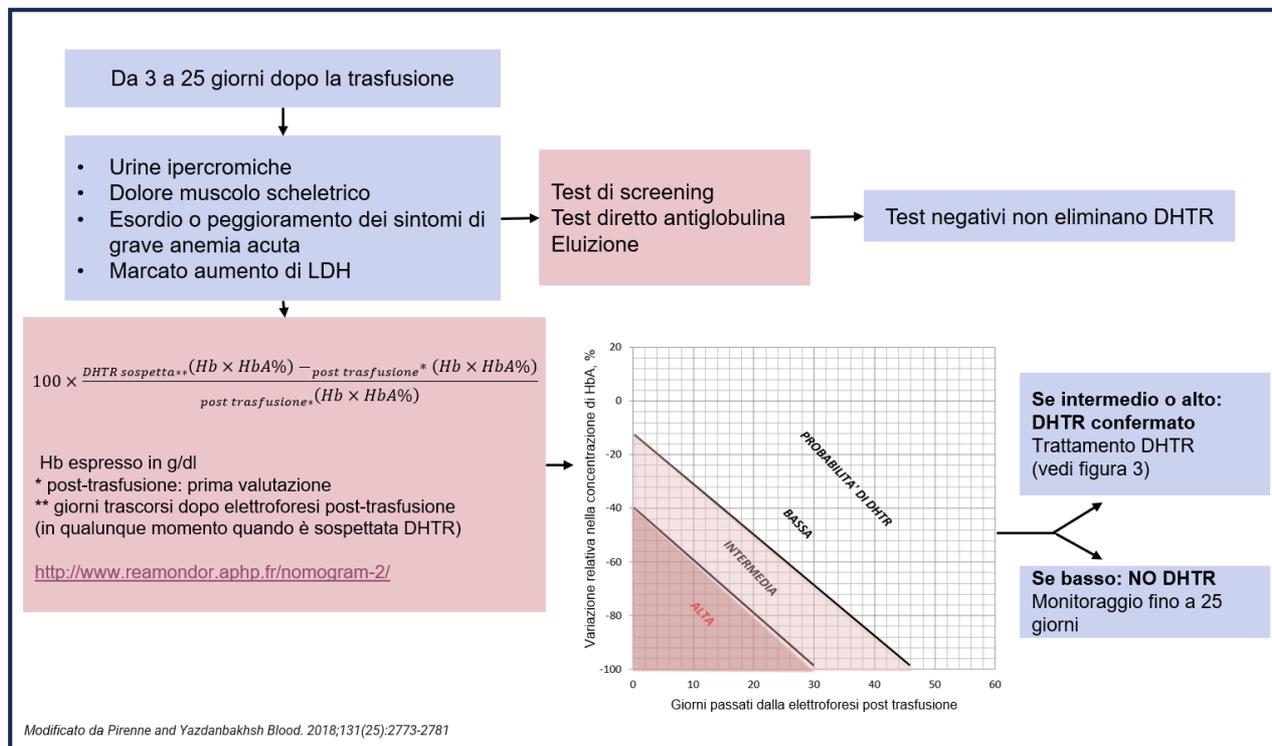


Figura 3 - Linee guida raccomandate per la diagnosi di DHTR in pazienti adulti con anemia falciforme

I nostri criteri di valutazione per diagnosticare la DHTR nei pazienti adulti con SCD recentemente trasfusi si basano su caratteristiche cliniche e di laboratorio (dolore, anemia, colore delle urine, LDH elevato) e analisi immunoematologiche, che possono o meno rivelare la presenza di nuovi anticorpi. Se si sospetta DHTR, si consiglia di utilizzare l'Hb totale immediatamente post-trasfusionale in g/dL e l'HbA% seguendo il nomogramma mostrato, per determinare la probabilità che un paziente sia affetto da DHTR. La formula può essere calcolata direttamente utilizzando il collegamento fornito in figura.

8.4.5. EVOLUZIONE E PROGnosi

Il quadro clinico e' rapidamente evolutivo: nel 50% dei casi la comparsa di HHS-DHTR può complicarsi con Acute Chest Syndrome o danno polmonare acuto (ALI) o in scompenso multiorgano nel giro di poche ore.⁶⁷⁻⁶⁹

Ancora una volta ricordiamo come questa patologia sia fortemente tempo-dipendente, con una mortalità ancora elevata.

8.4.6. TRATTAMENTO

L'obiettivo è ridurre e limitare il processo emolitico in atto e supportare l'eritropoiesi, e si basa sulle seguenti strategie (Figura 3):

- immunoglobuline EV (0.4-0.5 g/Kg/die per 5 gg) e steroide a dosaggio immunosoppressivo, prednisone 1 mg/Kg/die, considerando che nei pazienti affetti da SCD questo farmaco potrebbe

contribuire ad un peggioramento acuto del quadro clinico dovuta alla recrudescenza della VOCs o l'evoluzione verso forme anche fatali come la Acute Chest Syndrome;

- eculizumab^{70,78,80,85} al dosaggio di 900 mg ev per peso >40Kg; 600mg x ev per peso 10-40Kg, 300mg ev per peso 5-10Kg (da 1 a 3 somministrazioni a distanza di 7 gg sulla base dell'andamento clinico). Eculizumab è un anticorpo monoclonale anti-C5 del complemento, che agisce sui meccanismi di attivazione del complemento la cui efficacia sembra ottimale se utilizzato fin dall'esordio della HHS-DHTR^{78,80}. Questo ad oggi sembra rappresentare l'opzione terapeutica più promettente e di maggior interesse perché agisce in modo diretto sul meccanismo patogenetico nella gestione della HHS-DHTR associata a SCD^{85,89}. Permette inoltre di scongiurare complicanze d'organo acute correlate all'eme ed emoglobina libera come il danno renale, il danno endoteliale (crisi ipertensiva) e il danno polmonare (ALI).

- Non esistono studi ben controllati in donne in gravidanza trattate con eculizumab. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte a eculizumab (meno di 300 esiti di gravidanze) indicano che non vi è un aumento del rischio di malformazioni fetali o tossicità fetale/neonatale. Tuttavia, a causa dell'assenza di studi ben controllati permangono incertezze. Si raccomanda pertanto un'analisi rischio/beneficio individuale prima di iniziare e durante il trattamento con eculizumab in donne in gravidanza. Qualora si consideri necessario tale trattamento durante la gravidanza, si raccomanda un attento monitoraggio materno e fetale secondo le linee guida locali.⁸⁹
- L'utilizzo degli steroidi ad alte dosi può essere evitato utilizzando l'eculizumab. Questo è positivo, considerato che gli steroidi possono esacerbare le crisi vaso-occlusive nella SCD⁶⁷;

- eritropoietina (EPO) se reticolocitopenia;

- profilassi con eparina a basso peso molecolare (EBPM), protettiva del danno endoteliale mediato da eme libero;

- considerare supplementazione di vitamina B12 e folati (forma a rapida biodisponibilità e.g calcio lederfolinato)⁷⁰;

- Eculizumab o rituximab nel caso si debba ricorrere ad una rescue transfusion o in preparazione ad interventi chirurgici programmati (e.g. protesi anca).

Nelle forme più severe viene proposto il plasma exchange, ma va tenuto in considerazione il fatto che il volume extracorporeo del separatore potrebbe ridurre ulteriormente il livello di emoglobina e di ossigenazione dei tessuti.^{67,70}

Nei pazienti SCD il plasma-exchange potrebbe costituire uno strumento da considerare nella fase acuta prima dell'infusione di eculizumab proprio con lo scopo di rimuovere il sovraccarico di eme libero.

La trasfusione in questi casi è assolutamente sconsigliata perché aumenta il rischio di esacerbare l'emolisi e portare allo scompenso multiorgano.^{69,70} La trasfusione va riservata ai pazienti che raggiungono valori di emoglobina molto bassi con quadri di ipossia severa: in questi casi la trasfusione va fatta con estrema prudenza, assegnando unità di concentrato eritrocitario con il match fenotipico più vicino a quello del paziente⁶⁷ e monitorando strettamente i parametri vitali del paziente.

È utile ed opportuno disporre dell'assetto antigenico completo del paziente anche relativamente ai sistemi gruppo ematici minori per identificare le unità di concentrato eritrocitario con il miglior match per il paziente e per orientare l'identificazione della specificità di eventuali alloanticorpi.

- controllo da parte di due operatori dell'identità della sacca e del ricevente prima di iniziare la trasfusione.

Controllo da parte di due operatori dell'identità della sacca e del ricevente prima di iniziare la trasfusione.

9.2. PREVENZIONE DELLE REAZIONI TRASFUSIONALI FEBBRILI NON EMOLITICHE

Per prevenire le reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche si somministrano concentrati eritrocitari leucodepleti: rimuovendo i leucociti dall'unità, infatti è minimizzata nettamente la liberazione di citochine e prevenuta l'alloimmunizzazione leucocitaria.

La premedicazione routinaria con antipiretici non vi è evidenza che funzioni e non è incoraggiata perché può mascherare l'esordio di una reazione trasfusionale febbrile^{90,91}; non risultano peraltro mascherati gli altri eventuali segni o sintomi di emolisi, quali mutamenti nella pressione arteriosa, nelle pulsazioni e nel ritmo respiratorio nelle reazioni emolitiche.

9.3. PREVENZIONE DELLE REAZIONI TRASFUSIONALI ALLERGICHE

Nei pazienti con anamnesi di ricorrenti reazioni trasfusionali di tipo allergico può essere effettuata premedicazione con antistaminici per os o, se insufficiente, per via sistemica (Grado di raccomandazione: 3B).

Nei pazienti non responsivi all'antiistaminico, può essere utile la somministrazione di idrocortisone, un'ora prima della trasfusione (Grado di raccomandazione: 3B).

La premedicazione deve essere somministrata ad intervalli di tempo precisi prima della trasfusione: in particolare le premedicazioni per via endovenosa dovrebbero essere somministrate immediatamente prima dell'inizio della trasfusione, mentre quelle per via orale dovrebbero essere date da 30 a 60 minuti prima.

Nei pazienti che presentano reazioni allergiche gravi, nonostante adeguata premedicazione con antiistaminici e steroidi, è indicato trasfondere concentrati eritrocitari lavati (Grado di raccomandazione: 3B).

I pazienti che presentano un deficit di immunoglobuline di classe IgA, che abbiano presentato una severa reazione anafilattica o abbiano un accertato anticorpo anti-IgA, devono ricevere emocomponenti privi di IgA, ottenuti mediante il lavaggio.

10. GESTIONE DELLA STRUTTURA RISERVATA ALLA TERAPIA TRASFUSIONALE

La descrizione delle caratteristiche delle strutture riservate alla terapia trasfusionale si applica alla gestione della talassemia major e intermedia trasfusione dipendente, alla gestione della talassemia intermedia non trasfusione dipendente (NTDT), nelle situazioni in cui è indicata la terapia trasfusionale e nelle sindromi falcemiche qualora la terapia trasfusionale sia ritenuta indicata ed appropriata. Nella gestione dei pazienti con sindromi falcemiche, sottoposti a procedure di scambio eritrocitario eseguite con procedura automatizzata, è indispensabile che la struttura che ha in cura il paziente possa avvalersi di una struttura trasfusionale autorizzata a svolgere attività di aferesi terapeutica.

L'unità di cura deve garantire una gestione multidisciplinare, un'assistenza specializzata e continuativa e facilitare l'aderenza del paziente ai protocolli di trattamento a lungo termine.

10.1.GESTIONE E CARATTERISTICHE DELLA STRUTTURA⁹²

La struttura deve prevedere delle aree adeguate per dimensioni, illuminazione, ed ventilazione, riservate ed attrezzate per la terapia trasfusionale e, nei casi previsti, deve riferirsi ad una struttura trasfusionale in grado di svolgere attività di aferesi terapeutica.

Qualora in uno stesso centro vengano seguiti bambini e adulti, è opportuno creare delle aree dedicate e separate, al fine di rispettare le diverse esigenze dei pazienti (arredi, sala giochi, animazione, volontariato, presenza dei genitori) ed è necessario che siano definiti i protocolli specifici per l'effettuazione delle procedure di scambio eritrocitario nel paziente pediatrico, in particolare se di basso peso (<30Kg).

Devono inoltre essere previste aree separate per la gestione dei pazienti con eventi acuti (posti letto di terapia semi-intensiva all'interno del reparto di riferimento o aree separate della struttura stessa per eventuale ricovero ospedaliero).

10.2.GESTIONE DEL PERSONALE

La collaborazione tra équipe medico-infermieristica, paziente e famiglia è fondamentale per ottenere buoni risultati nel trattamento. Il personale medico ed infermieristico dovrebbe garantire una continuità assistenziale al paziente dall'età pediatrica all'età adulta, pur con diverse modalità organizzative.

Per entrambe le tipologie di terapia di supporto trasfusionale (trasfusione semplice o scambio eritrocitario) l'unità operativa deve disporre di personale esperto nella gestione delle procedure trasfusionali o aferetiche (in particolare nelle procedure di scambio eritrocitario), garantendo la formazione e l'aggiornamento continuo degli operatori, definendo i requisiti formativi minimi che il personale deve avere e verificandone periodicamente il mantenimento delle competenze.

10.3.GESTIONE DEGLI ACCESSI VASCOLARI

Deve essere data particolare attenzione all'addestramento del personale infermieristico nella gestione degli accessi venosi periferici e degli accessi vascolari centrali.

Il dispositivo da infusione per l'accesso vascolare periferico dovrebbe essere tale da consentire ritmi di flusso appropriati, senza recare danno alla vena; la scelta dipende dalle caratteristiche delle vene del paziente, dal volume, dal ritmo e dalla durata prevista della trasfusione, e dal tipo di supporto trasfusionale: trasfusione semplice, scambio eritrocitario manuale, o terapia aferetica. Utile può essere l'uso di ecografi per il reperimento ecoguidato degli accessi venosi profondi.

Le procedure aferetiche richiedono il posizionamento di un accesso vascolare periferico del maggior calibro possibile, per garantire un adeguato flusso ematico; una viscosità ematica elevata (come accade nel paziente sottoposto a scambio eritrocitario, in particolare con crisi falcemica in atto) può ostacolare fortemente il flusso ematico attraverso il separatore e rendere estremamente problematica la procedura. Per tale ragione è opportuno che il paziente sia ben idratato prima di ogni procedura (10-15 ml/Kg di soluzione salina nelle 2 ore precedenti, compatibilmente con lo stato di compenso emodinamico).

Nel paziente pediatrico e nel paziente privo di accessi vascolari adeguati, per il quale esiste indicazione a procedura aferetica urgente, deve essere valutata l'opportunità di posizionare un catetere venoso centrale. Eventuali cateteri venosi centrali (CVC) già presenti a dimora nel paziente possono essere utilizzati anche per la terapia trasfusionale, ma richiedono una particolare attenzione da parte dell'operatore per la prevenzione delle complicanze legate alla manipolazione: contaminazione del punto di connessione con il deflussore, infezione dell'ostio cutaneo del CVC, embolia gassosa (al momento dell'apertura delle vie del CVC, o per rottura della linea esterna del CVC per clampaggio con pean o altri presidi inappropriati), ostruzione / occlusione del lume del CVC (per lavaggio inadeguato del lume del CVC alla chiusura).

In tali casi può essere utilizzato anche un accesso vascolare periferico profondo reperito con modalità ecoguidata sia per la via di prelievo che per la via di reinfusione, avendo cura di mantenere per la via di prelievo l'estremità del dispositivo distalmente all'inizio della vena ascellare per garantire un buon flusso (in questi casi, trattandosi di vene profonde, non può essere utilizzato laccio emostatico né bracciolo per aumentare il flusso ematico).

10.4.GESTIONE DELLE APPARECCHIATURE

Il personale infermieristico deve essere specificamente addestrato all'utilizzo di qualsiasi apparecchiatura presente presso la struttura: pompe da infusione, sistemi di erogazione di ossigeno, separatori cellulari. Il manuale d'uso nella sua versione più aggiornata deve sempre essere disponibile per la consultazione. Ogni apparecchiatura deve essere qualificata.

Tutta la documentazione relativa a ciascuna apparecchiatura deve essere raccolta in un apposito dossier, disponibile per la consultazione da parte del personale infermieristico e medico, da parte del responsabile della struttura e da parte del personale tecnico addetto alle manutenzioni e alle verifiche.

10.5.GESTIONE DELLE COMPLICANZE, DELLE REAZIONI AVVERSE E DEGLI EVENTI AVVERSI

Devono essere presenti presidi ed apparecchiature appropriate alla rilevazione dei parametri vitali e alla gestione di eventuali complicanze, reazioni avverse ed eventi avversi. Deve essere presente una procedura che definisca le modalità di intervento in caso di reazioni avverse gravi e di attivazione della terapia intensiva quando necessario (carrello delle emergenze, defibrillatore, numero di telefono per intervento di emergenza della terapia intensiva, ecc.).

Quando indicato, la procedura aferetica deve poter essere eseguita con monitoraggio continuo dei parametri vitali (tracciato ECG, frequenza cardiaca, saturazione O₂, pressione arteriosa).

11. ALLEGATI

11.1. ALLEGATO 1 – POSOLOGIA E RESA TRASFUSIONALE

Orientativamente, nell'adulto, un'unità di Concentrato Eritrocitario aumenta l'Hb di 1g/dL e l'Htc di circa il 3%. Nella Tabella VII sono riportati gli incrementi di Hb e Htc in funzione del peso e della volemia del paziente.

In caso di rese trasfusionali inferiori all'atteso, si suggerisce di valutare anche l'eventuale presenza di sanguinamento occulto, cause immunologiche primitive o secondarie, o ipersplenismo.

Tabella VII - Aumento medio di Hb e Ht 24 h dopo la somministrazione di 1 unità di concentrato eritrocitario per pazienti >20 kg.

	MASCHI			FEMMINE		
	Aumento			Aumento		
Peso (kg)	Volemia (mL)	Hb (g/dL)	Htc (%)	Volemia (mL)	Hb (g/dL)	Htc (%)
20	1.350	2,3	6,6	1.260	2,5	7,0
30	2.025	1,6	4,6	1.890	1,7	5,0
40	2.700	1,2	3,6	2.520	1,3	3,9
50	3.375	1,0	3,0	3.150	1,1	3,2
60	4.050	0,9	2,6	3.780	1,0	2,7
70	4.725	0,8	2,2	4.410	0,8	2,3
80	5.400	0,7	2,0	5.040	0,7	2,0
90	6.075	0,6	1,7	5.670	0,6	1,8
100	6.750	0,5	1,5	6.300	0,5	1,6

Modificata da: Terapia con gli emoderivati. Blood Transfusion Therapy. A guide to blood component administration ed 2020

Nei pazienti pediatrici la trasfusione di 5 mL/kg comporta un incremento dell'Hb di circa 1g/dL.⁹

Per stimare il calcolo della quantità di emazie concentrate necessarie per correggere l'anemia nei pazienti <20 kg, si riporta la seguente formula:

$$Q = (Hb\ desiderata^* - Hb\ pretrasfusionale) \times 5 \times P$$

dove

Q = ml di emazie concentrate da trasfondere

Hb = emoglobina espressa in gr/dL

P = peso del paziente in chilogrammi

11.2.ALLEGATO 2 - GESTIONE PERI-OPERATORIA E PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE POST-OPERATORIE NELLE SINDROMI FALCEMICHE

Ogni intervento di chirurgia maggiore o di chirurgia oculistica può complicarsi con una crisi vaso-occlusiva acuta o una sindrome polmonare acuta (ACS-Acute Chest Syndrome),⁹⁹ che può comparire nel 40-50% dei pazienti che subiscono intervento chirurgico con concentrazioni di HbS elevata. Il paziente può essere avviato all'intervento chirurgico dopo adeguata preparazione, portando la concentrazione di HbS <30%.^{18,22,35,45,87,100}

Secondo le Linee Guida Americane,²² il supporto trasfusionale pre-operatorio è raccomandato per tutti i pazienti con SCD per interventi di chirurgia maggiore (se la tecnica chirurgica prevede apertura delle fasce profonde - cavità toracica, addominale, articolare), oppure per tutti gli interventi che prevedano somministrazione di anestesia di durata >1 ora,²² sempre indicata nella chirurgia oftalmica.^{35,45,101}

Gestione del paziente nel pre-operatorio

Nella preparazione di interventi chirurgici a rischio basso o intermedio può essere sufficiente la trasfusione semplice, mantenendo Hb del paziente <10-11g/dL.^{22,23,35,87,99,100}

Nella preparazione di interventi chirurgici maggiori (in particolare chirurgia cardiotoracica, neurochirurgica, oftalmica) è raccomandato eseguire scambi eritrocitari,²² con l'obiettivo di portare HbS <30%, da eseguirsi nelle 24-72 ore precedenti l'intervento.^{23,35,45,87,100}

Il programma di pre-deposito per autotrasfusione è da considerarsi in questi pazienti SEMPRE CONTROINDICATO, indipendentemente dal livello di emoglobina del paziente.

Negli interventi svolti in regime di urgenza / emergenza, se non è possibile eseguire adeguata preparazione, è indicata la trasfusione semplice pre-operatoria e intraoperatoria, associata ad abbondante idratazione. Richiedere comunque la determinazione di HbS pre-operatoria.

Gestione del paziente intra-operatorio

Nella gestione intraoperatoria, si raccomandano: adeguata idratazione per via sistemica, trasfusione semplice per compensare eventuali perdite ematiche, prevenzione dell'acidosi metabolica, prevenzione dell'ipotermia.

Il programma di RECUPERO INTRAOPERATORIO del sangue autologo è da considerarsi in questi pazienti SEMPRE CONTROINDICATO.

Gestione del paziente nel post-operatorio

Nella gestione post-operatoria si raccomandano: adeguata idratazione, prevenzione dell'ipotermia, profilassi delle infezioni con terapia antibiotica a dosi piene e trasfusione per correggere eventuali perdite ematiche, mantenendo Hb <10-11g/dL.^{23,100}

Per interventi eseguiti in regime di urgenza, senza adeguata preparazione, programmare una procedura di scambio eritrocitario entro la II-III giornata, indipendentemente dal valore di HbS pre-operatorio. Procedure di scambio eritrocitario automatizzate eseguite prima della II giornata possono essere gravate da un rischio emorragico elevato: se necessario eseguire scambio manuale.

Per interventi chirurgici eseguiti in elezione, con adeguata preparazione del paziente, controllare il valore di HbS post-operatorio (in I - II giornata) e programmare scambi eritrocitari (in V - VII giornata) con l'obiettivo di mantenere HbS <30%.

11.3.ALLEGATO 3 - DONAZIONE DI SANGUE, CSE, ORGANI E TESSUTI

Infine, si rimanda alle Buone Pratiche SITE disponibili su www.site-italia.org, Management of the Sickle Cell Trait: An Opinion by Expert Panel Members

11.4.ALLEGATO 4 – LIVELLO DI MATCHING RICEVENTE – UNITA' TRASFUSIONALI

LIVELLO	Matching antigenico Ricevente – Unità Trasfusionali
LIVELLO 1	ABO; RhD
LIVELLO 2	C, c, E, e; K, k
LIVELLO 3	Fya, Fyb; Jka, Jkb; M, N, S, s

12. BIBLIOGRAFIA

1. Cazzola, M. *et al.* Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. *Br J. Haematol* **89**, 473–78 (1995).
2. Farmakis, D. *et al.* 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *HemaSphere* **6**, e732 (2022).
3. Forni, G. L. *et al.* Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with β -thalassaemia major followed over 50 years. *Am. J. Hematol.* **98**, 381–387 (2023).
4. Taher, A. T., Musallam, K. M. & Cappellini, M. D. β -Thalasseмии. *N. Engl. J. Med.* **384**, 727–743 (2021).
5. Piel, F. B. & Weatherall, D. J. The α -Thalasseмии. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1908–1916 (2014).
6. Musallam, K. M., Rivella, S., Vichinsky, E. & Rachmilewitz, E. A. Non-transfusion-dependent thalasseмии. *Haematologica* **98**, 833–844 (2013).
7. *Wintrobe's Clinical Hematology*. (Wolters Kluwer, Philadelphia, 2024).
8. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components ("the Blood Guide") - 21st edition. <https://www.edqm.eu/en/blood-guide>.
9. *Societa Italiana di Medicina Trasfusionale ed Immunoematologia (SIMTI) Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati*. (Edizioni SIMTI, Milano, 2009).
10. Musallam, K. M. *et al.* Pretransfusion hemoglobin level and mortality in adults with transfusion-dependent β -thalassaemia. *Blood* **143**, 930–932 (2024).
11. Gollo, G. *et al.* Changes in the quality of life of people with talassaemia major between 2001 and 2009. *Patient Prefer. Adherence* **7**, 231–36 (2013).
12. Liumbruno, G. M., Bennardello, F., Lattanzio, A., Piccoli, P. L. & Rossetti, G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus.* (2008) doi:10.2450/2008.0020-08.
13. Fabio Ciceri, Stefano Botti, Marco Cioce. *GITMO | Handbook Volume III*. vol. III.
14. Bennardello, F., Fidone, C. & Bonomo, P. Use of an identification system based on biometric data for patients requiring transfusions guarantees transfusion safety and traceability. *Blood Transfus* **7**, 193–203 (2009).
15. Vichinsky, E. Non-transfusion-dependent thalassaemia and thalassaemia intermedia: epidemiology, complications, and management. *Curr. Med. Res. Opin.* **32**, 191–204 (2016).
16. Musallam, K. M. *et al.* 'Phenoconversion' in adult patients with β -thalassaemia. *Am. J. Hematol.* **99**, 490–493 (2024).
17. Musallam, K. M. *et al.* Anemia and iron overload as prognostic markers of outcomes in β -thalassaemia. *Expert Rev. Hematol.* 1–12 (2024) doi:10.1080/17474086.2024.2383420.
18. Piel, F. B., Steinberg, M. H. & Rees, D. C. Sick Cell Disease. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1561–1573 (2017).
19. Kelly, S., Rodeghier, M. & DeBaun, M. R. Automated exchange compared to manual and simple blood transfusion attenuates rise in ferritin level after 1 year of regular blood transfusion therapy in chronically transfused children with sickle cell disease. *Transfusion (Paris)* **60**, 2508–2516 (2020).
20. Ballas, S. K. & Darbari, D. S. Review/overview of pain in sickle cell disease. *Complement. Ther. Med.* **49**, 102327 (2020).
21. Ballas, S. K. Indications for RBC Exchange Transfusion in Patients with Sick Cell Disease: Revisited. *Ann. Clin. Lab. Sci.* **49**, 836–837 (2019).
22. Chou, S. T. *et al.* American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv.* **4**, 327–355 (2020).

23. Rees, D. C., Robinson, S. & Howard, J. How I manage red cell transfusions in patients with sickle cell disease. *Br. J. Haematol.* **180**, 607–617 (2018).
24. Sharma, D., Ogbenna, A. A., Kassim, A. & Andrews, J. Transfusion support in patients with sickle cell disease. *Semin. Hematol.* **57**, 39–50 (2020).
25. Dolatkhah, R. & Dastgiri, S. Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2020**, (2020).
26. Fort, R. Recommendations for the use of red blood cell exchange in sickle cell disease. *Transfus. Apher. Sci. Off. J. World Apher. Assoc. Off. J. Eur. Soc. Haemapheresis* **58**, 128–131 (2019).
27. Pignatti, M. *et al.* Thalassemia intermedia: the role of erythroexchange in the treatment of an indolent wound. in *Blood Transfusion 2013 on line* doi:10.2450/2013.0181-13.
28. Taher, A. T. *et al.* Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *J Thromb Haemost* **8**, 2152–58 (2010).
29. Graziadei, G. *et al.* Transfusional Approach in Multi-Ethnic Sickle Cell Patients: Real-World Practice Data From a Multicenter Survey in Italy. *Front. Med.* **9**, 832154 (2022).
30. Carrara, P. *et al.* Manual erythroexchange for chronic transfusion therapy in patients with sickle cell syndrome un responsi to hydroxyurea: A long-term follow-up. *Am. J. Hematol.* **85**, 974 (2010).
31. Brandow, A. M. & Liem, R. I. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol* **15**, 20 (2022).
32. Colombatti, R. *et al.* Hydroxyurea prescription, availability and use for children with sickle cell disease in Italy: Results of a National Multicenter survey. *Pediatr. Blood Cancer* **65**, (2018).
33. Rigano, P. *et al.* Real-life experience with hydroxyurea in sickle cell disease: A multicenter study in a cohort of patients with heterogeneous descent. *Blood Cells. Mol. Dis.* **69**, 82–89 (2018).
34. Russo, G. *et al.* Current challenges in the management of patients with sickle cell disease - A report of the Italian experience. *Orphanet J. Rare Dis.* **14**, 120 (2019).
35. Zheng, Y. & Chou, S. T. Transfusion and Cellular Therapy in Pediatric Sickle Cell Disease. *Clin. Lab. Med.* **41**, 101–119 (2021).
36. Abboud, M. R., Yim, E., Musallam, K. M., Adams, R. J., & for the STOP II Study Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions increases the risk of silent brain infarction in children with sickle cell disease: data from STOP II. *Blood* **118**, 894–898 (2011).
37. LINEE-GUIDA PER LA GESTIONE DELLA MALATTIA DREPANOCITICA IN ETA' PEDIATRICA IN ITALIA.
38. Fortin, P. M., Hopewell, S. & Estcourt, L. J. Red blood cell transfusion to treat or prevent complications in sickle cell disease: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, (2018).
39. Gianesin, B. *et al.* Manual erythroexchange in sickle cell disease: multicenter validation of a protocol predictive of volume to exchange and hemoglobin values. *Ann. Hematol.* **99**, 2047–2055 (2020).
40. Forni, G. L. *et al.* Development of interactive algorithm for clinical management of acute events related to sickle cell disease in emergency department. *Orphanet J. Rare Dis.* **9**, 91 (2014).
41. Davis, B. A. *et al.* Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II : indications for transfusion. *Br. J. Haematol.* **176**, 192–209 (2017).
42. Tsitsikas, D. A. *et al.* Therapeutic plasma exchange in the management of acute complications of sickle cell disease: A single centre experience. *Transfus. Apher. Sci.* **61**, 103375 (2022).
43. Rollins, M. R. & Chou, S. T. Adverse events of red blood cell transfusions in patients with sickle cell disease. *Transfus. Apher. Sci.* **61**, 103557 (2022).

44. Farooq, S., Abu Omar, M. & Salzman, G. A. Acute chest syndrome in sickle cell disease. *Hosp. Pract.* **46**, 144–151 (2018).
45. Han, H., Hensch, L. & Tubman, V. N. Indications for transfusion in the management of sickle cell disease. *Hematology* **2021**, 696–703 (2021).
46. Simonson, J. L. *et al.* Hemoglobin Target and Transfusion Modality for Adult Patients With Sickle Cell Disease Acute Chest Syndrome. *J. Intensive Care Med.* **37**, 100–106 (2022).
47. Ahn, H., Li, C. S. & Wang, W. Sickle cell Hepatopathy: clinical presentation, treatment and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatr Blood Cancer* **45**, 184–90 (2005).
48. Sheehy, T. W. Exchange Transfusion for Sickle Cell Intrahepatic Cholestasis. *Arch. Intern. Med.* **140**, 1364 (1980).
49. Wang, W. C. & Dwan, K. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease (Review. *Cochrane Collab.* **11**, 1–31 (2013).
50. Ruffo, G. B. *et al.* Nephrological Complications in Hemoglobinopathies: SITE Good Practice. *J. Clin. Med.* **12**, 7476 (2023).
51. Rizvi, I. *et al.* The enigma of sickle cell hepatopathy: Pathophysiology, clinical manifestations and therapy. *Br. J. Haematol.* bjh.19620 (2024) doi:10.1111/bjh.19620.
52. Lucia De Franceschi, Maria Livia Alga, Maddalena Casale, Elena Cassinerio, Rosanna Cima, Rosario Di Maggio, Antonia Gigante, Simona Leoni, Filomena Longo, Raffaella Origa, Anna Maria Pasanisi, Donatella Venturelli, Valeria Pinto. Gravidanza ed Emoglobinopatie Buone Pratiche SITE.
53. Ballas, S. K. From total blood exchange to erythrocytapheresis and back to treat complications of sickle cell disease. *Transfusion (Paris)* **57**, 2277–2280 (2017).
54. Società Italiana di Medicina TrASFusionale ed Immunoematologia (SIMTI). *Standard di Medicina TrASFusionale, 4 Edizione.* (Edizioni SIMTI, Milano, 2024).
55. Cabibbo, S. *et al.* Clinical effects of different types of red cell concentrates in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Trans Clin Biol* (2008) doi:10.1016/j.tracli.
56. LaSalle-Williams, M. *et al.* Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14-year experience from a single center (CME): MINOR ANTIGEN MATCHING FOR SICKLE CELL DISEASE. *Transfusion (Paris)* **51**, 1732–1739 (2011).
57. *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components, 21st Edition.* (EDQM Council of Europe, 2023).
58. Gamberini, M. R. *et al.* Impact of the preparation method of red cell concentrates on transfusion indices in thalassemia patients: A randomized crossover clinical trial. *Transfusion (Paris)* **61**, 1729–1739 (2021).
59. O'Suoji, L. R. I., KA, M., P, K., G, R. & AA, T. Alloimmunization in Sickle Cell Anemia in the Era of Extended Red Cell Typing. *Pediatr Blood Cancer* **60**, 1487–91 (2013).
60. Vichinsky, E. *et al.* Stroke Prevention Trait in Sickle Cell Anemia. Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. *Transfusion (Paris)* **41**, 1086–92 (2001).
61. Fasano, R. M. *et al.* Impact of Red Blood Cell Antigen Matching on Alloimmunization and Transfusion Complications in Patients with Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *Transfus. Med. Rev.* **33**, 12–23 (2019).
62. Raba, M. Selecting red blood cell units to perform RBCX in patients with sickle cell disease. *Transfus. Apher. Sci. Off. J. World Apher. Assoc. Off. J. Eur. Soc. Haemapheresis* **58**, 142–146 (2019).
63. Yazdanbakhsh, K., Ware, R. E. & Noizat-Pirenne, F. Red Blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood* **120**, 528–37 (2012).

64. Klapper, E. *et al.* Toward extended phenotype matching: a new operational paradigm for the transfusion service. *Transfusion (Paris)* **50**, 536–46 (2010).
65. Sarode, R. & Altuntas, F. Blood Bank Issues Associated With Red Cell Exchanges in Sickle Cell Disease. *J. Clin. Apheresis* **21**, 271–73 (2006).
66. Forni, G. L., Puntoni, M., Boeri, E., Terenzani, L. & Balocco, M. The influence of treatment in specialized centers on survival of patients with thalassemia major. *Am J Hematol* **84**, 317–18 (2009).
67. Pirenne, F. & Yazdanbakhsh, K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood* **131**, 2773–2781 (2018).
68. Jasinski, S. & Glasser, C. L. Catastrophic Delayed Hemolytic Transfusion Reaction in a Patient With Sickle Cell Disease Without Alloantibodies: Case Report and Review of Literature. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **41**, 624–626 (2019).
69. Habibi, A. *et al.* Delayed hemolytic transfusion reaction in adult sickle-cell disease: presentations, outcomes, and treatments of 99 referral center episodes. *Am. J. Hematol.* **91**, 989–994 (2016).
70. Unnikrishnan, A. *et al.* Anti-N and anti-Do^a immunoglobulin G alloantibody-mediated delayed hemolytic transfusion reaction with hyperhemolysis in sickle cell disease treated with eculizumab and HBOC-201: case report and review of the literature. *Transfusion (Paris)* **59**, 1907–1910 (2019).
71. Madu, A. J., Ugwu, A. O. & Efobi, C. Hyperhaemolytic Syndrome in Sickle Cell Disease: Clearing the Cobwebs. *Med. Princ. Pract.* **30**, 236–243 (2021).
72. Bazin, A. Recipients adverse reactions: guidance supports. *Transfus Clin Biol* **17**, 366–74 (2010).
73. National Health Service in England (NHS). Sickle cell and thalassaemia screening programme: standards. <https://www.gov.uk/government/publications/sickle-cell-and-thalassaemia-screening-programme-standards> (2023).
74. Arzoun, H. *et al.* A Systematic Review on the Management of Transfusion-Related Acute Lung Injury in Transfusion-Dependent Sickle Cell Disease. *Cureus* (2022) doi:10.7759/cureus.22101.
75. Xu, L. H., Fang, J. P., Weng, W. J., Huang, K. & Zhang, Y. T. Autoimmune hemolytic anemia in patients with β -thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol* **29**, 235–40 (2012).
76. Jiwu, L., Manna, S., Lai, M., Ying, Z. & Yanhui, L. Hyperhaemolysis in a pregnant woman with a homozygous β^0 -thalassemia mutation and two genetic modifiers. *Mol. Genet. Genomic Med.* **9**, e1696 (2021).
77. Pantelidou, D. *et al.* Hyperhaemolytic transfusion reaction in two β -thalassaemia major patients: The role of eculizumab. *J. Clin. Pharm. Ther.* **47**, 411–414 (2022).
78. Cannas, G. *et al.* Delayed Severe Hemolytic Transfusion Reaction During Pregnancy in a Woman with β -Thalassemia Intermediate: Successful Outcome After Eculizumab Administration. *Am. J. Case Rep.* **22**, (2021).
79. Rossi, M. *et al.* Delayed haemolytic transfusion reaction in paediatric patients with sickle cell disease: A retrospective study in a French national reference centre. *Br. J. Haematol.* **201**, 125–132 (2023).
80. Dumas, G. *et al.* Eculizumab salvage therapy for delayed hemolysis transfusion reaction in sickle cell disease patients. *Blood* **127**, 1062–1064 (2016).
81. Narbey, D. *et al.* Incidence and predictive score for delayed hemolytic transfusion reaction in adult patients with sickle cell disease. *Am. J. Hematol.* **92**, 1340–1348 (2017).
82. Gerritsma, J. *et al.* Extended phenotyping does not preclude the occurrence of delayed haemolytic transfusion reactions in sickle cell disease. *Br. J. Haematol.* **196**, 769–776 (2022).

83. Menakuru, S. R., Priscu, A., Dhillon, V. & Salih, A. Acute Hyperhemolysis Syndrome in a Patient with Known Sickle Cell Anemia Refractory to Steroids and IVIG Treated with Tocilizumab and Erythropoietin: A Case Report and Review of Literature. *Hematol. Rep.* **14**, 235–239 (2022).
84. Thonier, V. Immuno-hematological findings in Delayed Hemolytic Transfusion Reaction (DHTR). *Transfus. Clin. Biol.* **26**, 102–108 (2019).
85. Merle, N. S., Boudhabhay, I., Leon, J., Fremeaux-Bacchi, V. & Roumenina, L. T. Complement activation during intravascular hemolysis: Implication for sickle cell disease and hemolytic transfusion reactions. *Transfus. Clin. Biol.* **26**, 116–124 (2019).
86. Roumenina, L. T., Bartolucci, P. & Pirenne, F. The role of Complement in Post-Transfusion Hemolysis and Hyperhemolysis Reaction. *Transfus. Med. Rev.* **33**, 225–230 (2019).
87. Alwaheed, A. J. *et al.* Clinical outcome of pre-operative blood transfusion for sickle cell disease patients in post-operative complications. *Hosp. Pract.* **50**, 361–367 (2022).
88. Mekontso Dessap, A. *et al.* A diagnostic nomogram for delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Am. J. Hematol.* **91**, 1181–1184 (2016).
89. AIFA. Eculizumab, scheda tecnica. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121004124484/anx_124484_it.pdf.
90. Ning, S., Solh, Z., Arnold, D. M. & Morin, P.-A. Premedication for the prevention of nonhemolytic transfusion reactions: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion (Paris)* **59**, 3609–3616 (2019).
91. Tobian, A. A. R., King, K. E. & Ness, P. M. Transfusion premedications: a growing practice not based on evidence. *Transfusion (Paris)* **47**, 1089–1096 (2007).
92. Forni GL, Barella S, Cappellini MD, Maggio A, Piga A. Architettura. Architettura della Rete Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie. 2018. Available at:
93. Durpès, M. C. *et al.* Activation State of $\alpha 4\beta 1$ Integrin on Sickle Red Blood Cells Is Linked to the Duffy Antigen Receptor for Chemokines (DARC) Expression. *J. Biol. Chem.* **286**, 3057–64 (2011).
94. Nebor, D. *et al.* Association between Duffy antigen receptor for chemokines expression and levels of inflammation markers in sickle cell anemia patients. *Clin. Immunol.* **136**, 116–22 (2010).
95. Langhi, D. M. & Bordin, J. O. Duffy blood group and malaria. *Hematology* **11**, (2006).
96. Schnog, J. B., Keli, S. O., Pieters, R. A., Rojer, R. A. & Duits, A. J. Duffy phenotype does not influence the clinical severity of sickle cell disease. *Clin Immunol* **96**, 264–68 (2000).
97. Afeny-Annan, A., Combs, M. R., Orringer, O. P., Ashley-Koch, A. & Telen, M. J. Lack of Duffy antigen expression is associated with organ damage in patients with sickle cell disease. *Transfusion (Paris)* **48**, 917–24 (2008).
98. Mecabo, G. *et al.* Duffy-negative is associated with hemolytic phenotype of sickle cell anemia. *Clin. Immunol.* **136**, 458–59 (2010).
99. Howard, J. *et al.* The Transfusion Alternative Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *The Lancet* (2013).
100. Khurmi, N., Gorlin, A. & Misra, L. Perioperative considerations for patients with sickle cell disease: a narrative review. *Can. J. Anesth. Can. Anesth.* **64**, 860–869 (2017).
101. Linder, G. E. & Chou, S. T. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Haematologica* **106**, 1805–1815 (2021).