

REGIONE DEL VENETO



ULSS2
MARCA TREVIGIANA

Highlights in Ematologia Treviso 17-18 Novembre 2017

Le anemie degli Immigrati

Caso Clinico

Cristina Danesin

U.O.C.Ematologia Treviso

Paziente di sesso femminile, d.n. 1980

Principali dati anamnestici:

Originaria del Congo, in Italia da maggio 2001.

Genitori portatori di trait falcemico, 8 fratelli viventi ed in salute, tutti con trait falcemico.

Diploma di infermiera in Congo, attualmente lavora in farmacia nel settore cosmetico.

Paziente affetta da anemia falciforme con riferite crisi dolorose agli arti e in regione lombare fin dall'infanzia, in media 1-2 volte al mese.

Prima visita ematologica 28.09.2001

Assetto emoglobinico: Hb A 3.4%, HbA2 2.6%, HbS 89%, HbF 4.8%.

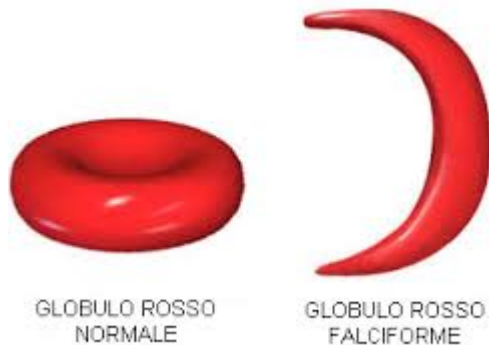
Emocromo: GB 9.800/mmc, N 5580/mmc, GR 2.660.000/mmc, Hb 7.1 g/dl, PLTs 410.000/mmc, bilirubina tot 3.4, Ind 2, LDH 810, ferritina 57.

E.O. ittero sclerale.

Ecografia Addominale: milza non ecograficamente riconoscibile.

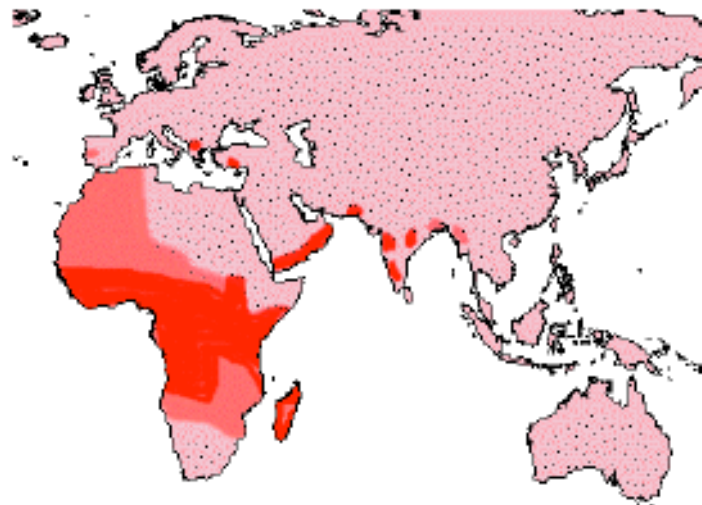
Anemia a cellule falciformi è un'anemia emolitica cronica a eredità autosomica recessiva causata da una mutazione puntiforme del gene Beta-globinico, che presenta una sostituzione di una base di adenina con una timina con formazione di una tripletta GTG al posto di una tripletta GAG codificante per l'aminoacido valina al posto dell'acido glutammico in posizione 6 della catena beta-globinica.

In condizioni particolari le emazie assumono una conformazione a falce, da cui il nome.



Distribuzione geografica

La mutazione per HbS protegge dalla infezione del *Plasmodium falciparum*



Emoglobina HbS



Malaria

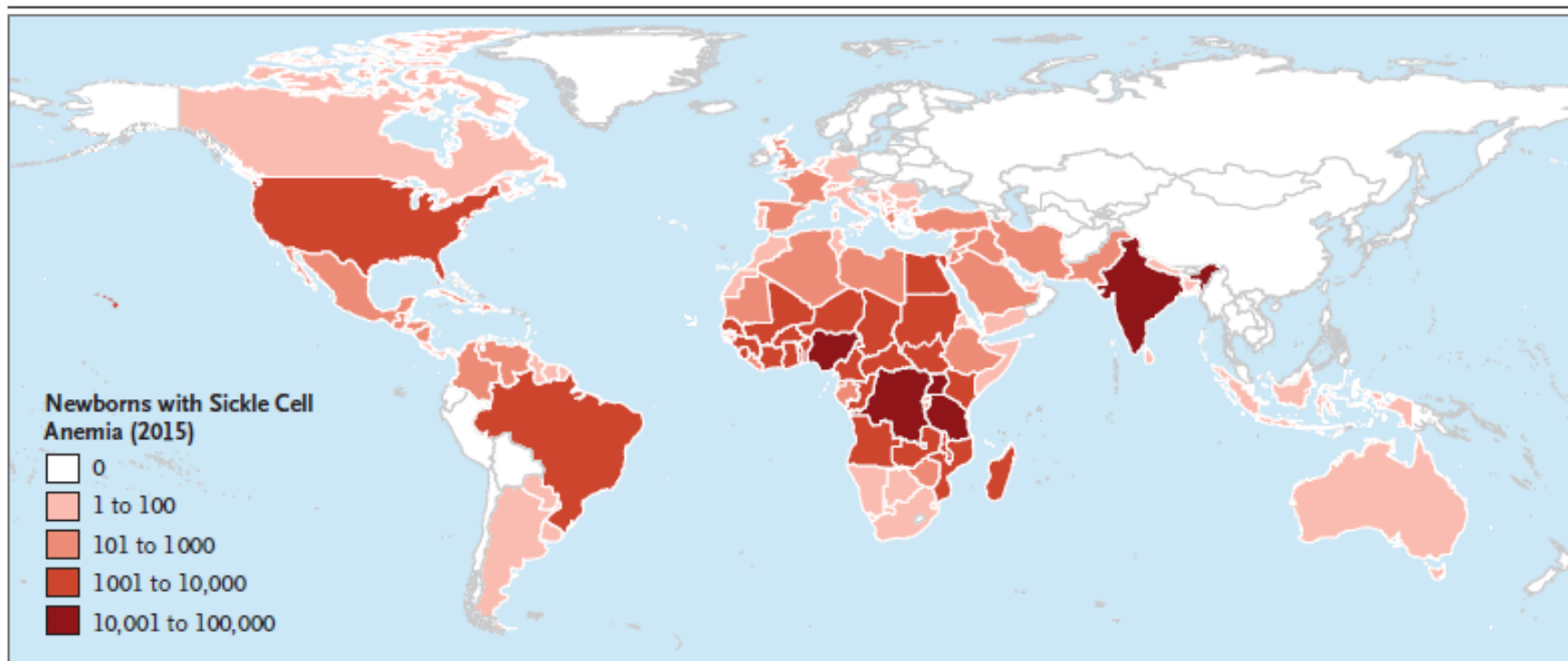
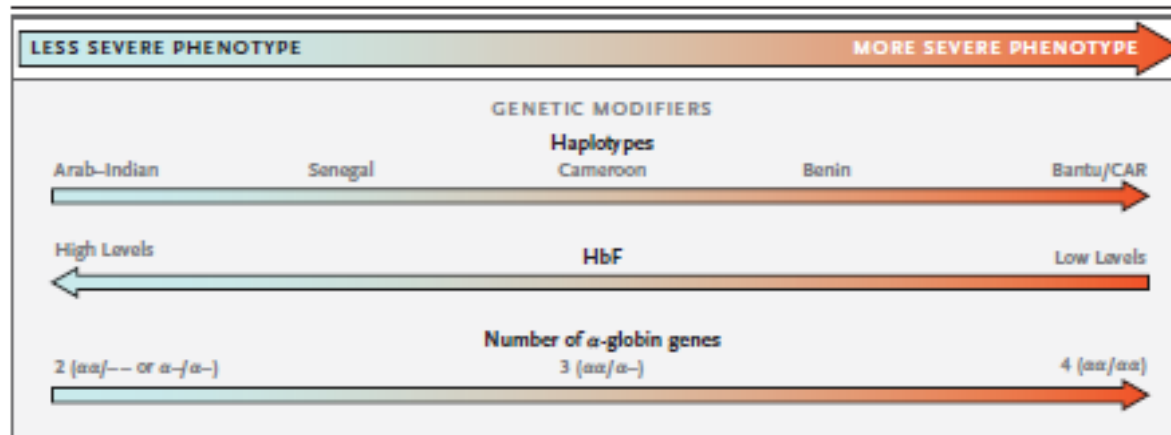
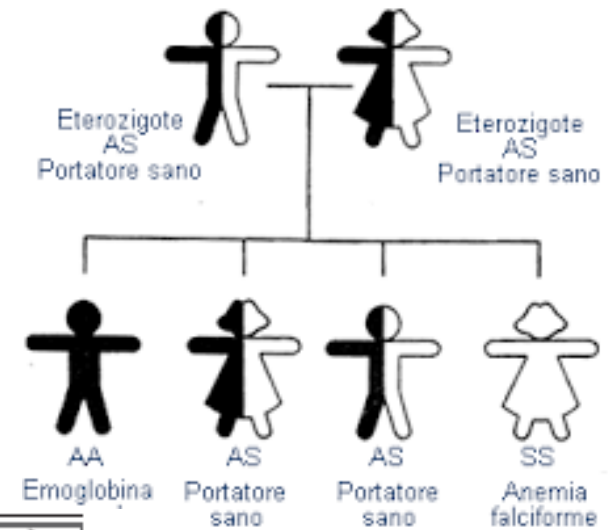


Figure 1. Number of Newborns with Sickle Cell Anemia in Each Country in 2015.

Data are based on estimates from Piel et al.¹ Alaska is shown separately from the rest of the United States.

La malattia è causata da una mutazione con distribuzione mendeliana, ma il fenotipo è multigenico
 Per l'intervento di geni pleiotropici
 O effettori secondari che possono Esacerbare o migliorare la clinica.



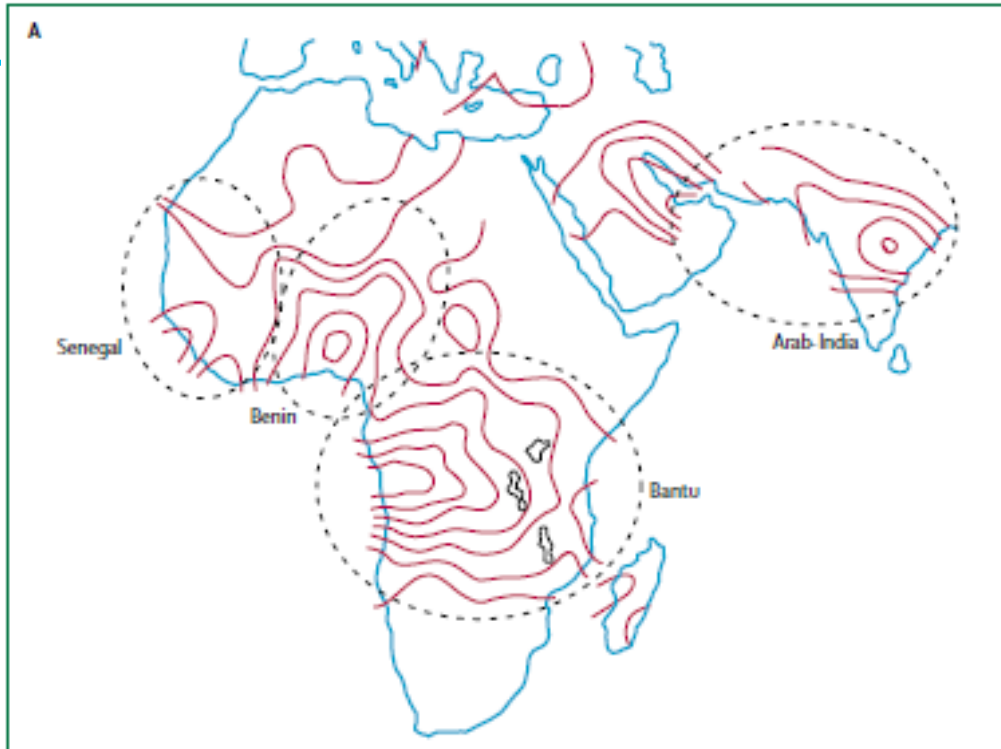
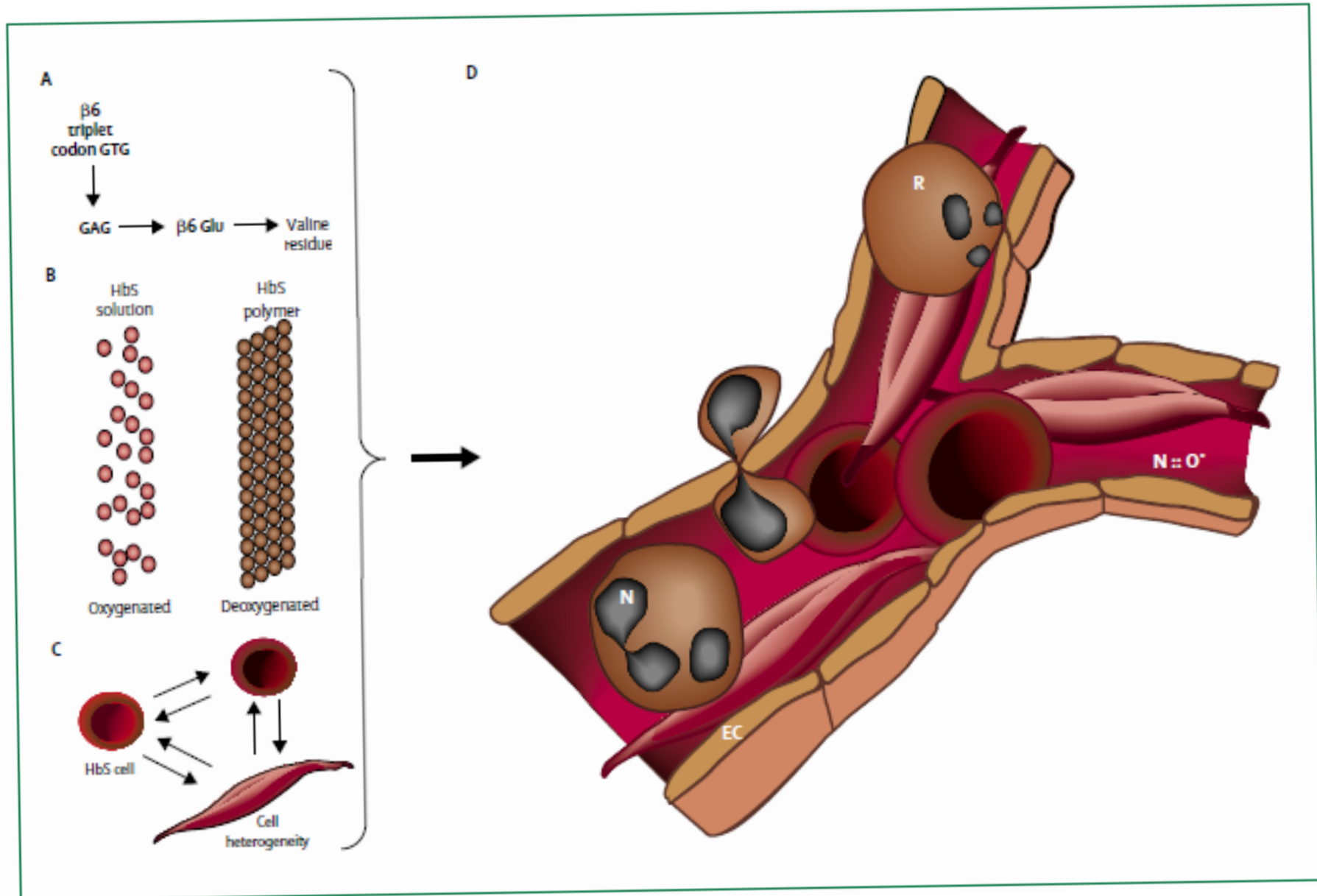
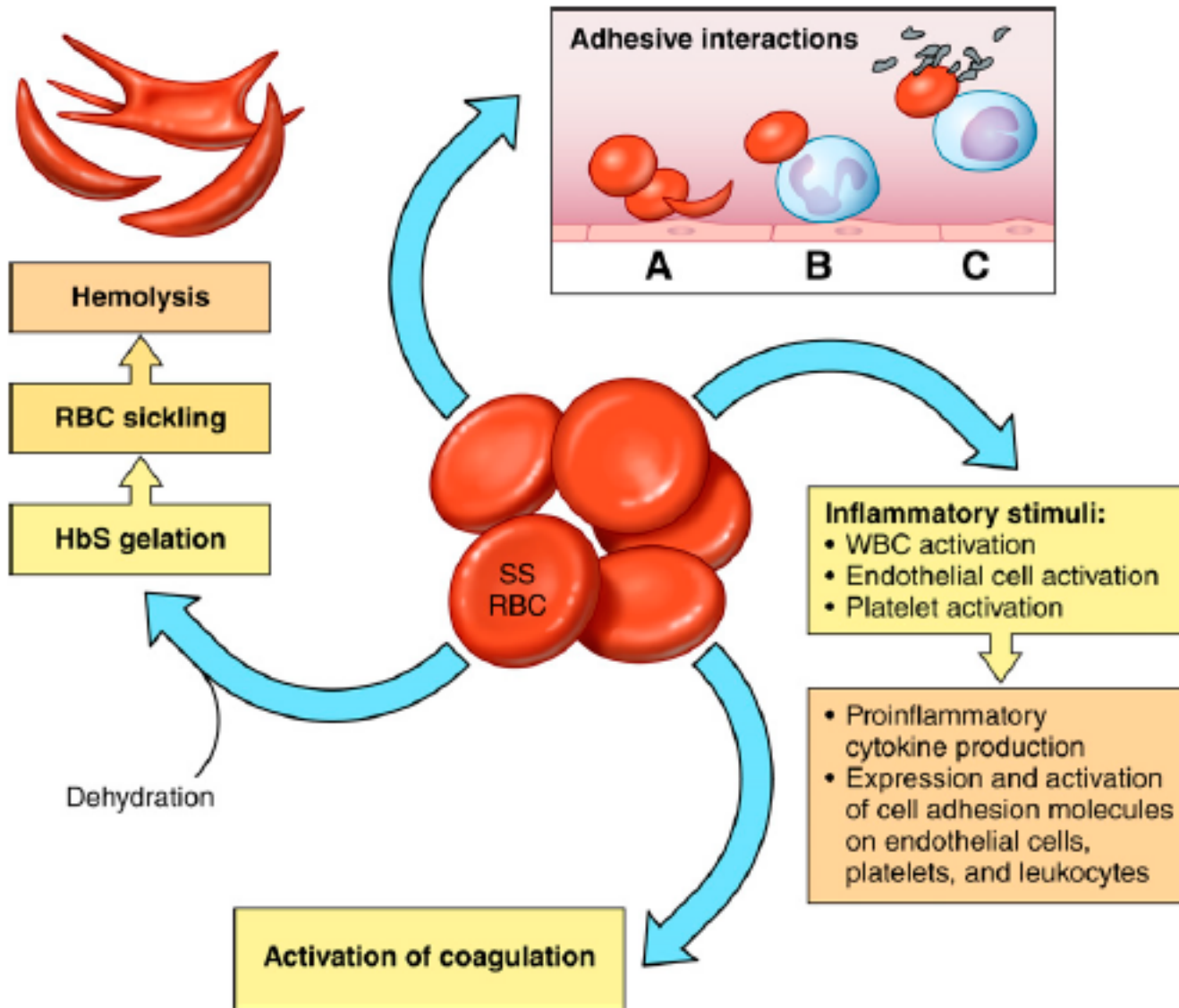


Table 1. Haplotypes of sickle cell anaemia and their effects on clinical disease, haematological severity and haemoglobin F.

Haplotype	Frequency in US population ^a (%)	General clinical features	Haemoglobin (g/dl)	HbF (%)
Benin ^b	50–60	severe	8.0–8.5	6–7
Bantu (CAR) ^c	~25	most severe	8.0–8.5	6–7
Senegal ^d	~15	mild	8.5–9.0	8–9
Cameroon ^e	~5	mild-severe	8.0	5–6
Arab-Indian ^f	0	mildest	~10.0	15–20
Atypical ^g	~18	variable	8.0	5–6





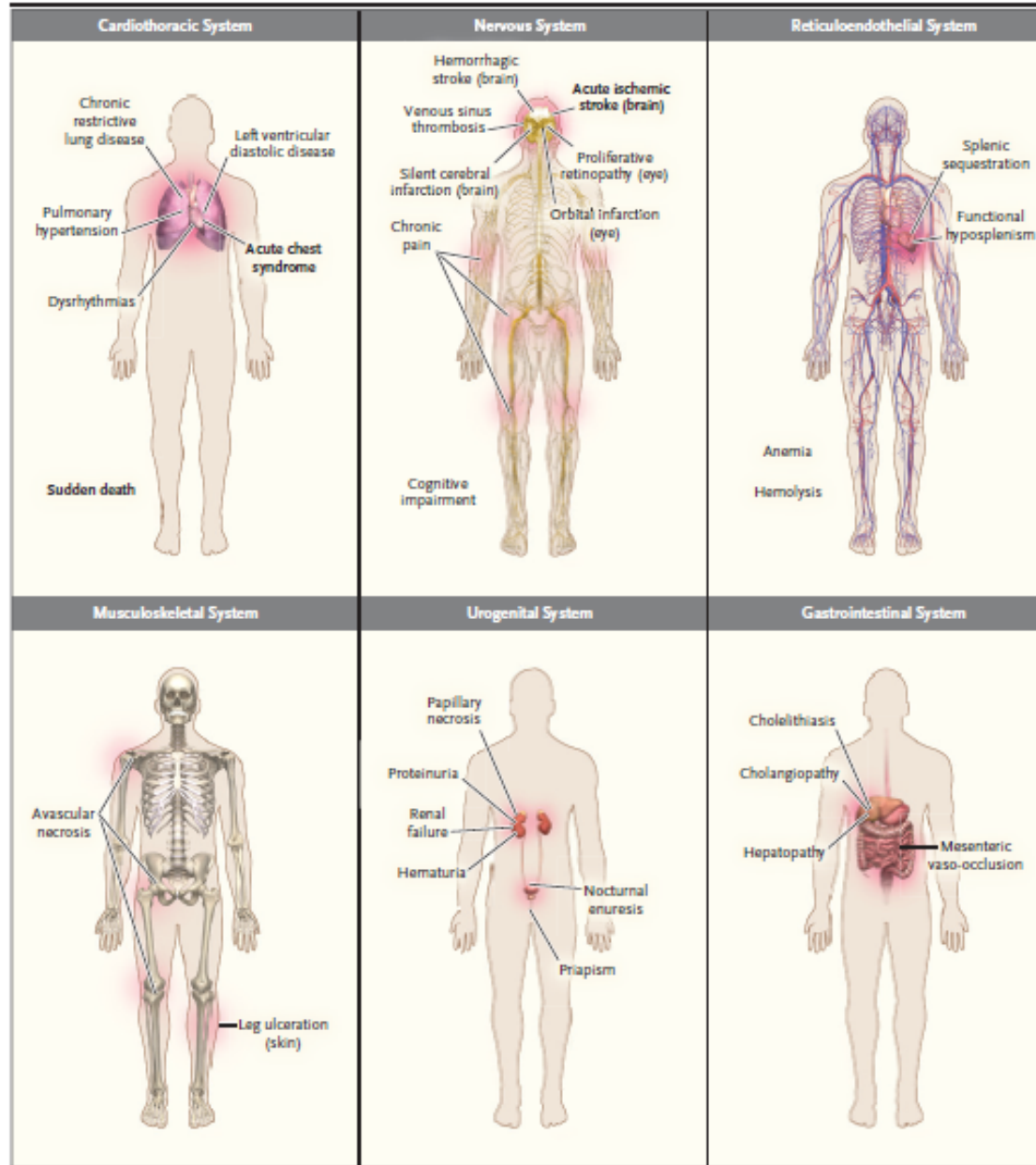


Figure 2. Common Clinical Complications of Sickle Cell Disease.
Data are from Rees et al.³ and Serjeant.²² Acute complications are shown in boldface type.

Manifestazioni cliniche della drepanocitosi

Crisi vaso-occlusive

- Ossee
- Polmonari (S. toracica acuta)
- Addominali
- SNC
- Priapismo

Crisi aplastiche

Crisi di sequestro

- Epatico
- Splenico

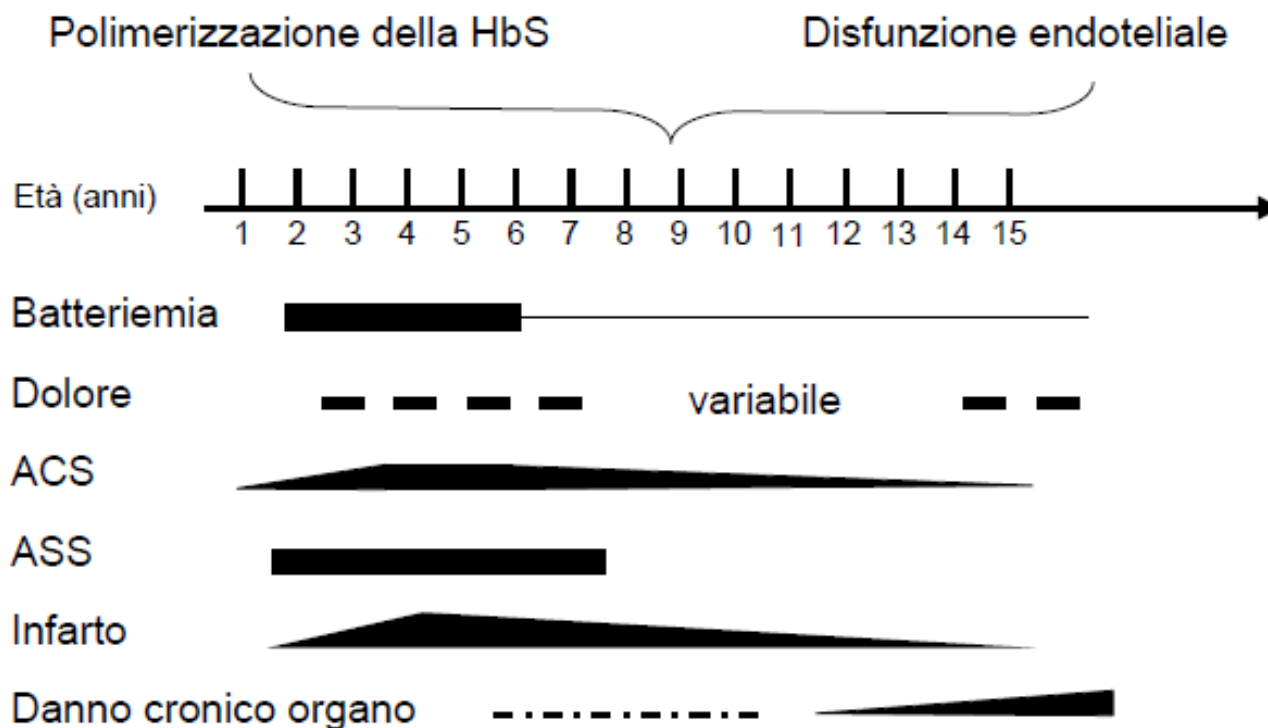
Infezioni

Danno cronico

- Retinopatia
- Cardiomegalia
- Ulcere malleolari
- Pneumopatia cronica
- Ipertensione polmonare
- Insufficienza renale cronica
- Necrosi asettica
- Ritardo di crescita
- Calcolosi della colecisti



Complicanze nel bambino



ACS = Sindrome toracica acuta
ASS = Sequestro splenico acuto.

Castro O, et al. Blood. 1994;84:643-9.
Gill FM, et al. Blood. 1995;86:776-83.
Ohene-Frempong K, et al. Blood. 1998;91:288-94.

Inizia idrossiurea a marzo 2002, mantenendo valori di Hb 7.6-8.3 g/dl, PLTs 450-500.000/mmc e GB 5600/mmc (N 2450/mmc).

Le crisi dolorose sono inizialmente ben tollerate (assume tramadolo e/o FANS), poi risultano più invalidanti e si reca più frequentemente presso il nostro DH per sintomatologia dolorosa, talora associata a crisi emolitiche.

In occasione delle crisi dolorose vaso-occlusive la paziente viene trasfusa con emazie concentrate.

Descrizione della crisi dolorosa vaso-occlusiva (LW Diggs, *The crisis in sickle cell anemia: hematologic studies. Am J Clin Pathol 1956*):

"Il paziente avverte un dolore improvviso in regione lombare o in una o più articolazioni di un arto.

Il dolore può essere localizzato o migrante ed è continuo e pulsante.

Il paziente geme, piange, si contorce ed assume una postura abnorme nel tentativo di trovare sollievo".

Il dolore nella crisi vaso – occlusiva ossea

- Irritabilità, dolore alla palpazione (bimbo piccolo)
- Pulsante, pungente, mordente
- Diffuso e migrante

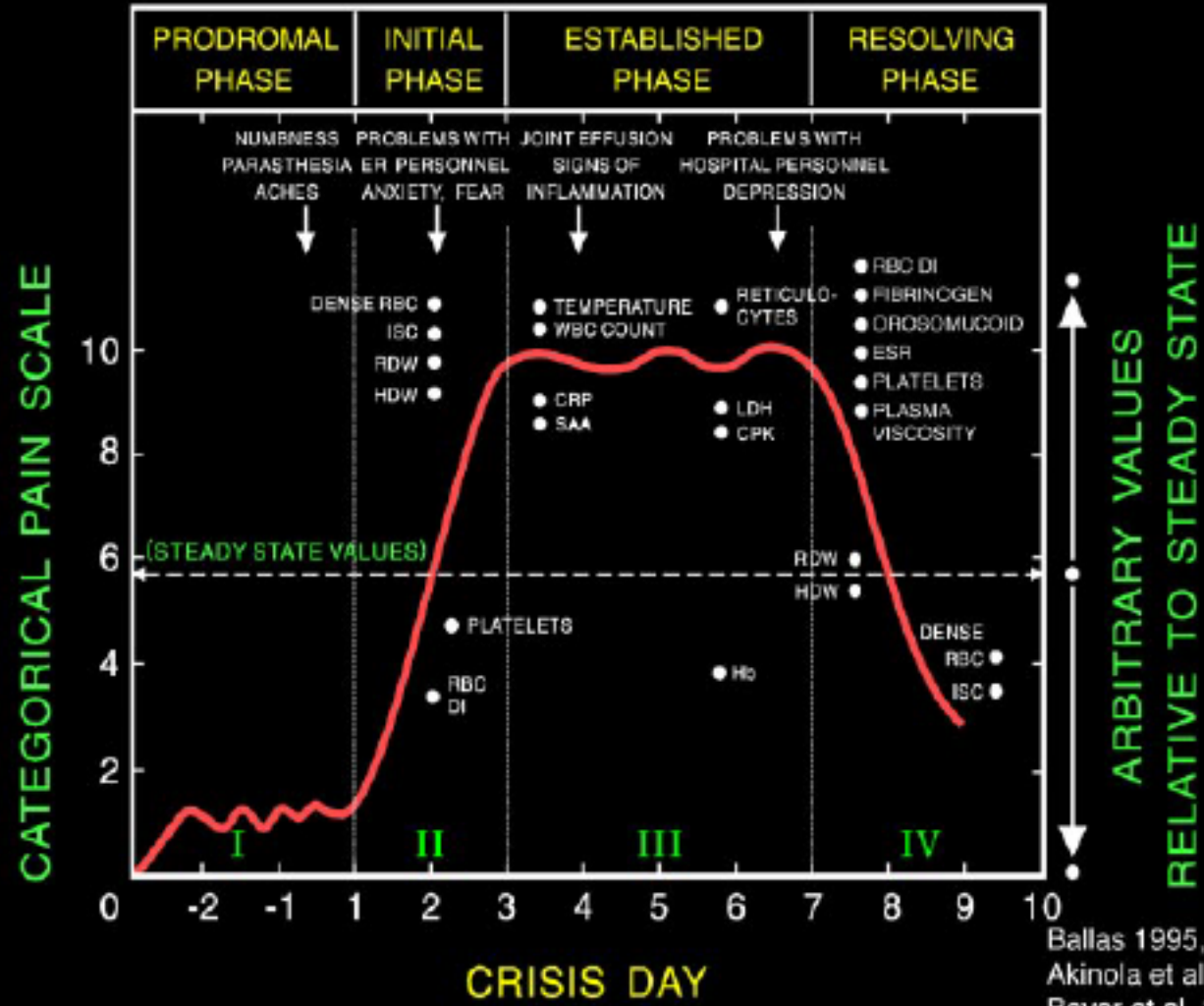
Una o più aree dello scheletro e tende ad estendersi in regioni contigue o simmetriche (coste, arti):

- **Colonna lombare**: 49%
- **Femore**: 30%
- **Ginocchia**: 21%

- Tende a ripetersi nelle stesse sedi
- Riconosciuto come tipico dal paziente

CRISI SEVERE: durata 3 – 14 gg

CHANGES DURING THE PROGRESSION OF THE PAINFUL CRISIS



Ballas 1995, 1992
 Akinola et al, 1992
 Beyer et al. 1999
 Jacob et al. 2005



EVENTI ACUTI: ospedalizzazione

Powars, 2005

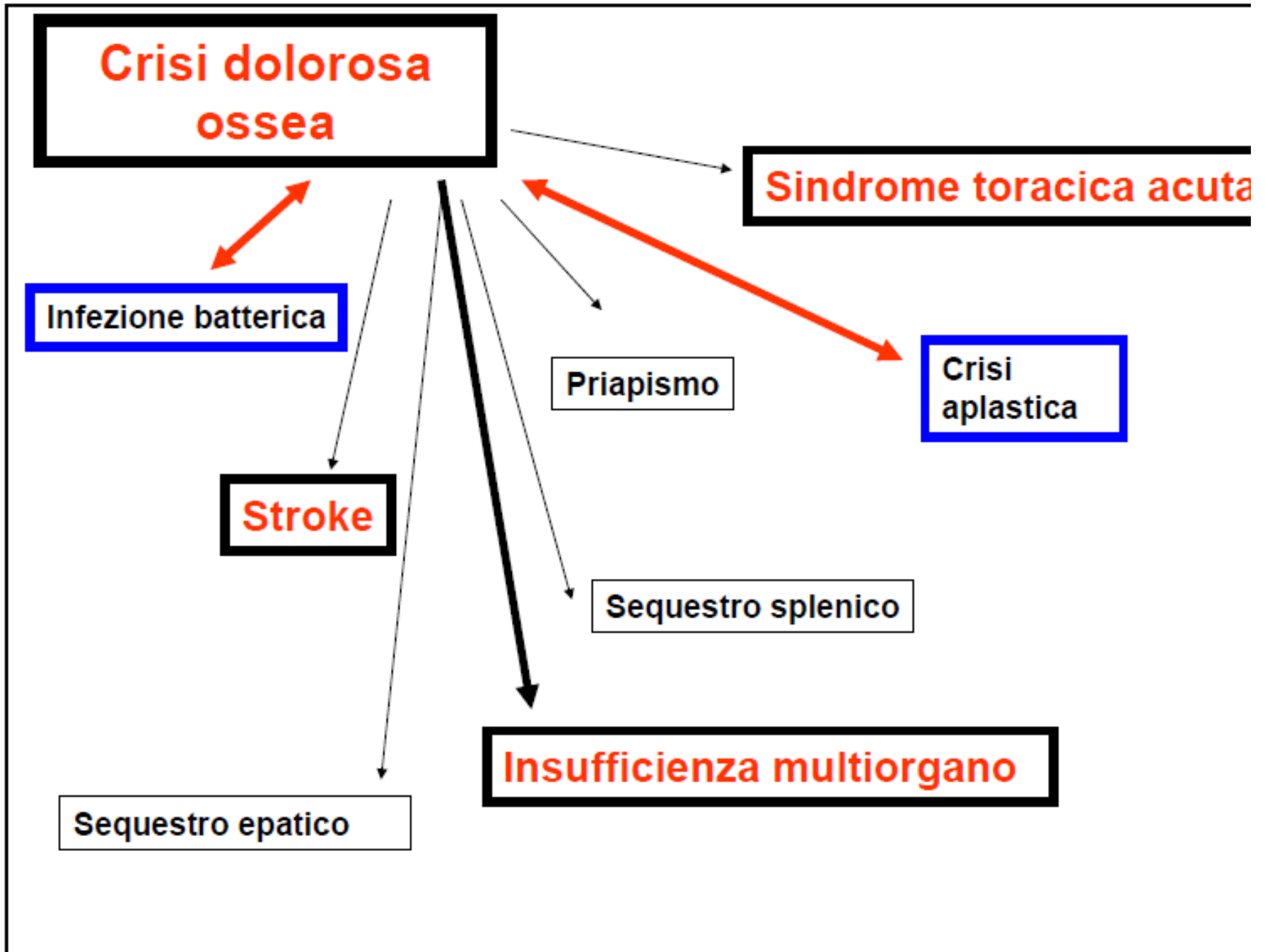
1056 pazienti HbSS, 1959-2003

805 (76%) pazienti ospedalizzati

- ◆ **CRISI DOLOROSE OSSEE** 70%
- ◆ **SINDROME TORACICA ACUTA** 48%
- ◆ **IPERSPLENISMO** 20%
- ◆ **CRISI APLASTICHE, SETTICEMIA, STROKE** 12%

Necessità di ospedalizzazione

- Impossibilità di **idratazione adeguata**
- Dolore **severo**
- Durata **prolungata** della crisi anche se con dolore moderato (assenza di miglioramento entro 48 h)
- **Febbre**
- **Priapismo**
- **Ematuria**
- **Astenia, sonnolenza**
- **Segni neurologici**
- **Crisi aplastica**
- **Dolore localizzato all'addome e al torace**



Idrossiurea:

- ◆ blocca la sintesi del DNA inibendo la ribonucleosidereduttasi , dunque arrestando le cellule in fase S.
- ◆ Effetto citoriduttivo sposta la differenziazione dei precursori eritroidi verso la macrocitosi con aumentata proporzione di HbF, che inibisce la polimerizzazione di HbS.
- ◆ Alterazioni degli eritrociti: ↑ Hb, ↑ Ht, ↑ MCV per incremento HbF;
miglioramento dell'idratazione degli eritrociti che si traduce in ↑ della vita media del GR e ↓ polimerizzazione dell'Hb.
- ◆ Mielosoppressione: ↓ leucociti.
- ◆ Produzione di ossido nitrico: HU può essere ossidata dal gruppo EME per produrre ON in vitro



60-80% dei pazienti con anemia falciforme riceve almeno una trasfusione di eritrociti nei primi 20 anni di vita.

La riduzione della morbilità e l'aumento della sopravvivenza (raddoppiata dal 1972 al 2002) è legato in gran parte alla terapia trasfusionale.

La terapia trasfusionale è componente chiave del trattamento complessivo in quanto:

- diminuisce la viscosità del sangue ed aumenta la saturazione di ossigeno diluendo la HbS;
- migliora la capacità di trasporto di ossigeno aumentando i livelli di Hb;
- sopprime la produzione endogena di eritrociti a falce aumentando l'ossigenazione tissutale.

La trasfusione di eritrociti concentrati migliora l'anemia sintomatica e previene e risolve le crisi vaso-occlusive che danno origine a sindromi respiratorie acute, strokes e danni ischemici a vari organi.



TRASFUSIONE SEMPLICE	ERITROCITOAFERESI
Facile reperibilità accesso venoso	Problemi di accessi venosi
Facile reperibilità unità compatibili	Difficoltà a reperire unità compatibili
Tutte le strutture ospedaliere	Riduzione frequenza accessi ospedalieri
Costo limitato	Costo elevato
Sovraccarico marziale	Personale specializzato
	Assenza o ritardata insorgenza di sovraccarico marziale

Nel 2004 viene valutata a Pesaro per allotrapianto, ma i fratelli presenti in Italia non sono compatibili ed il padre (medico anestesista) si dichiara contrario alla procedura.

Ad aprile 2005 inizia terapia ferrochelante con deferiprone (in totale circa 20 sacche trasfuse) per emosiderosi secondaria (ferritina 1894).

RMN epatica (aprile 2005): quadro epatico sospetto per emocromatosi.

Nel 2007 la paziente rimane incinta.

Effettua consulenze genetiche e villocentesi per l'assunzione di idrossiurea, ma dichiara successivamente di aver sospeso da vari mesi la terapia per il desiderio di maternità.

Sospende la terapia ferrochelante.

Viene seguita presso l'ambulatorio delle gravidanze a rischio.

Effettua esami ecografici periodici.

Durante la gravidanza viene trattata con un regime trasfusionale cronico. Non si registrano complicanze di natura ostetrica e non si verificano crisi dolorose rilevanti.

A 38 settimane viene sottoposta a parto cesareo.

Il figlio risulta eterozigote per HbS.

La gravidanza in pazienti affetti da malattia a cellule falciformi si associa ad alti livelli di morbilità e mortalità (morte materna 11.4% e fetale 20%).

Non sono disponibili linee guida precise in merito, soprattutto per quanto riguarda la politica trasfusionale, sia perchè la clinica è variabile, sia perchè le pazienti sono trattate in centri molto diversi tra loro.

La letteratura più recente pare dimostrare che la trasfusione in profilassi si associa ad una riduzione della mortalità materna, degli episodi vaso-occlusivi dolorosi, complicanze polmonari, embolia polmonare, pielonefriti, mortalità perinatale, morte neonatale e parto pre-termine (Malinowski et al, 2015).

Tuttavia, il rischio di alloimmunizzazione è elevato in gravidanza (fino al 16.6% con eritro-exchange in profilassi) (Asma et al, 2014); sono possibili infezioni e reazioni trasfusionali.

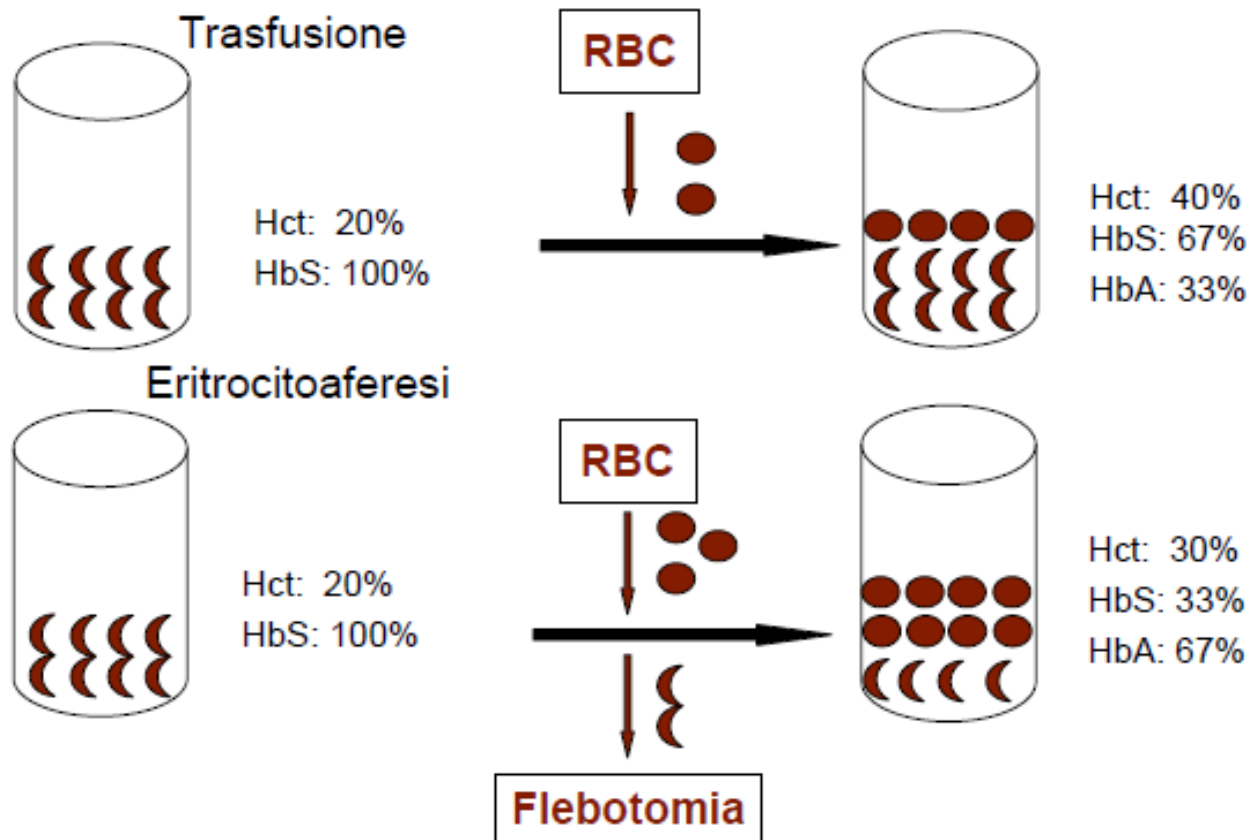


Complication	Expected in which pregnancy period?
Vaso-occlusive crisis	Second or third trimester
Thrombotic event	During hospitalization in the perinatal period
Erythrocyte and platelet alloimmunization	During pregnancy, in the perinatal period, and at birth
Pre-eclampsia/eclampsia	In the third trimester
HELLP syndrome	In the third trimester and perinatal period
Disseminated intravascular coagulation	In the perinatal period and after birth
Aplastic crisis	Undefined
Postpartum hemorrhagia	In the perinatal period and after birth
Acquired hemophilia	During and after pregnancy
Transfusion reactions	Second or third trimester
Hemolytic anemia	Second or third trimester
Folic acid deficiency, megaloblastic anemia	Undefined

SCD: Sickle cell disease.

Il periodo più adatto per il supporto trasfusionale profilattico pare essere il terzo trimestre; ci sono situazioni che possono richiedere un trattamento più precoce, quali la disfunzione cronica d'organo, la sindrome toracica acuta e frequenti crisi dolorose (Gilli et Al, 2007; Parrish and Morrison, 2013, Asma et Al, 2014; Schwarts et Al, 2013; Okusanya and Oladapo, 2013), pre-eclampsia, aborti precedenti e anemia severa (< 7 g/dl). In questo caso si raccomandano **Hb 10 g/dl e HbS < 30%**.

La Gravidanza



Dopo il parto riprende con regolarità idrossiurea, deferiprone (poi sostituito da deferasirox), con discreto beneficio (necessità di ricovero in tre occasioni tra agosto 2008 ed aprile 2009).

Da maggio 2009 si prova ad istituire un regime di supporto trasfusionale cronico, circa 1 sacca ogni 21 giorni; non sono necessari ricoveri ospedalieri.

Dal 2014 le crisi dolorose e gli accessi in DH diventano più frequenti, anche ogni due settimane, malgrado la terapia trasfusionale cronica e la terapia, che veniva assunta con regolarità.

Fattori precipitanti crisi vaso- occlusive

Infezioni

Disidratazione

Raffreddamento della cute

Altitudine

Apnea prolungata in acqua

Ipossia notturna

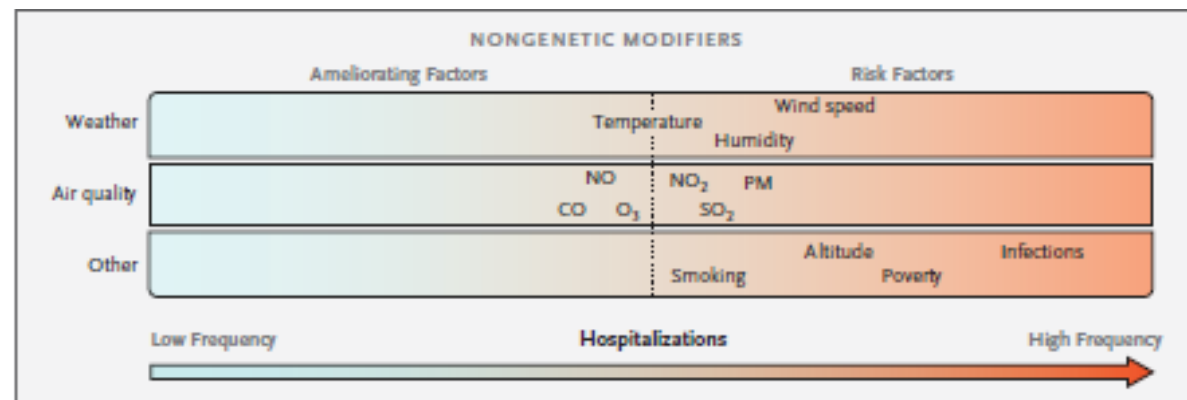
Farmaci: diuretici, anestetici, Igvena ad alte dosi, fattore di crescita cellulare

Immobilizzazione prolungata (viaggi lunghi)

Applicazione prolungata di lacci emostatici

Droghe: cocaina

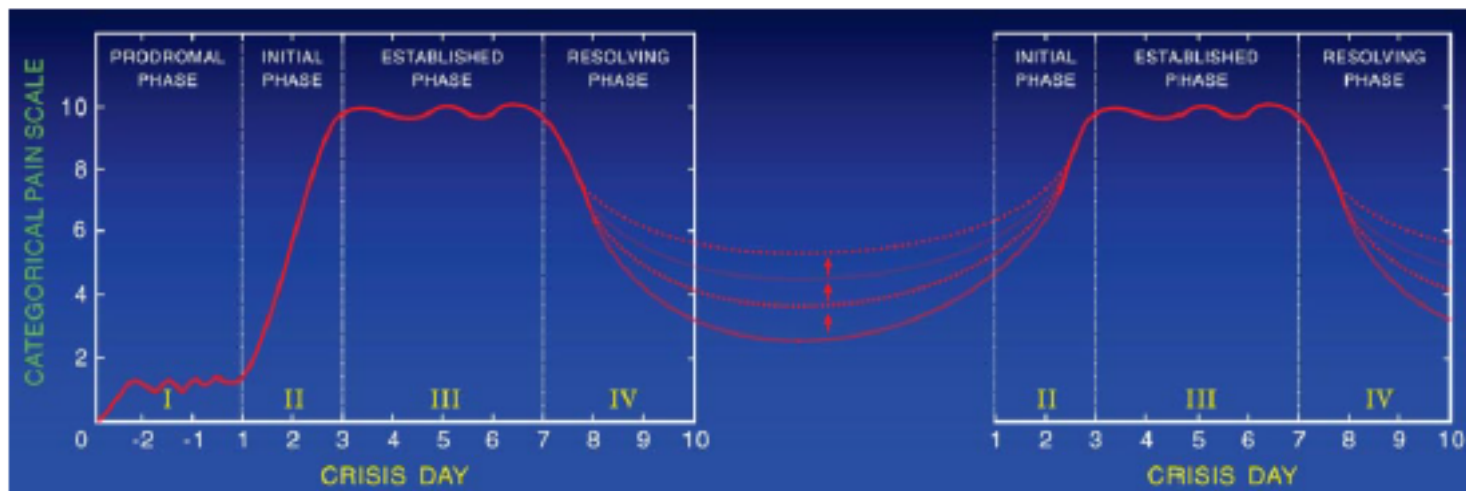
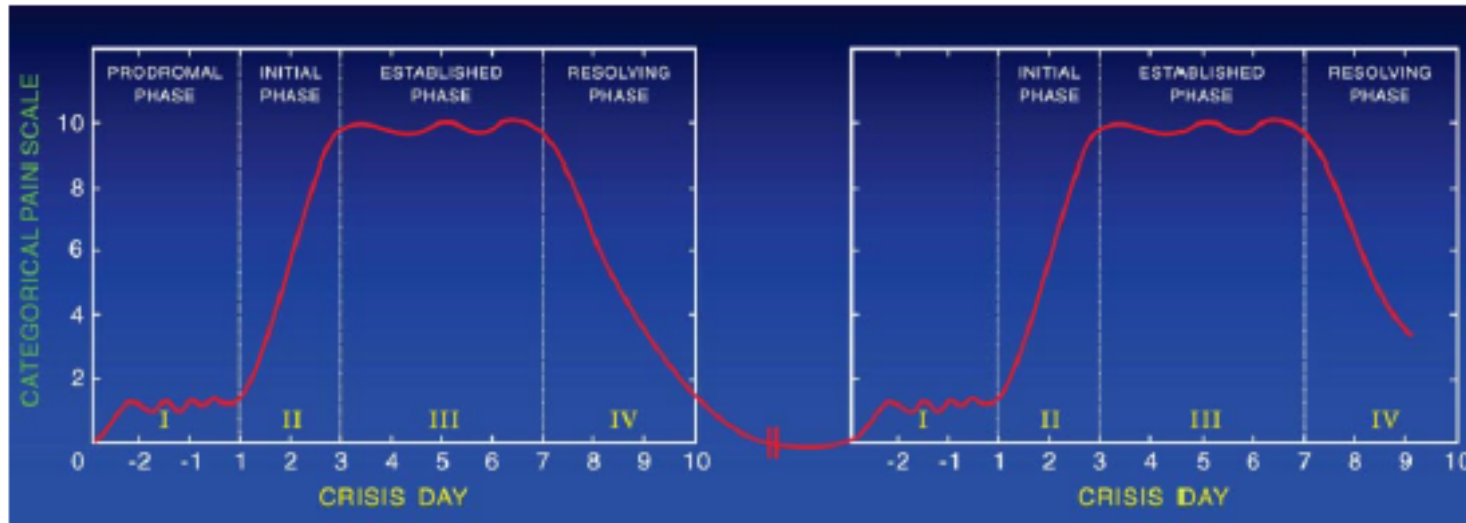
Abuso di alcolici





Sickle cell pain: a critical reappraisal

Samir K. Ballas,¹ Kalpna Gupta,² and Patricia Adams-Graves³



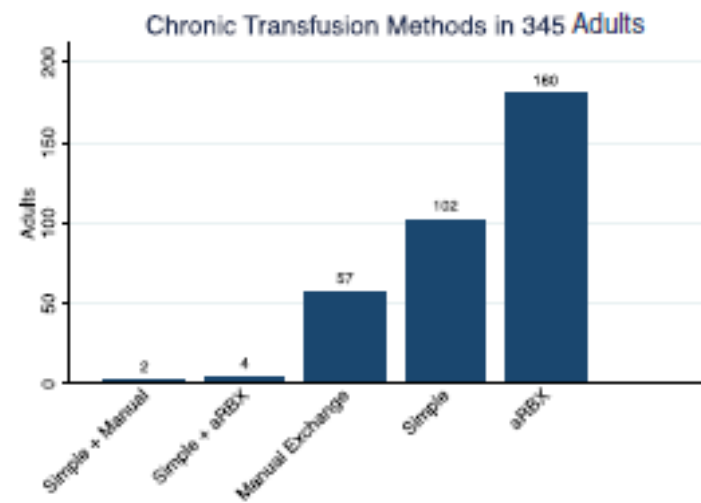
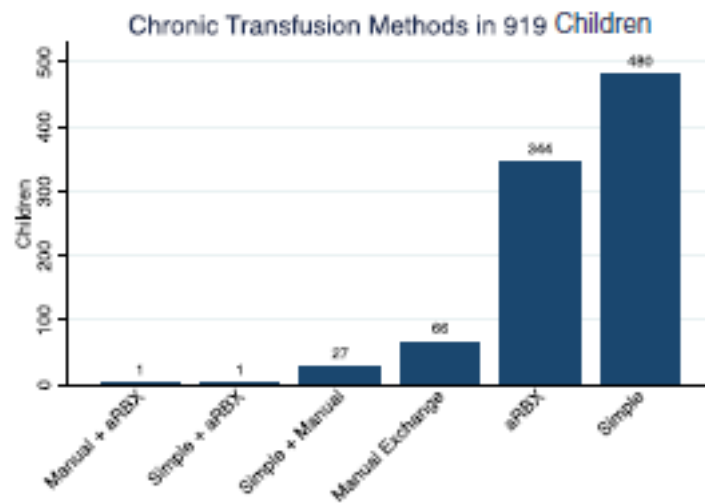
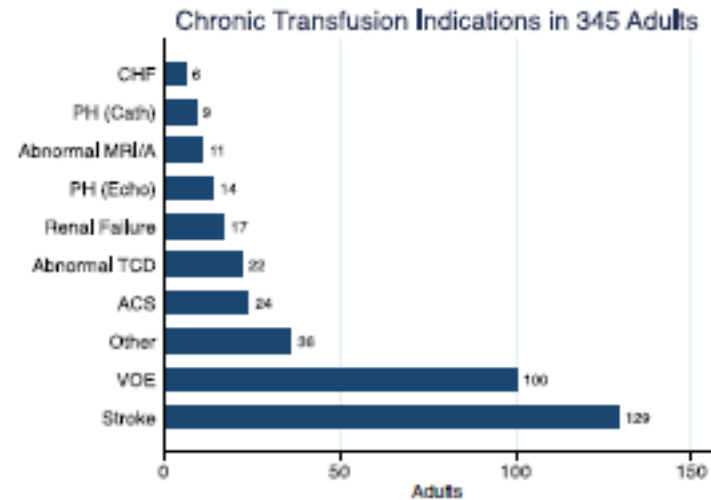
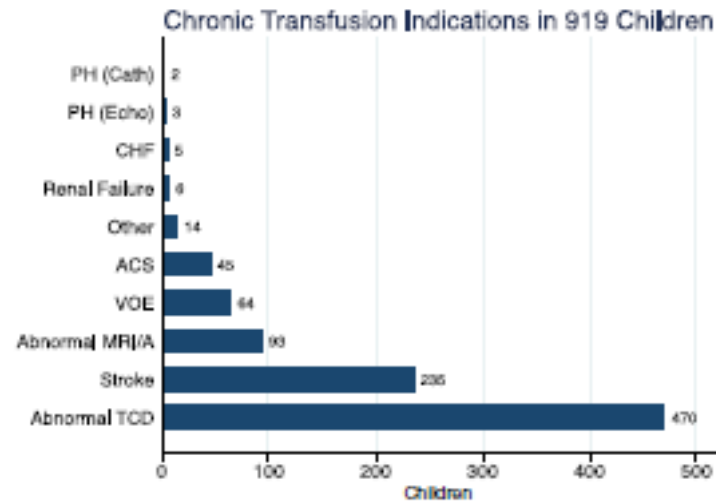
Ad agosto 2014 propongo eritroexchange.

Il problema principale è rappresentato dalla assenza di accessi venosi.

A settembre 2014 viene posizionato PICC a destra che rimane in sede fino a dicembre 2014 quando viene posizionato CVC tunnelizzato a due vie per l'eritroexchange. Dopo tre giorni dal posizionamento del CVC, il catetere non funziona e viene rimosso.



Erythrocytapheresis for chronic transfusion therapy in sickle cell disease: survey of current practices and review of the literature





TRASFUSIONE SEMPLICE	ERITROCITOAFERESI
Facile reperibilità accesso venoso	Problemi di accessi venosi
Facile reperibilità unità compatibili	Difficoltà a reperire unità compatibili
Tutte le strutture ospedaliere	Riduzione frequenza accessi ospedalieri
Costo limitato	Costo elevato
Sovraccarico marziale	Personale specializzato
	Assenza o ritardata insorgenza di sovraccarico marziale



Erythrocytapheresis for chronic transfusion therapy in sickle cell disease: survey of current practices and review of the literature

TABLE 5. Literature comparing costs between simple and aRBX transfusion

Reference	Simple transfusion		aRBX transfusion	
	Included costs	Total annual cost	Included costs	Total annual cost
Adams 1996 ¹¹	Average annual cost of clinic fees, filters, tubing, catheters, type & cross, blood bank processing = \$9740; cost of desferal ranged \$20,000-\$40,000	\$29,740-49,740	Average annual cost of clinic fees, filters, tubing, catheters, type & cross, blood bank processing = \$19,955	\$19,955
Hilliard 1998 ⁴	Average annual cost of visits, labs, blood bank fees = \$26,058; cost of chelation = \$29,480	\$55,538	Average annual cost of visits, labs, blood bank fees and procedure = \$36,085	\$36,085
Masera 2007 ¹³	Average annual cost of blood = €2142 (14 units/year); chelation costs = €260; microinfusor pump, consumables = €1825, desferal = €2847	€7074	Annual cost of blood = €1836 (12 units/year because aRBX only every 3-5 months); procedure = €2092	€3928

€ = Euros.

La procedura di eritroexchange viene comunque effettuata a fine febbraio 2015 previo posizionamento di CVC in femorale.

Hb prima della procedura 8 g/dl, Hb S 57%.

In post procedura l'Hb S è 26%, Hb 10.3 g/dl Ht 29%.

Dopo un mese si assiste ad un rapido incremento della HbS (51%), riprendono le crisi dolorose e non è disponibile un accesso venoso.

Viene posizionato un nuovo CVC PICC a sinistra (aprile 2015) .

A maggio 2015 lamenta dolore all'arto superiore sinistro.

1° ecografia venosa (07.05.2015) negativa per TVP.

Inizia comunque profilassi con Enoxaparina 4000 UI sc.

2° ecografia venosa (11.05.2015): flebotrombosi al comparto succlavio-omerale destro con estensione al tronco brachio-cefalico.

Inizia terapia con Enoxaparina 6000 UI + 4000 UI sc.

Per il peggioramento della sintomatologia si reca in PS e viene ricoverata in II medicina.

3° ecografia venosa (14.05.2015): trombosi a tutto lume della vena succlavia, di buona parte del tronco venoso anonimo e del settore iuxta-parietale del tratto distale della vena giugulare interna di sinistra.



TAC collo e torace (15.05.2015): difetti endoluminali di riempimento riferibili a TEP recente in corrispondenza del ramo lobare inferiore di destra di alcuni rami segmentari e subsegmentari per la piramide basale bilateralmente e per il LSD.

Nelle scansioni in fase venosa apprezzabile estesa trombosi della vena ascellare sinistra, succlavia sinistra e anonima sinistra fino in prossimità della vena cava superiore, pervia; in direzione craniale la trombosi interessa la giugulare interna sinistra solo per breve tratto a livello della confluenza nella vena anonima, pervio il vaso a monte.



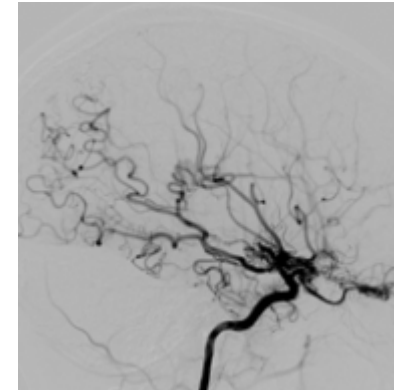
Angio RMN cerebrale (19.05.2015): non anomalie vascolari.

Puntiformi alterazioni sottocorticali in sede frontale bilaterale, minuti esiti.

Prosegue terapia con eparina a basso peso molecolare a dose piena.

Non è possibile anticoagulazione orale per assenza di accessi venosi.

La malattia di Moyamoya è una stenosi progressiva della porzione distale intracerebrale delle carotidi interne che causa, come sviluppo secondario, una rete collaterale che conferisce un aspetto a nube di fumo di sigaretta= moyamoya in Giapponese (prevalenza 1/32.000).



La malattia può essere idiopatica o secondaria (anemia drepanocitica, radioterapia, neurofibromatosi tipo 1, sindrome di Williams).

Esistono forme ereditarie a trasmissione autosomica recessiva identificate nel 10%.

Il decorso della malattia può essere insidioso, con cefalea, crisi epilettiche

Deterioramento del linguaggio, più spesso compaiono segni focali come emiplegia.

I tassi di mortalità sono aumentati soprattutto per eventi emorragici.



AUMENTO	RIDUZIONE
Attivazione piastrinica	Fattore V
Aggregazione piastrinica	Fattore XII
PLTs e GR ricchi in fosfatidilserina	Fattore IX
Complesso Trombina- AT	
Frammenti protrombina F1,2	Proteina C
Complesso plasmina-antiplasmina	Proteina S
Complesso fibrinogeno e fibrina-fibrinogeno	
Fibrinopeptide A	
D-Dimero PAI-1	



Factors influencing development of VTE in SCD patients

Traditional risk factors	SCD-related factors
<p>Central venous catheters (CVCs) for poor venous access, transfusion therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Totally implantable CVCs (port) • Partially implantable CVCs (tunneled and nontunneled lines) 	<p>Increased prevalence of thrombophilic defects</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-phospholipid antibodies • Protein C/S deficiency <p>Genotype (SS/S⁰ vs. SC/S⁺)</p>
<p>Frequent hospitalization for pain and complications</p>	<p>Splenectomy</p>
<p>Surgery</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orthopedic surgery (hip, shoulder avascular necrosis) • Cholecystectomy 	<ul style="list-style-type: none"> • Surgical • Functional asplenia?
<p>Pregnancy</p>	

Esperienza del National Hospital Discharge Survey

1.804.000 paz ospedalizzati con SCD 1979-2003 (*Stein PD et Al, Am J Med 2006*)

- Prevalenza di EP età ≤ 40 anni risulta 3.5 volte maggiore rispetto ai controlli (età media 28 a vs 57 a);
- Prevalenza di TVP è simile rispetto al controllo, ma gli eventi si verificano in pazienti più giovani (31 a vs 54 a);
- Il rischio di EP risulta 50-100 volte maggiore nei paz SCD ≤ 50 a;
- Il 25% dei paz con SCD presenta TVP prima di 30 a;
- Circa il 30% degli adulti SCD sviluppa trombosi CVC-correlata (80% nei casi di genotipo più aggressivo: HbSS e Hb S β^0).

Symptomatic VTE associated with TIVADs in patients with SCD

Reference	No of patients	No of catheters	Mean age (years)	Total catheter days/ mean days per catheter	VTE events per total catheters (%)	Incidence of VTE per 1,000 TIVAD days
Alkindi et al. [17]	16	24	31	16,523/688	3 (12.5)	0.18
Raj et al. [18]	15	20	14	19,230/962	3 (15.0)	0.16
Jeng et al. [15]	15	41	18 (median)	12,120/296	12 (29.3)	0.99
Abdul-Rauf et al. [16]	25	31	12	17,444/563	5 (16.1)	0.29
Phillips et al. [19]	8	10	30	4,308/431	2 (20.0)	0.46

Sickle cell disease: an inherited thrombophilia

Ted Wun and Ann Brunson, Hematology 2016

Attenzione a paz con storia di ictus ischemico a rischio per sindrome di moya moya;

Considerare coagulazione di lunga durata in paz con basso rischio di sanguinamento anche se la TVP è stata provocata dall' ospedalizzazione;

Continuare l'anticoagulazione per le TVP CVC-correlate finchè non viene rimosso il CVC;

Non vi sono evidenze che supportino la profilassi primaria nei paz con CVC in assenza di un evento trombotico precedente;

Non vi sono chiare raccomandazioni per la profilassi in gravidanza in assenza di un precedente evento trombotico;

Raccomandazione a eparina a bpm durante la gravidanza e per 6 sett nel post-partum in paz con precedente evento trombotico (se trombosi CVC-correlata, solo se il CVC è in sede).

Oggi la nostra paziente ha 37 anni;

Presenta crisi dolorose vaso-occlusive ogni 2-3 settimane, ma con persistenza di dolore tra una crisi e l'altra anche di elevata intensità;

Gli esami bioumorali risultano nella norma, a parte incremento della bilirubina indiretta e LDH; l'esame urine e la microalbuminuria risultano nella norma; la ferritina oscilla tra 1600 e 2800 ng/ml;

Esegue ecocardiogramma di controllo annuale e non vi è evidenza al momento di ipertensione polmonare;

Alla visita oculistica non vi sono alterazioni retiniche;

Sono in corso esami radiologici agli arti inferiori per valutare se vi sia una causa di dolore cronico;

La terapia domiciliare è la seguente: Hu 500 mg, 3 c al dì; Deferasirox circa 15 mg/Kg, ossicodone/naloxone 20/10 mg, 1 c x 2; Ketorolac gtt al bisogno, Lorazepam 1 mg, ½ c al mattino, 1 c alla sera, omega 3, 1000 mg e acido folico a cicli.

Non sono reperibili con facilità validi accessi venosi.

Complications of PORT-A-CATH® in patients with sickle cell disease

Table 1 Patient characteristics.

Age (years)	
Mean ± SD	31 ± 6
Range	25–44
Males (%)	3 (18.75)
Females (%)	13 (81.25)
Genotype	
SS homozygotes (%)	13(81.25)
Sβ ⁺ Thal double heterozygotes (%)	3(18.75)
Median age at port insertion (years)	31
Duration of port (days)	688 [range: 39–3925]
No. of infections	
All cases, <i>n</i> (%)	28 (100)
Gram-positive, <i>n</i> (%)	12 (42.9)
Gram-negative, <i>n</i> (%)	12 (42.9)
Fungal, <i>n</i> (%)	4 (14.2)
No. of thrombotic events, <i>n</i> (%)	3 (18.75)
Concurrent medications	
Penicillin V, <i>n</i> (%)	14 (87.5)
Hydroxyurea, <i>n</i> (%)	7 (43.75)
Splenectomy/autosplenectomy, <i>n</i> (%)	7 (43.75)

Gram-positive [*n* = 14; 34.1%]
Staphylococcus spp.
Staphylococcus aureus
 Coag-negative *Staphylococcus*
 Alpha hemolytic *Streptococcus*
Diphtheroid bacilli

Gram-negative [*n* = 19; 46.4%]
Klebsiella spp.
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella oxytoca
Serratia liquefaciens
Serratia fanticola
Pseudomonas spp.
Pseudomonas aeruginosa
E. coli
Enterobacter cloacae
Alcaligenes fecalis
Achromobacter spp.
Delfia acidomiran
Chromobacterium violaceum
Stenotrophomonas maltophilia

Fungi [*n* = 8; 19.5%]
Candida spp.
Candida albicans
Candida famata
Candida parapolosis
Candida lusitanice