

LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE REGIONALI

ANEMIE CONGENITE

La presente Linea di Indirizzo Diagnostico-Terapeutica Regionale (LIDTR), promossa dalla Commissione PATOLOGIE ERITROCITARIE, è stata inoltrata al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV (Prof. Mauro Krampera) dal Dr. Eros Di Bona il 30/09/2025 (*prima versione*) e il 13/10/2025 (*dopo revisione esterna*).

N° rev: 0 (prima emissione)	Data di prima approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 14/10/2025
	Data di approvazione da parte della Regione e formalizzazione con nota regionale di gennaio 2026
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione

CONTENUTI

1. Glossario	Pag. 3
2. Gruppo di lavoro	Pag. 4
3. Scopo e Destinatari	Pag. 4
4. Razionale	Pag. 5
5. Patogenesi	Pag. 8
6. Riferimenti	Pag. 13
7. Diagramma di flusso della LIDTR	Pag. 14
7.1. Algoritmo per il clinical management del paziente con TDT nota	Pag. 14
7.2. Valutazione per inizio terapia con Luspatercept nel paziente con TDT	Pag. 15
7.3. Algoritmo per il clinical management del paziente con NTDT	Pag. 16
7.4. Gestione clinica e follow up del paziente NTDT sulla base della soglia trasfusionale	Pag. 17
7.5. Algoritmo per il clinical management del paziente con SCD	Pag. 18
7.6. Algoritmo per il clinical management del paziente con SCD: condizioni speciali	Pag. 19
7.7. Algoritmo diagnostico dei difetti enzimatici del globulo rosso	Pag. 20
7.8. Algoritmo terapeutico del Deficit di PK	Pag. 21
7.9. Algoritmo terapeutico del Deficit di G6PD	Pag. 22
7.10. Algoritmo per il clinical management dei difetti di membrana del globulo rosso: sferocitosi	Pag. 23
7.11. Algoritmo per il clinical management dei difetti di membrana del globulo rosso: stomatocitosi	Pag. 24
7.12. Algoritmo per il clinical management delle diseritropoiesi	Pag. 25
8. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso	Pag. 26
8.1. Accesso del paziente e valutazione iniziale	Pag. 26
8.2. Informazione del paziente	Pag. 28
8.3. Valutazione diagnostica	Pag. 30
8.4. Piano terapeutico	Pag. 34
8.5. Follow up e complicanze	Pag. 39
8.6. Gravidanza e screening familiare	Pag. 44
9. Bibliografia	Pag. 48
10. Modalità di diffusione	Pag. 50
11. Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori	Pag. 50
12. Verifiche, revisioni e raccolta dati	Pag. 50

1. Glossario

TD	Talassemia Trasfusione Dipendente
NTD	Talassemia Non Trasfusione Dipendente
AOUI	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
TSAT	Saturazione della Transferrina
IRA/IRC	Insufficienza Renale Acuta/Cronica
DD	Diagnosi Differenziale
G6PD	Glucosio-6-Fosfato Deidrogenasi
PK	Piruvato Kinasi
TAI/TAD	Test Antiglobulina Indiretto/Diretto o Test di Coombs Indiretto/Diretto
HPLC	Cromatografia liquida ad alte prestazioni
RMN-LIC/MIC	Risonanza magnetica - Liver Iron Concentration/Myocardial Iron Concentration
SCD	Sickle cell disease – anemia falciforme
DBA	Anemia di Blackfan-Diamond
CDA	Anemia diseritropoietica congenita
Hb	Emoglobina
VOC	Crisi vaso-occlusiva
PS	Pronto soccorso
2,3-DPG	2,3 Difosfoglicerato
HS	Sferocitosi ereditaria
HE	Ellisocitosi ereditaria
HU	Idrossiurea
EEX	Eritroexchange
FO	Fundus oculi
ASA	Acido acetil-salilico
HSCT	Trapianto di cellule staminali ematopoietiche
PEX	Plasma Exchange
HA	Anemia emolitica
NASH	Steatoepatite non alcolica
GVHD	<i>Graft-versus-host disease</i>
AAII	Arti inferiori
TSA	Tronchi sovraortici
TVP	Trombosi venosa profonda
DHTR	Reazione emolitica trasfusionale tardiva

2. Gruppo di lavoro

Componente	Struttura di riferimento	Qualifica	Contatto e-mail
Lucia De Franceschi	USD Malattie Rare Immunoematologiche Benigne, AOUI Verona	Professore Ordinario, Direttore, Responsabile GdL	lucia.defranceschi@univr.it
Filippo Mazzi	USD Malattie Rare Immunoematologiche Benigne, AOUI Verona	Dirigente Medico	filippo.mazzi@aovr.veneto.it
Cristina Danesin	UOC Ematologia, AULSS 2 Treviso	Dirigente Medico	cristina.danesin@aulss2.veneto.it
Ilaria Nichele	UOC Ematologia, AULSS 8 Vicenza	Dirigente Medico	ilaria.nichele@aulss8.veneto.it
Francesca Polese	UOC Medicina Trasfusionale, Aulss 5 Rovigo,	Dirigente Medico	francesca.polese@aulss5.veneto.it
Raffaella Colombatti	UOC Oncoematologia Pediatrica, AOU Padova	Dirigente Medico	oncoemato.ped@aopd.veneto.it
Simone Cesaro	UOC Oncoematologia Pediatrica, AOUI Verona	Direttore	simone.cesaro@aovr.veneto.it

3. Scopo e destinatari

Le malattie rare del globulo rosso e dell'eritropoiesi sono patologie con elevata eterogeneità clinica e spesso di difficile riconoscimento con conseguente ritardo nella diagnosi e nel trattamento. Scopo della presente LIDTR è diffondere i criteri clinici di sospetto della diagnosi, definire i criteri di trattamento, fornire gli elementi per un attento monitoraggio clinico. La presente LIDTR non sostituisce la necessaria collaborazione con Clinici e/o Centri di comprovata esperienza nella valutazione clinica delle malattie rare del globulo rosso e dell'eritropoiesi, necessaria a fornire indirizzi individualizzati sul singolo paziente. Ci si attende la garanzia dell'accesso alle cure e la stessa qualità delle prestazioni per i pazienti su tutto il territorio regionale, comprese popolazioni fragili come rifugiati e migranti, e in condizioni speciali quali la gravidanza e la transizione dall'ambiente pediatrico all'ambiente dell'adulto, assicurando continuità assistenziale attraverso la realizzazione di percorsi integrati tra le diverse strutture. Le procedure incluse nella LIDTR sono rivolte: ai medici specialisti Ematologi; ai coordinatori infermieristici e agli infermieri che afferiscono ai Reparti di Ematologia, ai Servizi di Ematologia integrati nelle Unità Operative (UO) di Oncologia Medica, di

Medicina Interna e/o di Medicina Generale; ai biologi/medici laboratoristi responsabili della diagnostica; ai Medici di Pronto Soccorso della Regione Veneto.

4. Razionale

Nel presente documento, le malattie rare del globulo rosso e dell'eritropoiesi sono discusse in quattro blocchi:

1. **Difetti dell'emoglobina:** talassemie e sindromi falciformi;
2. **Difetti enzimatici:** deficit di G6PD e deficit di piruvato-kinasi;
3. **Difetti della membrana eritrocitaria:** sferocitosi e stomatocitosi;
4. **Diseritropoiesi congenita:** CDA tipo II.

La LIDTR si focalizza sulle patologie del globulo rosso e dell'eritropoiesi più frequenti a livello nazionale e, per quanto riguarda le emoglobinopatie, rispecchiano anche la realtà regionale.¹⁻⁴

4.1. Difetti dell'emoglobina

Globalmente, le emoglobinopatie rappresentano la seconda causa più frequente di anemia, dopo la carenza marziale, e in particolare la talassemia e sindromi falciformi sono le più frequenti.³ In Italia, le emoglobinopatie interessano 16 pazienti ogni 100.000 abitanti, di cui più della metà dei casi sono pazienti affetti da talassemia transfusione-dipendente (Transfusion dependent thalassemia; TDT). La prevalenza della TDT è maggiore nelle isole e nelle regioni del Sud Italia, mentre la non-TDT (NTDT) è prevalente nelle isole e nelle regioni del Nord-ovest: tale prevalenza riflette, ancora una volta, l'associazione storica con la malaria endemica, ma anche i flussi migratori della popolazione. Tale patologia risulta, interessare maggiormente il sesso femminile sia nel caso della TDT sia della NTDT, per una fascia d'età tra i 36-50 anni. In passato, pazienti affetti da talassemia presentavano un'aspettativa di vita molto inferiore rispetto alla popolazione generale, con un rischio di morte di 9 volte più alto nei TDT rispetto alla popolazione genera. L'aspettativa di vita per i pazienti con talassemia è nettamente aumentata negli ultimi decenni, tanto che per i neonati odierni essa è considerata sovrapponibile a quella della popolazione generale

Per quanto riguarda le sindromi falciformi, in Italia la prevalenza è di 3,3 pazienti ogni 100.000 abitanti, con picchi di prevalenza in Sicilia (8,8/100.000 abitanti) e nelle regioni del Nord Italia (Liguria, Veneto, Piemonte); questa rappresentazione geografica è maggiormente legata ai flussi migratori rispetto alla talassemia. La fascia d'età maggiormente rappresentata è quella dai 6 ai 18 anni, con una pari distribuzione tra i due sessi. L'80% circa della popolazione SCD in Italia di età < 30 anni è rappresentata da persone di origine non-caucasica. Per quanto riguarda la sopravvivenza, non sono state notate differenze tra SCD e NTDT, pur determinando questa patologia una ridotta aspettativa di vita rispetto alla popolazione generale.⁴

La **Figura 1** evidenzia la distribuzione regionale delle emoglobinopatie.⁴

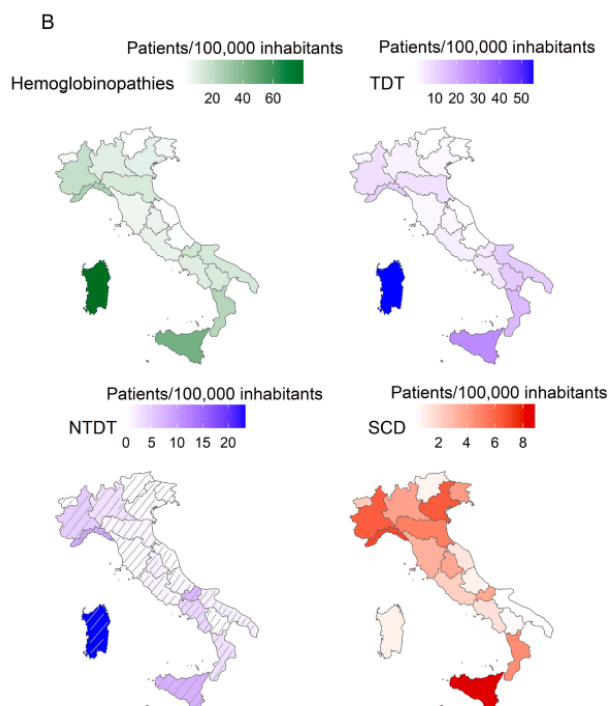


Figura 1. Emoglobinopatie in Italia secondo il questionario nazionale del 2019. (B) Distribuzione dei pazienti ogni 100.000 abitanti per regione in Italia. ⁴

La talassemia è una emoglobinopatia congenita caratterizzata da anemia emolitica cronica sostenuta da una ridotta sopravvivenza in circolo delle emazie (eritrofagocitosi) e dalla presenza di eritropoiesi inefficace relata al difetto quantitativo nella produzione delle catene α/β dell'emoglobina (Hb). L' α -talassemia può manifestarsi con quadri clinici di gravità variabile, che vanno dalla lieve anemia a forme di anemia che richiedono trasfusioni on demand con andamento clinico simile all'NTDT o, raramente, alla TDT (es. HbH, triplicazioni o quadruplicazioni alfa). Nella nostra realtà regionale, la β -talassemia è prevalente. Sono state identificate circa 350 mutazioni (per lo più puntiformi), alle quali viene comunemente assegnato un indice di gravità: si parla di β^+ in caso di mutazioni che causano una relativa riduzione della sintesi delle catene β -globiniche, mentre si parla di β^0 in caso di mutazioni che causano una completa assenza di sintesi delle stesse. Queste mutazioni possono presentarsi nei pazienti in omozigosi o in eterozigosi, e ciò influisce sull'espressione fenotipica della malattia, a partire da quadri di asintomaticità o lieve anemia nei portatori di trait β -talassemico fino a quadri di anemia grave con necessità trasfusionale cronica. Questo ha portato all'identificazione di due quadri clinici principali: le β -Talassemie Trasfusione Dipendenti (TDT) o Major e le β -Talassemie Non Trasfusione Dipendenti (NTDT) o Intermedie.¹

Le sindromi falciformi raggruppano i seguenti genotipi: SS, S β^0 , S β^+ ed SC. Le caratteristiche biochimiche peculiari dell'HbS sono responsabili delle principali manifestazioni cliniche delle sindromi falciformi rappresentate dall'anemia emolitica cronica e dalle crisi vaso-occlusive acute (VOCs). Il carattere di eterogeneità, imprevedibilità e ricorrenza delle VOC rendono i pazienti affetti da sindrome falciforme grandi utilizzatori dei punti di pronto soccorso (PS) anche rispetto ad altre

emoglobinopatie gravi come la TDT. I pazienti affetti da sindrome falciforme presentano pertanto danni d'organo relati agli eventi acuti che hanno un effetto sommatorio risultando in progressiva compromissione cronica degli stessi. La sindrome falciforme è pertanto una malattia monogenica e multiorgano.

4.2. Difetti enzimatici

I globuli rossi richiedono un'efficiente *machinery* a supporto dell'energia cellulare e a difesa dei fisiologici processi di ossidazione dati dalla lunga permanenza in circolo di questa cellula. Il compartimento enzimatico del globulo rosso può essere interessato da deficit congeniti che risultano in quadri eterogenei a seconda dell'enzima deficitario. Le forme più frequenti a livello nazionale sono da deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) o di piruvato-kinasi (PK). Il deficit di G6PD, in particolare, è la forma di enzimopatia del globulo rosso più comune, interessando 400-500 milioni di persone al mondo, soprattutto nelle zone tropicali e subtropicali come Africa, Europa, Medioriente, Asia. Tale distribuzione geografica è sovrapponibile alle zone endemiche della malaria, a supportare l'ipotesi che il deficit di G6PD possa aver determinato un vantaggio selettivo nei confronti del *Plasmodium falciparum*, in modo simile alle emoglobinopatie. In Italia, si arriva ad una prevalenza dal 4% al 35% in Sardegna, in base alla zona.⁷ Il deficit di G6PD ha trasmissione X-linked, in cui i pazienti di sesso maschile presentano il quadro clinico che può declinarsi in forme con anemia emolitica cronica (rare) e più frequentemente come anemia acuta (crisi favica), riconducibile ad un trigger (e.g. infezioni, farmaci, ecc). Le pazienti di sesso femminile sono prevalentemente eterozigoti a mosaico, questo sostiene quadri clinici molto variegati, da condizioni tendenzialmente asintomatiche a forme clinicamente manifeste che possono presentare quadri di emolisi acuta simili a quelli dei soggetti di sesso maschile.⁷

Il deficit di PK è un'enzimopatia rara a trasmissione autosomica recessiva, ed è la seconda per frequenza dopo il deficit di G6PD. Le forme eterozigoti hanno una prevalenza dallo 0.15% al 6% nelle varie popolazioni e, anche in questo caso, è maggiormente frequente nelle zone endemiche per malaria (Medioriente e Africa sub-Sahariana) in relazione all'effetto protettivo che tale condizione sembra determinare nei confronti della malaria.⁸ La PK in forma omozigote si presenta alla nascita con ittero grave che richiede fototerapia e frequentemente anche scambio eritocitario. Nell'adulto, il quadro di anemia normocromica normocitica da PKD può variare da forme lievi trattate con trasfusioni on demand a forme più gravi per cui è necessario instaurare un regime trasfusionale cronico simile alle TDT. Spesso il ritardo nella diagnosi può essere ricondotto alla tolleranza del/la paziente all'anemia cronica e questo può essere ricondotto all'aumento di 2-3DPG che modificando l'affinità dell'Hb per l'ossigeno, aumentando il suo rilascio tissutale con un forte effetto compensatorio dell'anemia.

4.3. Difetti della membrana eritrocitaria

Le anemie ereditarie da difetti della membrana del globulo rosso più frequenti sono la sferocitosi ereditaria (HS), l'ellissocitosi (HE) e la stomatocitosi.

La HS è la più comune tra le membranopatie e colpisce 1:2000–1:5000 soggetti di origine Europea. L'HS è clinicamente molto eterogenea e la sua presentazione clinica dipende dalla proteina

deficitaria (e.g. banda 3, ankirina, spettrina). L'HS non ha sempre una ereditarietà autosomica dominante, le forme più gravi sono infatti autosomiche recessive con paziente sintomatico se omozigote. L'HS può inoltre presentarsi come mutazione de novo all'interno di un cluster familiare. L'eterogeneità della presentazione clinica ha portato a suddividere le HS in forma (i) lieve in cui l'emolisi compare in concomitanza ad eventi febbrili oppure gravidanza; (ii) moderata in cui il/la paziente viene trasfuso on demand; (iii) gravi in cui il/la paziente richiede un regime trasfusionale cronico. La ridotta sopravvivenza in circolo delle emazie è relata ad emolisi extravascolare con conseguente splenomegalia.

L'HE ha un'incidenza globale 1:2000–4000 soggetti. L'HE è prevalente nell'area del sud-est asiatico e costituisce una patologia ultra-rara a livello regionale.

La stomatocitosi ereditaria è sostenuta dalla presenza di uno o più difetti di trasportatori ionici della membrana eritrocitaria, da cui il nome anche di canalopatie. Tra queste la forma più frequente è la stomatocitosi deidrata (*dehydrated hereditary stomatocytosis*, DHS), sostenuta da mutazioni a carico del canale Gardos o canale $\text{Ca}^{2+}\text{K}^{+}$ dipendente (KCCN4) o del meccanoettore PIEZO1. Altre mutazioni relate alla stomatocitosi possono interessare il gene SLC4A1 che codifica per la banda 3 o il gene SLC2A1 che codifica il trasportatore di glucosio GLUT1. Alla famiglia delle stomatocitosi appartengono anche le forme con iperkaliemia dovuta a mutazioni del gene ABCB6, identificate incidentalmente nello 0.3% donatori di sangue.

4.4. Diseritropoiesi congenita

Le malattie ereditarie con diseritropoiesi rientrano nel gruppo delle CDA (anemie diseritropoietiche congenite) di cui si riconoscono 3 classi (CDA tipo I, II, III), classificate sulla base della morfologia del midollo osseo. Tra queste la CDA-II è la più frequente, è causata dalla mutazione del gene SEC23B localizzato sul cromosoma 20p11.23 e si presenta con insufficienza midollare congenita della serie eritroide caratterizzata da anomalie morfologiche degli eritroblasti (e.g.: eritroblasti binucleati, ponti citoplasmatici), eritropoiesi inefficace e anemia macrocitica ad impronta emolitica, aumento degli indici di emolisi e sovraccarico marziale. La prevalenza delle CDA è molto variabile: in Europa si raggiungono valori minimi di prevalenza nelle regioni del Nord-Europa, mentre i valori più alti si raggiungono nelle zone del Mediterraneo, soprattutto in Italia (2.49 casi/milione), dove la CDA II è la forma più frequente.¹²

5. Patogenesi

5.1. Difetti dell'emoglobina

Le **Figure 2 e 3** riassumono gli elementi chiave coinvolti nella patogenesi del danno eritrocitario dell'eritropoiesi inefficace nella talassemia.

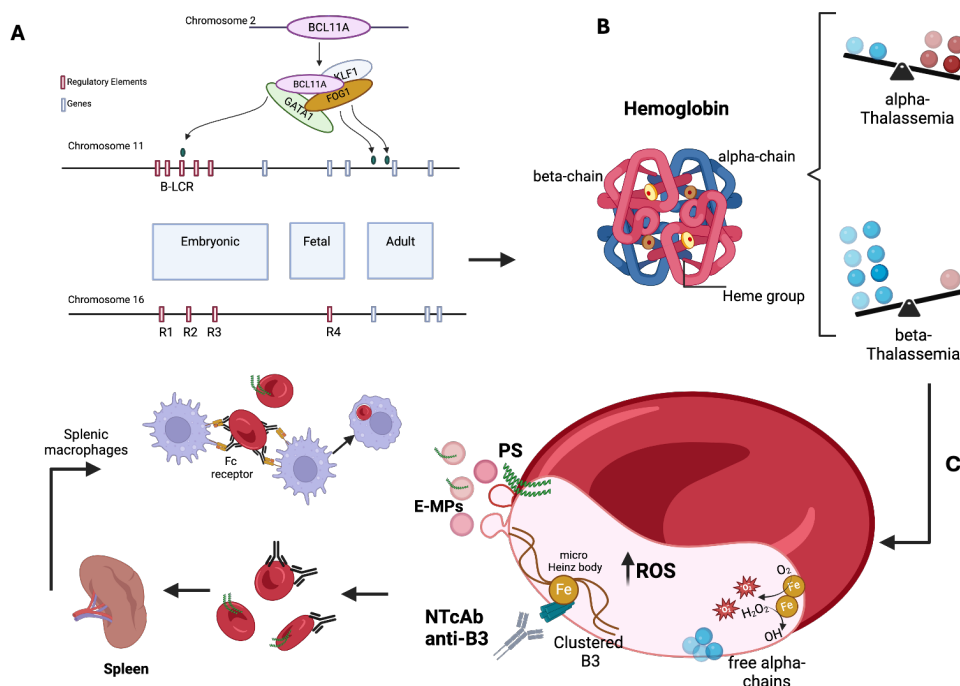


Figura 2. Il pathway di espressione dei geni globinici. (A) Struttura ed espressione dei geni globinici durante lo sviluppo: durante la vita embrionaria sono attivi i geni ζ (HBZ) e ϵ (HBE), che producono un'emoglobina embrionaria ($\zeta\epsilon$); durante la vita fetale i geni α (HBA) e γ (HBG) producono emoglobina fetale ($\alpha\gamma$) e durante la vita adulta i geni α (HBA) e β (HBB) produce emoglobina adulta ($\alpha\beta$). In particolare, la specificità cellulare e il *timing* di espressione di ogni gene è controllato da un cluster di elementi regolatori che si trova a monte dei geni globinici. Questi elementi sono chiamati *locus control regions* (LCRs) o, più recentemente, *superenhancers* (SEs).

(B-C) Principali meccanismi fisiopatologici della talassemia e del danno dei globuli rossi talassemici. Nei globuli rossi β -talassemici la presenza di ferro libero (Fe) patologico adiacente alla membrana è responsabile della reazione di Fenton, che produce specie reattive dell'ossigeno (ROS), contribuendo ad un ambiente pro-ossidante negli eritrociti β -talassemici. Lo squilibrio nella sintesi delle catene α/β determina la formazione di aggregati di catene α altamente ossidanti. L'ambiente pro-ossidante è responsabile, inoltre, del danno ossidativo di proteine e lipidi, favorendo delle alterazioni delle proteine di membrana degli eritrociti, ad esempio della banda 3 e l'esposizione della fosfatidilserina. La banda 3 è associata all'attivazione della cascata di segnalazione cellulare associata all'ossidazione: questo coinvolge (i) la tirosina-chinasi Syk nei confronti del dominio citoplasmatico della banda 3 (Tyr8 e 21) e le chinasi Src (Fgr) nei confronti dell'attivazione anormale del cotrasportatore K-Cl (KCC). L'effetto cumulativo di questi eventi è (i) adesione di membrana degli anticorpi anti-banda3 (NTAb anti-B3, tipo IgG), (ii) riarrangiamento di membrana con il rilascio di microparticelle eritroidi (MPs), (iii) perossidazione lipidica con l'esposizione della fosfatidilserina e (iv) perdita di K^+ dai globuli rossi (ref3). Entrambi NTab e l'esposizione della fosfatidilserina accelerano la distruzione degli eritrociti β -talassemici da parte dell'eritrofagocitosi splenica, contribuendo all'anemia emolitica cronica e alla splenomegalia, caratteristica dei pazienti affetti da β -talassemia. (Biorender, De Franceschi L.)

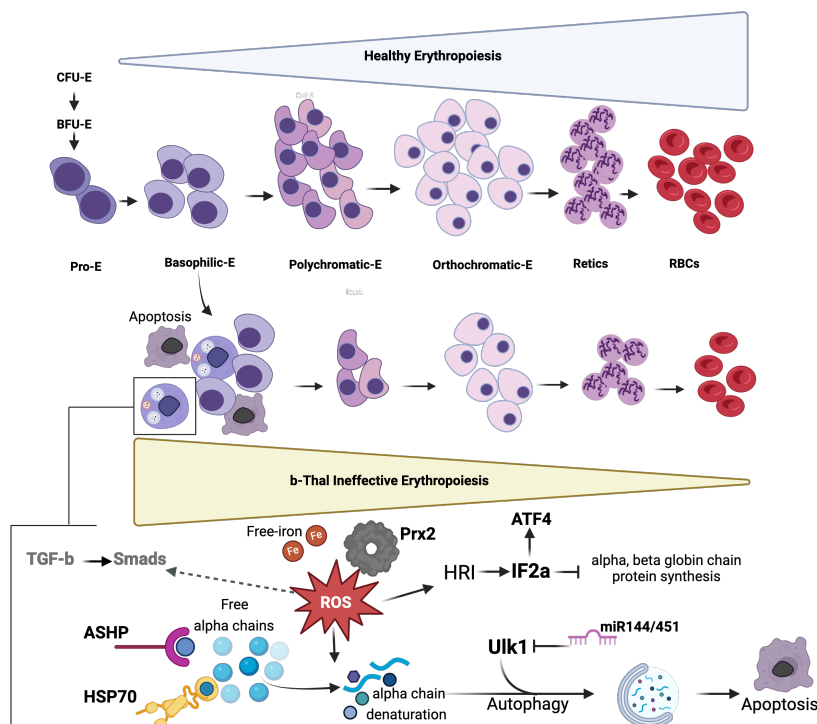


Figura 3. L'effetto dannoso dello squilibrio nella sintesi delle catene globiniche e le caratteristiche biochimiche delle catene α/β influiscono profondamente sul processo di maturazione eritroide, contribuendo alla differenza nel grado di eritropoiesi inefficace tra α e β -talassemie. Questo è più grave nella β -talassemia che nella α -talassemia. Lo squilibrio nella sintesi delle catene globiniche, in combinazione con ferro libero cellulare ed eme libero, promuove un'ossidazione cronica, che è un determinante critico dell'eritropoiesi inefficace nella β -talassemia. Infatti, gli eritroblasti β -talassemici attivano meccanismi adattativi come i chaperoni classici, il sistema della risposta alle proteine mal ripiegate (UPR) o l'autofagia, per garantire la sopravvivenza e la maturazione cellulare. Durante l'eritropoiesi inefficace β -talassemica, i seguenti sistemi citoprotettivi vengono attivati/aumentati: (i) la proteina da shock termico-70 (HSP70), uno chaperone classico, sequestrata dalle catene α libere; (ii) la proteina stabilizzante dell' α -emoglobina (AHSP), che si lega alle catene α libere prevenendone la precipitazione; (iii) la perossiredossina-2 (Prx2), che agisce sia come chaperone atipico, sequestrando l'eme libero, sia come sistema antiossidante.⁵ L'ossidazione cellulare cronica e prolungata porta all'attivazione di meccanismi adattativi come l'autofagia o il sistema UPR. Tuttavia, le proteine danneggiate e mal ripiegate sovraccaricano la capacità dei meccanismi adattativi, portando al loro indebolimento e spingendo le cellule verso l'apoptosi. L'importanza dell'autofagia compromessa nell'eritropoiesi inefficace β -talassemica è anche supportata da evidenze recenti sulla distruzione genetica del locus miR144/451, che aumenta l'autofagia mediata da Ulk1 con un effetto benefico sul fenotipo β -talassemico.⁶ La chinasi eIF2a regolata dall'eme (HRI) è altamente sensibile alle concentrazioni intracellulari di eme eritroide ed è un regolatore chiave della produzione delle catene globiniche dipendente dall'eme. L'HRI è attivato dall'accumulo di aggregati di α -globina denaturata e dallo stress ossidativo da eme in eccesso

nell'eritropoiesi β -talassemica murina, e la sua assenza peggiora l'anemia e l'eritropoiesi inefficace. L'HRI regola anche le risposte all'aumento della produzione di ROS, collegando la funzione dell'HRI e l'autofagia durante l'eritropoiesi. Crescenti evidenze sottolineano i nuovi ruoli della superfamiglia TGF- β nell'eritropoiesi inefficace β -talassemica, coinvolgendo anche la segnalazione di GDF15 e GDF11. (Biorender, De Franceschi L.)

La **Figura 4** riassume i fattori principali coinvolti nella patogenesi delle manifestazioni acute e croniche delle sindromi falciformi.

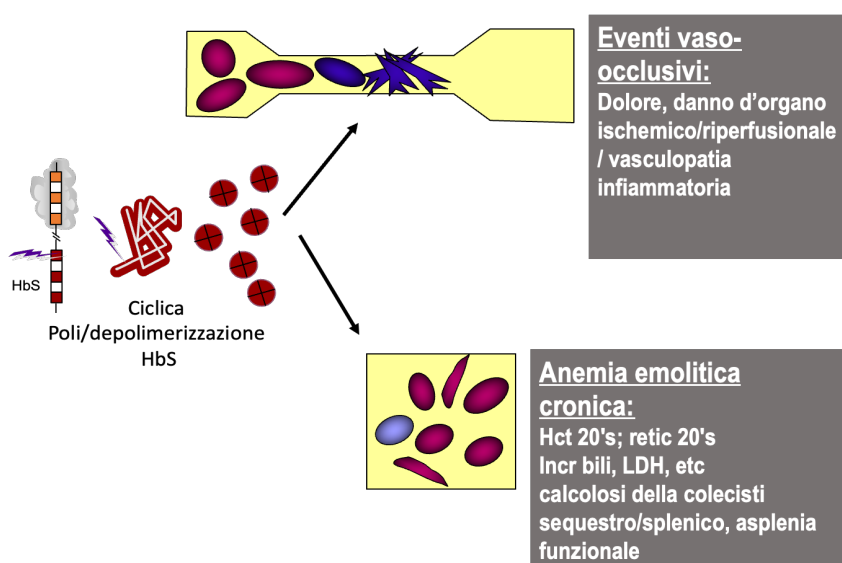


Figura 4. Elementi chiave nella patogenesi delle manifestazioni acute relate alle sindromi falciformi. L'emoglobina falciforme (HbS) mostra peculiari proprietà biochimiche e polimerizza quando è deossigenata. Studi sulla cinetica della polimerizzazione di HbS dopo la deossigenazione hanno mostrato che la cinetica della formazione del polimero è una funzione esponenziale di ordine elevato della concentrazione di emoglobina, dimostrando così il ruolo cruciale della concentrazione cellulare di HbS nella falcemizzazione. I globuli rossi densi e disidratati svolgono un ruolo centrale nelle manifestazioni cliniche acute e croniche della malattia a cellule falciformi, in cui la falcemizzazione intravascolare nei capillari e nei piccoli vasi porta a vaso-occlusione e ridotto flusso sanguigno.

Gli eventi VOC coinvolgono alcuni organi target come polmone, fegato, cervello, milza, osso e rene, che sono accumulati da caratteristiche funzionali ed anatomiche favoriscono la polimerizzazione dell'HbS come circolazione lenta, alto livello di estrazione di ossigeno, basso pH (figura di OS Platt modificata). A questi elementi di anatomia funzionale si aggiunge l'azione di eme libero che promuovere un ambiente ampiamente pro-ossidante innescando fenomeni di vasculopatia infiammatoria e micro-angiopatia relata alla drepanocitosi.

La **Figura 5** riassume gli elementi salienti relati alla vasculopatia infiammatoria coinvolti nel danno acuto e cronico nelle sindromi falciformi.

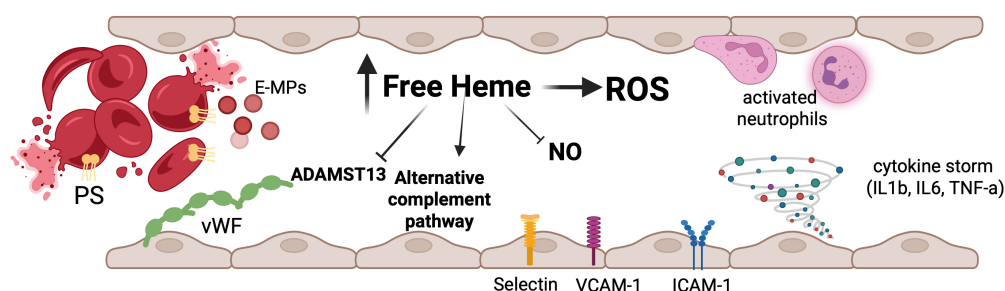


Figura 5. Vasculopatia infiammatoria e ruolo nella patogenesi degli eventi acuti e cronici relati alle sindromi falciformi. L'esposizione della fosfatidilserina sui globuli rossi contribuisce all'attivazione della via della coagulazione e all'adesione dei globuli rossi alle cellule endoteliali infiammatorie attivate (Selectina e VCAM-1, marcatori di attivazione vascolare). Questo è favorito e sostenuto da un'inflammatione cronica non risolta (tempesta citochinica). L'emolisi cronica contribuisce al rilascio di emoglobina libera ed eme libero, sopraffacendo i tamponi fisiologici (aptoglobina ed emopexina). Questo promuove un ambiente plasmatico pro-ossidante e riduce la biodisponibilità locale dell'ossido nitrico (NO). (Biorender, De Franceschi L.)

5.2. Difetti enzimatici

5.2.1. Deficit di G6PD

Il G6PD è un enzima implicato nel mantenimento di adeguati livelli di glutazione all'interno dei globuli rossi. Il suo deficit comporta un aumento dei livelli di glutazione all'interno della cellula, con conseguente ossidazione di proteine contenenti un gruppo sulfidrilico, con cui reagisce: una proteina target di questo processo di ossidazione è l'emoglobina, con conseguente produzione di metaHb e successivamente di sulfoHb. Queste forme di Hb sono insolubili, fortemente pro-ossidanti, responsabili di un grave danno della membrana eritrocitaria risultante nell'emolisi intravascolare dei globuli rossi fortemente ossidati. Il quadro di emolisi acuta si caratterizza per la presenza di aumento degli indici di emolisi, striscio periferico¹³ caratteristico con corpi di Heinz e Bite cells, accompagnato alla comparsa di emoglobinuria.⁹

5.2.2. Deficit di PK

La PK è un enzima fondamentale nel processo di glicolisi e catalizza la trasformazione del piruvato in fosfoenolpiruvato (PEP) producendo ATP. L'ATP fornisce l'energia cellulare per mantenere le caratteristiche funzionali del globulo rosso come la forma, deformabilità e proprietà reologiche per tutta la loro vita. La ridotta attività della PK determina una riduzione di ATP e un aumento del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), con conseguente aumentato rilascio dell'ossigeno ai tessuti. Il deficit di PK compromette l'efficienza energetica ed antiossidante dei globuli rossi, determinando una riduzione della sopravvivenza del globulo rosso, con un quadro di emolisi cronica di diversa entità, che si accompagna calcoli della colecisti, splenomegalia e sovraccarico marziale.⁸ I pazienti con deficit di PK possono presentare un grado variabile di eritropoiesi inefficace, legato al ruolo di PK durante il processo maturativo degli eritroblasti.

5.3. Diseritropoiesi congenita: CDA-II

La Figure 6 riassume gli elementi chiave nella patogenesi delle CDA-II.

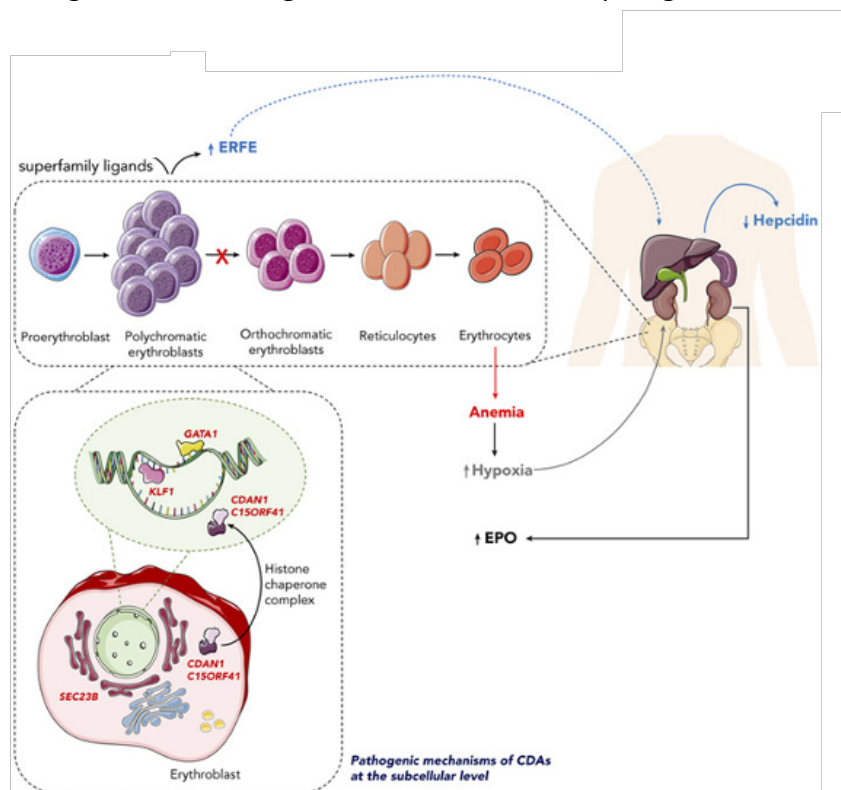


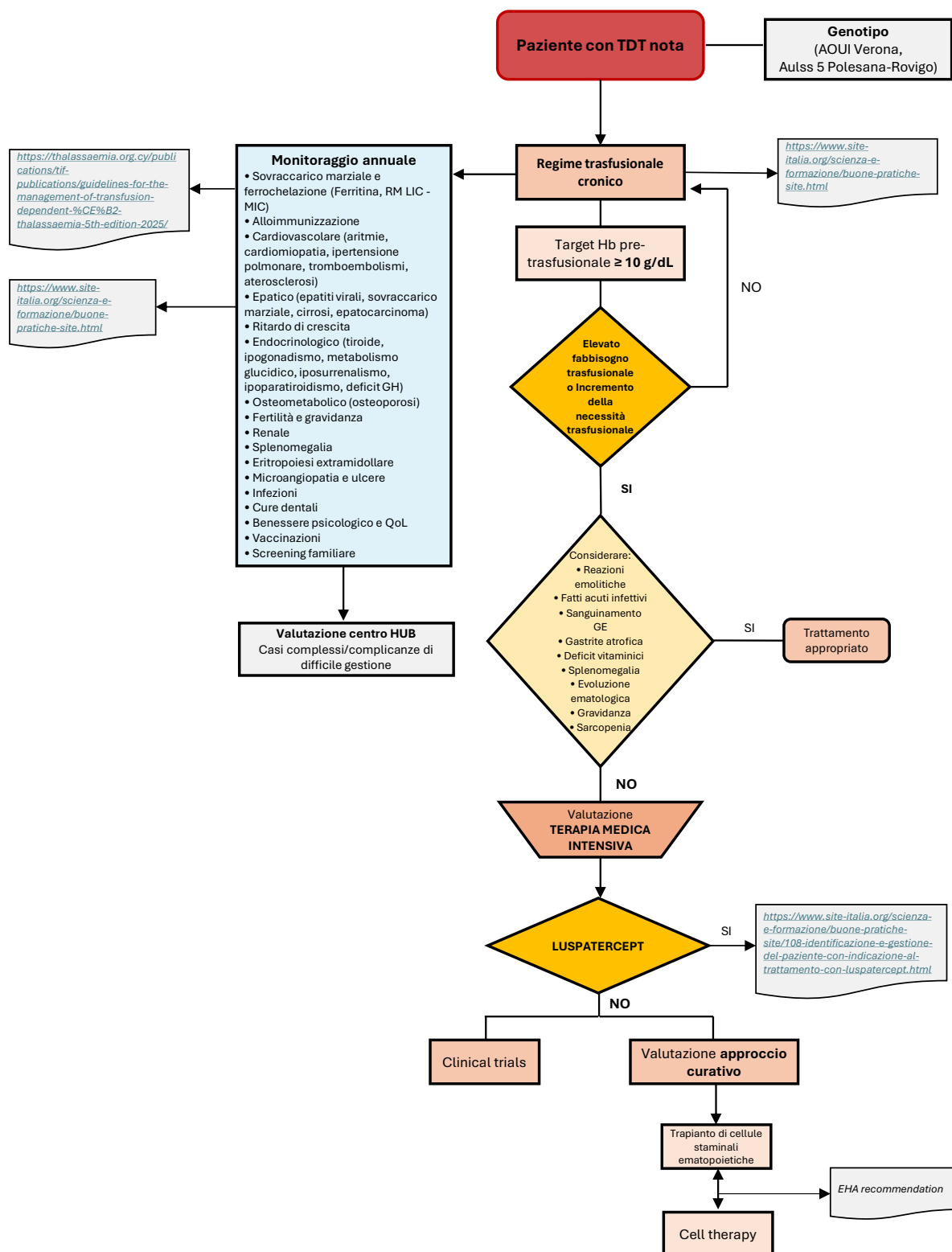
Figura 6. Rappresentazione schematica dei meccanismi patogenetici della CDA-II. Riquadro superiore. Il meccanismo patogenetico della CDA-II a livello sistemico, evidenziando il ruolo dell'eritroferone (ERFE) nell'interazione tra il midollo osseo e il compartimento epatico. A livello midollare, il blocco della maturazione eritroide porta all'accumulo di eritroblasti che secernono ERFE. L'aumento dei livelli di ERFE è responsabile della soppressione dell'espressione di Hamp, che codifica per l'epcidina, e questo può determinare sovraccarico di ferro nel fegato. EPO: eritropoietina; TGF- β : fattore di crescita trasformante- β . Riquadro inferiore. Meccanismi patogenetici della CDA-II e delle CDAs correlate a fattori di trascrizione a livello degli eritroblasti, con rappresentazione schematica degli eritroblasti e dei ruoli delle proteine causali nei diversi compartimenti subcellulari. SEC23B è un componente del complesso COPII coinvolto nel trasporto anterograde dal reticolo endoplasmatico verso il compartimento del Golgi. Inoltre, SEC23B è coinvolto nell'autofagia. (modificata da Iolascon A et al *Blood* 136: 1274, 2020).

6. Riferimenti

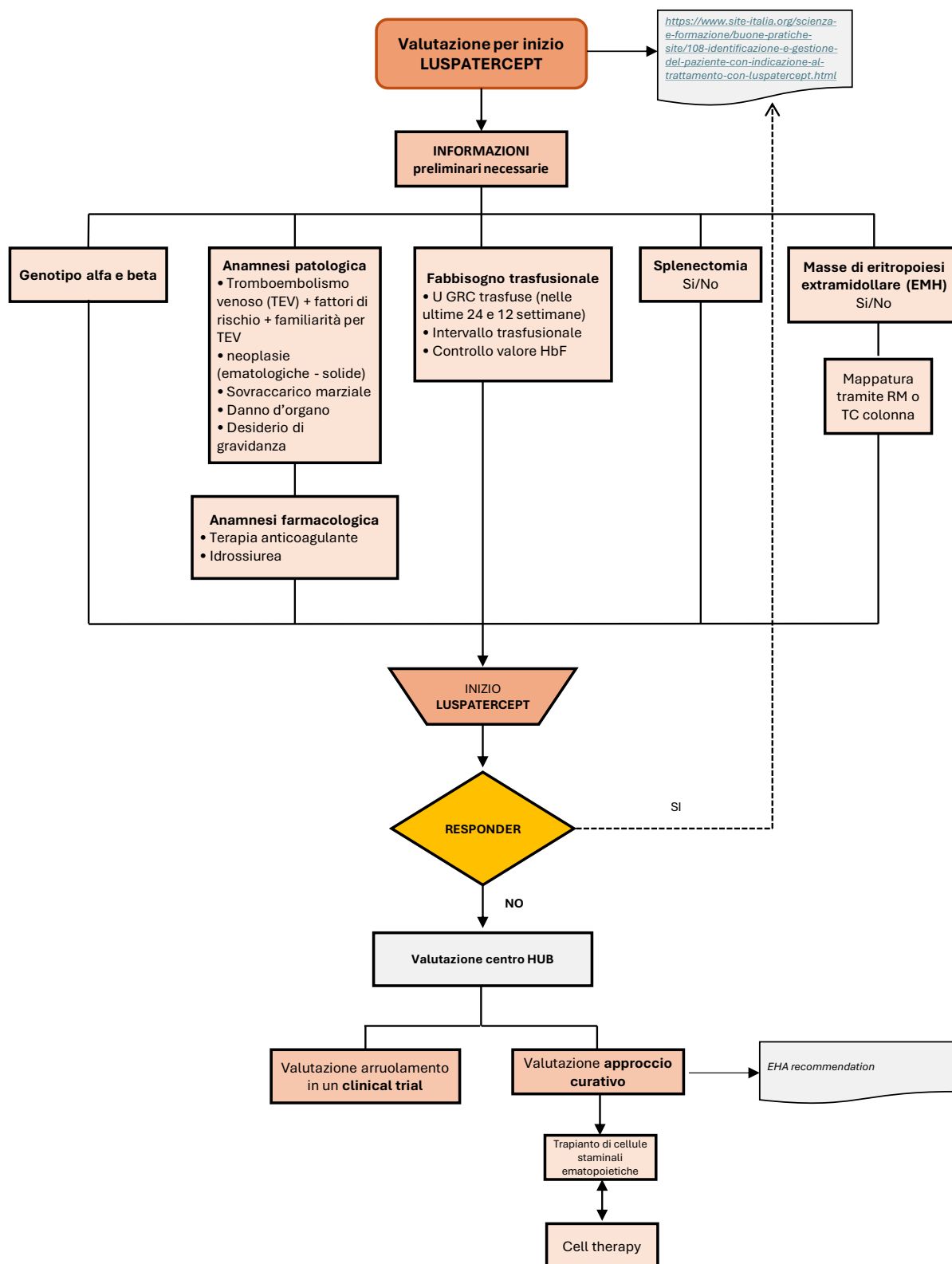
I riferimenti internazionali per l'inquadramento diagnostico e terapeutico delle anemie rare sono rappresentati dalle raccomandazioni dell'European Hematology Association (EHA) e l'American Society of Hematology (ASH). A livello nazionale, le Buone Pratiche per la gestione delle malattie rare del globulo rosso e dell'eritropoiesi e delle sue complicanze, nonché della gravidanza, sono fornite dalla SITE – Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie.

7. Diagramma di flusso della LIDTR

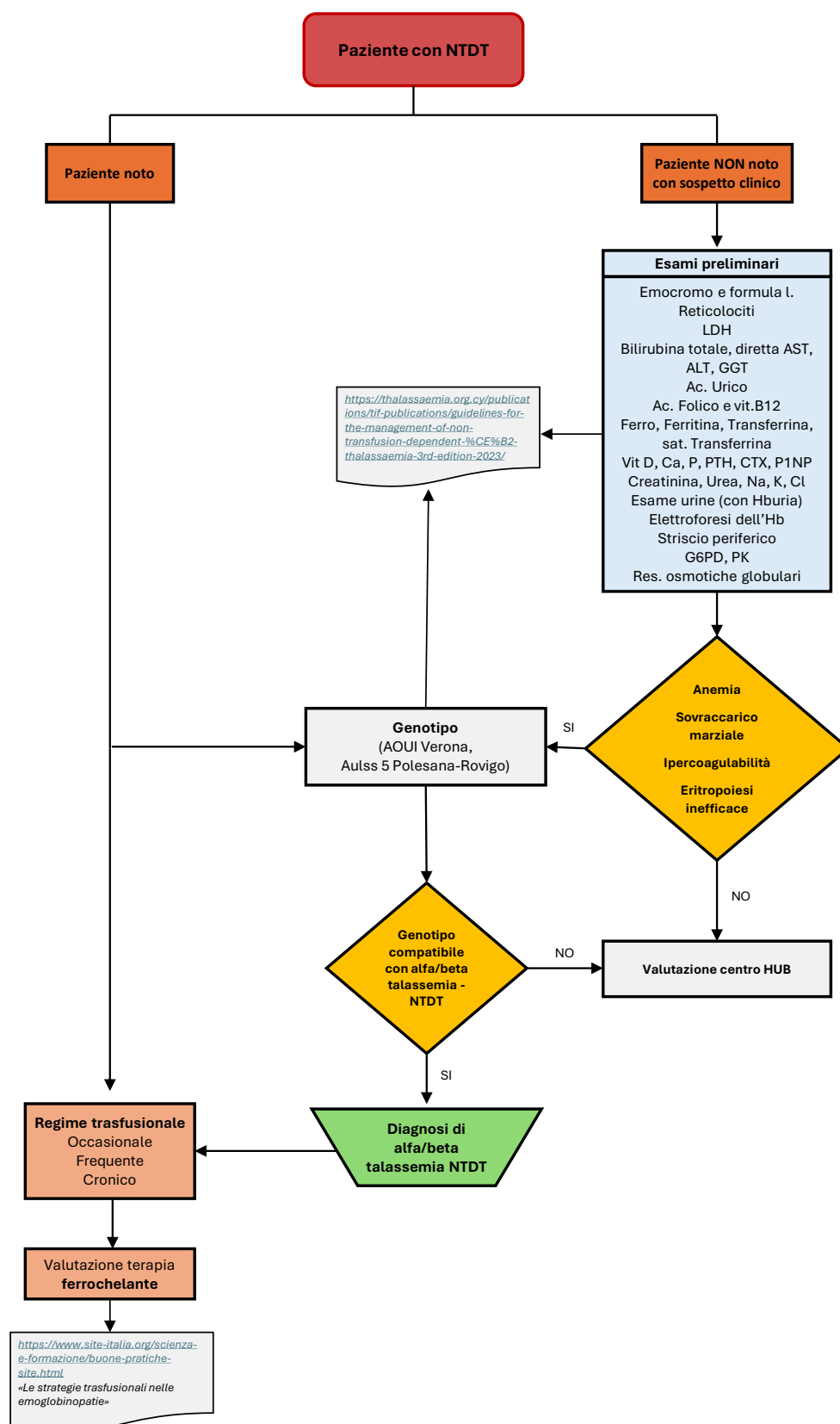
7.1. Algoritmo per il *clinical management* del paziente con TDT nota



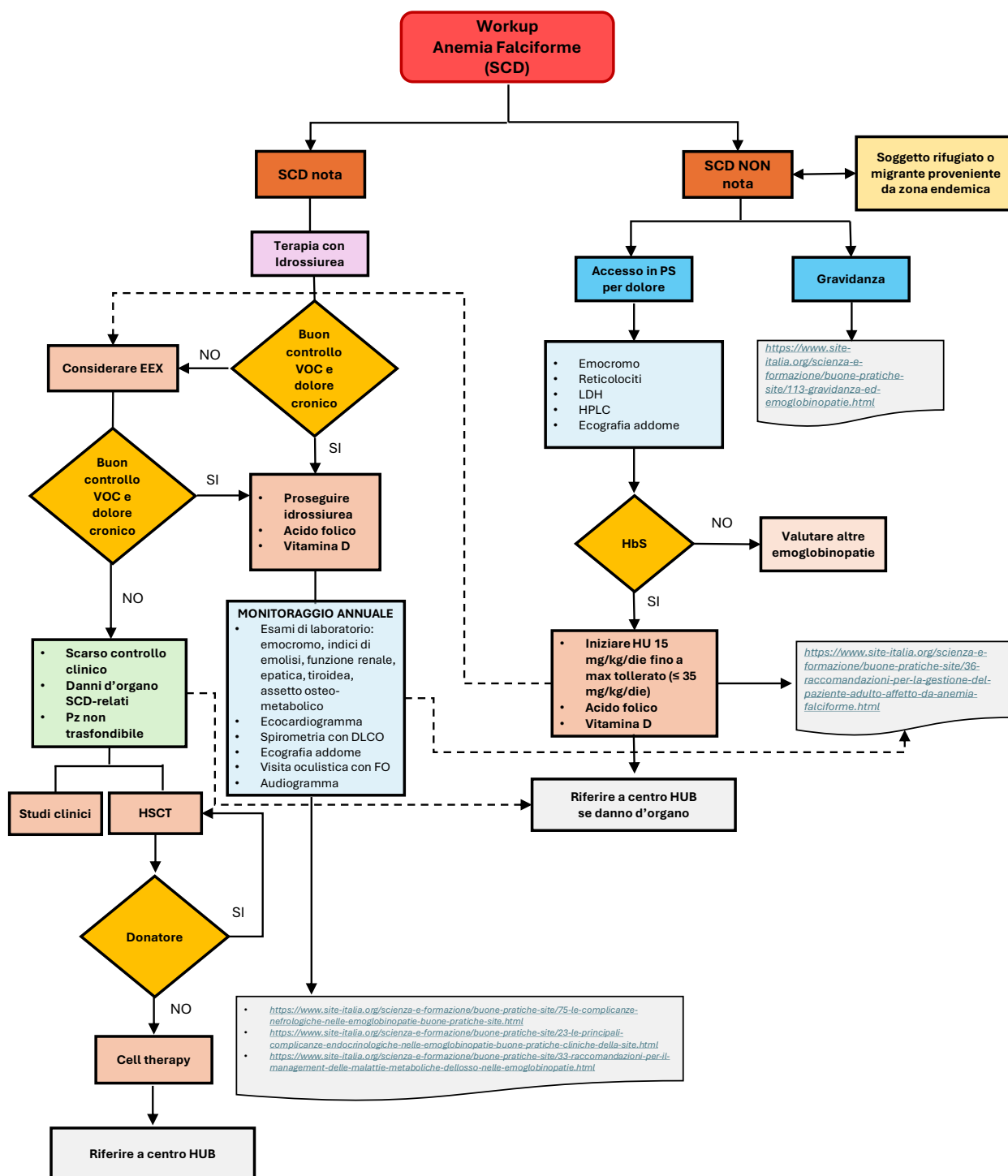
7.2. Valutazione per inizio terapia con Luspatercept nel paziente TDT



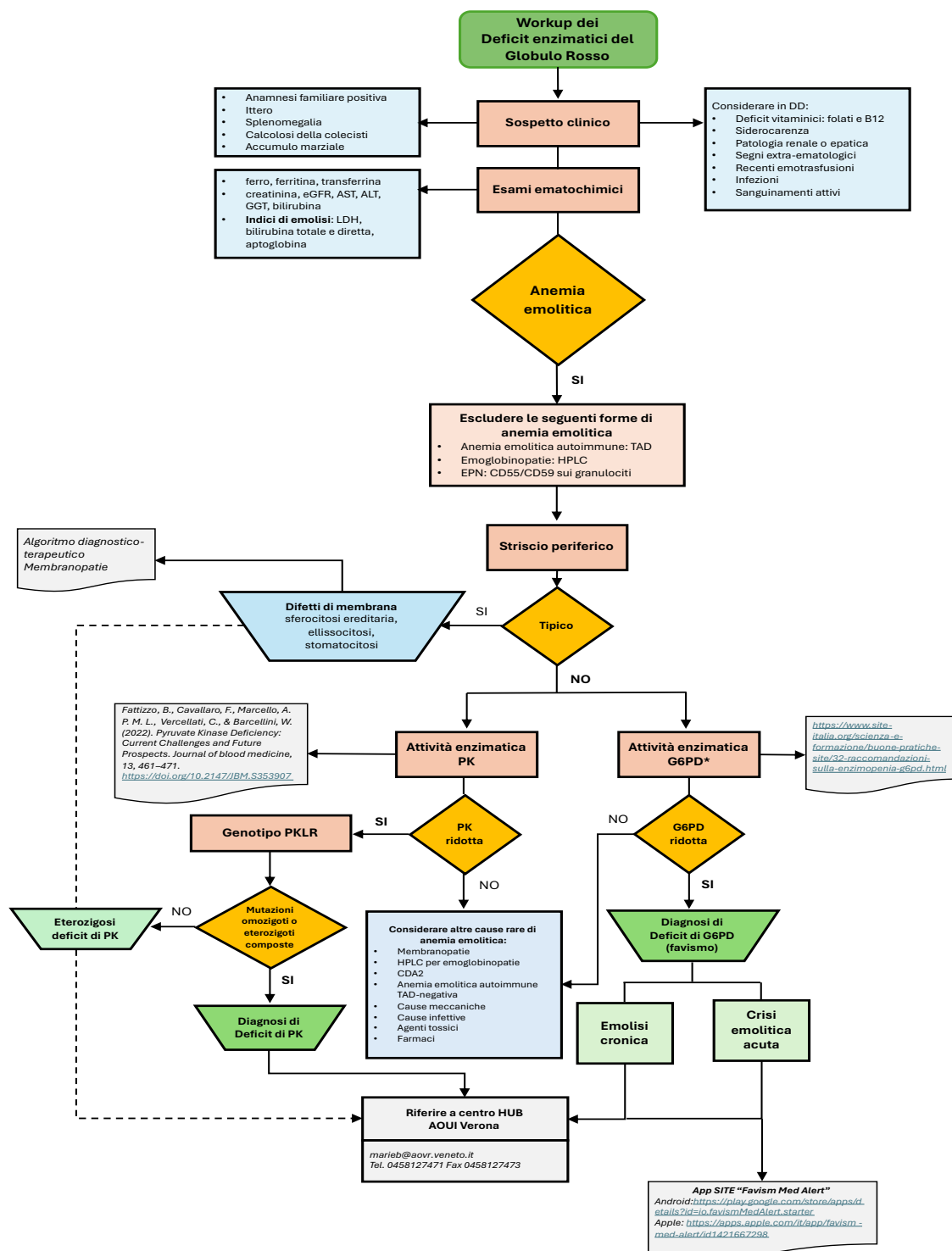
7.3. Algoritmo per il *clinical management* del paziente con NTD



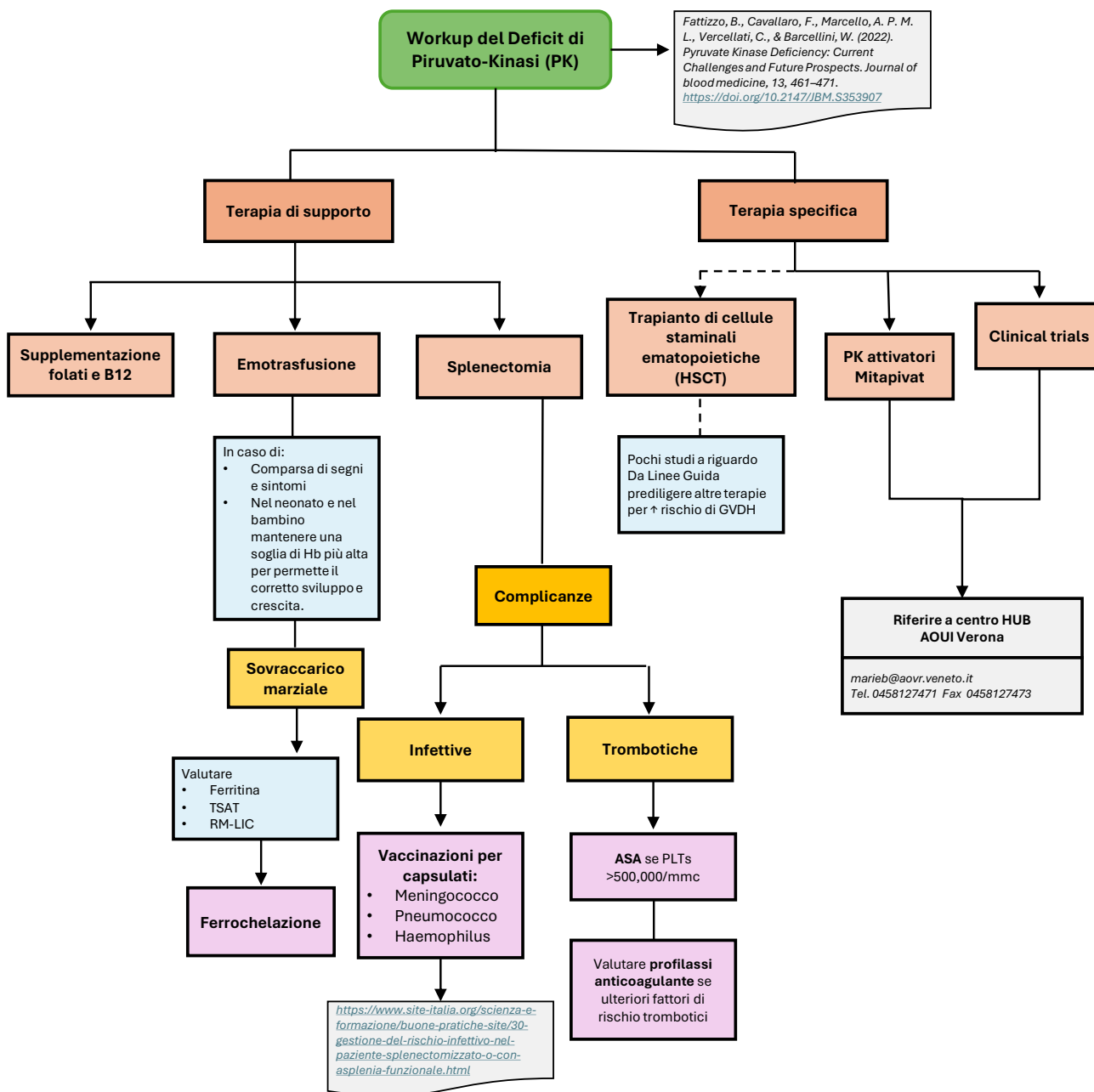
7.5. Algoritmo per il *clinical management* del paziente con SCD



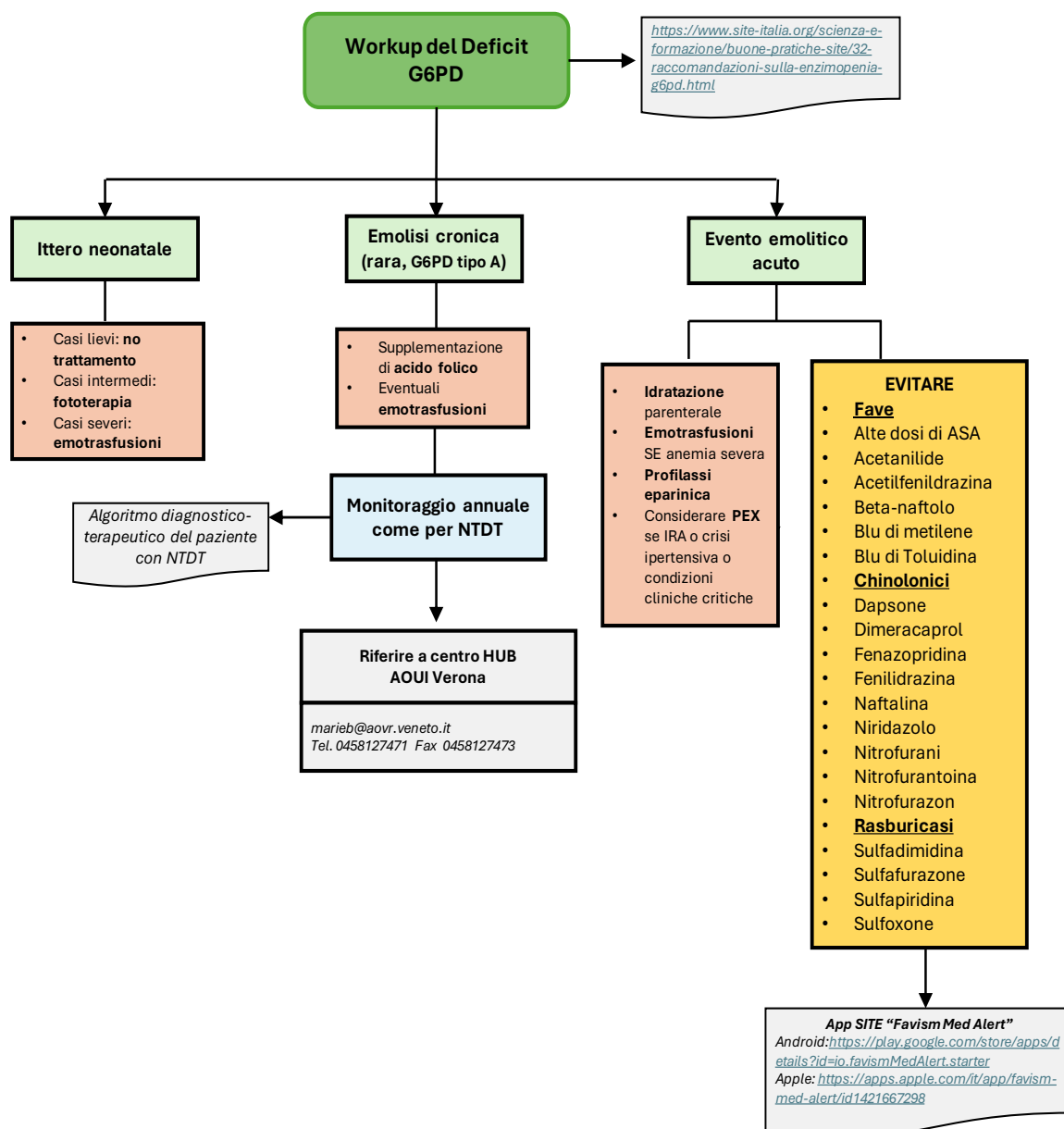
7.7. Algoritmo diagnostico dei difetti enzimatici del globulo rosso



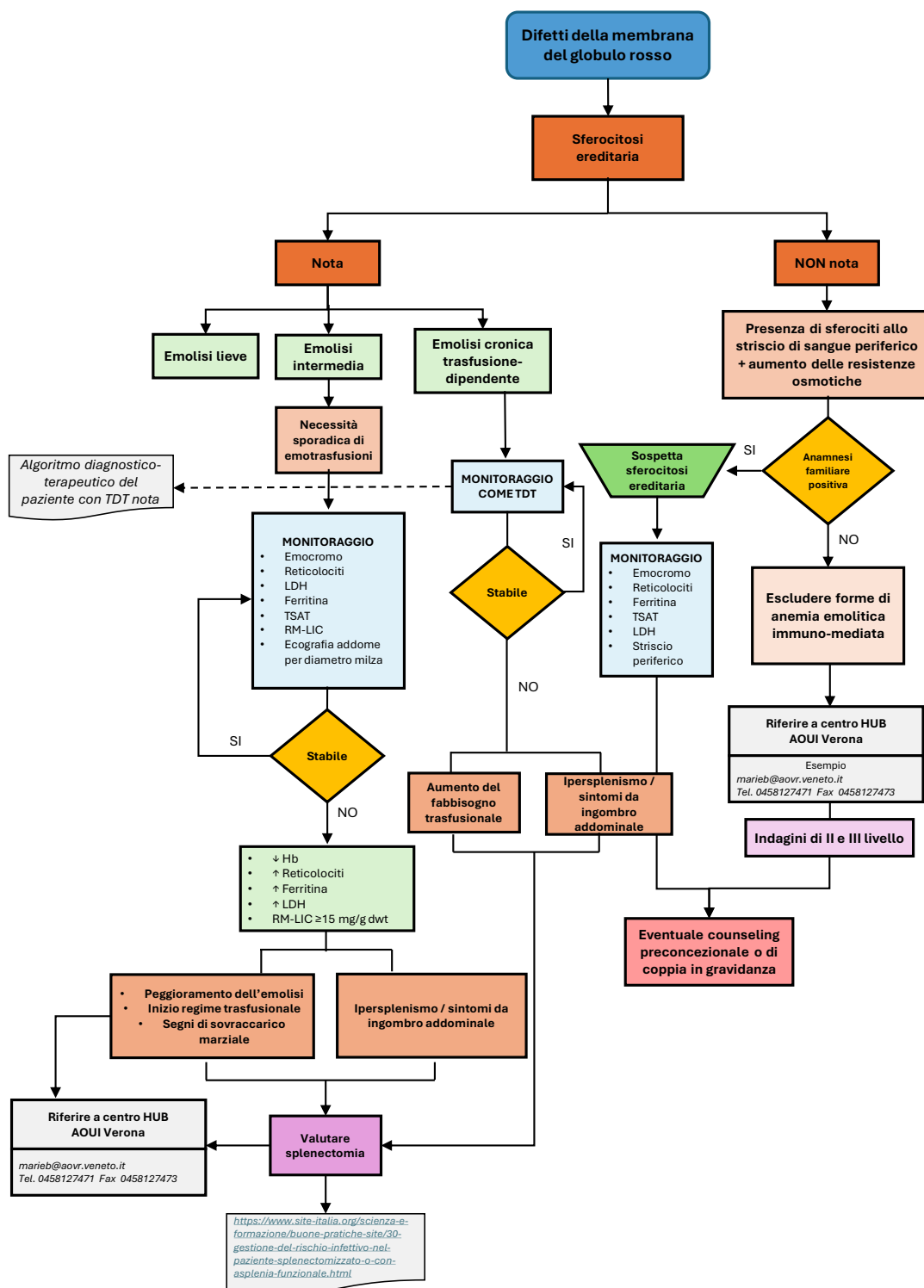
7.8. Algoritmo terapeutico del Deficit di PK



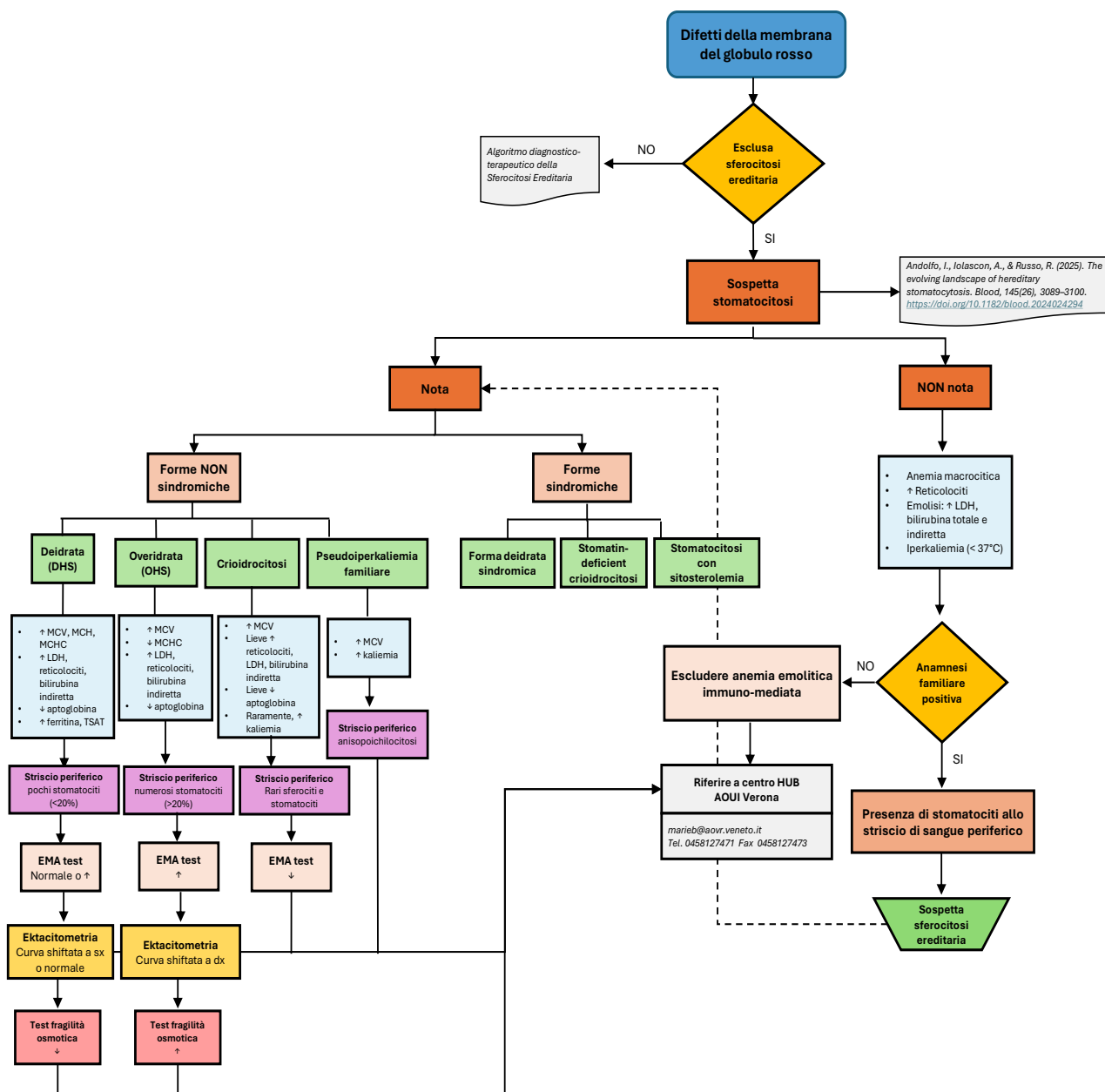
7.9. Algoritmo terapeutico del Deficit di G6PD



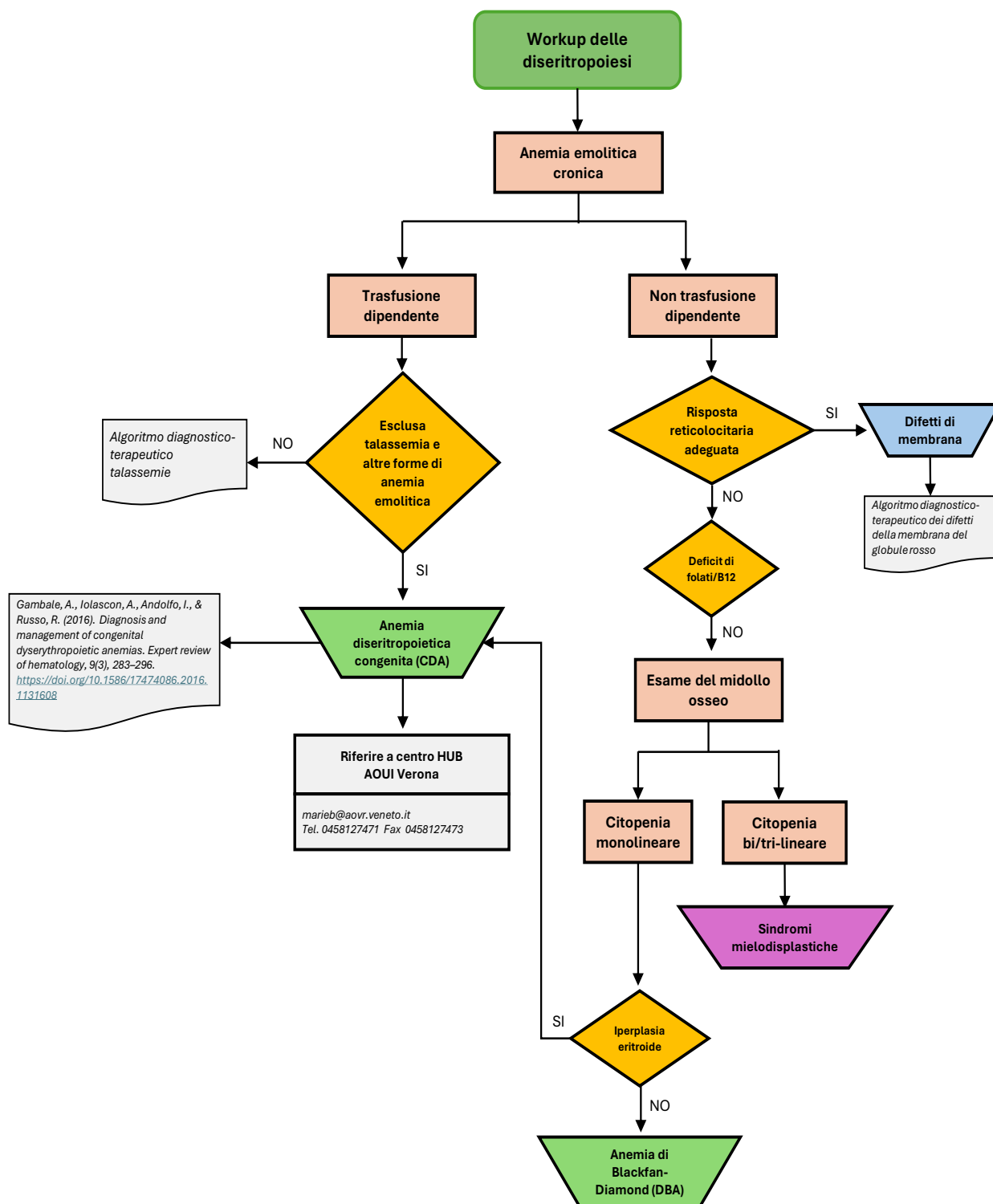
7.10. Algoritmo per il *clinical management* dei difetti di membrana del globulo rosso: sferocitosi



7.11. Algoritmo per il *clinical management* dei difetti di membrana del globulo rosso: stomatocitosi



7.12. Algoritmo per il *clinical management* delle diseritropoiesi



8. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso

8.1 Accesso del paziente e valutazione iniziale

Nell'ambito della rete veneta di ematologia, i pazienti presi in carico sono adolescenti o soggetti di età > 18 anni. Le fasi di transizione e la relativa LIDTR sono in sviluppo in collaborazione con rappresentanti della rete oncoematologica pediatrica veneta appartenenti alle 2 HUB del Veneto (AOUI Padova prof.ssa R. Colombatti, AOUI Verona Dr. S. Cesaro).

8.1.1. Difetti dell'emoglobina

L'Italia e in particolare la regione Veneto sono considerate aree endemiche per emoglobinopatie, la SNLG 1/25 al quesito 3.2.1 impone lo studio del profilo dell'emoglobina in coppie in fase preconcezionale e qualora non disponibile in fase post-concezionale entro le prime 10 settimane di gestazione con counselling genetico e di esperto di patologia. Raccomandazioni per la diagnosi prenatale di emoglobinopatie saranno rilasciate da EHA nel 2026. Al momento non è disponibile screening universale per β -talassemia o sindromi falciformi in Italia.

8.1.1.1. Talassemie

La diagnosi di TDT avviene generalmente in età pediatrica entro il primo anno di vita. Vista la trasfusione dipendenza generalmente i pazienti hanno già la diagnosi di TDT al loro arrivo in ambiente di *adult care*. La diagnosi molecolare, se non fosse disponibile, dovrebbe essere fatta per avviare, se necessario, il paziente a trattamenti intensivi con luspatercept (*vedi flow-chart 6.2*) o verso la terapia cellulare.¹⁴ I pazienti NTDT vengono intercettati in concomitanza al peggioramento dell'anemia o in relazione alla comparsa di anemia sintomatica, si tratta di una fenocoverzione da NTDT a TDT.¹⁵ I pazienti giungono generalmente presso l'ambulatorio di ematologia per riscontro agli esami ematochimici, prescritti dal Medico curante o da Medici specialisti, di anemia microcitica ipocromica, aumento dei reticolociti, degli indici di emolisi e aumento della ferritina e % sat. transferrina, spesso con un'anamnesi familiare positiva per trait talassemico o talassemia. Talvolta, ma non sempre, possono essere già in possesso della determinazione di Hb patologiche in HPLC, dimostrante un rialzo dell'HbA2. Nel caso delle NTDT, la determinazione delle mutazioni sui geni α - β è importante per delineare il fenotipo (*vedi flow-chart 7.3*).

8.1.1.2. Sindrome falciforme

In modo analogo a quanto descritto per TDT, i pazienti affetti da sindrome falciforme giungono in ambiente di *adult-care* già con la diagnosi di sindrome falciforme provenienti dall'ambiente pediatrico. Nella *flow-chart 6.5* abbiamo evidenziato il work-up per diagnosi di sindrome falciforme in popolazione adolescente-adulta in presenza di forte sospetto clinico. La diagnosi si basa sulla determinazione del profilo emoglobinico, emocromo completo con formula (leucopenia in etnia africana) aumento dei reticolociti, degli indici di emolisi e

aumento della ferritina e % sat transferrina. In presenza di doppia eterozigosi SC, Sb0/+ è utile eseguire diagnosi molecolare (*vedi flow-chart 7.5*). Si ricorda che le aree endemiche per sindrome falciforme comprendono oltre al bacino del Mediterraneo, l'Albania, l'Africa subsahariana, il centro e sud America, la penisola arabica, India e sud est asiatico.

8.1.2. Difetti enzimatici

La regione Veneto è dotata dello screening neonatale per G6PD. Il paziente, se nato in Veneto, è generalmente a conoscenza di essere affetto da G6PD. Il paziente G6PD può giungere presso il Dipartimento di Emergenza/Urgenza del territorio in seguito ad evento emolitico acuto, informando i sanitari del proprio stato di G6PD affetto. All'esecuzione degli esami ematochimici, si ha quindi la conferma di anemia emolitica acuta (*vedi flow-chart 7.9*). Alla risoluzione dell'episodio acuto il paziente deve essere indirizzato alla HUB AOUI Verona per formazione/informazione su G6PD. La HUB AOUI Verona è anche riferimento per valutazione dei pazienti in crisi emolitica acuta o in caso di forme di G6PD con emolisi cronica. La determinazione dei dosaggi di G6PD deve essere fatta alla normalizzazione della reticolocitosi post evento acuto. La reticolocitosi può creare un falso negativo, essendo G6PD più espressa nei reticolociti che nei globuli rossi maturi. Non è necessario lo studio molecolare.

La determinazione dell'attività di PK non è disponibile presso tutti i laboratori della rete Veneta di ematologia. PK attività è disponibile nella HUB AOUI Verona. Lo studio molecolare può essere considerato se si vuole avviare il/la paziente verso un trattamento intensivo, ad esempio, con attivatori di PK (mitapivat) (*vedi flow-chart 7.8*). In questo caso è necessario inviare il paziente alla HUB-AOUI Verona. Si segnala che lo stato di eterozigosi per G6PD o PK può essere co-ereditato con trait β -talassemico o falcemico peggiorando il quadro clinico dei portatori di emoglobinopatie. È necessario inviare questi casi a HUB AOUI Verona.

8.1.3. Difetti della membrana eritrocitaria

L'anemia è solitamente normocitica, con la morfologia caratteristica che dà il nome alla malattia. Un aumento della concentrazione media di emoglobina corpuscolare (MCHC >34) e un aumento della distribuzione dei globuli rossi (RDW >14%) associati a MCV normale o leggermente ridotto in un esame emocromocitometrico ordinario dovrebbe far sospettare l'HS (sferocitosi ereditaria). La milza svolge un ruolo chiave nell'HS attraverso un duplice meccanismo. Da un lato, poiché i globuli rossi HS sono meno deformabili, il loro passaggio attraverso la circolazione splenica li rende più inclini a formare vescicole; dall'altro, come in molte altre anemie emolitiche (HA), la milza stessa rappresenta un sito principale di distruzione tramite fagocitosi da parte dei macrofagi. Quando è presente una storia familiare, di solito è facile fare una diagnosi basata sulle caratteristiche dell'anemia emolitica e sulla morfologia tipica dei globuli rossi. Tuttavia, la storia familiare può essere negativa per almeno due ragioni. Primo, il paziente può avere una mutazione de novo, cioè una mutazione

avvenuta in una cellula germinale di uno dei genitori o poco dopo la formazione dello zigote. Secondo, il paziente può avere una forma recessiva di HS. In tali casi sono necessarie indagini di laboratorio più approfondite, tra cui fragilità osmotica, test di lisi con glicerolo acido, test di legame eosina-5'-maleimide (EMA), elettroforesi su gel SDS delle proteine di membrana ed ektacitometria; questi test sono solitamente eseguiti presso l'HUB AOUI Verona (*vedi flow-chart 7.10-7.11*).

8.1.4. Diseritropoiesi congenita

La CDA-II viene sospettata in caso di presenza di anemia macrocitica e segni di emolisi, con una risposta reticolocitaria inadeguata rispetto al grado di anemia e segni di sovraccarico marziale. Pertanto, il paziente giungerà dal Medico curante o presso il Dipartimento di Emergenza/Urgenza con una clinica suggestiva di anemia emolitica (pallore/ittero/subittero, splenomegalia o sintomi da ingombro addominale). Gli esami ematochimici confermeranno il quadro di anemia emolitica, per cui sarà necessario porre diagnosi differenziale con ulteriori forme di anemia emolitica, e per questo verrà reindirizzato presso gli ambulatori di ematologia per il work-up. Nel sospetto di CDA-II, il centro HUB AOUI Verona esegue esami di 2° livello.

8.2. Informazione del paziente

8.2.1. Difetti dell'emoglobina

8.2.1.1. Talassemia

Il/la paziente affetto/a da TDT o NTDT deve essere informato/a dei possibili eventi avversi relati al regime trasfusionale cronico come l'alloimmunizzazione, ma anche della necessità di instaurare/mantenere un regime di ferrochelazione cronica e del relativo follow-up clinico-laboratoristico e di imaging. Il/la paziente deve essere informato del tipo di trasmissione della patologia (autosomica recessiva) e si deve prevedere la consulenza genetica e dell'esperto di patologia in fase pre/post-concezionale con il coinvolgimento e la valutazione laboratoristica del partner. Nel caso in cui si inizi terapia con HU, è necessario informare il/la paziente relativamente agli eventi avversi più frequenti come neutropenia, piastrinopenia, epatopatia, che richiedono sospensione o rimodulazione del dosaggio di HU nonché della necessità di sospendere anticipatamente il farmaco in caso si ricerchi una gravidanza. Nel caso in cui il paziente sia candidato a terapia con luspatecept, il/la paziente deve essere informato del tempo di risposta atteso a seconda del genotipo e degli eventi avversi, tra cui il dolore in sede di infusione e musoloscheletrico. I pazienti splenectomizzati devono essere informati ed aggiornati del piano vaccinale per batteri capsulati, virus influenzale e SARS-CoV-2.

8.2.1.2. Anemia falciforme

Il/la paziente affetto/a da SCD deve essere informato/a dei possibili eventi avversi relati al regime trasfusionale cronico, come l'alloimmunizzazione ma anche della necessità di instaurare/mantenere un regime di ferrochelazione cronica e del relativo follow-up clinico-laboratoristico e di imaging nel caso di regime trasfusionale semplice o eritroexchange cronici (es: duplice accesso venoso, tempo di permanenza in DH/centro trasfusionale). Il paziente in idrossiurea (HU) deve essere informato degli eventi avversi più frequenti come neutropenia, piastrinopenia, epatopatia, che richiedono sospensione o rimodulazione del dosaggio di HU nonché della necessità di sospendere anticipatamente il farmaco in caso si ricerchi una gravidanza. I pazienti con sindrome falciforme devono essere informati ed aggiornati del piano vaccinale richiesto per batteri capsulati, virus influenzale e SARS-CoV-2. Il/la paziente deve essere informato del tipo di trasmissione della patologia (autosomica recessiva) e si deve prevedere la consulenza genetica e dell'esperto di patologia in fase pre/post-concezionale con il coinvolgimento e la valutazione laboratoristica del/della partner.

8.2.2. Difetti enzimatici

È importante informare il paziente affetto da deficit di G6PD che le fave, nonché alcuni medicinali, possono aumentare l'ossidazione cellulare e determinare crisi emolitiche acute, per cui il paziente deve assolutamente evitare tali sostanze e deve comunicare la sua condizione ai medici con cui entra in contatto per la gestione delle proprie cure. La SITE ha sviluppato un'applicazione per smartphone utile nella gestione degli alimenti e dei farmaci nei pazienti affetti da deficit di G6PD (FavismMedAlert) scaricabile da www.site-italia.org. In caso di allattamento di un neonato enzimopenico, la madre non deve mangiare fave perché potrebbe innescare la crisi emolitica nel neonato. Non vi sono normative nazionali o internazionali che facciano escludere dalla donazione di sangue e cellule staminali ematopoietiche i soggetti affetti da deficit di G6PD; tuttavia, si sconsiglia di usare il sangue G6PD-enzimopenico per trasfusioni di neonati enzimopenici. Il portatore di enzimopenia G6PD può essere donatore di cellule staminali ematopoietiche non essendo state segnalate problematiche conseguenti alla donazione; tuttavia, il ricevente deve essere informato riguardo alla acquisizione dell'enzimopenia G6PD. Per quanto riguarda l'attività sportiva, al momento non vi sono motivi per limitare l'attività sportiva nei soggetti G6PD enzimopenici.¹⁰ I pazienti affetti da deficit di PK devono essere informati come i pazienti TDT e NTDT rispetto al regime trasfusionale, ferrochelazione ed eventuale splenectomia preceduta da aggiornamento e mantenimento del piano vaccinale nella fase post-splenectomia.

8.2.3. Difetti della membrana eritrocitaria

Il paziente deve essere informato della modalità di trasmissione della membranopatia così come dell'esistenza di trigger come gli eventi infettivi, che possono favorire anemizzazione acuta. In caso di HS in trasfusione on demand o trasfusione cronica il/la paziente deve essere

informato/a dei possibili eventi avversi relati al regime trasfusionale cronico come l'alloimmunizzazione, ma anche della necessità di instaurare/mantenere un regime di ferrochelazione cronica e del relativo follow-up clinico. Nei soli pazienti con HS, se vi è indicazione alla splenectomia il/la paziente deve essere informato/a del piano vaccinale che deve esser aggiornato nella fase post-vaccinale. In caso di desiderio di gravidanza, si rende necessaria anche la valutazione del partner per escludere HS o altre patologie ereditarie degli eritrociti come difetti dell'emoglobina.

8.2.4. Diseritropoiesi congenita

Il/la paziente affetto/a da CDA-II deve essere informato/a dei possibili eventi avversi relati al regime trasfusionale cronico come l'alloimmunizzazione, ma anche della necessità di instaurare/mantenere un regime di ferrochelazione cronica e del relativo follow-up clinico-laboratoristico e di imaging, nel caso di regime trasfusionale. Se vi è indicazione alla splenectomia il/la paziente deve mantenere il proprio piano vaccinale aggiornato nella fase post-vaccinale.

8.3. Valutazione diagnostica

8.3.1. Difetti dell'emoglobina

8.3.1.1. Talassemia

- ☐ Accertamenti laboratoristici ematochimici
 - Emocromo: permette valutare la presenza di anemia microcitica ipocromica. Indispensabile
 - HPLC/elettroforesi capillare dell'Hb (HbA2, HbF, Hb anomale): si documenta un rialzo dell'HbA2. Attenzione ad interpretare i valori dell'HbA2, poiché esistono alcune varianti Hb o condizioni acquisite che possono modificarne l'espressione.

(Si veda la **Tabella** di seguito riportata, modificata da *Buone pratiche SITE, Diagnostica di I e II livello delle emoglobinopatie*). Indispensabile

PRINCIPALI VARIABILI PREANALITICHE INDIVIDUALI CHE POSSONO MODIFICARE IL VALORE DELL'HbA2

Cause di aumento	Cause di diminuzione
Ipertiroidismo Anemia megaloblastica Terapia retrovirale per HIV Alcune Hb varianti instabili Geni alfa sovrannumerati (es. $\alpha\alpha/\alpha\alpha$) Componente glicata della beta Variante eventualmente presente (a) Epatopatia/alcool Osteoartropatia ipertrofica Mutazioni del gene KLF 1	Anemia sideropenica grave Anemia sideroblastica Presenza di Delta Talassemia (b) Presenza di Varianti delle catene Delta (c) Presenza di Varianti delle catene Alfa (d) Alcune forme di HpFH da difetto del promotore dei geni Gamma (e) Delta-Beta Talassemie Alfa Talassemie: marginale in Alfa+ o Alfa0 mentre è marcata nell'Emoglobinosi H Hb Lepore (f) HbD (a) e C (f)
(a) Nel caso di quantificazione con sistemi HPLC (b) Il valore dell'Hb A2 potrebbe essere normale (c) Il valore reale dell'Hb A2 equivale a circa il doppio rispetto a quella dosata e definita tale dalla strumentazione. Nel caso in cui l'Hb A2x è rilevata, l'Hb A2 reale è data dalla somma delle due frazioni. (d) In tale circostanza il valore dell'Hb A2 va sommato al valore dell'Hb A2x. (e) È ciò che si verifica nella cosiddetta "delta-beta talassemia sarda" con la mutazione -196C>T del promotore del gene Ay. (f) Rilevabile solo nel caso di quantificazione con CE.	

- Striscio periferico: morfologia delle emazie Raccomandato
 - Reticolociti ed eritroblasti in circolo. Indispensabile
 - LDH, bilirubina totale/diretta, aptoglobina come indici di emolisi. Indispensabile
 - Ferro, ferritina, transferrina e TSAT. I pazienti NTDT anche se non hanno mai trasfuso o hanno trasfuso sporadicamente presentano livelli di ferritina aumentati così come la TSAT. Indispensabile
 - Vitamina B12 e folati. Indispensabile
 - Creatinina + eGFR. Indispensabile
 - Analisi genetica delle mutazioni α e β globiniche: qualora il sospetto diagnostico sia elevato, come confermato dagli ematochimici di base e dall'elettroforesi delle Hb. Indispensabile. Tale esame, nella regione Veneto, può essere eseguito Hub- Verona e spoke-Rovigo.
- ☐ Radiologici
- Ecografia addome per la valutazione dell'epato-splenomegalia ed eventuale presenza di calcolosi della colecisti. Indispensabile

8.3.1.2. Anemia falciforme

- ☐ Accertamenti laboratoristici ematochimici
- Emocromo: permette valutare la presenza di anemia microcitica ipocromica. Indispensabile
 - HPLC/elettroforesi capillare dell'Hb (HbA2, HbF, Hb anomale). Indispensabile
 - Striscio periferico: morfologia delle emazie. Raccomandato
 - Reticolociti ed eritroblasti in circolo. Indispensabile
 - LDH, bilirubina totale/diretta, aptoglobina come indici di emolisi. Indispensabile
 - Ferro, ferritina, transferrina e TSAT. I pazienti NTDT anche se non hanno mai trasfuso o hanno trasfuso sporadicamente presentano livelli di ferritina aumentati così come la TSAT. Indispensabile
 - Vitamina B12 e folati. Indispensabile
 - Creatinina + eGFR. Indispensabile
 - Analisi genetica delle mutazioni alfa e beta globiniche: qualora il sospetto diagnostico sia elevato. Indispensabile. Tale esame, nella regione Veneto, può essere eseguito Hub-Verona/Padova e spoke-Rovigo.
- ☐ Radiologici

- Ecografia addome per la valutazione dell'epato-splenomegalia/asplenia ed eventuale presenza di calcolosi della colecisti. Indispensabile

8.3.2. Difetti enzimatici

☐ Accertamenti laboratoristici

- Emocromo: permette valutare la presenza di anemia. Indispensabile
- Reticolociti: appropriata risposta reticolocitaria, tendenzialmente 5-7 giorni dall'inizio dell'evento acuto nel caso di deficit di G6PD. Raccomandato
- Indici di emolisi (LDH, bilirubina totale e diretta, aptoglobina): Indispensabile
- Test di Coombs diretto: per poter escludere forme di anemia emolitica immunomediata. Indispensabile
- Striscio periferico: nel caso del deficit di G6PD, i globuli rossi appaiono come microsferociti, eccentricociti o "bite" cells; si possono inoltre identificare i corpi di Heinz, cioè gli agglomerati di emoglobina denaturata attaccati alla membrana cellulare. Indispensabile
- HPLC dell'Hb (HbA2, HbF, Hb anomale): per escludere forme di anemia emolitica secondaria ad emoglobinopatie. Indispensabile
- Immunofenotipo CD55/CD59 sui granulociti: per escludere forme di anemia emolitica secondaria a emoglobinuria parossistica notturna (EPN). Raccomandato
- Dosaggio G6PD e PK: se escluse altre cause di anemia emolitica, permette di fare la diagnosi. Spesso il dosaggio di questi enzimi nella fase acuta può dare dei falsi negativi, per cui se il sospetto è forte, bisogna ripeterli a distanza dall'evento acuto. Indispensabile
- In caso di conferma della riduzione della PK, la conferma diagnostica è data dalla ricerca genetica della mutazione del gene PKLR.
- Esami di diagnostica differenziale:
 - Creatinina + eGFR, AST, ALT, GGT: DD con forme di anemia secondarie a IRC o insufficienza epatica. Raccomandato
 - Ferro, ferritina, transferrina, TSAT, vitamina B12, folati: DD con forme di anemia secondaria a deficit nutrizionali. Raccomandato

☐ Radiologici

- Ecografia addome completo per la valutazione dell'aia epatica e splenica e la presenza di eventuale calcolosi della colecisti (PK con emolisi cronica, G6PD con emolisi cronica). Indispensabile

8.3.3. Difetti della membrana eritrocitaria

- Accertamenti laboratoristici ematochimici:
 - Emocromo: anemia. Indispensabile
 - Reticolociti: Raccomandato
 - Indici di emolisi (LDH, bilirubina totale e diretta, aptoglobina): Indispensabile
 - Ferro, Ferritina, Transferrina, TSAT, Folati, VitB12: Indispensabile
 - Test di Coombs diretto: per poter escludere forme di anemia emolitica immunomediata. Indispensabile
 - Striscio periferico: sferociti (HS), ellissociti o stomatociti. Indispensabile
 - Resistenze osmotiche. Indispensabile
 - EMA test-HS (eseguito dalla HUB-AOUI Verona), esame di II livello Indispensabile
 - Ektacitometria. Per DD tra HS, stomatocitosi, ellissocitosi (eseguito dalla HUB-AOUI Verona), esame di II livello Indispensabile
- Radiologici
 - Ecografia addome completo per la valutazione della milza e per escludere la presenza di calcolosi della colecisti. Indispensabile

8.3.4. Diseritropoiesi congenita: CDA-II

- Accertamenti laboratoristici ematochimici:
 - Emocromo. Indispensabile
 - Reticolociti: risposta reticolocitaria inadeguata rispetto al grado di anemia. Indispensabile
 - Indici di emolisi (LDH, bilirubina totale e diretta, aptoglobina). Indispensabile
 - Striscio di sangue periferico: permette di fare diagnosi differenziale; la CDA II è caratterizzata da anisopoichilocitosi (ovalociti, microsferociti, cellule a goccia) con basofilia puntata e, occasionalmente, eritroblasti maturi nel circolo periferico. Indispensabile
 - Test di Coombs diretto: per poter escludere forme di anemia emolitica autoimmune. Indispensabile
 - Elettroforesi dell'Hb (HbA2, HbF, Hb anomale): per escludere forme di anemia emolitica secondaria ad emoglobinopatie. Indispensabile
 - Esami di diagnostica differenziale:
 - Creatinina + eGFR, AST, ALT, GGT: DD con forme di anemia secondarie a IRC o insufficienza epatica. Raccomandato

- Ferro, ferritina, transferrina, TSAT, vitamina B12, folati: DD con forme di anemia secondaria a deficit nutrizionali. Raccomandato
- Test al diepossibutano (DEB): permette di fare diagnosi differenziale con l'anemia di Fanconi. Raccomandato
- Biopsia osteomidollare (BOM): permette di caratterizzare la morfologia degli eritroblasti a livello midollare. Permette di fare diagnosi differenziale con altre forme di sindromi da insufficienza midollare e con la DBA. Nelle CDA II il midollo è ipercellulare, con caratteristica iperplasia eritroide. Indispensabile
- Radiologici
 - Ecografia addome per la valutazione della splenomegalia. Indispensabile
- Escludere forme di diseritropoiesi secondaria a cardiopatie congenite o pneumopatie croniche. Raccomandato¹²

8.4. Piano terapeutico

8.4.1. Difetti dell'emoglobina

8.4.1.1. TDT

- Emotrasfusioni: il paziente affetto da TDT avrà necessità di eseguire emotrasfusioni croniche, a intervalli regolari, per mantenere un target pre-trasfusionale di Hb ≥ 10 g/dL.⁵⁻²²
- Ferrochelazione: sono a disposizione 3 ferrochelanti di cui 2 orali (deferipone, deferasirox) ed uno sc (deferossamina). La terapia ferrochelante deve essere personalizzata utilizzando ferritina, LIC e HIC come guida e considerando l'aderenza del paziente alla terapia ferrochelante. I ferrochelanti possono essere utilizzati in combinazione con differenti schemi sfruttandone il profilo farmacologico e farmacocinetico (e.g. sequenziale, a tandem o alternato).
- Piano vaccinale aggiornato per capsulati, virus influenzale, SARS-CoV-2.
- Luspatercept: può essere prescritto secondo le indicazioni AIFA, in caso di elevato fabbisogno trasfusionale o incremento delle necessità trasfusionali, una volta escluso un fatto acuto che possa aver peggiorato il quadro clinico (es. evento infettivo, sanguinamento, reazione emolitica...), è possibile proporre al paziente di intraprendere la terapia con Luspatercept. Esistono, tuttavia, dei criteri precisi suggeriscono l'avvio di tale trattamento (*vedi flowchart 6.2*), che recepisce l'algoritmo decisionale SITE (www.site-italia.org). Tra gli eventi avversi di questo farmaco vi è il dolore osseo (19.8%), soprattutto nei primi mesi di terapia, eventi tromboembolici, possibile aumento delle masse di eritropoiesi extramidollare

(RNM di mappatura dei foci di eritropoiesi extramidollare prima dell'inizio della terapia), ipertensione arteriosa, iperuricemia.⁶

- ☐ Trapianto di cellule staminali ematopoietiche se donatore compatibile in pazienti di età <14 anni (HUB-AOUI Verona/Padova).¹⁶
- ☐ Cell therapy in pazienti selezionati (*consensus EHA-EBMT under revision 2025*) (HUB-AOUI Verona/Padova).¹⁷ AIFA con Determina AIFA n. 1249/2025, di cui alla pubblicazione in G.U. n. 233 del 07/10/2025, pone le seguenti indicazioni rimborsabili per exagamlogene autotemcel:
 - trattamento della β -talassemia trasfusione-dipendente (transfusion-dependent β -thalassemia, TDT) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e fino a 35 anni per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell, HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (human leukocyte antigen, HLA) compatibile.

8.4.1.2. NTDT

- ☐ **Emotrasfusioni: nel caso del paziente NTDT, le emotrasfusioni possono essere** necessarie occasionalmente, in alcune circostanze particolari, ad esempio in caso di interventi chirurgici, processi infettivi, gravidanza oppure in caso di prevenzione di complicanze quali ad es. ipertensione polmonare o cardiopatia o per ridurre il rischio trombotico, soprattutto nei pazienti splenectomizzati.

Il paziente NTDT può diventare TDT per un fenomeno di fenocconversione. In questo caso le indicazioni terapeutiche rimangono quelle del paziente TDT.¹⁵

- ☐ Ferrochelazione quando ferritina > 800 ng/L avendo escluso altre cause (infettive, NASH) o se LIC suggestiva per sovraccarico marziale epatico (LIC: 3-7 mg/g dw).

8.4.1.3. Anemia falciforme

- ☐ Idrossiurea alla massima dose tollerabile, non oltre i 30-35 mg/Kg/die.²³
- ☐ Terapia di supporto, con supplementazione cronica di acido folico e vitamina B12.
- ☐ Piano vaccinale aggiornato per capsulati, virus influenzale, SARS-CoV-2.
- ☐ Emotrasfusioni *on demand*, cronica a cicli in forma di trasfusione semplice, Exchange eritrocitario manuale o automatizzato.
- ☐ Trapianto di cellule staminali ematopoietiche se donatore compatibile in pazienti di età <14 anni (HUB-AOUI Verona/Padova).¹⁶
- ☐ Cell therapy in pazienti selezionati (*consensus EHA-EBMT*) (HUB-AOUI Verona/Padova),¹⁷ AIFA con Determina AIFA n. 1249/2025, di cui alla

pubblicazione in G.U. n. 233 del 07/10/2025, pone le seguenti indicazioni rimborsabili per exagamglogene autotemcel:

- trattamento dell'anemia falciforme (sickle cell disease, SCD) severa in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e fino a 35 anni con crisi vaso-occlusive (vaso-occlusive crises, VOC) ricorrenti, per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (HLA) compatibile.

8.4.2. Difetti enzimatici

8.4.2.1. Deficit G6PD

Il trattamento del deficit di G6PD consiste principalmente nell'evitare i trigger dello stress ossidativo cellulare e, quindi, di emolisi. Si rimanda all'App per smartphone "FavismMedAlert", sviluppata da SITE - ForAnemia. (Android: <https://play.google.com/store/apps/details?id=io.favismMedAlert.starter>; Apple: <https://apps.apple.com/it/app/favism-med-alert/id1421667298>).

Sostanze DA EVITARE ⁴		
Alimenti	Fave	Tutti i legumi altri da fave NON contengono vicina e convicina e NON causano crisi emolitiche. I soggetti G6PD enzimopenici <u>POSSONO</u> quindi assumere legumi come piselli, fagioli, fagiolini, ceci o soia. Il polline delle piante di fave (o la presenza nella vicinanza di coltivazioni di fave) NON causa crisi emolitiche.
Farmaci	Dabrafenib	Antitumorale
	Acetanilide	FANS-analgescico
	ASA (acido acetilsalilico)	Può essere somministrato alle normali dosi terapeutiche. Può avere effetto emolitico <u>ad alte dosi</u>
	Dapsone, sulfapiridina, sulfadimidina, sulfafurazone, sulfoxone	Antibatterici sulfamidici. L'associazione trimetoprim-sulfametossazolo <u>può</u> essere somministrata
	Blu di metilene e blu di toluidina	
	Nitrofurantoina, nitrofurani, nitrofurazone	Antibiotici
	Fenazopiridina	Analgesico delle vie urinarie

	Primachina e tafenochina	Antimalarici
	Rasburicasi e pegloticasi	Trattamento iperuricemia
	Sulfaniluree: es. glipizide, gliburide, Clorpropamide	Ipoglicemizzanti orali
	Chinolonic	Antibiotici; sono stati segnalati come causa di emolisi anche in soggetti non carenti di G6PD, per cui si raccomanda un impiego giustificato dal quadro clinico ed un attento follow-up
Sostanze chimiche	Composti con Henné	
	Naftalene	
	Fenilidrazina	
	“RUSH” – isobutilnitrito, amilnitrito	

Esistono, tuttavia, ulteriori cause di stress ossidativo che non possono essere evitate, come le infezioni o altre condizioni mediche acute, per cui il trattamento dipende dalla severità dell'anemia, dell'emolisi e dall'età e comorbidità del paziente¹¹:

- ☐ In caso di G6PD con emolisi cronica (classe A, nella nuova classificazione WHO), il piano terapeutico prevede¹⁸⁻¹⁹:
 - Emotrasfusioni: il paziente affetto da TDT avrà necessità di eseguire emotrasfusioni croniche;
 - Ferrochelazione: sono a disposizione 3 ferrochelanti di cui 2 orali (deferipone, deferasirox) ed uno sc (deferoxamina). La terapia ferrochelante deve essere personalizzata utilizzando ferritina, LIC e HIC come guida e considerando l'aderenza del paziente alla terapia ferrochelante. I ferrochelanti possono essere utilizzati in combinazione con differenti schemi sfruttandone il profilo farmacologico e farmacocinetico (e.g. sequenziale, a tandem o alternato).
 - Terapia di supporto, con supplementazione cronica di acido folico e vitamina B12.

8.4.2.2. Deficit PK

- ☐ Terapia di supporto, con supplementazione cronica di acido folico e vitamina B12.
- ☐ La trasfusione di emazie è, invece, limitata alla presenza di segni e sintomi clinici di anemia, in base alla gravità della stessa e alla risposta compensatoria midollare; Tendenzialmente, si cerca di posporre la splenectomia dopo i 5 anni d'età e sulla base della frequenza trasfusionale, la presenza di allo-immunizzazione, la presenza di sovraccarico marziale e la possibilità di reperire un accesso venoso. In

particolare, le indicazioni alla splenectomia sono date da trasfusioni regolari e anemia severa.

- ☐ Ferrochelazione: sono a disposizione 3 ferrochelanti di cui 2 orali (deferipone, deferasirox) ed uno sc (deferoramina). La terapia ferrochelante deve essere personalizzata utilizzando ferritina, LIC e HIC come guida e considerando l'aderenza del paziente alla terapia ferrochelante. I ferrochelanti possono essere utilizzati in combinazione con differenti schemi sfruttandone il profilo farmacologico e farmacocinetico (e.g. sequenziale, a tandem o alternato).
- ☐ Piano vaccinale aggiornato per capsulati, virus influenzale, SARS-Cov2.
- ☐ Per quanto riguarda il rischio trombotico, che interessa soprattutto il distretto venoso, si consiglia l'utilizzo di aspirina a basse dosi post-splenectomia in caso di trombocitosi fino al ritorno delle piastrine <500.000/mmc, ed eventualmente, profilassi anticoagulante in casi selezionati in base alla presenza di ulteriori fattori di rischio trombotici.
- ☐ In casi selezionati sulla base della mutazione di PKLR può essere prescritto Mitapivat – attivatore della PK eritrocitaria, HUB AOUI Verona.⁸
- ☐ A livello teorico il trapianto di cellule staminali ematopoietiche sarebbe potenzialmente curativo: ad oggi gli studi su modelli animali hanno dimostrato un beneficio di tale approccio, ma nell'uomo l'unico studio effettuato ha riportato una sopravvivenza del 74%, con una frequenza rilevante di *graft-versus-host disease (GVHD)*. Pertanto, alla luce della mancanza di clinical trials, al momento le linee guida suggeriscono di preferire il regime trasfusionale con o senza splenectomia rispetto al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

8.4.3. Difetti della membrana eritrocitaria

- ☐ Emotrasfusioni: rimane la terapia standard nei pazienti con anemia severa (Hb <7 g/dL). In caso di forme di anemia cronica, può essere necessario instaurare un regime di trasfusione cronica.
- ☐ Ferrochelazione: sono a disposizione 3 ferrochelanti di cui 2 orali (deferipone, deferasirox) ed uno sc (deferoramina). La terapia ferrochelante deve essere personalizzata utilizzando ferritina, LIC e HIC come guida e considerando l'aderenza del paziente alla terapia ferrochelante. I ferrochelanti possono essere utilizzati in combinazione con differenti schemi sfruttandone il profilo farmacologico e farmacocinetico (e.g. sequenziale, a tandem o alternato).
- ☐ In HS, splenectomia dopo i 5 anni d'età e sulla base della frequenza trasfusionale, la presenza di allo-immunizzazione, la presenza di sovraccarico marziale e la possibilità di reperire un accesso venoso. In particolare, le indicazioni alla

splenectomia sono date da trasfusioni regolari e anemia severa. Non considerare la splenectomia se stomatocitosi ereditaria.

- ☐ Se splenectomia, piano vaccinale aggiornato per capsulati, virus influenzale, SARS-CoV-2.
- ☐ Per quanto riguarda il rischio trombotico, che interessa soprattutto il distretto venoso, si consiglia l'utilizzo di aspirina a basse dosi post-splenectomia in caso di trombocitosi fino al ritorno delle piastrine $<500.000/\text{mmc}$, ed eventualmente, profilassi anticoagulante in casi selezionati in base alla presenza di ulteriori fattori di rischio trombotici.

8.4.4. Diseritropoiesi congenita: CDA-II

- ☐ Emotrasfusioni: rimane la terapia standard nei pazienti con anemia severa ($\text{Hb} < 7 \text{ g/dL}$). In caso di forme di anemia cronica, può essere necessario instaurare un regime di trasfusione cronica.
- ☐ Trapianto di midollo: in alcuni casi selezionati, potrebbe essere indicato il trapianto di midollo.
- ☐ Splenectomia: può diminuire il numero di trasfusioni nei pazienti trasfusione-dipendenti o se comparsa di discomfort addominale.
- ☐ Trattamento del sovraccarico marziale mediante ferrochelazione, come nei pazienti TDT.¹²

8.5. Follow up e complicanze

8.5.1. Difetti dell'emoglobina

8.5.1.1. TDT e NTDT

Monitoraggio e controllo	Tipo di accertamento	Periodicità/raccomandazioni
Sovraccarico marziale e ferrochelazione	Ferritina	Annuale per NTDT, ogni 3 mesi per TDT
	RM LIC-MIC	Se LIC $> 5 \text{ mg/g}$ e ferritina $> 800 \text{ ng/mL}$ → ogni 6-12 mesi Altrimenti ogni 12-24 mesi
Alloimmunizzazione	Rh, TAI/TAD	Annuale, solo TDT o NTDT se ha trasfuso
Cardiovascolare	ECG/Holter-ECG per aritmie	Annuale
	Ecocolordoppler cardiaco	Annuale
	Pressione arteriosa	Giornaliera
	Ecocolordoppler AaI	Se sospetta TVP

Epatico	Ecocolordoppler TSA	Se sospetta aterosclerosi
	AST, ALT, GGT, bilirubina	Annuale
	Sierologia epatiti virali	1 volta o se sospetto clinico
	Ecografia addome per cirrosi/HCC	Annuale
Endocrinologico	TSH reflex	Annuale
	FSH, LH, testosterone	Se sospetto ipogonadismo
	Glicemia, Hb1Ac	Annuale
	Cortisolo, ACTH	Se sospetto iposurrenalismo
	Calcio corretto per albumina, fosfati, PTH, vitamina D, CTX, P1NP	Annuale
	GH	Se sospetto deficit di GH
Renale	Creatinina, urea, ionemia	Annuale
	Ecografia addome	Annuale
Splenomegalia	Ecografia addome	Annuale
Eritropoiesi extramidollare	TAC	Se sintomatologia dolorosa o inizio tp con Luspatercept
Cure dentali	Visita odontoiatrica, OPT	Annuale se parodontopatia o carie destruenti
Vaccinazioni	Capsulati, virus influenzale, SARS-CoV-2	Secondo calendario nazionale
Gravidanza	Screening familiare	Preconcezionale
Visita ambulatoriale di controllo		Valutazione clinica ad ogni seduta trasfusionale, valutazione clinica estesa semestrale

8.5.1.2. Anemia falciforme

Monitoraggio e controllo	Tipo di accertamento	Periodicità/raccomandazioni
Sovraccarico marziale e ferrochelazione (se EEX cronica)	Ferritina	Trimestrale
	RM LIC-MIC	Se LIC > 5 mg/g e ferritina > 800 ng/mL → ogni 6-12 mesi Altrimenti ogni 12-24 mesi
Alloimmunizzazione (se EEX cronica)	Rh, TAI/TAD	Annuale
Screening microbiologico (se EEX cronica)	Sierologia epatiti virali (HBV, HCV)	Annuale
	HIV	Annuale
	Quantiferon	Annuale
Cardiovascolare	ECG/Holter-ECG per aritmie	Annuale
	Ecocolordoppler cardiaco	Annuale
	Pressione arteriosa	Giornaliera

Epatico	Ecocolordoppler AAIL	Se sospetta TVP
	Ecocolordoppler TSA	Se sospetta aterosclerosi
	AST, ALT, GGT, bilirubina	Trimestrale
	Sierologia epatiti virali	1 volta o se sospetto clinico
Endocrinologico	Ecografia addome	Annuale
	TSH reflex	Annuale
	FSH, LH, estradiolo, testosterone	Se sospetto ipogonadismo
	Glicemia, Hb1Ac	Annuale
	Cortisolo, ACTH	Se sospetto iposurrenalismo
Renale	GH	Se sospetto deficit di GH
	Creatinina, urea, ionemia, esame urine standard + ACR/PCR urinaria	Trimestrale
	Ecografia addome	Annuale
Splenomegalia	Ecografia addome	Annuale
Organi di senso	Visita oculistica con FO	Annuale
	Visita odontoiatrica, OPT	Annuale se parodontopatia o carie destruenti
	Audiometria	Annuale
Osteoporosi	Calcio, fosfati, vitamina D, PTH, CTX, P1NP	Annuale
	DEXA	Almeno una volta, annuale se osteoporosi
Infarti ossei	RM Colonna C-L-S	Se dolore/ storia di VOCs
	RM anca	Se dolore/ storia di VOCs
Vaccinazioni	Capsulati, virus influenzale, SARS-CoV-2	Secondo calendario nazionale
Gravidanza	Screening familiare	Preconcezionale
Visita ambulatoriale di controllo		Valutazione clinica ad ogni seduta trasfusionale, valutazione clinica estesa semestrale

8.5.2. Difetti enzimatici

Per quanto riguarda il deficit di G6PD, non è indicato alcun tipo particolare di follow up, rimangono valide le indicazioni di monitoraggio e screening della popolazione generale.

Nel caso del deficit di PK, durante la vita si possono manifestare delle complicanze:

- ☐ Calcolosi della colecisti: talvolta, può essere consigliabile eseguire la colecistectomia con o senza splenectomia.
- ☐ Sovraccarico marziale: si presenta sia a causa delle emotrasfusioni sia a causa dell'eritropoiesi inefficace, talvolta anche per coereditarietà di geni dell'emocromatosi.

- Nei pazienti trasfusi regolarmente (>6 trasfusioni/anno) è importante eseguire un follow up con ferritina ogni 6 mesi, più frequentemente in chi fa terapia ferrochelante. È consigliato eseguire il monitoraggio annuale anche con la RMN-LIC. Questi pazienti possono richiedere una terapia ferrochelante intermittente o cronica.
- Nei pazienti non-trasfusione dipendenti il monitoraggio della ferritina dovrebbe essere eseguita ogni 1-2 anni; la RMN-LIC deve essere eseguita almeno una volta se la ferritina >500 mg/L. In questi soggetti, se i valori di Hb sono adeguati, un'alternativa alla ferrochelazione può essere la flebotomia terapeutica.
- Crisi emolitiche o crisi aplastiche: si possono presentare soprattutto in seguito a infezioni, specialmente durante l'infanzia. La crisi emolitica si presenta con astenia, ittero ed emoglobinuria; la crisi aplastica si presenta con pancitopenia e assenza di risposta reticolocitaria, e spesso è secondaria all'infezione da Parvovirus B19, ma nella maggior parte dei casi è autolimitante. In entrambi i casi, vi può essere la necessità di eseguire emotrasfusioni e supplementazione continua di acido folico.
- Osteopenia/osteoporosi: monitorare i livelli di calcio e vitamina D, CTX e P1NP ed eseguire, almeno una volta, una densitometria ossea.
- Eritropoiesi extramidollare: è rara, si riconosce mediante l'esecuzione di una TC torace-addome con riscontro di masse paravertebrali.
- Ipertensione polmonare: vi è un rischio aumentato in questi pazienti, per cui è necessario eseguire un ecocolordoppler cardiaco a cadenza annuale per valutare la pressione polmonare.

8.5.3. Difetti della membrana eritrocitaria

Nelle forme di HS media-grave:

- Monitoraggio iron-overload comprensivo di ferritina e TSAT (semestrale) e i livelli di accumulo di ferro a livello epatico, cardiaco con la RMN-LIC/MIC ogni 14-16 mesi.
- Monitoraggio annuale con ecografia dell'addome
 - Per valutare calcolosi della colecisti. Se calcolosi colecisti sintomatica o episodio di colangite è indicata la colecistectomia.
 - Per valutare splenomegalia ed ipersplenismo. Considerare splenectomia come da *flow-chart 7.10* solo in HS.
- Follow-up annuale come TDT/NTDT (sezione 8.2.1.1).

Nelle stomatocitosi ereditarie seguire il follow-up annuale come TDT/NTDT (sezione 8.2.1.1).

8.5.4. Diseritropoiesi congenita

- ☐ Monitoraggio iron-overload comprensivo di ferritina e TSAT (semestrale) e i livelli di accumulo di ferro a livello epatico, cardiaco con la RMN-LIC/MIC ogni 114-16 mesi.
- ☐ Monitoraggio annuale con ecografia dell'addome
 - per valutare calcolosi della colecisti. L'ittero è un segno molto frequente nelle CDA, in quanto vi sono elevati livelli di bilirubina indiretta associata all'eritropoiesi inefficace. Spesso, questo compare già nel periodo neonatale. Talvolta, nei pazienti CDA II si ha una coereditarietà di una mutazione (UGT1A1) che causa la sindrome di Gilbert, con conseguente ulteriore aumento dei livelli di bilirubina e formazione di calcoli della colecisti. Se calcolosi colecisti sintomatica o episodio di colangite è indicata la colecistectomia.
 - Per valutare la comparsa di ipersplenismo. Questo è un altro dei segni più caratteristici della CDA, spesso decorre in maniera asintomatica. In alcuni casi, tuttavia, si associa a trombocitopenia. È previsto, in questi pazienti, follow up annuale con ecografia dell'addome per monitorare la milza.
- ☐ Ulcere degli arti inferiori: complicanza legata all'ipossia tissutale da anemia o da trombosi, quest'ultima soprattutto nei pazienti splenectomizzati.
- ☐ Crisi aplastiche: le crisi aplastiche nei soggetti affetti da CDA sono tendenzialmente secondarie e infezioni virali, soprattutto da Parvovirus B19.

Le tempistiche del follow up sono diverse nel bambino e nell'adulto; in quest'ultimo dipendono anche dai livelli di Hb.¹²

	Non trasfusione dipendente					Trasfusione dipendente
	Bambino			Adulto		Entrambi
	$\leq 2 \text{ aa}$	2-10 aa	10-16 aa	$Hb \leq 9 \text{ g/dL}$	$Hb > 9 \text{ g/dL}$	
Emocromo	3 mesi	6 mesi	6 mesi	6 mesi	12 mesi	Prima e dopo ogni trasfusione
Assetto marziale	6 mesi	6 mesi	12 mesi	12 mesi	12 mesi	6 mesi
Ecografia addome per milza e colecisti	6 mesi	12 mesi	12 mesi	24 mesi	24 mesi	12 mesi

8.6. Gravidanza e screening familiare

8.6.1. Difetti dell'emoglobina

L'Italia e in particolare la regione Veneto sono considerate aree endemiche per emoglobinopatie, la SNLG 1/25 al quesito 3.2.1 impone lo studio del profilo dell'emoglobina in coppie in fase pre-concezionale e qualora non disponibile in fase post-concezionale entro le prime 10 settimane di gestazione con counselling genetico e di esperto di patologia.

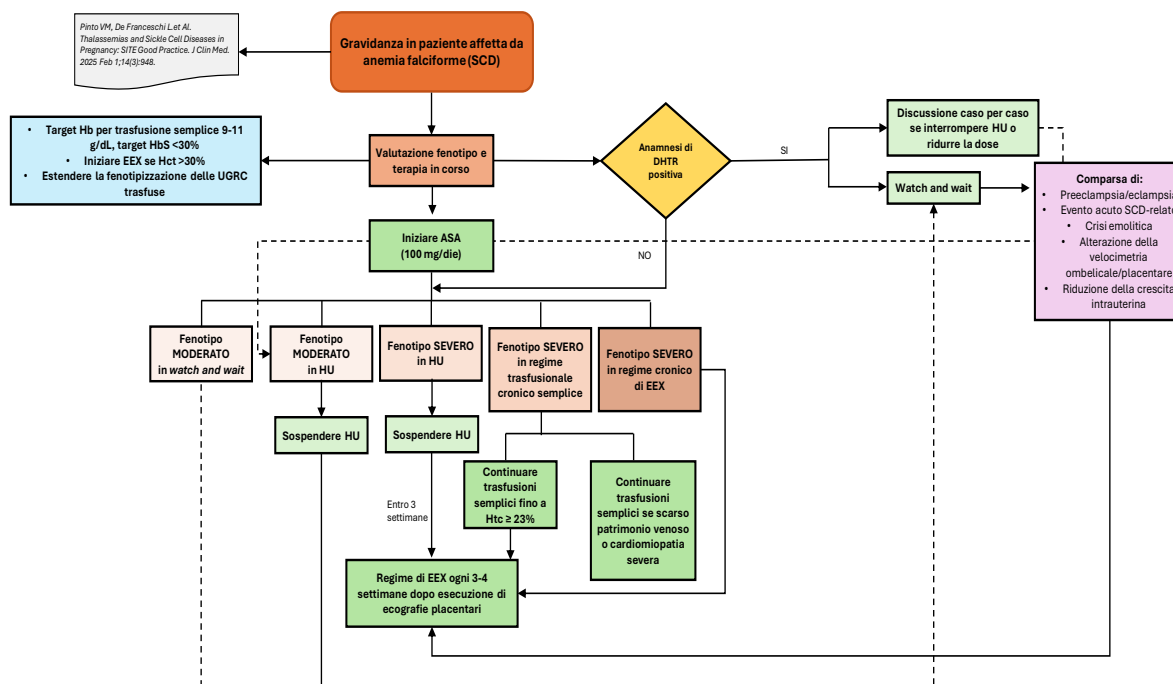
8.6.1.1. Talassemia

Nei pazienti affetti da TDT o NTDT è importante la pianificazione della gravidanza. In epoca pre-concezionale è necessario eseguire una valutazione ematochimica comprensiva di emocromo, assetto marziale (ferro, ferritina, transferrina) ed elettroforesi delle Hb (HbA2, HbF, Hb anomale) del partner per poter valutare il possibile assetto genetico del nascituro. In caso di mancata pianificazione della gravidanza, è raccomandato eseguire tali accertamenti il più precocemente possibile in modo tale da poter eventualmente eseguire indagini di II livello di diagnostica prenatale, quali l'amniocentesi o la villocentesi. Dato il rischio di aborto correlato alla diagnosi prenatale invasiva (circa l'1%), questa dovrebbe essere presa in considerazione solo nelle condizioni di rischio di malattia grave ed invalidante.¹⁻²⁰

Si rimanda alle buone pratiche SITE per la gestione della gravidanza nelle donne TDT/NTDT (www.site-italia.org)

8.6.1.2. Anemia falciforme

Nei pazienti affetti da sindrome falciforme è importante la pianificazione della gravidanza. In epoca pre-concezionale è necessario eseguire una valutazione ematochimica comprensiva di emocromo, assetto marziale (ferro, ferritina, transferrina, TSAT) ed elettroforesi delle Hb (HbA2, HbF, Hb anomale) del partner per poter valutare il possibile assetto genetico del nascituro. La gestione della gravidanza in donne affette da sindrome falciforme richiede la definizione del fenotipo secondo la Flow-chart sotto riportata.²⁰



Questo permette di identificare le donne che debbono essere avviate a procedure di scambio eritrocitario durante la gravidanza ed il puerperio. Si deve inoltre procedere alla sospensione del trattamento con HU (almeno 2-3 mesi prima del concepimento o al momento in cui la donna comunica un test di gravidanza positivo) e all'inizio della terapia con ASA. La gravidanza nelle donne con drepanocitosi si caratterizza per una più elevata mortalità materno-fetale quando confrontata con la popolazione sana di pari età ed etnia. Si rimanda alle flow-chart BP SITE per la gestione dei vari aspetti della gravidanza in donne con sindrome falciforme.²⁰

8.6.2. Difetti enzimatici

È sicuro intraprendere una gravidanza nelle donne affette da G6PD in eterozigosi. È importante evitare l'assunzione delle sostanze trigger per le crisi emolitiche, poiché queste sostanze possono attraversare la placenta, ma anche il latte materno, e mettere il feto/neonato a rischio. È importante eseguire, comunque, una valutazione pre-concezionale per informare la paziente di tali accorgimenti e per testare il partner. Alla nascita, soprattutto in caso di neonato di sesso maschile, è importante informare il pediatra della possibilità di ittero neonatale.⁷ Nella regione Veneto è attivo lo screening neonatale per G6PD. Pertanto, i genitori vengono informati della positività del test.

Il deficit di PK in gravidanza è, solitamente, associato ad outcomes materni e fetali positivi, associati ad uno stretto monitoraggio ostetrico ed ematologico. Tuttavia, si segnala

un'incidenza del 10% di parti prematuri e del 18% di aborti spontanei. È necessario, quindi, eseguire una valutazione pre-concezionale con un ecocardiogramma. Si consiglia di eseguire una supplementazione di acido folico in maniera continuativa, mentre la supplementazione di ferro dipende dall'assetto marziale della paziente. In gravidanza, l'emolisi può peggiorare e può essere necessario un aumento del supporto trasfusionale, soprattutto sulla base della crescita fetale.⁸

Monitoraggio richiesto nella donna con enzimopatia durante la gravidanza:

- ☐ Monitoraggio livelli di Hb. Indicata emotrasfusione se paziente sintomatica o comparsa di alterazioni fetali; considerare la trasfusione per valori di Hb <9-10 g/dL;
- ☐ Monitoraggio ecografico-ecocolordoppler utero-placentare mensile a partire dalla 20ima settimana di gestazione per monitorare la crescita fetale, comparsa di alterazioni fetali o idrope fetale;
- ☐ Valutare l'assetto marziale mediante ferritina e TSAT% e gestire in modo adeguato un eventuale accumulo di ferro;
- ☐ Si consiglia assunzione di ASA da 80-100 mg/die durante la gravidanza
- ☐ Supplementazione regolare di acido folico (800-1000 mcg/die) per prevenire un'anemia megaloblastica e difetti del tubo neurale;
- ☐ Sospendere la ferrochelazione se in atto prima della gravidanza.²¹

8.6.3. Difetti della membrana eritrocitaria

Sono disponibili pochi studi relativi a gravidanza e membranopatie.²¹ In gravidanza può peggiorare l'anemia, con necessità di iniziare un regime trasfusionale durante la stessa. È stato segnalato un aumento dell'abortività in donne con HS ed edema perinatale nei neonati affetti da stomatocitosi deidrata.²¹

Monitoraggio richiesto nella donna con enzimopatia durante la gravidanza:

- ☐ Monitoraggio livelli di Hb. Indicata emotrasfusione se paziente sintomatica o comparsa di alterazioni fetali; considerare la trasfusione per valori di Hb <9-10 g/dL;
- ☐ Monitoraggio ecografico-ecocolordoppler utero-placentare mensile a partire dalla 20ima settimana di gestazione per monitorare la crescita fetale, comparsa di alterazioni fetali o idrope fetale;
- ☐ Consulenza genetica per valutare il rischio di trasmissione al feto di patologia della membrana eritrocitaria;
- ☐ Valutare l'assetto marziale mediante ferritina e TSAT% e gestire in modo adeguato un eventuale accumulo di ferro;

- ☐ Si consiglia assunzione di ASA da 80-100 mg/die durante la gravidanza
- ☐ Supplementazione regolare di acido folico (800-1000 mcg/die) per prevenire un'anemia megaloblastica e difetti del tubo neurale;
- ☐ Sospendere la ferrochelazione se in atto prima della gravidanza.²¹

8.6.4. Diseritropoiesi congenita

La CDA può avere effetti sulla fertilità maschile/femminile, in quanto un accumulo di ferro a livello ipotalamico può determinare un ipogonadismo ipergonadotropico. Inoltre, la CDA può manifestarsi in epoca prenatale con idrope fetale. È importante, quindi, in chi ha anamnesi familiare positiva, uno stretto monitoraggio ecografico e doppler per la valutazione dell'idrope fetale e dell'anemia fetale.¹²

Sono disponibili pochi studi relativi a gravidanza ed indicano un aumento dell'abortività nei pazienti con CDA-II più espressa rispetto alle donne con fenotipo mild. Sono stati descritti casi di peggioramento dell'anemia e casi di pre-eclampsia.²¹

Monitoraggio richiesto nella donna con CDA-II durante la gravidanza:

- ☐ Monitoraggio livelli di Hb. Indicata emotrasfusione se paziente sintomatica o comparsa di alterazioni fetali; considerare la trasfusione per valori di Hb <9-10 g/dL;
- ☐ Monitoraggio ecografico-ecocolordoppler utero-placentare mensile a partire dalla 20ima settimana di gestazione per monitorare la crescita fetale, comparsa di alterazioni fetali o idrope fetale;
- ☐ Valutare l'assetto marziale mediante ferritina e TSAT% e gestire in modo adeguato un eventuale accumulo di ferro;
- ☐ Si consiglia assunzione di ASA da 80-100 mg/die durante la gravidanza
- ☐ Supplementazione regolare di acido folico (800-1000 mcg/die) per prevenire un'anemia megaloblastica o difetti del tubo neurale;
- ☐ Sospendere la ferrochelazione se in atto prima della gravidanza.²¹

9. Bibliografia

1. <https://www.site-italia.org/scienza-e-formazione/buone-pratiche-site/16-diagnostica-di-i-e-ii-livello-delle-emoglobinopatie.html>
2. Martin, A., & Thompson, A. A. (2013). *Thalassemias*. *Pediatric clinics of North America*, 60(6), 1383–1391. PMID: 24237977, DOI: [10.1016/j.pcl.2013.08.008](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.08.008)
3. GBD 2021 Anaemia Collaborators (2023). *Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021*. *The Lancet. Haematology*, 10(9), e713–e734. PMID: 37536353, DOI: [10.1016/S2352-3026\(23\)00160-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00160-6)
4. Giancesin, B., Piel, F. B., Musallam, K. M., Barella, S., Casale, M., Cassinerio, E., Di Maggio, R., Gigante, A., Gamberini, M. R., Graziadei, G., Lisi, R., Longo, F., Maggio, A., Origa, R., Pisanisi, A., Perrotta, S., Piga, A. G., Pinto, V. M., Rosso, R., Robello, G., ... National Survey Group, I. H. (2025). *Prevalence and mortality trends of hemoglobinopathies in Italy: a nationwide study*. *Haematologica*, 110(5), 1211–1216. PMID: 39844751, DOI: [10.3324/haematol.2024.286886](https://doi.org/10.3324/haematol.2024.286886)
5. <https://www.site-italia.org/scienza-e-formazione/buone-pratiche-site.html>
6. <https://www.site-italia.org/scienzae-formazione/buone-pratichesite/108-identificazione-e-gestionedel-paziente-con-indicazione-altrattamento-con-luspatercept.html>
7. Luzzatto, L., Ally, M., & Notaro, R. (2020). *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. *Blood*, 136(11), 1225–1240. PMID: 32702756, DOI: [10.1182/blood.2019000944](https://doi.org/10.1182/blood.2019000944)
8. Fattizzo, B., Cavallaro, F., Marcello, A. P. M. L., Vercellati, C., & Barcellini, W. (2022). *Pyruvate Kinase Deficiency: Current Challenges and Future Prospects*. *Journal of blood medicine*, 13, 461–471. PMID: 36072510, DOI: [10.2147/JBM.S353907](https://doi.org/10.2147/JBM.S353907)
9. Arese, P., & De Flora, A. (1990). *Pathophysiology of hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. *Seminars in hematology*, 27(1), 1–40. PMID: 2405494
10. <https://www.site-italia.org/scienza-e-formazione/buone-pratiche-site/32-raccomandazioni-sulla-enzimopenia-g6pd.html>
11. Beutler E. (1994). *G6PD deficiency*. *Blood*, 84(11), 3613–3636. PMID: 7949118
12. Gambale, A., Iolascon, A., Andolfo, I., & Russo, R. (2016). *Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anemias*. *Expert review of hematology*, 9(3), 283–296. PMID: 26653117, DOI: [10.1586/17474086.2016.1131608](https://doi.org/10.1586/17474086.2016.1131608)
13. Veneri, D., Facchinelli, D., Vianello, A., Ambrosetti, A., Cantini, M., Olivieri, O., Dima, F., & De Franceschi, L. (2016). *Blood smear, a key diagnostic tool in hematology: Lessons from two cases of acute hemolysis in previously undiagnosed G6PD deficiency*. *American journal of hematology*, 91(11), 1165–1166. <https://doi.org/10.1002/ajh.24385>.
14. Origa, R., Giancesin, B., Zappu, A., Denotti, A. R., Di Giorgio, M. A., Sciortino, R., Motta, I., Panzieri, D. L., Rosso, R., Bulla, A., Culcasi, M., Pisanisi, A. M., De Franceschi, L., Di Maggio, R., Pinto, V. M., Sanna, P. M. G., Ricchi, P., Ruffo, G. B., Schieppati, F., Roberti, D., ... Longo, F. (2025). *Luspatercept for Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia: Real-World Experience in a Large Cohort of Patients From Italy*. *American journal of hematology*, 100(9), 1651–1655. <https://doi.org/10.1002/ajh.27758>

15. Musallam, K. M., Barella, S., Origa, R., Ferrero, G. B., Lisi, R., Pasanisi, A., Longo, F., Giancesin, B., Forni, G. L., & Webthal® project (2024). 'Phenoconversion' in adult patients with β -thalassemia. *American journal of hematology*, 99(3), 490–493. <https://doi.org/10.1002/ajh.27194>.
16. Baronciani, D., Angelucci, E., Potschger, U., Gaziev, J., Yesilipek, A., Zecca, M., Orofino, M. G., Giardini, C., Al-Ahmari, A., Markt, S., de la Fuente, J., Ghavamzadeh, A., Hussein, A. A., Targhetta, C., Pilo, F., Locatelli, F., Dini, G., Bader, P., & Peters, C. (2016). Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone marrow transplantation*, 51(4), 536–541. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.293>
17. De Franceschi, L., Locatelli, F., Rees, D., Chabannon, C., Dalle, J. H., Rivella, S., Iolascon, A., Lobitz, S., Abboud, M. R., de la Fuente, J., Flevary, P., Angelucci, E., & de Montalembert, M. (2025). Selecting patients with sickle cell disease for gene addition or gene editing-based therapeutic approaches: Report on behalf of a joint EHA Specialized Working Group and EBMT Hemoglobinopathies Working Party consensus conference. *HemaSphere*, 9(3), e70089. <https://doi.org/10.1002/hem3.70089>
18. Nannelli, C., Bosman, A., Cunningham, J., Dugué, P. A., & Luzzatto, L. (2023). Genetic variants causing G6PD deficiency: Clinical and biochemical data support new WHO classification. *British journal of haematology*, 202(5), 1024–1032. <https://doi.org/10.1111/bjh.18943>
19. Luzzatto, L., Bancone, G., Dugué, P. A., Jiang, W., Minucci, A., Nannelli, C., Pfeiffer, D., Prchal, J., Sirdah, M., Sodeinde, O., Vulliamy, T., Wanachiwanawin, W., Cunningham, J., & Bosman, A. (2024). New WHO classification of genetic variants causing G6PD deficiency. *Bulletin of the World Health Organization*, 102(8), 615–617. <https://doi.org/10.2471/BLT.23.291224>
20. Pinto, V. M., Cima, R., Di Maggio, R., Alga, M. L., Gigante, A., Longo, F., Pasanisi, A. M., Venturelli, D., Cassinerio, E., Casale, M., Origa, R., Zanonato, G., Forni, G. L., & De Franceschi, L. (2025). Thalassemias and Sickle Cell Diseases in Pregnancy: SITE Good Practice. *Journal of clinical medicine*, 14(3), 948. <https://doi.org/10.3390/jcm14030948>
21. Taher, A. T., Iolascon, A., Matar, C. F., Bou-Fakhredin, R., de Franceschi, L., Cappellini, M. D., Barcellini, W., Russo, R., Andolfo, I., Tian, P., Gulbis, B., Aydinok, Y., Anagnou, N. P., Bencaiova, G. A., Tamary, H., Martinez, P. A., Forni, G., & Vindigni, R. (2020). Recommendations for Pregnancy in Rare Inherited Anemias. *HemaSphere*, 4(4), e446. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000446>
22. Musallam, K. M., Barella, S., Origa, R., Ferrero, G. B., Lisi, R., Pasanisi, A., Longo, F., Giancesin, B., & Forni, G. L. (2024). Pretransfusion hemoglobin level and mortality in adults with transfusion-dependent β -thalassemia. *Blood*, 143(10), 930–932. <https://doi.org/10.1182/blood.2023022460>
23. Akingbola, T. S., Tayo, B. O., Ezekekwa, C. A., Sonubi, O., Zhang, X., Saraf, S. L., Molokie, R., Hsu, L. L., Han, J., Cooper, R. S., & Gordeuk, V. R. (2019). "Maximum tolerated dose" vs "fixed

low-dose" hydroxyurea for treatment of adults with sickle cell anemia. American journal of hematology, 94(4), E112–E115. <https://doi.org/10.1002/ajh.25412>

10. Modalità di diffusione

Il presente documento sarà diffuso: alle Direzioni aziendali, con indicazione alla diffusione interna verso tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici); ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV; a tutti tramite pubblicazione sul sito della REV.

11. Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori

- a) Tempo tra l'arrivo la segnalazione di un nuovo caso di anemia di ndd e formulazione della diagnosi;
- b) Tempo tra la nuova diagnosi di anemie rare e l'inizio della presa in carico da parte del centro HUB;
- c) Numero di nuove diagnosi di emoglobinopatia.

12. Verifiche, revisioni, raccolta dati

Sarà compito dei Poli Ematologici Regionali pianificare gli audit clinici per la verifica della effettiva applicazione della LIDTR e l'analisi degli scostamenti tra quanto previsto dalla LIDTR e quanto effettivamente attuato nell'organizzazione (prevedere almeno un audit/anno). La revisione/aggiornamento della LIDTR è prevista annualmente dalla prima emissione.

Contatti utili

AOUI Verona, Prof.ssa Lucia De Franceschi

marieb@aovr.veneto.it

Tel. 0458128166 – 0458128753 – 0458127471

Fax. 0458127473