

ID: 173

Area Clinica

Tipo di presentazione: Orale

Parole chiave: thalassemia, regular transfusions, iron overload

From NTDT to TDT, lights and shadows: an Italian survey from MIOT network

Paolo Ricchi¹, Antonella Meloni², Laura Pistoia², Anna Spasiano¹, Maria Rita Gamberini³, Domenico D'Ascola⁴, Liana Cuccia⁵, Maria Grazia Bisconte⁶, Massimo Allò⁷, Calogera Gerardi⁸, Aldo Filosa¹, Alessia Pepe²

¹Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli", Napoli, Italia; ²Fondazione G. Monasterio CNR-Regione Toscana, Pisa, Italia; ³Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Anna", Cona-Ferrara, Italia; ⁴Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria, Italia; ⁵ARNAS Civico "Benfratelli-Di Cristina", Palermo, Italia; ⁶Azienda Ospedaliera Cosenza, Cosenza, Italia; ⁷Presidio Ospedaliero ASL 5, Crotone, Italia; ⁸Presidio Ospedaliero "Giovanni Paolo II" - Distretto AG2 di Sciacca, Sciacca (AG), Italy; pabloricchi@libero.it

Background: Patients with non-transfusion dependent thalassaemia (NTDT) can be placed on regular transfusional therapy either for the prevention or for the management of different complications.

We retrospectively evaluated the effects of blood transfusions (BT) in the real-life and quite extensive context of the Myocardial Iron Overload in Thalassaemia (MIOT) network.

Methods: 147 NTDT patients (46.5±12.3 yrs; 92 F) who started regular BT at the mean age of 21.8±17.8 years were considered.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) was used to quantify iron overload (T2* technique) and biventricular morphological and functional parameters (cine sequences).

Results: For the 40% of the patients there were more than two indications for the transition to regular BT, with anemia being present in the 92.5% of the cases. The patients reached a pre-transfusion hemoglobin of 9.4±0.7 g/dl.

The percentage of chelated patients increased significantly after starting regular BT (52.5% vs 91.7%; P<0.00001).

Table 1 shows the changes (6 months before vs 6 months after starting BT) in the haematochemical and iron-overload parameters. A down-regulation of all erythropoietic and/or haemolysis indices and a drop-in platelets and white blood cell count were detected. No changes in serum ferritin, MRI liver iron concentration (LIC) and global heart T2* values were detected.

There was a significant decrease of the left ventricular end-diastolic volume index (101.6±19.7 ml/m² vs 91.7±20.9; P=0.050).

After the start of regular BT, patients were followed-up for 24.1±15.6 years. There was a significant increase in the frequency of endocrinopathies (diabetes, hypogonadism, hypothyroidism and osteopenia), bone pain, infections, and alloimmunization, but their prevalence remained lower than 20%.

A positive impact on patients' health-related quality of life was detected, with the sense of well-being passing from 16.4% to 73.0% (P<0.0001).

Conclusions: Following the use of regular BT and chelation therapy, only a mild increase in most of the considered complications was recorded; we cannot exclude that it could be ascribable to aging per se. No increase in iron overload parameters and a positive cardiac remodelling were recorded. Therefore, in the Italian context, the decision to regularly transfuse patients with NTDT, despite sometimes complex and problematic, may represent a way to prevent or slow down the natural progression of the disease and improve the patients overall quality of life.

ID: 174

Area Clinica

Tipo di presentazione: Poster

Parole chiave: emoglobina, variante, Hb La Desirade

Riscontro di rara variante delle catene globiniche Beta Hb La Desirade, mascherata da un aumento di HbA2 con aspetto cromatografico da trait beta-talassemico.

Epifania Rita Testa, Francesco Angelo Zanolli, Luciana Geremia, Patrizia Valeri, Adriana Masotti, Roberto Tassan-Toffola, Andrea Bontadini

Dip. Medicina Trasfusionale, AAS5 PORDENONE, Italia; epifania.testa@aas5.sanita.fvg.it

INTRODUZIONE: Il Lab. Emoglobine Patologiche del DMT Pordenone, riferimento regionale dello Screening neonatale del FVG, opera la diagnostica e la consulenza ambulatoriale e counselling prenatale. Ha permesso di identificare numerose varianti, tra cui una Hb La Desirade, una delle varianti beta di più rara segnalazione in Italia. **METODI:** Gravida 16°SG ghanese. Campioni di sangue in EDTA, HbA2 3.8-4.1% al cromatogramma in HPLC, suggestivo di trait beta-thal, ma non fenotipicamente evidenziato all'emocromo normale Hb 13.8 g/dL MCV 90.7 fL, nessuna alterazione allo striscio periferico, vitB12, Fe nella norma. Necessaria ricerca molecolare per il riconoscimento e la conferma di esclusione di un trait beta-thal. Test molecolare in PCR, su amplificazione di frammenti di DNA per sequenziamento diretto. **RISULTATI:** L'analisi della sequenza nucleotidica del gene Beta globinico ha evidenziato la mutazione gen. eterozigote HBB:c.389C>T con sostituzione aminoacidica di Ala>Val alla posizione beta 129(H7), identificata come Hb La Desirade. **CONCLUSIONI:** L'Hb La Desirade è riscontrata sinora nella razza nera, in isolate popolazioni afro-americane dei Caraibi o America Centrale, ancor più rara in Africa Occidentale. Scoperta durante screening per emoglobinopatie sull'isola di La Desirade in Guadalupa. È una variante beta di relativa instabilità, riportata in letteratura dal 1986. Poco chiaro come la sostituzione di Alanina in Valina in posizione beta H7 dell'HbLa Desirade, porta l'equilibrio allosterico verso una migliore stabilità, rispetto alle altre varianti emoglobiniche più instabili descritte nella stessa posizione. Presenta una normale eme-interazione, una bassa affinità per l'O₂ e una normale cooperatività nel trasporto, reagisce normalmente con 2,3DPG. La bassa affinità per l'O₂ è associata ad un basso valore di dissociazione. Segnalate in letteratura combinazioni con beta⁰-thal e con HbC, raramente con HbS, che possono peggiorare il quadro clinico. Lo stato di eterozigosi mostra fenotipi normali o poco rilevanti, non risulta associato a manifestazioni cliniche. L'interessante aspetto cromatografico di questa variante emoglobinica, che migra vicino all'HbA₂, tale da sospettare un trait beta-talassemico però non confermato dall'emocromo e soprattutto da un MCV normale, non solo necessita di analisi molecolare per escludere il trait talassemico, ma dimostra come il test cromatografico dell'assetto emoglobinico non può prescindere dall'emocromo, ai fini di corretta diagnosi di emoglobinopatia.

ID: 175

Area Clinica

Tipo di presentazione: Poster

Parole chiave: screening neonatale, Friuli Venezia Giulia, HPLC

Screening neonatale su dried spot per le emoglobinopatie: 10 anni di esperienza a Pordenone.

Francesco Angelo Zanolli, Epifania Rita Testa, Luciana Geremia, Tiziana Romanet, Barbara Sblattero, Valeria Brunetta, Andrea Bontadini

Dip. Medicina Trasfusionale, AAS5 PORDENONE, Italia; epifania.testa@as5.sanita.fvg.it

INTRODUZIONE. La necessità di una diagnosi precoce delle alterazioni emoglobiniche, sta mettendo in risalto l'importanza di una politica sanitaria che tenga conto dell'aumento della frequenza delle emoglobinopatie ed evidenziando la necessità di disporre di programmi di screening neonatale, se la frequenza dei portatori arriva a 1.5/10.000 nuovi nati per HbSS, HbSC, HbSD, HbS/ β -talassemia, HbS/Oarab. Negli USA e in gran parte dei Paesi Europei è stato utilizzato in modo sistematico per oltre 20 anni lo screening neonatale emoglobinopatie su sangue cordonale. Dal 2005, le Autorità Sanitarie hanno stabilito che tale ricerca vada eseguita su goccia secca di sangue, come avviene per lo screening delle altre malattie congenite. In Italia, oltre ad alcune particolari realtà quali Sardegna e Liguria negli anni '80, non si sono eseguiti veri e propri screening neonatali sistematici; dal 2010 al 2012 è stato effettuato uno studio "mirato" nell'AO di Ferrara, da settembre 2011 è stato attivato un analogo studio presso l'AO di Modena; da dicembre 2012 inizia il Punto Nascita di Novara. Dal 2009 è attivo a Pordenone un programma di screening neonatale istituzionalizzato, che coinvolge i Punti Nascita della Regione Friuli Venezia Giulia.

METODI. La cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC) è attualmente considerata uno strumento diagnostico ottimale sia per capacità di risposta alle esigenze che per rapporto costo/beneficio. Nel nostro Servizio, dopo un periodo nel quale abbiamo utilizzato sistema Variant™ BioRad, l'aumento di richieste e considerazioni di ordine economico ci hanno portato ad utilizzare il più produttivo NBS Variant™ Bio-Rad, "dedicato" all'analisi su "dried spot".

RISULTATI. Vedi tabella.

DISCUSSIONE. Al di là dei valori numerici, l'uso dell'HPLC su "dried spot" ci porta a condividere le seguenti considerazioni condivise con altri AAOO che l'hanno però utilizzata su sangue da cordone ombelicale. Con questa metodica è possibile:

- ✓ sospettare la presenza di α -talassemia, soprattutto nelle forme più marcate (presenza di Hb Bart's), mentre non lo è per il trait β -talassemico, se non nella talassemia major;
- ✓ accertare la presenza di HbS, anche se è necessaria una conferma mediante test molecolari per distinguere un'omozigosi da una talasso-drepanocitosi;
- ✓ accertare la presenza di altre varianti allo stato eterozigote e omozigote: la loro necessaria caratterizzazione richiede comunque test di conferma molecolari.

ID: 176

Area Clinica

Tipo di presentazione: Poster

Parole chiave: doppia eterozigosi, HbC/KW, emoglobina K-Woolwich

Doppia eterozigosi HbC/Hb K-Woolwich in corso di counselling prenatale.

Epifania Rita Testa, Francesco Angelo Zanolli, Andrea Bontadini

Dip.Medicina Trasfusionale, AAS5 PORDENONE, Italia; epifania.testa@as5.sanita.fvg.it

INTRODUZIONE: Riconcontro di doppia eterozigosi HbC/HbWoolwich (HbC/HbW) c/o il Lab. Emoglobine Patologiche del DMT PN, riferimento regionale Screening neonatale del FVG e dell'Amb. counselling prenatale. Rara doppia coereditarietà eterozigotica, con caratteristiche cliniche poco conosciute. **METODI:** Donna 21aa, asintomatica, provenienza Burkina Faso, inviata in Amb. Emoglobinopatie per consulenza genetica di tipo preconfezionale. Campioni di sangue in EDTA. I test in HPLC mostrano HbC 52.6%, variante rapida emoglobinica del 33.6%, HbA2 4.2%, HbF 1.3%. La variante veloce migra ben oltre l'emoglobina A e nella stessa posizione della variante Hb Camperdown. Fenotipicamente evidenziato all'emocromo Hb 14.2g/dL, MCV 72.4fL, moderata anisocitosi e ipercromia, emazie a bersaglio e rari sferociti, non riscontrata epato-splenomegalia. Necessaria ricerca molecolare per il riconoscimento, soprattutto a fronte di HbA quasi inesistente dell'1.2%. Test molecolare in PCR, su amplificazione di frammenti di DNA per sequenziamento diretto, estratto dai leucociti del sangue periferico. **RISULTATI:** Eterozigosi composta per due mutazioni del gene beta-globinico HBB:c.19G>A (HbC) e HBB:c.397A>C (Hb K-Woolwich), Hb KW (β codon 132 AAA> CAA o Lys132Gln). **CONCLUSIONI:** L'emoglobina K-Woolwich (Hb KW) è una variante beta-globinica con pochi casi descritti, del gruppo di emoglobine K. Segnalata per la prima volta in una famiglia dell'India occidentale nel 1963, da ricercatori a Woolwich in Inghilterra. Poi in diversi paesi africani, specie Nigeria, Ghana, Costa d'Avorio. Di norma stabile e con normale affinità per l'ossigeno, quadro ematologico clinico normale nella forma eterozigote. Raramente allo stato omozigote o in doppia eterozigosi potrebbe comportarsi come trait β^+ thal, da lieve ad intermedia. L'analisi degli amminoacidi dell'Hb KW conferma la sostituzione della lisina con la glutammina alla 132a posizione. Circa il 20-30% dei soggetti studiati presenta globuli rossi ipocromici microcitici, ma gli autori riportano che la prevalenza di carenza marziale è del 30-40%. Negli studi scientifici bassa è la probabilità per il trait α -thal, maggiormente eterozigote o in associazione con Hb β + talassemia, HbS e HbC, come il caso suddetto di cui si sa poco del fenotipo di HbC/KW a causa della rarità di questa combinazione. In letteratura è necessario descrivere ulteriormente questa popolazione di pazienti con HbC/KW, per ottenere una maggiore conoscenza della gestione e del decorso clinico.

ID: 177

Area Clinica

Tipo di presentazione: Poster

Parole chiave: hemoglobinopathies, thalassemia, sickle cell; quality of life; psychopathology

Il pensiero catastrofico ed i sintomi psicopatologici in soggetti con emoglobinopatie: l'importanza del supporto psicologico.

Iacolino Calogero, Brenda Cervellione, Ester. M.C Lombardo, Giuseppina Ferracane, Francesco Bilinceri

Università degli Studi di Enna "Kore", Italia; calogero.iacolino@unikore.it

Il presente contributo di ricerca si pone l'obiettivo di esplorare le possibili implicazioni, dal punto di vista psicologico, che possono comportare le patologie genetiche quali la talassemia e l'anemia falciforme. Nonostante i progressi della ricerca, pochissimi studi hanno indagato le relazioni esistenti tra la patologia, la qualità della vita, gli aspetti psicologici e/o psicopatologici (Di Palma et al., 2002; Graves et al., 2016; Iacolino et al., 2018; Samsampour et al., 2019; Patel et al., 2019).

Il presente studio è stato ideato per valutare la qualità della vita, il pensiero di tipo catastrofico e la presenza di sintomi psichiatrici nei pazienti con emoglobinopatie (talassemia, anemia falciforme, talasso-drepanocitosi). Lo studio ha coinvolto un gruppo di 86 pazienti trasfusione dipendenti, con un'età media di 38,47 (SD=7,86), a cui è stata sottoposta una batteria di test comprendente: (SCL-90), predisposto per indagare la presenza di sintomi psichiatrici; (WHOQOOL) per valutare la qualità della vita; (PCS-IT) per indagare i meccanismi catastrofici, riferiti al pensiero, che incidono sul dolore. Le analisi di correlazione hanno mostrato come le donne con emoglobinopatie, rispetto agli uomini, abbiano una tendenza a sviluppare sintomi quali la "Somatizzazione", "Sensibilità Interpersonale", "Ansia", "Depressione", "Impotenza" e "Ruminazione", dati che trovano conferma nelle ricerche condotte da Patel et al., (2019).

In riferimento alla patologia specifica, tramite la comparazione dei punteggi, è stato inoltre osservato che i pazienti con Talassemia e Talasso-Drepanocitosi esperiscono una migliore qualità della vita sotto il profilo del "Benessere Psicologico", mentre i pazienti con Anemia Falciforme riportano punteggi superiori concernenti la dimensione della "Ruminazione", accentuando schemi cognitivi disfunzionali riferiti al dolore fisico percepito. Basandosi su questi risultati si ritiene opportuno coniugare il trattamento medico con un buon supporto psicologico tale da mitigare potenziali effetti disfunzionali causati dalle malattie croniche (Iacolino et al., 2018)

ID: 185

Area Clinica

Tipo di presentazione: Nessuna Preferenza

Parole chiave: beta talassemia eterozigosi, stomatocitosi ereditaria, splenectomia

Associazione Eterozigosi per Beta Talassemia e Stomatocitosi: descrizione di una famiglia

Valeria Maria Pinto¹, Immacolata Andolfo², Manuela Balocco¹, Antonella Gambale², Sabrina Quintino¹, Roberta Russo², Achille Iolascon², Gian Luca Forni¹

¹Centro della Microcitemia e delle Anemie Congenite, E.O. Ospedali Galliera, Genova; ²Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli "Federico II", CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli; valeria.pinto@galliera.it

Riportiamo il caso di un nucleo familiare con eterozigosi per Beta Talassemia associata alla presenza di Stomatocitosi ereditaria in forma deidrata (DHS1).

Probando: paziente con beta trait e Sferocitosi Ereditaria giunta alla nostra osservazione all'età di 42 anni con anemia microcitica (Hb tra 8.5 e 9.5 gr/dL), alterazione degli indici emolitici e splenomegalia (DL 18 cm). All'età di 43 anni è stata sottoposta a splenectomia con scarsa risposta in termini di risalita del valore di Hb. All'età di 54 anni episodio di attacco ischemico transitorio senza sequele con quadro RM di vasculopatia cerebrale cronica. Due anni più tardi progressiva dispnea con diagnosi di Ipertensione Polmonare trattata con avvio di regime trasfusionale cronico ed attualmente in trattamento farmacologico.

Lo studio nel nucleo familiare ha evidenziato:

- una figlia con dosaggio frazioni emoglobiniche nella norma e Sferocitosi Ereditaria; lieve anemia normocromica normocitica, lieve alterazione degli indici emolitici, lieve splenomegalia (DL 13.5 cm)

- un figlio seguito presso altro Ospedale con beta trait (HbA2 3.7%, HbF 5.4%), Sferocitosi Ereditaria; anemia microcitica (Hb tra 9.0 e 9.5 gr/dL), alterazione degli indici emolitici, splenomegalia (DL 15 cm). Lo studio dei geni beta e gamma globinici ha evidenziato rispettivamente la mutazione IVS II-754 (Beta +) allo stato eterozigote e la mutazione C > T al nucleotide -158 allo stato eterozigote. Negativa la ricerca di mutazioni a carico dei geni alfa globinici. All'età di 17 anni grave crisi emolitica (Hb 4 gr/dL) con necessità di supporto trasfusionale. Sottoposto a splenectomia all'età di 28 anni con scarsa risposta in termini di risalita del valore di Hb.

La mancata risalita del valore di Hb dopo splenectomia in sferocitosi (probando, figlio) e la comparsa di complicanze non tipiche della sferocitosi nel probando ma riportate in altri difetti di membrana ha portato ad uno studio molecolare per indagare difetti di membrana eritrocitari.

L'analisi molecolare è stata effettuata con un pannello multigenico (RedPlex rev.2) includente 86 geni coinvolti nelle seguenti patologie ereditarie del globulo rosso: (i) difetti di membrana del globulo rosso; (ii) anemie diseritropoietiche congenite; (iii) anemia Blackfan-Diamond; (iv) anemie emolitiche da deficit enzimatici; (v) anemie sideroblastiche; (vi) anemie microcitiche; (vii) eritrocitosi. Tale analisi ha evidenziato la presenza di una variante patogenetica nel gene causativo della stomatocitosi ereditaria in forma deidrata, PIEZO1, c.7367G>A, p.Arg2456His, rs587776988, CM127746 in stato eterozigote.

In questa famiglia l'associazione eterozigosi per Beta Talassemia più Stomatocitosi deidrata presenta un quadro clinico simile a Talassemia Intermedia. Come descritto la splenectomia in questi casi comporta un aumento delle complicanze tromboemboliche come avvenuto nel probando, motivo per cui la diagnosi differenziale con altre forme di alterazione di membrana quale la sferocitosi deve essere posta.

ID: 186

Area Clinica

Tipo di presentazione: Nessuna Preferenza

Parole chiave: thalassemia, heart failure, arrhythmias, iron overload, LPI

Predictors of cardiac events in beta-thalassemia

Francesca Ferrara¹, Francesca Coppi², Roberta Riva¹, Paolo Ventura^{1,3}, Elena Buzzetti³, Cinzia Garuti³, Mirko Bevini⁴, Vincenzo Rochira⁵, Elena Corradini^{1,3}, Antonello Pietrangelo^{1,3}

¹Division of Internal Medicine and Center for Hemochromatosis, Policlinico University Hospital, Modena, Italy; ²Division of Cardiology, Policlinico University Hospital, Modena, Italy; ³Department of Medical and Surgical Sciences for Children and Adults, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; ⁴Transfusion Medicine Unit, Policlinico University Hospital, Modena, Italy; ⁵UOC Endocrinologia, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Science, University of Modena and Reggio Emilia.;

ferrara.francesca@aou.mo.it

Background and Aim

Despite huge progresses in treatment of beta thalassemia syndromes (Thalassemia Major, TM, and Intermedia, TI) in the last decades, many patients still develop cardiac complications, mainly related to cardiac iron accumulation and to chronic anemia itself. Aim of our study was to evaluate the incidence of cardiac events (heart failure, HF, and/or arrhythmias) in a population of adult beta-thalassemic patients and to identify possible predictors and prevention strategies.

Population and methods

Patients with TM and TI were consecutively enrolled from January 2011. Data regarding diagnosis, previous splenectomy, cardiac history, endocrinopathies, transfusion requirement and chelation therapy were obtained retrospectively. Prospective data were then collected from January 2011 to December 2016, comprising new-onset HF and arrhythmias, echocardiographic parameters, new-onset endocrinopathies, biochemical variables, non transferrin-bound iron (NTBI), labile plasma iron (LPI), hepatic and cardiac iron deposits by MRI T2*, and changes in chelation therapy.

Results

37 patients (29 TM, 8 TI) were included. At baseline, 8 TM patients and 1 TI patient had already experienced a cardiac event, mainly heart failure. Such patients were more likely to have diabetes or IGF dysfunction, while no differences were observed in iron parameters, transfusion scheduling and iron chelation history.

During the 72 months follow-up, 11 patients (29.7%) experienced a new cardiac event and 36% of them had more than one event (3 HF, 5 atrial fibrillation (AF), 1 supraventricular tachycardia (SVT), 1 concomitant HF and AF, 1 AF and SVT). The occurrence of cardiac events was positively correlated to high LPI levels (OR 12.0, 95% CI 1.56-92.3, p 0.017); low mean pre-transfusion hemoglobin (OR 0.21, 95% C.I. 0.051-0.761, p 0.21); echocardiographic parameters: interventricular septum thickness (OR 4.2, 95% C.I. 1.24-13.7, p=0.020), posterior wall (OR 4.23, 95% C.I. 1.27-14.1, p=0.019), left ventricular mass (OR 1.21, 95% C.I. 1.04-1.21, p=0.005), left atrial volume (OR 1.22, 95% C.I. 1.05-1.41, p=0.010), left ventricular tele-diastolic volume (OR 1.26, 95% C.I. 0.98-1.62, p=0.06); QT interval prolongation (OR 7.33, 95% C.I. 1.07-50.1, p 0.04). At multivariate analysis, high LPI was the only independently associated variable (OR 17.4, 95% C.I. 1.46-207, p=0.024) when included with mean pre-transfusion Hb and one echocardiographic parameter (IVS). Cardiac and hepatic iron deposits measured by MRI-T2* failed to predict cardiac events.

Conclusions

Baseline LPI, Hb levels and echocardiographic parameters are associated to cardiac events in adult beta-thalassemic patients (TM and TI). Particularly, LPI might represent both a prognostic marker and a potential target for novel treatment strategies.

Moreover, early identification and treatment of endocrinological comorbidities, improvement of transfusion schedules and an accurate echocardiographic follow-up are needed to reduce the risk of cardiac complications in these patients.

ID: 187

Area Clinica

Tipo di presentazione: Poster

Parole chiave: Aplasia seria rossa, Azatioprina

Aplasia della serie rossa causata ad Azatioprina in paziente con Rettocolite Ulcerosa

Laura Notarfranchi, Angelica Spolzino, Laura Pelagatti

Ospedale maggiore di parma, Italia; l.notarfranchi@gmail.com

L'aplasia pura della serie eritroide (PRCA) è una eritroblastopenia midollare isolata che determina anemia normocitica, normocromica con reticolocitopenia. Le restanti serie ematopoietiche: granulocitaria, linfocitaria e megacariocitaria sono conservate e normofunzionanti. Le forme di PRCA secondarie a tossicità farmacologica sono rare. Tuttavia, casi di PRCA sono stati descritti dopo l'assunzione prolungata di azatioprina, un analogo della tiopurina con effetti immunosoppressivi ed utilizzato in monoterapia nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD).

Descriviamo il caso di una giovane donna di 25 anni affetta da rettocolite ulcerosa, eritema nodoso e colangite sclerosante note da circa 12 anni. In considerazione della refrattarietà a molteplici linee terapeutiche con farmaci immunosoppressivi (adalimumab, infliximab e vedolizumab), la paziente intraprendeva una terapia con azatioprina al dosaggio di 125 mg/die. Ad un anno dall'inizio del trattamento la paziente riferiva una forte astenia motivata dal riscontro di una importante anemizzazione: Hb 6,8 gr/dl, HCT 19%, MCV 96 fL, WBC 3090/mmc e PLT 209.000/mmc che giustificava il supporto trasfusionale con emazie concentrate. I restanti valori ematochimici risultavano nella norma e non deponevano per una forma emolitica (LDH, bilirubina, aptoglobina test di Coombs). Il dosaggio dell'eritropoietina elevato (>741 mU/ml) e la conta reticolocitaria pari allo 0.41% suggerivano un'insufficienza dell'eritropoesi midollare. La valutazione osteomodulare confermava il sospetto diagnostico e deponeva per una forma di aplasia pura della serie eritroide, che in assenza di cause infettive (Parvovirus B19) era da considerarsi come secondaria al trattamento in corso.

Una delle possibili cause di PRCA secondarie al trattamento con azatioprina è da ricercarsi nella trasmissione all'interno della popolazione di aplotipi sfavorevoli del gene codificante la tiopurina metiltransferasi (TPMT). La ridotta attività enzimatica di TPMT determinerebbe un'alterata sintesi del DNA nei precursori eritroidi. Un'ipotesi alternativa è la riduzione dell'enzima linfocitario 5-nucleotidasi (5-NT) che determinerebbe un accumulo di tionucleotidi causando una maggiore tossicità midollare durante il trattamento con di azatioprina.

L'analisi del gene codificante TPMT nella nostra paziente deponeva per un genotipo *1/*1 (wild-type) compatibile con un fenotipo metilatore rapido. Tale fenotipo si riscontra nella maggioranza della popolazione sana ed indica un'attività enzimatica normale per TPMT.

In considerazione della nota assenza di risposta in questi casi al trattamento con eritropoietina ricombinante o alla riduzione del dosaggio di azatioprina, abbiamo deciso di interrompere completamente quest'ultima, una scelta che ha permesso la risoluzione del quadro clinico.

In conclusione, questo studio conferma la reversibilità dell'aplasia eritroide secondaria a terapia con aziotropina dopo interruzione completa del trattamento e suggerisce l'introduzione di nuovi test diagnostici per i casi TMPT wild type.

ID: 188

Area Clinica

Tipo di presentazione: Nessuna Preferenza

Parole chiave: HbS eterozigote, Stomatocitosi

Associazione tra HbS eterozigote e Pseudoiperkaliemia familiare isolata: descrizione di una famiglia.

Valeria Maria Pinto¹, Immacolata Andolfo², Manuela Balocco¹, Antonella Gambale², Sabrina Quintino¹, Roberta Russo², Achille Iolascon², Gian Luca Forni¹

¹Centro della Microcitemia e delle Anemie Congenite, E.O. Ospedali Galliera, Genova; ²Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli "Federico II", CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli; valeria.pinto@galliera.it

Riportiamo il caso di un nucleo familiare con HbS eterozigote associata a pseudoiperkaliemia familiare isolata (FP).

Il probando è una paziente di origine siciliana con conosciuto stato di eterozigosi per HbS (valori HbS circa 40%) giunta alla nostra osservazione all'età di 46 anni con sintomatologia riferibile ad infarto splenico. La paziente mostrava lieve anemia normocromica normocitica, lieve alterazione degli indici emolitici (aptoglobina ridotta, reticolocitosi e lieve aumento dell'LDH), saturazione della transferrina e ferritina nella norma, all'ecografia dell'addome venivano confermati infarti splenici multipli. La morfologia eritrocitaria mostrava un quadro compatibile con Ellissocitosi. All'anamnesi risultava una gravidanza durante la quale era stata trasfusa.

Lo studio del nucleo familiare ha evidenziato:

- un figlio con HbS eterozigote e morfologia compatibile con Ellissocitosi, presenza di lieve anemia normocromica normocitica, lieve alterazione degli indici emolitici (aptoglobina ridotta, reticolocitosi ed aumento dell'LDH), saturazione della transferrina e ferritina nella norma, colecisti alitiasica e splenomegalia diametro bipolare 16.5 cm all'ecografia dell'addome.

- un fratello con HbS eterozigote e morfologia compatibile con Ellissocitosi, presenza di parametri emocromocitometri nella norma, indici emolitici negativi, saturazione della transferrina e ferritina nella norma, colecisti alitiasica e milza di normale volume all'ecografia dell'addome. Da segnalare la comparsa di osteonecrosi del condilo femorale del ginocchio destro che ha necessitato di terapia con neridronato endovena e terapia iperbarica all'età di 65 anni.

La particolarità dell'osservazione dello striscio di sangue periferico insieme ad un'espressione fenotipica del trait S più severa (anemizzazione in gravidanza, infarti splenici nel probando, osteonecrosi ossea nel fratello, splenomegalia nel figlio) ha portato ad uno studio molecolare per indagare difetti di membrana eritrocitari.

L'analisi molecolare è stata effettuata con un pannello multigenico (RedPlex rev.2) includente 86 geni coinvolti nelle seguenti patologie ereditarie del globulo rosso: (i) difetti di membrana del globulo rosso; (ii) anemie diseritropoietiche congenite; (iii) anemia Blackfan-Diamond; (iv) anemie emolitiche da deficit enzimatici; (v) anemie sideroblastiche; (vi) anemie microcitarie; (vii) eritrocitosi. Tale analisi ha evidenziato la presenza di una variante patogenetica nel gene causativo della Pseudoiperkaliemia familiare isolata, ABCB6, c.574C>T, p.Arg192Trp, CM128903 in stato eterozigote.

L'associazione tra HbS e mutazione a carico di ABCB6, trasportatore espresso sulla membrana plasmatica del globulo rosso, non è ad oggi nota. La famiglia da noi descritta sembra dimostrare che questa mutazione peggiori il quadro fenotipico dello stato di eterozigosi HbS. Ipotizziamo che l'efflusso di potassio causato dalla variante in ABCB6, alterando l'osmolarità intracellulare del globulo rosso, scateni la polimerizzazione della HbS diventando sintomatica anche se in bassa percentuale quale quella dello stato eterozigote.

Dal punto di vista clinico i pazienti vengono gestiti come una Sindrome Falcemica lieve.

ID: 191

Area Clinica

Tipo di presentazione: Nessuna Preferenza

Parole chiave: Malattia di Gaucher, percorso diagnostico, DBS test

Il ritardo e la sfida della diagnosi precoce della Malattia di Gaucher: review della letteratura e dati preliminari

Silvana Briuglia, Anna Paola Capra, Petronilla Daniela Romeo, Sara Briguori, Ignazio Vella, Maria Angela La Rosa, Saverio Alberti

Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università degli Studi, Messina;
sbriuglia@unime.it

La malattia di Gaucher (GD) è una patologia autosomica recessiva da accumulo lisosomiale, pan-etnica, con incidenza di circa 1:60.000. In Italia l'incidenza è di circa 1:40.000-1:50.000. La sintomatologia è variabile, con un continuum di espressività, da un fenotipo con pochi segni alla GD conclamata già in età neonatale. Dal Registro Nazionale Gaucher i sintomi più frequenti sono: anemia (34%), piastrinopenia (58%), splenomegalia (85%), epatomegalia (63%), dolore osseo (33%), osteopenia (55%), infiltrazione del midollo osseo (81%), infarto osseo (23%) e necrosi avascolare (17%). Gli errori diagnostici iniziali più frequenti sono dolori di crescita, frattura accidentale, epistassi ricorrente, splenomegalia, leucemia o malattia di Perthes. La diagnosi si basa sul test enzimatico e genetico ed è disponibile un test di screening (DBS). Il trattamento prevede la terapia enzimatica sostitutiva ed è importante che sia iniziata prima della comparsa di sequele irreversibili. Nel 2016, Motta et al. hanno dimostrato che un algoritmo diagnostico e il test di screening DBS sono strumenti per facilitare la diagnosi di GD1 tra pazienti adulti sottoposti a visita ematologica per splenomegalia e/o trombocitopenia. Nel 2002 Dionisi-Vici ha dimostrato che nella popolazione pediatrica italiana la GDI è la più frequente tra gli errori congeniti del metabolismo. Evitare ritardi diagnostici è divenuto un impegno molto importante. Mentre la conferma diagnostica è ben codificata, più difficile è sospettare la GD. Si osserva uno spazio temporale notevole tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi, con ritardi diagnostici anche superiori ai 10 anni. Lo scopo del nostro lavoro è di valutare, in base ai dati della letteratura, gli aspetti diagnostici della GD e consolidare un percorso che sfidi il ritardo diagnostico. Presso l'ambulatorio di Genetica Medica del Policlinico di Messina, abbiamo attivato un sistema di sensibilizzazione del territorio di competenza e di diagnosi precoce attraverso un programma di screening di gruppi di pazienti, pediatrici e adulti, che afferiscono presso gli specialisti pediatri, ematologi, immunologi, ortopedici e reumatologi. Il sospetto diagnostico viene indicato, in base all'età, in presenza di splenomegalia, trombocitopenia, ritardo di crescita e dello sviluppo (anche in adolescenza) o di alterazioni scheletriche. Il nostro percorso prevede: arruolamento dei pazienti affetti da anemia, piastrinopenia, splenomegalia, pregressa splenectomia, ritardo di crescita, dolori ossei, fratture patologiche, anomalie scheletriche, alterazioni immunologiche, iperferritinemia, deficit di vitamina B12, coagulopatia, gammapatia monoclonale di significato sconosciuto e mieloma multiplo, quindi counseling con analisi dell'albero genealogico e screening mediante DBS test. I dati preliminari ci mostrano un'incoraggiante risposta degli specialisti che operano sul territorio, infatti dal mese di gennaio, 30 pazienti positivi ai criteri di inclusione, sono giunti alla nostra osservazione per la consulenza genetica. Ad oggi, il DBS test è stato eseguito su 13 pazienti con esito negativo. Il progetto di lavoro prosegue per migliorare le conoscenze epidemiologiche sul nostro territorio e fornire nuovi dati clinico-diagnostici al fine di ridurre il ritardo diagnostico.

ID: 193

Area Clinica

Tipo di presentazione: Orale

Parole chiave: Ferritin, TDT, chelation, deferasirox

Iron chelation therapy and ferritin below 500 mcg/L in transfusion dependent thalassemia: beyond the limits of the registrative trials

Carola Arighi¹, Natalia Scaramellini¹, Alessia Marcon², Elena Cassinero¹, Dario Consonni³, Maria Domenica Cappellini^{1,2}, Irene Motta¹

¹Rare Disease Center Department of Medicine and Medical Specialties, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ²Department of Clinical Science and Community, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ³Epidemiology Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; carola.arighi@hotmail.it

Transfusional iron overload is one of the major causes of morbidity in patients with transfusion dependent thalassemia (TDT).

Guidelines clearly recommend when to start iron chelation, while recommend to stop chelation if serum ferritin (SF) is below 500 mg/ml. In our clinical practice at Rare Diseases Center of Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico in Milan we continue iron chelation therapy despite SF levels below 500 ng/ml.

Our aim was to evaluate if TDT patients on Deferasirox (DFX) with a value of SF lasting for 24 consecutive months below 500 mcg/L presented renal or liver adverse events.

192 TDT patients are regularly followed at our center. We retrospectively analysed data from 51 patients (32 F, 19 M, aged 44 ± 7 years) treated with DFX who showed mean SF below 500 ng/ml for at least 24 consecutive months. We evaluated SF, iron intake, LIC, MIC and renal and hepatic function from 2007 to 2019. We estimate the relationships among variables with correlation models with random intercept.

Median SF was 392 ng/dl (82-3489) and mean iron intake was 0.3 ± 0.07 mg/kg die. Mean pre-transfusional hemoglobin was 9.25 ± 0.86 g/dl, mean DFX dose was 15.46 ± 5 mg/Kg die.

For SF values below 500 there was a minimal increase in creatinine levels and we did not observe a relation between serum ferritin and the creatinine value at the successive evaluation. Mean creatinine value was within the normal range and the mean creatinine variation was below 0.3 mg/dl, cut off for the definition of acute kidney injury. ($p < 0.001$). Similar results were observed for liver function. Although a minimal increase of ALT was observed for SF below 500 mcg/L, the mean value remains within the normal range. None of our patient showed ALT level indicative of liver damage ($ALT > 410$ U/L) ($p < 0.001$)

Finally, we evaluated the relation between SF and DFX dose. For $SF < 500$ ng/ml the mean dose decreased and remained steady for SF value < 240 ng/ml at an average dose of 14 mg/kg per day.

Administration of DFX in transfusion dependent thalassemia patients with SF below 500 ng/ml is safe and creatinine and ALT fluctuations remain within the range of normality. No clinical signs of kidney or liver injury were observed. Moreover, our study confirms literature data showing that a mean dosage of 14 mg/Kg die of DFX in TDT patients with iron intake of 0.3 mg/kg die and no iron overload is effective to maintain iron balance. A perspective study is needed to confirm our preliminary data.

ID: 195

Area Clinica

Tipo di presentazione: Nessuna Preferenza

Parole chiave: anemia falciforme, idrossiurea, terapia

Terapia con Idrossiurea in bambini e adolescenti affetti da anemia falciforme nel “real life setting”

Germana Tartaglia, Daniela De Benedictis, Luisa Cardarelli, Giovanna Palumbo, Martina Di Palma, Simona Bianchi, Maria Luisa Moleti, Anna Maria Testi, Fiorina Giona

Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma, Italia; germana.tartaglia@gmail.com

Il termine anemia falciforme comprende un gruppo di disordini congeniti del globulo rosso caratterizzati da un'anomala struttura dell'emoglobina (Hb), trasmessa come carattere autosomico recessivo. Può manifestarsi in omozigosi per l'HbS (HbSS), la drepanocitosi classica, o in eterozigosi in combinazione con le mutazioni della β -talassemia (HbS/ β 0 e HbS/ β +), nota come microdrepanocitosi. Le linee guida attuali hanno come obiettivo la prevenzione delle infezioni e dello stroke, ed il trattamento ottimale delle crisi vaso-occlusive e dell'emolisi cronica. Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dell'oncocarbide (HU) nel ridurre la morbilità e la mortalità di adulti e bambini (inclusi gli infants) con anemia falciforme, con un meccanismo d'azione diretto alla riduzione dell'HbS e un incremento dell'emoglobina fetale (HbF). Abbiamo voluto valutare la terapia con HU in termini di tolleranza, riduzione della frequenza delle crisi dolorose (comprendenti le crisi vasculo-occlusive e la sindrome toracica acuta con una VAS >5 che hanno richiesto trattamento con antidolorifici), del numero degli accessi ospedalieri e delle trasfusioni nei pazienti affetti da drepanocitosi o microdrepanocitosi, seguiti presso la nostra struttura. Dei 13 pazienti (10 con drepanocitosi e 3 con microdrepanocitosi) che sono aderenti ai controlli, 7 (6 con drepanocitosi e 1 con microdrepanocitosi) hanno iniziato il trattamento con HU. L'età mediana alla diagnosi dei 7 pazienti (4 femmine e 3 maschi) è di 2 anni (range: 2 mesi -13 anni), mentre l'età all'inizio dell'HU è di 12 anni (range: 2-27 anni). Il follow-up minimo pre-terapia è di due anni e quello post-terapia di 1 anno. In 7 pazienti sono stati valutati la tolleranza e il valore dell'emoglobina prima e dopo l'inizio della terapia, mentre 6 pazienti sono risultati valutabili per la riduzione della frequenza delle ospedalizzazioni, delle trasfusioni e delle crisi dolorose. Il valore mediano di Hb era di 7,6g/dL (range: 5.9-8.9 g/dL) alla diagnosi e di 8,4 g/dL (range: 7.1-9.9g/dL) al momento dell'inizio dell'HU. La dose di HU è stata variabile fra 10mg/Kg/die e 15 mg/Kg/die. La terapia è stata ben tollerata. Una paziente ha sviluppato un'ulcera malleolare in corso di trattamento. Tre pazienti sono risultati non aderenti alla terapia. Nei 7 pazienti, il valore mediano di Hb valutato dopo un anno dall'inizio dell'HU è risultato pari a 9.9 g/dL (range: 7.6-11.1g/dL). Nei 6 pazienti valutabili, la frequenza mediana annua di crisi dolorose si è ridotta da 2.2 riscontrata nei due anni precedenti l'inizio dell'HU a 0.5 nell'anno successivo, così come la frequenza mediana di ospedalizzazione annua da 1.2 a 0.5. La frequenza mediana annua di trasfusione di emazie è passata da 3 nei due anni precedenti l'inizio dell'HU a 1 nell'anno successivo.

Nonostante la scarsa numerosità dei pazienti, l' HU si è dimostrato un farmaco ben tollerato anche nei bambini più piccoli ed è stato in grado di modificare positivamente il decorso clinico dei pazienti trattati, compresi quelli con scarsa compliance alla terapia.

ID: 196

Area Clinica

Tipo di presentazione: Orale

Parole chiave: Talassemia Trasfusione Dipendente, Idrossiurea

Efficacia della idrossiurea in un caso di talassemia intermedia trasfusione dipendente

Bianca Maria Ricerca¹, Matteo Bonanni¹, Luciana Teofili¹, Marzia Marino¹, Raffaele Tartaglione¹, Antonella Di Mario¹, Sergio Storti², Michela Grosso³

¹Fondazione Policlinico Universitario A.Gemelli Roma Italia; ²Istituto di Ematologia Università Cattolica del Sacro Cuore; ³Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche Università Federico II Napoli; manfria83@gmail.com

Nel 2009 è giunta alla nostra osservazione la paziente KB (46 aa) nata in Macedonia e affetta da Talassemia Intermedia (TI). Il suo livello di emoglobina non superava mai 7.5 g/dl. Nel 1997 in Macedonia era stata sottoposta a splenectomia, complicata da trombosi della vena porta, esitata in cavernomatosi. Nel suo paese era stata trasfusa saltuariamente quando l'anemia diventava sintomatica. La caratterizzazione molecolare della Talassemia ha documentato l'eterozigosi composta per le mutazioni – 30 T->A; IVSI-6-T->C, (entrambe β^+ talassemia). Per la persistenza della grave anemia, altamente invalidante (astenia, cardiopalmo e dispnea da sforzo), ma soprattutto perché all'ecocardiogramma era documentato ingrandimento biatriale, è stata presa la decisione di sottoporre la paziente a regime trasfusionale regolare e costante al fine da mantenere l'Hb \geq 9.0 g/dl. A tale terapia è stata affiancata anche quella ferrochelante dapprima con Deferroamina e, appena disponibile con Deferasirox. Il decorso clinico si è mantenuto discreto fatta eccezione per l'insorgenza di grave colica biliare con iniziale risentimento pancreatico nel 2016 per la quale è stata sottoposta a colecistectomia. Nonostante assumesse regolarmente Vitamina D, ed Ac Alendronico a dosi congrue, alla fine del 2016 si è avuta comparsa di crolli vertebrali multipli in sede lombare che hanno richiesto cementificazione delle vertebre e prescrizione di busto ortopedico. La biopsia delle cavità vertebrali ha escluso eventuali metastasi e ha documentato la presenza di midollo osseo suggestiva per importante sua espansione. In base a tale riscontro è stata intrapresa terapia con di Idrossiurea (HU) a dosi crescenti da 500 mg, 1500 al giorno tuttora in corso. Si è ottenuto un aumento dell'Hb pre-trasfusioale media di 1g/dl (8.6g/dl \pm 0.39 vs 9.6 \pm 0.28 p>0.0001) con una contemporanea riduzione delle unità trasfuse mensilmente (1.6 vs 1.1). Anche i reticolociti hanno subito una riduzione (571 \pm 213.5 10⁹/L vs 322.9 \pm 135 p<0.0001) e gli eritroblasti sebbene con significatività statistica inferiore (139.7 \pm 67.5 vs 169.7 \pm 108 p=0.02). Riteniamo, pertanto, che il miglior controllo dell'anemia così ottenuto possa aver contribuito a frenare l'iperplasia midollare. La nostra esperienza circa l'impiego della HU , farmaco vecchio ma a basso costo, in questo caso complesso di TI è favorevole, anche se esistono controversie in letteratura su questo argomento.

ID: 197

Area Clinica

Tipo di presentazione: Orale

Hypercalciuria in patients with TDT on treatment with iron chelators: a longitudinal study

Pierpaolo Mattia Mennilli, Alessia Marcon, Giovanna Graziadei, Irene Motta, Margherita Migone De Amicis, Alessandra Orsatti, Maria Domenica Cappellini, Itala Marina Baldini

Rare Disease Centre, Department of Medicine and Medical Specialities, Ca' Granda Foundation - IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan; pierpaolo.mennilli@gmail.com

Background and aim: Little is known about the mechanisms underlying renal dysfunction in thalassemias. Chronic anemia, iron overload and iron chelators are all thought to contribute to alterations to this organ, both at the glomerule and proximal tubule level. Literature reports abnormalities in urinary parameters such as increased levels of creatinine, urinary calcium, phosphate and proteins as well as other markers of tubular damage (NAG, β 2-microglobulin). Hypercalciuria is a frequent report in patients with thalassemia and could depend amongst others on the type of chelator, as investigated by Wong et al. Our study aimed to evaluate the prevalence of hypercalciuria amongst our patients, its correlation with iron chelators and the impact of hypercalciuria on other comorbidities.

Methods: Amongst the 192 with TDT followed at our Centre for Rare Diseases in Adults (IRCCS Ca' Granda, Milan) we selected 91 patients and divided them in two groups based on the type of chelator: DG (pts treated with DFX) and CG (pts treated with others). We retrospectively collected from a period of 5 years biochemical and urinary data related to the primary disease and to the metabolism of calcium/phosphorus and kidney function; iron overload and bone status were evaluated by means of T2* MRI and BMD. Pearson's correlation and linear regression were used to assess the differences between the two groups and the relationship between urinary calcium and other parameters taken into account.

Results: 60% of the 90 patients had increased levels of urinary calcium (70% in the DG and 40% in the CG). Urinary calcium was constantly higher in the DG over the 5-year observation period and correlated to iron chelator ($p < 0,005$). Urinary proteins and urinary sodium were also higher in the DG and correlated to the mean dose of DFX ($p < 0,005$); serum creatinine was higher in the DG, but always within the range of normality. Nephrolithiasis was more prevalent in the DG and correlated to DFX, although correlation was significant only at the last point of observation. Fragility fractures were also higher in the GD, but no statistical difference nor correlation were demonstrated.

Conclusions: In our group there seems to be a correlation between the type of chelator and hypercalciuria. The latter could have an impact on the development on kidney stones and on bone status. A prospective, multi-centre study is needed to assess the actual impact of iron chelation on kidney abnormalities and their consequences.

ID: 198

Area Clinica

Tipo di presentazione: Orale

Parole chiave: blood transfusion, elderly patient, education

Educational intervention for de-prescribing of red blood cell transfusions in hospitalized elderly patients in internal medicine units. The DECREASE study

Giorgio Parrella¹, Dario Consonni^{1,2}, Natalia Scaramellini^{1,2}, Marta Mancarella^{1,2}, Maria Domenica Cappellini^{1,2}, Irene Motta^{1,2}

¹Università degli Studi di Milano, Milano; ²Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico, Milano, Italia;

giorgio.parrella@studenti.unimi.it

Background: Blood transfusion is one of the top 5 overused procedures, the most common in inpatient hospitalizations, and the majority of recipients are elderly patients. However, blood is a limited resource that should be spared for those without other therapeutic options (i.e. hemoglobinopathies). The current AABB red blood cell (RBC) transfusion guidelines recommend a restrictive transfusion strategy in hospitalized stable patients. However, clinical practice varies according to physicians' experience and the presence of patient blood management (PBM) programs. PBM programs, which have been proven to be effective in reducing the number of RBC units transfused, are still far from being implemented as standard of care. Moreover, most of them have been implemented in peri-surgical settings while data from elderly patients in internal medicine units are scarce.

Aim: To verify the hypothesis that an educational program for physicians and nurses reduces the percentage of transfused patients in internal medicine and geriatric units.

Materials and methods: Patients aged 65-year-old or older admitted to Internal Medicine and Geriatric units of Fondazione Ca' Granda IRCCS Ospedale Policlinico were enrolled in the study if they presented or developed anemia (Hb<12 g/dL in women, Hb<13 g/dL in men). Patients with onco-hematological disorders, hemoglobinopathies and active bleeding were excluded. In the first observational phase (P1) anemia management was monitored. Then, the six participating units were randomized in two arms (3:3): Educational (Edu) and non-educational arm (NE). During this phase (P2) physicians, including residents, in the Edu arm participated in the educational program. After P2, anemia management was monitored (P3). We calculated the Relative Risk and Difference (ratio/difference of proportion of transfused patients, after vs before) and their 95% confidence intervals.

Results: 148 patients were enrolled in P1 and 170 in P3 (75 in the NE and 95 in Edu arm). Demographic and hematological characteristics were similar in all phases and arms. The percentage of transfused patients in the P1 was 27%; in P3 the percentage of transfused patients was 35% in the NE and 12% in the Edu arm. To overcome selection bias, we evaluated all the transfusions in the participating units from the database of our blood bank. The percentage of transfused patients in the NE arm changed from 27.7 in P1 to 33% P3, while in Edu arm from 18.5% to 16.2%. The Difference In Difference is 5,86% (p = 0,191). Hemoglobin levels at discharge and after 30 days was similar in the Edu and NE. The use of high doses of new formulations IV iron increased after the education.

Conclusions: Educational program was effective in reducing the percentage of transfused patients. Moreover, other treatments options were implemented. The reduction in transfusion use did not affect Hb levels at admission and at 30-days follow-up.