

# MANAGEMENT DEL SICKLE CELL TRAIT

**Buone Pratiche SITE-AIEOP**



SOCIETA' ITALIANA TALASSEMIE  
ED EMOGLOBINOPATIE

## **Contatti**

Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie

e-mail: [segreteria scientifica@site-italia.org](mailto:segreteria scientifica@site-italia.org) – [segreteria site@ercongressi.it](mailto:segreteria site@ercongressi.it)

## **Sponsors/Funding**

Il presente documento è una iniziativa della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) ed autofinanziata dalla medesima senza altri sponsor.

## **Nota per gli utilizzatori**

Il presente documento di Buone Pratiche (BP) rappresenta lo strumento attraverso il quale trasferire le conoscenze elaborate dalla ricerca biomedica nell'agire clinico quotidiano.

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

## **Data di pubblicazione**

Luglio 2021

## Gruppo di sviluppo della Buona Pratica

*Valeria Pinto (Coordinatrice)*

Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro - E.O. Ospedali Galliera, Genova

*Lucia De Franceschi*

Dipartimento di Medicina AOUI, Università di Verona

*Giovanna Graziadei*

Centro Malattie Rare Internistiche, Medicina Generale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

*Letizia Lombardini*

Centro Nazionale Trapianti, ISS, Roma

*Giovanni Palazzi*

U.O. Oncoematologia Pediatria - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

*Alessandra Quota*

UOSD Talassemia - P.O. Vittorio Emanuele, Gela

*Rodolfo Russo*

Clinica Nefrologica, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di medicina integrata con il territorio, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

*Laura Sainati*

Oncoematologia Pediatrica - Azienda Ospedaliero-Università di Padova

*Donatella Venturelli*

Servizio Immunotrasfusionale - Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Modena

*Antonia Gigante*

Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE)

### Dichiarazione di conflitti di interesse

I componenti del GdL dichiarano di non avere interessi economici o non economici in competizione con i contenuti e le finalità del presente documento.

Questa “Buona Pratica Clinica” SITE, in partenariato con AIEOP, tratta del “portatore di Falcemia” o “eterozigote per Emoglobina S” (HbS) o “Sickle Cell Trait” (SCT). L’Italia è terra di endemia per la Talassemia, ma anche per la Anemia Falciforme e i recenti flussi migratori hanno portato ad un incremento significativo di quest’ultima patologia.

L’Italia è anche il paese dove a partire dagli anni ‘70 del secolo scorso le emoglobinopatie sono state oggetto di campagne di informazione e screening particolarmente nelle zone dove maggiore era la prevalenza, ma i recenti flussi migratori hanno fatto sì che tutte le Regioni Italiane siano ormai interessate.

L’eterozigosi per HbS consente una normale attesa e qualità di vita, ma in particolari condizioni può essere causa di manifestazioni patologiche. Diventa quindi imprescindibile, oltre alla necessità di identificare i soggetti eterozigoti ai fini del counselling preconcezionale, dare anche loro una corretta informazione atta a prevenire le possibili manifestazioni patologiche.

Il panel di esperti SITE e AIEOP ha preparato questo documento che riteniamo utile strumento nella pratica assistenziale quotidiana.

Gian Luca Forni  
Presidente SITE

## Indice

Premessa.....	6
Struttura del documento.....	6
Metodi.....	6
Aggiornamento della BP.....	7
INTRODUZIONE.....	8
SCT e COMUNICAZIONE.....	9
SCT e ATTIVITA' SPORTIVA.....	10
SCT e MALATTIA RENALE.....	14
SCT e STROKE.....	16
SCT e TROMBOFILIA.....	17
SCT e MALATTIA OSSEA.....	18
SCT e TRAPIANTO/DONAZIONE.....	19
SCT ed ETA' NEONATALE/PEDIATRICA.....	22
SCT e GRAVIDANZA.....	23
SCT ed ALTERAZIONI OCULARI.....	26
MISCELLANEA.....	27
ALLEGATO 1 - LETTERA AL MMG O PLS.....	30
Referenze.....	33

## Premessa

La presente Buona Pratica (BP) è stata progettata e sviluppata a supporto dell'assistenza per le Emoglobinopatie ed intende offrire uno strumento per il management del Sickle Cell Trait (SCT).

La necessità di fornire questo strumento nasce dall'osservazione clinica che il SCT definito anche "portatore" di Falcemia non sempre è asintomatico e, nel corso della vita, può sviluppare complicanze tipiche della patologia. Si è inoltre osservata, nel nostro come in altri Paesi, una rilevante variabilità delle pratiche adottate di gestione del Sickle Cell Trait nei diversi contesti regionali e locali. Da qui la necessità di uniformare misure e modalità di gestione.

SITE, con il supporto di AIEOP, ha elaborato un documento di indirizzo che metodologicamente è partito dalla definizione di un panel multidisciplinare di esperti e da un'accurata revisione sistematica delle evidenze disponibili nella letteratura scientifica al fine di formulare delle raccomandazioni per attuare percorsi assistenziali efficaci e appropriati. Occorre segnalare la limitata disponibilità di studi randomizzati pubblicati, pertanto l'analisi della letteratura scientifica ha dovuto tenere conto anche di studi osservazionali, retrospettivi, case reports e case series, spesso con una bassa numerosità del campione studiato, limitandone così la robustezza delle evidenze.

## Struttura del documento

Il documento viene proposto come strumento tecnico-scientifico, dinamico e aggiornabile.

È strutturato in modo da consentire la consultazione di singoli capitoli dedicati agli ambiti con indicazioni pratiche conclusive. In appendice è stato inserito un documento di sintesi: Lettera per il Medico di Medicina Generale (MMG) o Pediatra di Libera Scelta (PLS).

## Metodi

La produzione della presente BP ha visto il coinvolgimento del:

- Comitato Direttivo (CD) SITE, che ha ravvisato la necessità della BP e ha selezionato i componenti del panel;
- panel multidisciplinare e multiprofessionale di esperti, che ha definito i quesiti, interrogato le basi di dati bibliografiche, discusso le prove a sostegno di ciascun quesito e formulato le raccomandazioni finali.

Il panel multidisciplinare è costituito da esperti e rappresentanti delle Società scientifiche SITE ed AIEOP per quanto riguarda l'età pediatrica, istituzioni e organizzazioni sanitarie.

Sono state coinvolte le seguenti figure professionali: medici specialisti in emoglobinopatie, nefrologia, pediatria, trapiantologia e metodologi esperti nello sviluppo di buone pratiche.

Gli ambiti presi in considerazione dal panel riguardano patologie e aspetti personali e sociali; una specifica attenzione è stata posta a condizioni particolari quali la gravidanza, il trapianto e la donazione organi, l'attività sportiva.

Il documento è indirizzato agli specialisti dei Centri della Rete Nazionale delle Emoglobinopatie, agli operatori sociosanitari e a tutti gli stakeholder a vario titolo coinvolti dall'oggetto della BP.

Il panel si è riunito in Web-Conference.

In occasione del primo incontro sono stati illustrati e condivisi gli obiettivi della BP e la metodologia che si intendeva seguire. Sono state individuate 7 aree di interesse da cui far scaturire i quesiti.

Le aree individuate sono state:

1. Gravidanza;
2. Sport;
3. Trapianto e donazione organi;
4. Pediatria;
5. Osso;
6. Trombofilia-stroke;
7. Nefrologia.

Al termine dell'incontro, sono stati definiti i criteri di inclusione per la ricerca delle evidenze.

Sono state individuate le seguenti parole chiave: Sickle Cell Trait; Hemoglobinopathies; Pregnancy; Exercise; Sudden Death; Transplantation; Genetic counselling; Osteonecrosis; Stroke; Kidney disease; Infections; Pain; Spleen infarction; Surgery.

Gli ambiti sono stati suddivisi tra i pannellisti.

Nel corso del secondo e terzo incontro, sono state presentate le sintesi dei documenti reperiti per ciascun quesito organizzate per ambito. La letteratura pubblicata (Medline, PubMed, Embase, Cochrane Library) è stata ricercata al fine di ottenere prove concrete del miglior management del SCT.

La valutazione della letteratura e delle prove scientifiche è stata riportata e discussa sia attraverso conferenze telefoniche che posta elettronica. Sebbene una votazione formale fosse prevista in caso di divergenza nella formulazione delle raccomandazioni, tale procedura non è stata utilizzata in quanto si è rilevato un accordo palese dei membri del panel.

La versione finale del documento verrà caricata sul sito web SITE ([www.site-italia.org](http://www.site-italia.org)).

## Aggiornamento della BP

SITE, in considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche, dei dati presenti in letteratura provvederà ad aggiornare il documento se dovessero essere disponibili nuove evidenze; in assenza di nuove evidenze SITE provvederà ad aggiornare il documento ogni 3 anni.

## INTRODUZIONE

L'emoglobina S (HbS) eterozigosi o Sickle Cell Trait (SCT) o portatore di Falcemia è un'anomalia congenita dell'emoglobina dovuta alla presenza di un'emoglobina (Hb) anomala chiamata "Sickle hemoglobin" o HbS. Tale condizione è il risultato di una mutazione puntiforme su una singola base nucleotidica del gene che codifica per la subunità beta ( $\beta$ ) delle catene emoglobiniche. A seguito di questa mutazione un'adenina rimpiazza una timina provocando la sostituzione di un aminoacido (l'acido glutammico) con un altro (la valina)<sup>1</sup>. In condizioni di bassa tensione di ossigeno l'anomala HbS polimerizza, gli eritrociti si allungano e si incurvano, assumendo la caratteristica forma a falce, e possono accumularsi fino a produrre ostruzioni alla circolazione che, particolarmente nella sua forma omozigote Drepanocitosi o Falcemia o Sickle Cell Disease (SCD), causano crisi dolorose come le crisi vasocclusive (VOC) ed altre possibili conseguenze gravi che impattano sia sulla qualità che sull'attesa di vita<sup>2</sup>.

Lo stato di SCT è molto frequente nei soggetti di origine Africana o provenienti da regioni ove la malaria è endemica (come le regioni tropicali e subtropicali). Globalmente si ritiene che i soggetti con SCT siano circa 300 milioni di cui circa 1/3 nell'Africa sub-Sahariana<sup>3-6</sup>. La prevalenza in alcune di queste aree supera il 25% raggiungendo addirittura il 45% (Nigeria<sup>7</sup>). A seguito dei flussi migratori il gene dell'HbS si è diffuso in America, Europa, Australia. La prevalenza del SCT negli Stati Uniti d'America è del 7-9% nella popolazione Afro-Americana (pari circa a 3 milioni) e del 0.2% nella popolazione Caucasica. In Italia, storicamente l'HbS era quasi esclusivamente presente nelle regioni meridionali particolarmente in Sicilia, dove la prevalenza del SCT raggiunge in alcune zone picchi del 13%. Anche in Italia, a seguito dei flussi migratori Sud-Nord e dei più recenti flussi migratori internazionali (Africa, Albania), il SCT è oggi pressoché presente su tutto il territorio nazionale<sup>8,9</sup>.

L'associazione tra malaria e SCT è stata per la prima volta riportata da Allison nel 1954<sup>10</sup>. Sebbene i soggetti con SCT non siano protetti dalla parassitemia quando esposti al *Plasmodium falciparum*, essi tuttavia sviluppano difficilmente severe conseguenze dell'infezione malarica con una riduzione di circa il 90% dell'impatto clinico<sup>11</sup>.

La concentrazione di HbS nel SCT può variare considerevolmente dal 25 al 45%, generalmente si attesta intorno al 40%. Nella popolazione Afro-Americana la copresenza di una delezione del gene alfa globinico ( $-\alpha/\alpha\alpha$ , presente nel 30% della popolazione) o di due geni alfa globinici ( $-\alpha/-\alpha$ , presente nel 2% della popolazione) può far variare i livelli di HbS rispettivamente intorno al 37% e 29%<sup>12</sup>.

Lo stato di SCT consente comunemente una normale attesa e qualità di vita<sup>7</sup>. Tuttavia, in determinate condizioni metaboliche o ambientali quali ipossia, acidosi, disidratazione, iperosmolarità ed ipertermia possono manifestarsi le complicanze tipiche della malattia falcemica. Pertanto devono essere prese specifiche precauzioni per evitare condizioni di *disidratazione* come può verificarsi nel caso di prolungata esposizione al calore, colpo di calore, febbre o *bassa tensione di ossigeno* come può verificarsi in alta montagna o forti stress fisici quali certe tipologie di attività sportive e durante interventi chirurgici maggiori.

Inoltre l'associazione tra SCT e patologia del globulo rosso da difetto di membrana (sferocitosi, stomatocitosi) aggrava l'espressione fenotipica del SCT. Pertanto, soprattutto nei casi "sintomatici" di SCT, è opportuno indagare la coesistenza di eventuali difetti di membrana del globulo rosso.

Quindi sebbene SCT sia largamente considerato una condizione benigna in realtà può costituire un fattore di rischio per alcune manifestazioni cliniche.

Scopo di questo documento è delineare in che misura ed in quali condizioni il SCT può rappresentare un fattore di rischio, fornire misure di informazione e prevenzione per evitare il manifestarsi di tali condizioni.

La struttura del documento è articolata in argomenti con quesiti specifici a cui gli esperti hanno risposto riportando le evidenze disponibili e formulando raccomandazioni.

## SCT e COMUNICAZIONE

### Lo stato di portatore di SCT deve essere comunicato alla famiglia quando identificato?

L'identificazione dello stato di portatore è una conseguenza dei programmi di screening, o degli esami eseguiti nel sospetto di Falcemia o altra Emoglobinopatia. Non è univoca la decisione di comunicare lo stato di portatore ai genitori o al paziente, per eventuali implicazioni legate alla stigmatizzazione o alle limitazioni lavorative o assicurative a cui il portatore potrebbe andare incontro.

Alcuni Programmi di screening non consentono la comunicazione dello stato di portatore; in Germania una legge nazionale German Genetic Testing Act (GenDG)<sup>13,14</sup> dal 2010 regola l'acquisizione e la disseminazione delle informazioni relative al patrimonio genetico e quindi i casi di SCT non vengono nemmeno registrati<sup>15</sup>. In altre nazioni il dibattito sull'opportunità di informare sullo stato di portatore è tuttora aperto, anche per il rischio di medicalizzare eccessivamente un soggetto sostanzialmente sano "vulnerable child"<sup>16</sup>.

Negli Stati Uniti non esistono standard nazionali che regolino la notificazione e la registrazione del portatore, ogni Stato ha un protocollo proprio con ampia variabilità procedurale; inoltre nella maggior parte dei casi la comunicazione viene fatta al curante e non ai genitori, aumentando il rischio che l'informazione non giunga al paziente<sup>17</sup>. Secondo alcuni questo vanifica parte dell'efficacia dei programmi di NBS (New Born Screening), considerati quasi delle occasioni mancate per il fatto che informazioni dettagliate sullo stato di portatore e sulle implicazioni conseguenti dovrebbero essere fornite in almeno tre momenti della vita: in epoca neonatale per le implicazioni sulle eventuali successive gravidanze, in età preadolescenziale per la prevenzione di eventuali rischi legati ad attività sportiva e in tarda adolescenza-giovane adulto per le implicazioni legate al rischio riproduttivo<sup>18</sup>.

In alcune regioni Italiane, i programmi di screening, iniziati a partire dagli anni settanta, hanno aumentato la consapevolezza riguardo la talassemia e raggiunto l'obiettivo della sua prevenzione, oltre che la diminuzione della nascita anche di bambini con SCD<sup>19-21</sup>.

*Come da raccomandazioni italiane di SITE e di AIEOP il presente panel di esperti ritiene sia importante l'identificazione e la comunicazione dello stato di portatore di SCT soprattutto per le conseguenze positive che l'informazione potrebbe avere sia sulla consapevolezza del rischio riproduttivo che sulla salute del soggetto.*

### È utile la consulenza specialistica in portatori di SCT?

La consulenza preconcezionale delle coppie a rischio (SCD e SCT) è risultata fallimentare in molti contesti per quanto riguarda il controllo del rischio riproduttivo, anche quando accompagnato da campagne informative<sup>22</sup>. Un recente studio prospettico randomizzato sembra dimostrare una maggior efficacia nell'acquisire consapevolezza nell'ambito dei rischi riproduttivi quando l'informazione e il percorso formativo sono specifici e condotti da personale competente ed esperto nella patologia specifica<sup>23</sup>. Tuttavia non ci sono studi, con sufficiente periodo di osservazione per poter valutare l'effetto di una consulenza specialistica, sui giovani e sugli adulti più maturi. È possibile che una campagna di informazione/prevenzione, condotta in territorio italiano, quindi in un contesto sociale e sanitario avanzato, possa dare risultati migliori, come già avvenuto per la talassemia<sup>21</sup>.

*Si raccomanda la consulenza specialistica a tutti i portatori di SCT in età adolescenziale, eseguito da personale specificamente formato ed esperto di Drepanocitosi.*

## SCT e ATTIVITA' SPORTIVA

Tutte le misure preventive che vengono qui descritte in relazione ai possibili effetti da sforzo fisico intenso sono da ritenersi valide da adottare per tutti gli atleti per salvaguardarne lo stato di salute.

### C'è un aumentato rischio di morbilità e/o mortalità correlata all'esercizio fisico nella popolazione con SCT?

La morbilità e la mortalità correlata all'esercizio fisico nei soggetti con SCT è prevalentemente legata ad un molto raro specifico quadro clinico definito come ECAST (Exertional Collapse Associated with Sick cell Trait) ovvero collasso da sforzo associato allo stato di SCT (differente da altri collassi i.e. da calore o cardiaci) e alla morte improvvisa correlata all'esercizio fisico.

Gli studi riportano che ECAST grave o mortale è riferibile ad un'ampia serie di attività (football, training, corsa campestre, nuoto, spinning, hockey, esercitazioni nell'esercito, etc) in cui lo sforzo a cui viene sottoposto il soggetto è classificabile come intenso. Negli stessi studi sono, inoltre, descritte sindromi compartimentali, ematuria e isostenuria<sup>24,25</sup>.

Durante uno sforzo fisico intenso ECAST si presenta come estrema debolezza muscolare e dolore, anche lieve, che insorge rapidamente senza prodromi.

Il soggetto si accascia al suolo: le gambe non riescono più a sostenere il peso ma non sono presenti contratture muscolari/crampi. Il dolore aumenta progressivamente ma il sintomo predominante è la debolezza muscolare. Il soggetto è inizialmente cosciente e solo in un secondo momento compaiono confusione mentale e perdita di coscienza. Successivamente può evolvere in tachicardia, aritmia e morte.

Il "sickling collapse" è una emergenza medica: un intervento precoce e mirato può salvare la vita al paziente<sup>26</sup>.

I fattori che portano a iperviscosità, aumento della concentrazione di HbS e conseguente falcizzazione intracellulare, occlusione del microcircolo, e rhabdmiolisi sono: esercizio intenso prolungato, disidratazione, temperature elevate, altitudine, condizioni fisiche non ottimali, asma, assunzione di farmaci antipsicotici o di caffeina/bevande stimolanti, malattie febbrili concomitanti.

La rhabdmiolisi può essere fulminante con morte delle cellule muscolari, rilascio di potassio, ipercalcemia e morte del soggetto per aritmia.

Il trigger di ECAST non è il calore o la disidratazione ma è lo sforzo fisico estremo anche per pochi minuti (può comparire in 2-5 min). La falcizzazione da sforzo è causata da elementi che derivano dall'intensità (ipossiemia, acidosi lattica, ipertemia muscolare e deidratazione eritrocitaria, effetto procoagulante dell'aumento di epinefrina indotta dall'esercizio fisico).

Importante evidenziare che i soggetti con SCT possono allenarsi perfettamente idratati, fisicamente in forma, in un giorno freddo e tuttavia avere un collasso per sickling da sforzo se spinti al limite delle capacità fisiche<sup>27</sup>. Anche atleti professionisti estremamente allenati possono andare incontro ad ECAST se portati a sforzo estremo o sotto sforzo in esercizi mai praticati in precedenza. La morte non è semplicemente associata alla condizione di SCT ma direttamente causata dal sickling/falcizzazione da sforzo.

La gravità delle alterazioni emoreologiche sembra essere relata alla quantità/percentuale di emoglobina S come dimostrato dalla aumentata viscosità ematica e dall'aumento della rigidità delle emazie in seguito a test con esercizi massimali (maximal exercise test) in soggetti con SCT<sup>28</sup>. È inoltre descritto un potenziale effetto protettivo legato alla presenza di livelli elevati HbF e della coesistenza di alfa talassemia. Da valutare la correlazione fra profilo Hb e manifestazioni cliniche negli atleti<sup>25</sup>.

Diversi studi nell'ambito militare e soprattutto nel football<sup>29</sup> riportano che la morte improvvisa è la complicanza più pericolosa soggetti atleti e militari con SCT.

Il rischio di morte improvvisa delle reclute con SCT durante esercizio fisico intenso (valutato in 2 milioni di reclute militari negli USA) è stimato 30 volte superiore nel gruppo degli individui afroamericani e 40 volte superiore alle reclute in generale<sup>30</sup>. La morte è attribuita a raddomiolisi da sforzo principalmente nel primo mese di training e durante attività che richiedono esercizi ad alta intensità<sup>31</sup>. L'aumento di morte correla con l'età (più alta a 28-29 anni che a 17-18), probabilmente dovuto ad effetto cumulativo di necrosi papillare renale e risultante isostenuria, frequenti nel SCT (si osserva in 85 % degli individui dell'età delle reclute di sesso maschile<sup>30</sup>). In studi più recenti il rischio di raddomiolisi da sforzo è stimato per il 54% dei militari di sesso maschile con più di 36 anni e viene associato ad altri fattori di rischio quali obesità, fumo ed assunzione di farmaci antipsicotici<sup>32</sup>. Le reclute con SCT hanno un rischio 200 volte più alto di sviluppare raddomiolisi da sforzo.

L'incidenza di morti improvvise ed eventi maggiori nei militari rispetto ai civili potrebbe essere legata all'intensità del conditioning fisico (oltre 8-12 settimane) ed alla pratica di attività che aumentano la richiesta metabolica di 10-14 volte il livello basale. Un report della National College Athlete Association (NCAA) americana sugli atleti di I-II-III divisione di football mette in evidenza come il rischio di morte improvvisa durante lo sforzo sia 37 volte più alto nei SCT rispetto agli atleti senza SCT (1:827 atleti<sup>30</sup>). Tutti gli episodi di morte improvvisa si sono verificati durante il training o durante programmi di conditioning mai in gara<sup>33</sup>. In NCAA le morti in atleti con SCT sono il 2% di tutte le fatalità e corrispondono al 7% di tutte le cause di morte nel football ed al 42% delle morti dopo sforzo (exertional football death)<sup>24</sup>.

## Quali precauzioni adottare?

Se si adottano misure preventive il rischio di morte improvvisa attribuito a SCT sembra azzerato<sup>32</sup>.

Idratazione e training con esercizi progressivi possono "revertire"/normalizzare alcune anomalie ematologiche (aumento viscosità plasmatica, stress ossidativo, attivazione endoteliale, sickling) osservate durante lo sforzo<sup>29</sup>.

### **Prevenzione**

Essere a conoscenza dello stato di SCT non è sufficiente per prevenire le gravi conseguenze di ECAST e la morte improvvisa. Allenatori, preparatori atletici e staff medico devono:

1) Programmare per tutti gli atleti:

- acquisizione della resistenza allo sforzo lentamente;
- allenamenti con pause frequenti;
- molta idratazione anche se non si ha sete;
- preparazione lenta e graduale;
- workout adattato alla temperatura esterna e altitudine.

Tutti gli atleti dovrebbero essere coinvolti in periodi di preparazione adeguati alle necessità individuali, agli obiettivi, alle capacità ed ai requisiti specifici per lo sport praticato. Gli atleti con SCT che eseguono scatti di velocità in ripetizione e/o intervalli di allenamento che inducono alti livelli di acido lattico dovrebbero avere un recupero più lungo tra le ripetizioni poiché questo tipo di allenamento comporta seri rischi.

2) Identificare i soggetti a rischio, se possibile, e responsabilizzarli prevedendo piani individuali di work-out che non vadano oltre il livello di fitness del singolo individuo. L'atleta deve quindi:

- seguire un programma di allenamento in progressione, alternato da periodi di recupero fra le ripetute (periodo in cui ripeti un esercizio con intensità costante), mantenendo un ritmo costante ed evitando prestazioni come corsa, sprint etc;

- interrompere l'attività in caso di comparsa di sintomi ed avvisare immediatamente l'allenatore o il preparatore atletico;
- regolare i cicli di riposo in base a fattori ambientali come calore e altitudine

3) Evitare la cultura del forzare all'estremo gli atleti (in tutti gli sport).

Durante l'esercizio fisico la combinazione di aumentato livello di beta endorfine ed eccessiva motivazione può favorire l'aumento dello stress e spiegare la mancata "considerazione" e segnalazione di segni importanti come la debolezza muscolare, affaticamento, incapacità di riprendere fiato<sup>34</sup>.

Gli allenatori devono essere a conoscenza del potenziale pericolo durante gli allenamenti, evitare attività ripetitive ed intense senza pause e se l'atleta mostra segni di ECAST fare interrompere immediatamente gli esercizi e allertare il medico.

Fondamentale preparare preventivamente un piano di gestione delle emergenze e le strumentazioni necessarie durante tutti gli allenamenti e le gare.

### ***Gestione atleta collassato***

Un intervento precoce e specifico può salvare la vita in ECAST, pertanto in caso di sospetto ECAST

- 1) controllare segni vitali;
- 2) somministrare ossigeno; avere accesso a un defibrillatore;
- 3) cercare di abbassare la temperatura dell'atleta se necessario.

Se l'atleta è in gravi condizioni o con segni vitali in peggioramento chiamare immediatamente 118 e trasportare al pronto soccorso

### ***Periodi di vulnerabilità a maggiore rischio di ECAST degli atleti***

Possono essere suddivisi in:

1. livello individuale: atleti nuovi di un programma di allenamento o che ritornano ad allenarsi dopo infortuni o malattie o con partecipazione improvvisa ad una gara (es sostituzione di collega);
2. livello squadra: ripresa allenamenti dopo vacanze scolastiche o periodi inattività forzata.

Durante i periodi di vulnerabilità i programmi di allenamento dovrebbero essere opportunamente calibrati con cicli di esercizio e riposo<sup>35</sup>.

## **Possono i soggetti con SCT praticare attività sportiva anche agonistica?**

I benefici dell'attività fisica (aerobica e anaerobica) sono simili a quelli degli individui non portatori di SCT, pertanto i portatori di SCT andrebbero incoraggiati a svolgere attività sportiva.

Le società sportive e gli allenatori devono però mettere in atto strategie di prevenzione degli eventuali rischi associati allo stato di SCT: training appropriato e monitoraggio durante gli allenamenti.

Se l'atleta è a conoscenza del proprio stato di SCT devono essere prese opportune precauzioni riguardanti schemi di allenamento e periodi di riposo individualizzati.

I flussi migratori degli ultimi anni di popolazioni provenienti da aree con elevata frequenza del gene HbS hanno incrementato la presenza sul territorio nazionale di soggetti con SCT nella quasi totalità dei casi misconosciuti. In Italia lo screening neonatale per emoglobinopatie non è esteso al territorio nazionale ma eseguito solo in alcune aree specifiche legate a fenomeni migratori o a presenza di anemia falciforme/talassemia. Lo screening per emoglobinopatie viene eseguito per diagnosi di malattia o gravidanze a rischio e non è richiesto per attività sportiva agonistica.

Se lo stato di SCT non è noto le misure preventive dovrebbero essere comunque adottate per salvaguardare tutti gli atleti.

Importante che allenatori e preparatori fisici siano a conoscenza della possibilità che tra i loro atleti siano presenti portatori di SCT e che gli allenamenti in generale prevedano opportuni intervalli di riposo e idratazione. Allenatori e preparatori inoltre dovrebbero essere in grado di riconoscere i primi segni di sintomi specifici che possono evidenziarsi durante lo sforzo fisico in atleti con SCT ed attivare un trattamento precoce.

*Non sono riportate controindicazioni a svolgere attività sportiva per gli atleti con SCT.*

## Possono i soggetti con SCT praticare attività ad alta quota (es. alpinismo) o ad alta pressione (es. immersioni subacquee)?

### **A) Attività in alta quota**

In letteratura sono riportati solo singoli casi e non studi con ampia casistica di infarti splenici secondari a voli ad alta quota in velivoli non pressurizzati o durante escursioni alpinistiche. Solitamente la quota a cui possono allenarsi o gareggiare gli atleti è compresa tra 2000 e 2500 m ed è definita come moderata altitudine.

L'attività fisica intensa è sicuramente un fattore di rischio a bassa quota per rare complicanze quali l'infarto splenico, morte improvvisa o rhabdmiolisi; l'esposizione rapida ad alta quota e l'ipossia correlata sono fattori che aumentano la frequenza degli episodi di infarto splenico. In studi retrospettivi più del 90% dei casi i pazienti con infarto splenico in altitudine erano SCT e maschi.

In questo contesto l'ipossia e lo stress fisico sono responsabili di vasoocclusione da sickling nella polpa rossa della milza. L'infarto splenico dei soggetti con SCT è una condizione benigna che rarissimamente necessita di splenectomia e che esita in genere in un completo recupero con terapia conservativa (riposo, idratazione, supporto di O<sub>2</sub>, antidolorifici e trasporto rapido del paziente a bassa quota).

Importante: l'infarto splenico non si osserva in SCT nativi o residenti da anni in località ad alta quota e, pertanto, l'acclimatazione ha un effetto protettivo sul sickling e sulle complicanze<sup>36-38</sup>.

L'acclimatazione è un adattamento fisiologico alla diminuzione di O<sub>2</sub> nel sangue ad alta quota e alla diminuzione di pressione arteriosa che si riscontra ad alte quote. Questa condizione si ottiene raggiungendo progressivamente l'altitudine oppure alternando stazioni in quota a stazioni più basse. L'atleta deve osservare una tabella di marcia soprattutto oltre i 2500 metri. Gli allenamenti dovranno iniziare a bassa intensità di durata e frequenza. Fondamentale salire lentamente, fare pause frequenti, idratarsi abbondantemente, non bere caffeina o alcolici e modulare la frequenza respiratoria. Il soggetto allenato raggiunge abbastanza presto l'acclimatazione.

*In caso di attività sportiva di qualsiasi genere in quota moderata o alpinismo ad alta quota si raccomanda di prevedere uno specifico programma di acclimatazione nei soggetti con SCT.*

### **B) Attività in alta pressione**

Non ci sono reports relativi a complicanze in seguito ad immersione. In considerazione della fisiologia delle immersioni (aumentata concentrazione di ossigeno ed eventuale tossicità) si può ipotizzare un minimo aumento

del rischio nella pratica non professionale. In relazione invece alla complessità delle esercitazioni nella marina militare le immersioni non sono raccomandate in individui con SCT<sup>39</sup>.

## SCT e MALATTIA RENALE

### C'è un aumentato rischio di sviluppare neoplasie renali nella popolazione con SCT?

Il carcinoma midollare renale è una neoplasia eccezionalmente rara, descritto quasi esclusivamente in portatori di SCT, anche se le ragioni di questa prevalenza non sono chiare.

Nella maggior parte dei casi si tratta di pazienti con meno di 40 anni, età media 22 anni con una maggiore prevalenza nel sesso maschile (3:1) fino all'età di 24 anni, dopo tale età non vi è differenza in base al genere<sup>40,41</sup>. La prognosi è estremamente grave (mortalità > 95%), con la maggior parte dei casi che si presentano con malattia metastatica alla diagnosi<sup>42</sup>. La manifestazione clinica più frequente e precoce è l'ematuria.

*È raccomandato informare i portatori di SCT del potenziale, seppur remoto, rischio di carcinoma renale ed eseguire ecotomografia renale e delle vie urinarie e, eventualmente, Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto in presenza di ematuria per escludere la presenza di neoplasia.*

### C'è una maggiore incidenza di anomalie renali nella popolazione con SCT?

Microematuria e macroematuria non neoplastiche sono descritte più frequentemente nei pazienti con SCT rispetto alla popolazione generale<sup>43</sup>, ed i pazienti più anziani presentano anche una compromissione della capacità di concentrare le urine (ipostenuria)<sup>43,44</sup>. La severità dell'ipostenuria è eterogenea e dipende dalla quantità (%) di HbS e dalla presenza di alfa talassemia<sup>41</sup>, quest'ultima rappresenta un fattore protettivo<sup>41</sup>.

È stata dimostrata un'incidenza aumentata di pielonefrite nel corso della gravidanza, anche se le conclusioni sono preliminari dato il limitato numero di pazienti studiati<sup>7,45,46</sup>.

### C'è un aumentato rischio di sviluppare necrosi papillare nella popolazione con SCT?

La necrosi papillare si può osservare fino al 50%<sup>47</sup> dei pazienti con SCT, valutati per la presenza di sintomi, di solito nel corso degli approfondimenti clinici per ematuria<sup>48,49</sup>.

La presentazione iniziale è osservata soprattutto nella fascia di età tra i 30 e i 40 anni, ma la prima diagnosi può essere posta anche in età più avanzate.

### C'è un aumentato rischio di malattia cronica renale nella popolazione con SCT?

Il SCT era considerato, in passato, una causa molto rara di insufficienza renale con necessità di dialisi ma i dati attualmente a disposizione evidenziano che i pazienti con SCT presentano un rischio aumentato di malattia renale cronica con rischio di progressione fino alla terapia dialitica sostitutiva.

Pazienti affetti da SCT e malattia policistica dell'adulto presentano una progressione più rapida dell'insufficienza renale fino alla necessità di dialisi rispetto a membri della stessa famiglia affetti dalla stessa malattia policistica ma non portatori di SCT.

Nel 2010 un primo studio evidenziava che l'incidenza di SCT nella popolazione di dializzati afro-americani era 2 volte superiore a quella della popolazione afro-americana non dializzata<sup>50</sup>.

Un'altra analisi utilizzava dati tratti da 5 grandi studi prospettici su pazienti afro-americani; le conclusioni evidenziavano per i pazienti con SCT un odds ratio di sviluppare malattia renale cronica incidente di 1,76, un

odds ratio di avere una diminuzione della funzione renale di 1,32 e un odds ratio di avere albuminuria di 1,86 in confronto con i pazienti non portatori del SCT<sup>51-53</sup>.

*In considerazione dell'aumentato rischio del SCT di sviluppare malattia cronica renale in età adulta e della possibilità che manifestazioni di danno renale come l'ipostenuria e l'iperfiltrazione possano comparire precocemente (già all'età di 10 anni), si raccomanda il controllo periodico (annuale) dei portatori di SCT in età pediatrica per il monitoraggio dei principali parametri relativi alla funzione renale (creatininemia, esame urine, pressione arteriosa) in modo da individuare precocemente il danno renale e ritardarne l'evoluzione.*

## SCT e STROKE

### C'è un maggior rischio di stroke nei soggetti con SCT?

Il rischio di stroke nei soggetti con SCT non sembra essere maggiore rispetto ai soggetti con emoglobina omozigote adulta. Soggetti con SCT e stroke però presentano una mortalità ed un esito peggiori a 30 giorni rispetto ai pazienti con emoglobina adulta normale<sup>54,55</sup>.

## SCT e TROMBOFILIA

### C'è un maggior rischio di eventi trombotici e/o tromboembolici nei soggetti con SCT?

Il SCT può essere considerato un fattore di rischio lieve per tromboembolismo venoso.

In uno studio prospettico sulla popolazione di afroamericani è stato osservato che il SCT era associato a un rischio aumentato di 1,5 volte maggiore di tromboembolismo (VTE), rispetto a quelli senza alcun allele HbS, principalmente a causa di un rischio aumentato di 2 volte di embolia polmonare<sup>56,57</sup>.

Allo stato attuale, non può essere fatta nessuna raccomandazione circa lo screening di routine per la valutazione della trombofilia per i soggetti con SCT. Sono necessari ulteriori studi per definire se SCT sia un rischio per la tromboembolia venosa ricorrente e se vi è interazione con altri fattori di rischio, tra cui la gravidanza e l'uso di terapia ormonale contraccettiva.

*Fino a quando questi dati non saranno disponibili, sembra prudente considerare il SCT un fattore di rischio debole per VTE, pertanto le raccomandazioni sono simili a quelle date nel contesto di altre situazioni come ad esempio la mutazione G20210A F2<sup>58-64</sup>.*

## SCT e MALATTIA OSSEA

### C'è un maggior rischio di ipovitaminosi D nei soggetti con SCT?

L'ipovitaminosi D è molto frequente nei pazienti affetti da Drepanocitosi, specie di origine africana, riscontrata nel 33-78% dei bambini e tra il 60-100% degli adulti<sup>65-69</sup>.

*Non abbiamo dati specifici in letteratura sull'incidenza dell'ipovitaminosi D nella popolazione con SCT, consigliamo il dosaggio 25-idrossi- vitamina D in occasione dei controlli annuali sia nella popolazione pediatrica sia in quella adulta.*

### C'è un maggior rischio di necrosi avascolare della testa del femore nei soggetti con SCT?

Il coinvolgimento del tessuto osseo è molto frequente nella Drepanocitosi ed è responsabile del dolore cronico, fratture e disabilità a lungo termine<sup>70</sup>. La necrosi avascolare è una delle più frequenti complicanze ossee; a livello femorale interessa circa 1/3 dei pz con Drepanocitosi<sup>71</sup>.

Nei pazienti con SCT l'osteonecrosi è meno frequente, si manifesta usualmente come necrosi avascolare della testa del femore; gli infarti a livello diafisario sono meno frequenti. Non è riportata in letteratura una maggiore incidenza di complicanze nella chirurgia ortopedica in questi pazienti.

Ci sono pochi dati disponibili in letteratura, principalmente segnalati come case report. Lo studio più numeroso comprende 29 casi di osteonecrosi testa femorale associata a SCT.<sup>72-85</sup>

*E' raccomandato durante il periodo intra e post-operatorio un attento e scrupoloso monitoraggio del paziente che includa saturazione, idratazione, equilibrio acido base, temperatura.*

### C'è un maggior rischio di osteoporosi nei soggetti con SCT?

Non ci sono dati a riguardo pubblicati in letteratura.

## SCT e TRAPIANTO/DONAZIONE

### Possono i soggetti con SCT donare sangue o emocomponenti? Possono i soggetti con SCT eseguire auto-donazione di sangue o raccolta di sangue intra-operatorio?

Non sono presenti in letteratura studi che controindichino la donazione di sangue o di emocomponenti da parte di soggetti con SCT. Sono riportati tuttavia lavori che si riferiscono all'auto-donazione di sangue ed alla raccolta intra-operatoria, nei quali si sottolinea che la procedura di conservazione del sangue autologo e le eventuali manipolazioni, quali ad esempio il lavaggio, etc., sembrano essere più rischiose rispetto a quella di raccolta, in quanto potenziali cause di sickling (15-20% di cellule falcizzate).

È pertanto necessario, qualora vi sia la necessità di fare ricorso a tali procedure, valutare i rischi ed i benefici caso per caso<sup>86-90</sup>.

### Possono i soggetti con SCT donare cellule staminali emopoietiche (CSE) midollari?

Non sono presenti in letteratura studi recenti su soggetti con SCT che abbiano donato cellule staminali emopoietiche (CSE) midollari. In un lavoro del 1961 viene riportato che i riceventi di cellule staminali emopoietiche provenienti da donatori con SCT non hanno mostrato effetti indesiderati post-trapianto.

Pertanto le raccomandazioni del WMDA<sup>91</sup> (World Marrow Donor Association) prevedono la possibilità che un soggetto con SCT possa donare cellule staminali emopoietiche midollari purchè i valori dell'emoglobina rientrino nel range di normalità.

### Possono i soggetti con SCT donare cellule staminali emopoietiche (CSE) periferiche? C'è un rischio aggiuntivo per il donatore con SCT alla donazione di CSE midollari o periferiche?

Anche se i dati presenti in letteratura su questo argomento mostrano che la mobilitazione di cellule staminali periferiche tramite l'utilizzo di G-CSF sia generalmente sicura e ben tollerata nei soggetti con SCT, è raccomandata una certa prudenza nell'utilizzo di questi donatori. Infatti anche se gli eventi avversi relati alla mobilitazione non differiscono da quelli che si manifestano nei soggetti senza SCT e non sono riportate crisi falcemiche è stato osservato che l'incidenza di questi eventi avversi sembra essere più frequente<sup>92-98</sup>.

Alcuni lavori riportano che la mobilitazione con G-CSF, il trattamento aferetico di ampi volumi di sangue, la manipolazione e la criopreservazione sono risultate sicure nei pazienti con SCT<sup>92</sup>.

Ulteriori studi riportano che la popolazione Afro-Americana mostra una risposta al G-CSF significativamente migliore in termini di mobilitazione di CD34+ rispetto a quella Caucasica, indipendentemente da altri parametri demografici ed ematologici. Gli eventi avversi e la mobilitazione delle CD 34+ sono risultati simili nei donatori Afro-Americani con e senza SCT<sup>99</sup>.

Tuttavia pur in assenza di complicanze specifiche durante la mobilitazione con fattore di crescita in soggetti con SCT, il WMDA sconsiglia la donazione di cellule staminali da sangue periferico da parte di questi soggetti.

### Possono i soggetti con SCT donare organi?

In letteratura pochi sono i casi riportati di trapianto di organi provenienti da donatore vivente o deceduto con SCT, anche se è possibile una sottostima di tale casistica dal momento che la ricerca di HbS non rientra nello screening del donatore d'organi. Tuttavia, dall'analisi della letteratura non è possibile escludere a priori quali donatori i soggetti con SCT.

Dall'analisi della letteratura, emerge, per quanto riguarda i donatori viventi, che la presenza di malattia a cellule falciformi nel donatore sia da considerare una controindicazione assoluta, a causa della maggiore incidenza di disfunzione renale e altre comorbidità correlate, che possono mettere a rischio sia il donatore che l'eventuale ricevente, mentre in caso di SCT in assenza di alterazioni renali è possibile considerare tali soggetti come potenziali donatori.

La mancanza di "policy and practice" da parte della maggior parte dei centri trapianto e di linee guida nazionali e internazionali per la gestione di tali donatori determina un comportamento non sempre univoco in caso di donatori viventi con SCT<sup>100,101</sup>.

Per quanto riguarda il trapianto di rene da donatore deceduto con SCT<sup>102</sup>, pochissimi sono i casi di trapianto di rene riportati in letteratura, ma la presenza di SCT non è da considerare una controindicazione assoluta, a fronte di una valutazione morfologica e funzionale dell'organo.

*Tenendo conto di questi limiti e dei dubbi ad essi connessi, la maggior parte dei centri trapianto accetta, come donatori, i pazienti con SCT se non si sono mai evidenziate manifestazioni cliniche di malattia<sup>101</sup>.*

Data la scarsità di organi disponibili per il trapianto, donatori deceduti con malattia a cellule falciformi<sup>103</sup> non dovrebbero essere esclusi a priori dalla donazione di rene, e in caso di assenza di disfunzione renale, con normale architettura tissutale, valutata mediante biopsia pre trapianto ed in assenza di altre comorbidità correlate alla patologia, sarà possibile considerare tali soggetti come potenziali donatori, a fronte di una valutazione rischio beneficio per il ricevente.

Per quanto riguarda la donazione di altri organi, una volta confermata la loro idoneità da un punto di vista morfologico e funzionale e l'assenza di altre comorbidità, non vi sono motivi per giustificare il loro non utilizzo.

### C'è un rischio aggiuntivo per il donatore con SCT alla donazione di organi?

Data la scarsità dei casi riportati in letteratura di trapianto di rene da donatore vivente con SCT, è difficile valutare rischi aggiuntivi rispetto alla popolazione normale, anche se non risultano riportati eventi avversi gravi. Il potenziale donatore dovrà comunque essere sottoposto ad un'attenta valutazione della funzionalità renale pre e post nefrectomia e dovranno essere seguite durante l'intervento di nefrectomia le istruzioni per interventi di chirurgia maggiore.

### C'è un rischio aggiuntivo per il soggetto con SCT al trapianto di organi?

Anche se in letteratura sono riportati case report che mostrano alcune complicanze come la falcizzazione del rene trapiantato nel post-trapianto o comparsa di necrosi corticale focale perioperatoria in riceventi con SCT<sup>104,105</sup>, dal punto di vista della sopravvivenza del paziente e del trapianto, i riceventi di reni che hanno una malattia falciforme o SCT mostrano un outcome post-trapianto sovrapponibile a quello della popolazione generale, anche se è possibile soprattutto nel primo anno post-intervento la comparsa di crisi falcemiche, soprattutto in pazienti conSCD<sup>106</sup>.

Una condizione di SCT non nota può essere un fattore di rischio di rigetto precoce di un rene trapiantato, pertanto è importante valutare SCT nello screening pre-trapianto del ricevente<sup>107</sup>.

Oltre al trapianto di rene, in letteratura sono riportati case report di pazienti con SCT sottoposti ad altre tipologie di trapianto di organi o tessuti. Alcuni di questi report riportano complicanze importanti, come quello relativo al

decesso di una paziente dopo un trapianto di cuore<sup>108</sup>, mentre altri riportano complicazioni che hanno avuto una risoluzione spontanea (priapismo a risoluzione spontanea post-trapianto di cuore).

Sono riportati inoltre alcuni case report di trapianto di tessuti come una mastoplastica da tessuto autologo senza complicanze<sup>109</sup>.

Comunque per evitare complicanze intra o post operatorie nel caso in cui un soggetto con SCT debba essere sottoposto ad una procedura trapiantologica, soprattutto di organi, dovranno essere seguite le istruzioni per interventi di chirurgia maggiore<sup>110</sup>.

### Possano i soggetti con SCT ricevere sangue, CSE od organi da soggetti con SCT?

A questo proposito non sono riportati dati in letteratura, fatta eccezione di un caso di trapianto di rene in paziente con SCT da donatore con SCT<sup>102</sup>. In questo caso non sono state riportate complicanze per entrambi sia nell'immediato post-trapianto che dopo 4 anni di follow up.

## SCT ed ETA' NEONATALE/PEDIATRICA

### C'è un maggior rischio di ritardo di crescita nei bambini con SCT?

Poche informazioni sono disponibili sulla crescita e sulla nutrizione dei bambini con SCT. Uno studio inglese (confronto di tre gruppi di ragazzi di un college, 50 senza SCT, 50 con SCT e 50 con Sickle Cell Disease) non ha evidenziato differenze nella crescita, nella massa corporea, nella performance fisica nei ragazzi con SCT o senza<sup>111</sup>. Uno studio iracheno ha individuato un'elevata incidenza di sideropenia (circa il 70%), specialmente nei bambini con SCT di età < ai 5 anni<sup>112</sup>.

*In assenza di dati certi, si consiglia un controllo clinico annuale dei portatori di SCT durante la crescita, con valutazione della disponibilità di ferro, acido folico e vitamina D.*

## SCT e GRAVIDANZA

Gli studi relativi all'impatto del SCT sulle donne in gravidanza considerando la fase pre-concezionale, la gravidanza ed il post-partum sono pochi e presentano limiti relati alla natura retrospettiva e alla numerosità del campione studiato. Burgos Luna et al. sottolineano come lo stato di SCT sia sotto-diagnosticato nelle donne in gravidanza, influenzando fortemente la raccolta puntuale delle informazioni sulle complicanze ad esso relate<sup>113</sup>.

*Si raccomanda di eseguire il dosaggio delle frazioni dell'Hb in donne gravide provenienti da regioni endemiche per la drepanocitosi. In Italia gli esami di screening per emoglobinopatie vanno prescritti in esenzione MOO ad entrambi i membri della coppia (Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale, n. 65 del 18 marzo 2017 - Serie generale").*

*Inoltre, si ritiene sia necessario escludere la presenza di trait falcemico in donne gravide con anemia e dolore osteoarticolare grave e scarsamente responsivo alla terapia antalgica<sup>113,114</sup>.*

### C'è un maggior rischio di anemia nelle donne con SCT in gravidanza?

Le pazienti con SCT in gravidanza generalmente presentano un'anemia più spiccata rispetto alle donne sane di pari età ed etnia. Sebbene gli studi siano pochi, il deficit di folati è generalmente riconosciuto come fattore importante di anemizzazione in donne con SCT gravide, spesso in associazione a siderocarenza.

*Sebbene non vi siano studi randomizzati, si consiglia la supplementazione con acido folico durante tutta la gravidanza e l'allattamento così come la supplementazione di ferro se viene identificato un reale stato di siderocarenza sulla base della ferritina e dei livelli di saturazione della transferrina<sup>113,115-117</sup>.*

### C'è un maggior rischio di pre-eclampsia- eclampsia nelle donne con SCT in gravidanza?

I dati relativi al rischio di malattia ipertensiva relata alla gravidanza, pre-eclampsia, eclampsia nelle donne con trait falcemico in gravidanza non sono conclusivi. Queste complicanze rappresentano la principale causa di mortalità materna nei paesi occidentali. Nelle donne con SCT vi è un aumentato rischio di malattia ipertensiva relata alla gravidanza, mentre sembra non via sia una chiara associazione tra SCT e pre-eclampsia/eclampsia<sup>45,116,118</sup>.

*Si raccomanda stretto monitoraggio pressione arteriosa e della proteinuria nelle pazienti con SCT durante la gravidanza.*

### C'è un maggior rischio di infezioni delle vie urinarie nelle donne con SCT in gravidanza?

Nelle donne SCT in gravidanza è stata descritta una maggiore suscettibilità a cistiti acute e batteriuria asintomatica ed un maggiore rischio di pielonefrite rispetto alla popolazione controllo. In uno studio successivo, Tita et al non hanno confermato questa osservazione in una popolazione più ampia<sup>118</sup>.

*In assenza di dati conclusivi riteniamo di procedere secondo principio di cautela raccomandando di mantenere controlli seriati con urinocolture durante la gravidanza ed il trattamento precoce ed intensivo di donne con SCT gravide con quadro clinico suggestivo per pielonefrite<sup>45,46,119</sup>.*

## C'è un maggior rischio di complicanze trombotiche nelle donne con SCT durante la gravidanza e nel post-partum?

I soggetti con SCT hanno un rischio aumentato di complicanze trombotiche come trombosi venosa profonda o embolia polmonare rispetto alla popolazione sana. La gravidanza è di per sé una condizione associata ad un aumentato rischio trombotico. Al momento attuale non vi sono risultati conclusivi rispetto al rischio trombotico per donne con SCT in gravidanza, anche se alcuni studi hanno evidenziato un rischio maggiore per trombosi venosa profonda nelle donne in gravidanza con SCT.

*S raccomanda un'attenta ricostruzione anamnestica della storia della paziente in particolare relativamente a precedenti eventi trombotici e/o aborti spontanei, uno stretto follow-up durante la gravidanza e l'applicazione delle linee guida/raccomandazioni della Società Scientifica Italiana di Ostetricia e Ginecologia (SIGO) per il management di donne con rischio trombotico e precedente evento trombotico<sup>4,58,63,120-122</sup>.*

## C'è un maggior rischio di aborto nelle donne con SCT in gravidanza?

Non ci sono studi disegnati per la valutazione del rischio di aborto nelle donne con trait falcemico, pertanto i dati disponibili sono contrastanti e non conclusivi<sup>45,116,119</sup>.

## C'è un maggior rischio di parto pretermine nelle donne con SCT in gravidanza?

I dati a nostra disposizione evidenziano un aumentato rischio di parto pre-termine nelle donne n SCT. Questi risultati sono importanti, ma da considerarsi come preliminari<sup>123</sup> a causa delle dimensioni del campione.

## C'è un maggior rischio di ritardo di crescita fetale e/o basso peso alla nascita nelle donne con SCT in gravidanza?

Gli studi non evidenziano un effetto del trait falcemico sulla crescita fetale o sul peso dei neonati alla nascita. Si segnala uno studio statunitense che evidenzia un rischio maggiore di ritardo di crescita fetale nelle donne afro-americane gravide rispetto alla popolazione controllo di pari età e di diversa etnia<sup>45,124,125</sup>.

## C'è una maggiore morbilità e /o mortalità fetale o perinatale nel SCT?

Non si evidenzia un effetto del trait falcemico sulla morbilità e /o mortalità fetale o perinatale.

## C'è una maggiore morbilità e /o mortalità materna nelle donne con SCT?

Non si evidenzia un effetto del trait falcemico sulla mortalità materna durante la degenza nel post-partum. Si segnala un aumento rischio di re-ricovero per complicanze maggiori o minori post-partum delle donne con SCT a 30 e 90 giorni dalla dimissione.

*Si raccomanda un follow-up multi-disciplinare e valutazione multidisciplinare con il coinvolgimento dello specialista di patologia nelle settimane dopo il parto<sup>126</sup>.*

## C'è un maggior rischio di complicanze trombotiche nelle donne con SCT in trattamento estroprogestinico?

I soggetti con SCT hanno un rischio aumentato di complicanze trombotiche come trombosi venosa profonda o embolia polmonare rispetto alla popolazione sana. I dati in donne con SCT in trattamento estroprogestinico non sono conclusivi, ma indicano un possibile effetto sinergico in senso pro-trombotico con il SCT<sup>45,127</sup>.

## SCT ed ALTERAZIONI OCULARI

### C'è un maggior rischio di complicanze oculari nei soggetti con SCT?

La retinopatia proliferativa è presente nel 20% dei pazienti adulti affetti da SCD, solitamente tra la quarta e la quinta decade di vita<sup>118</sup>.

Non c'è evidenza che i soggetti con SCT abbiano una maggiore incidenza di questa complicanza. Sono stati segnalati casi isolati di retinopatia proliferativa in soggetti SCT, nella maggior parte dei quali coesisteva diabete mellito o altre comorbidità in grado di spiegare la retinopatia<sup>119,120</sup>.

In concomitanza a condizioni di forte disidratazione e/o ipossia quali eventi traumatici o interventi di chirurgia oculare i soggetti con SCT sono più suscettibili a sviluppare complicanze quali fenomeni infartuali a carico dell'arteria retinica e del nervo ottico, glaucoma, emorragia, atrofia del nervo ottico<sup>128</sup>.

I soggetti SCT devono essere controllati precocemente in caso di trauma oculare in quanto le complicanze sono spesso sproporzionate rispetto alla dimensione dell'ipoema<sup>129</sup>.

*Nel caso di interventi di chirurgia oculistica deve essere presa in considerazione un'adeguata preparazione mediante profilassi trasfusionale (trasfusione semplice o con exchange manuale o automatizzato)<sup>110</sup>.*

## MISCELLANEA

### C'è un maggior rischio di infarto splenico nei soggetti con SCT?

I soggetti con SCT possono sviluppare infarti splenici in condizioni di bassa tensione di ossigeno ed elevata altitudine come ad esempio voli in cabine non pressurizzate o esercizio fisico in montagna<sup>36,130</sup>; è tuttavia possibile che si verifichino anche in condizioni di riposo ad elevata altitudine o in condizioni di esercizio fisico a livello del mare<sup>131</sup>.

Solitamente si tratta di eventi di lieve entità, paucisintomatici ed autolimitantesi, talvolta diagnosticati nel corso di esami di imaging quali ecografia o TC addome eseguiti per altri motivi. Sono stati descritti occasionalmente casi di infarto splenico acuto con anemizzazione.

Tuttavia nei casi più gravi si può arrivare alla rottura splenica che rende necessaria la splenectomia d'urgenza<sup>38</sup>.

L'infarto splenico non si osserva in SCT nativi o residenti da anni in località ad alta quota e pertanto l'acclimatazione ha un effetto protettivo sul sickling e sulle complicanze.

Va considerato il possibile sequestro splenico acuto in soggetti in cui il difetto SCT coesista con sferocitosi<sup>38</sup>.

### I soggetti con SCT dovrebbero essere sottoposti a vaccinazione come i pazienti con patologia falcemica?

I bambini con SCT sembrano presentare una maggior incidenza di infezioni pneumococciche e di eventi gravi<sup>132</sup>. Il pannello vaccinale completo compresa la vaccinazione antipneumococcica con vaccino sia coniugato che polisaccaridico è indicato nei soggetti con SCT.

In presenza di infarti splenici documentati riteniamo opportuno considerare i soggetti al pari dei pazienti con SCD (ovvero con ipo/asplenia funzionale) e pertanto opportuno procedere con le vaccinazioni previste (Raccomandazioni SITE, Algoritmo Asplenia<sup>133</sup>).

### Il soggetto con SCT può sviluppare crisi vasocclusive (VOC)? Esistono fattori di rischio per VOC nei soggetti con SCT?

Crisi vasocclusive (VOC), sindrome polmonare acuta (Acute Chest Syndrome, ACS) ed anemizzazione acuta sono descritti anche in soggetti SCT, seppur raramente<sup>7,134-137</sup>, prevalentemente associate a condizioni estreme predisponenti (elevata altitudine, esercizio fisico prolungato o estremo, disidratazione, bassa tensione di ossigeno, aumentata pressione come in immersione subacquea).

Nella maggior parte dei casi descritti la condizione di SCT era in realtà associato o alla coesistenza di altre mutazioni della emoglobina (ad esempio, HbS-Antilles; Hb-Quebec-Chori; HbS-Oman; Hb Jamaica), o ad altri difetti del globulo rosso (sferocitosi, deficit di piruvato chinasi etc ). Va ricordato che coloro che ereditano un'altra mutazione dell'emoglobina beta (ad esempio: Beta talassemia, emoglobina C) vanno considerati affetti da Sindrome Falcemica, seppure in forme di gravità variabile rispetto alla omozigosi SS.

## C'è un maggior rischio di eventi avversi o complicanze nei soggetti con SCT in corso di digiuno del Ramadan?

Il digiuno prolungato con astensione anche dai liquidi osservato durante il mese del Ramadan può condurre ad uno stato di importante disidratazione corporea.

L'aumentata viscosità secondaria alla disidratazione può essere particolarmente pericolosa nei soggetti con SCT<sup>138</sup> per le complicanze renali a seguito dell'ambiente ipertonico a cui viene esposta la midollare renale.

Nel rispetto delle tradizioni e del credo religioso è di fondamentale importanza la comunicazione da parte del medico specialista circa il rischio di aumentata viscosità e di crisi vaso-occlusive che possono manifestarsi durante il periodo di digiuno nei soggetti con SCT che per motivi lavorativi o per attività sportiva siano maggiormente esposti al rischio di disidratazione e la necessità quindi di mettere in atto tutte le misure preventive per la salvaguardia della propria salute.

## C'è un maggior rischio di eventi avversi o complicanze nei soggetti con SCT sottoposti ad intervento chirurgico?

Vi sono in letteratura isolati reports di eventi avversi in SCT a seguito di eventi chirurgici a causa dell'ipossia o della ridotta perfusione durante la chirurgia. Alcuni autori raccomandano scambi eritrocitari per ridurre la % di HbS prima di alcune procedure chirurgiche maggiori, quali interventi di cardiocirurgia per bypass cardiopolmonari<sup>139</sup>, o chirurgia trapiantologica o toracica; infatti durante la procedura di bypass cardiopolmonare possono verificarsi molti dei fattori favorenti il sickling quali stress, ipotermia, disidratazione, ipossia, infiammazione, acidosi, infezioni<sup>140</sup>. In letteratura sono descritti molti case report/serie che descrivono l'utilizzo degli scambi eritrocitari nel periodo pre e perioperatorio con l'obiettivo di ridurre l'HbS al di sotto del 30% e quindi di ridurre il rischio di sickling e di eventi vasocclusivi<sup>140-143</sup>; tuttavia ci sono anche molti case report/serie che descrivono outcomes favorevoli di pazienti con SCT sottoposti a cardiocirurgia con valori di HbS >30% e non preparati nel periodo pre e perioperatorio con scambi eritrocitari<sup>144,145</sup>.

Uno studio controllato ha dimostrato che non ci sono rischi aggiuntivi per interventi chirurgici per soggetti con SCT (rispetto a soggetti con normale Hb) non sottoposti a trasfusione inclusi casi di chirurgia intratoracica<sup>146</sup>. Un altro studio controllato di chirurgia a cuore aperto in Africa ha mostrato assenza di eventi avversi correlati al sickling per 11 pazienti con SCT e 2 con doppia eterozigosi<sup>147</sup>. Tuttavia due di questi pazienti con SCT sono deceduti a seguito di complicanze chirurgiche, gli autori hanno attribuito questi decessi alle severe lesioni cardiache piuttosto che alle conseguenze del sickling.

*Le raccomandazioni italiane della SITE<sup>110</sup> ed il presente pannello di esperti ritiene che i pazienti con SCT richiedono un trattamento pre-operatorio per interventi di chirurgia maggiore ed oculistica.*

### **Valutazione pre-operatoria**

- Emocromo completo con formula, reticolociti, coagulazione, funzione epatica e renale, ionogramma
- Saturazione periferica ed emogasanalisi arteriosa, ecocardiogramma
- Identificare se sono presenti segni attivi compatibili con crisi vaso-occlusiva (es. dolore, febbre), segni di infezione, disidratazione, congestione cardiaca, anomalie di funzione renale, epatica, polmonare e neurologica

### ***Terapia nel pre-operatorio***

- Tramite scambio eritrocitario portare i valori di HbS a percentuali < 30%. Se l'urgenza non consente il cambio con lo scambiatore automatico si può procedere ad uno scambio manuale o trasfondere. Le procedure trasfusionali debbono essere eseguite ad una distanza non superiore ad una settimana dall'intervento chirurgico programmato.
- Valutare la funzionalità respiratoria e trattare ogni problema ostruttivo con un broncodilatatore.
- Monitorare l'ossigenoterapia con ossimetro.
- Mantenere idratazione con fluidi almeno 12 ore prima dell'intervento chirurgico (20 ml/Kg/die), non iperidratare.
- Prevenire l'ipotermia.
- Monitorare le perdite ematiche e rimpiazzarle quando necessario.

### ***Terapia nel periodo intraoperatorio***

- Evitare posizioni con stenosi o compressione prolungata di segmenti scheletrici, evitare l'abbassamento eccessivo della temperatura e le ipotensioni.
- Trasfondere se indicato da perdite emorragiche o dalla patologia d'organo.

### ***Terapia nel periodo postoperatorio***

- Continuare a monitorare l'ossimetria fino a che il paziente ritorna cosciente.
- Infusione di liquidi almeno nelle 24-48 ore dopo l'intervento (20 mL/Kg/die).
- Sorvegliare il paziente costantemente\*.
- Monitoraggio infezioni.
- Terapia antidolorifica intensiva.
- Mobilizzazione precoce.
- Fisiokinesiterapia respiratoria per ridurre atelettasie e sovrainfezioni polmonari.
- Eparina a basso peso molecolare a dose profilattica nell'adulto o in caso di obesità nel bambino.

\*La Sindrome Polmonare Acuta (Infarcimento Polmonare), grave complicanza postoperatoria, ha il suo picco di insorgenza 48 ore dopo l'intervento, per questo motivo è consigliabile una sorveglianza post-operatoria prolungata. La desaturazione intraoperatoria può essere causa della Sindrome Polmonare Acuta.

## ALLEGATO 1 - LETTERA AL MMG O PLS

Intestazione Centro

Luogo e data.....

*Alla cortese attenzione del Medico di Medicina Generale/Pediatra di Libera Scelta*

Il \_\_\_\_\_ allo screening per emoglobinopatia è risultato eterozigote per HbS (portatore di HbS o Falcemia o portatore di trait della Drepanocitosi) o Sickle Cell Trait (SCT).

L'HbS è una emoglobina con un'anomalia congenita a causa della quale i globuli rossi possono prendere la forma di una falce ed accumularsi fino a produrre ostruzioni della circolazione che, particolarmente nella sua forma omozigote (Drepanocitosi o Falcemia), causano crisi dolorose (crisi vasocclusive o VOC) ed altre possibili conseguenze gravi sia sulla qualità che sull'attesa di vita. Queste crisi possono essere scatenate da condizioni di bassa tensione di ossigeno o forti stress.

Lo stato di Hb S eterozigosi o SCT consente comunemente una normale attesa e qualità di vita e non comporta la necessità di eseguire alcun trattamento farmacologico.

Devono, tuttavia, essere prese specifiche precauzioni per evitare condizioni di disidratazione (es. prolungata esposizione al calore, colpo di calore); di bassa tensione di ossigeno (escursione in alta montagna senza adeguato acclimatemento) e di forti stress fisici (attività sportive particolarmente intense).

Specifiche precauzioni devono essere prese anche durante interventi chirurgici maggiori, ad esempio di cardiocirurgia e chirurgia toracica, ed oculistica.

Consigliamo quindi di riferire lo stato di SCT nel caso di interventi chirurgici (vedi istruzioni in calce), di bere molto durante l'attività fisica intensa o in occasione di stati febbrili specie se associati a gastroenterite per evitare disidratazione, di astenersi dal fumo di sigarette.

In caso di esposizione a situazioni a rischio come tracking ad elevata altitudine, maratone od esposizioni a temperature estreme si raccomanda di consultare preventivamente un medico specialista.

Estremamente raro il carcinoma midollare renale con riarrangiamento ALK-VCL insorge quasi esclusivamente in giovani adulti con SCT. Per i soggetti con SCT è quindi raccomandata l'esecuzione tempestiva di ecografia renale in caso di ematuria.

Dagli studi clinici è emersa una predisposizione a carenza di vitamine o fattori nutrizionali, alcuni indispensabili per l'ematopoiesi, specialmente in età pediatrica, consigliamo quindi un controllo clinico annuale durante l'età pediatrica, con valutazione della crescita, eventuali stati carenziali (ferro, acido folico, vitamina D) ed esame urine ed eventuale supplemento.

Dal punto di vista preconcezionale è importante sapere che se un individuo con SCT incontra un partner anch'esso con SCT o con un'altra alterazione congenita dell'emoglobina quali la Beta Talassemia, può nascere un bambino affetto dalla forma grave di anemia (Drepanocitosi o Falcemia o Microdrepanocitosi). Il rischio di

Malattia Drepanocitica da genitori entrambi portatori di SCT è del 25% ad ogni gravidanza. Per tali patologie è possibile effettuare la diagnosi prenatale.

### **Istruzioni per interventi di chirurgia maggiore**

I pazienti con SCT richiedono un trattamento pre-operatorio per interventi di chirurgia maggiore ed oculistica.

Pertanto:

#### ***Valutazione pre-operatoria***

- emocromo completo con formula, reticolociti, coagulazione, funzione epatica e renale, ionogramma;
- saturazione periferica ed emogasanalisi arteriosa, ecocardiogramma;
- identificazione se sono presenti segni attivi compatibili con crisi vaso-occlusiva (es. dolore, febbre), segni di infezione, disidratazione, congestione cardiaca, anomalie di funzione renale, epatica, polmonare e neurologica

#### ***Terapia nel pre-operatorio***

- tramite scambio eritrocitario portare i valori di HbS a percentuali < 30%. Se l'urgenza non consente lo scambio con separatore cellulare (procedura automatizzata) si può procedere ad uno scambio manuale o trasfondere. Le procedure trasfusionali debbono essere eseguite ad una distanza non superiore ad una settimana dall'intervento chirurgico programmato;
- valutare la funzionalità respiratoria e trattare ogni problema ostruttivo con un broncodilatatore;
- monitorare l'ossigenoterapia con ossimetro;
- mantenere idratazione con fluidi almeno 12 ore prima dell'intervento chirurgico (20 ml/Kg/die), non iperidratare;
- prevenire l'ipotermia;
- monitorare le perdite ematiche e rimpiazzarle quando necessario

#### ***Terapia nel periodo intraoperatorio***

- evitare posizioni con stenosi o compressione prolungata di segmenti scheletrici, evitare l'abbassamento eccessivo della temperatura e le ipotensioni
- trasfondere se indicato da perdite emorragiche o dalla patologia d'organo

#### ***Terapia nel periodo postoperatorio***

- continuare a monitorare l'ossimetria fino a che il paziente ritorna cosciente
- infusione di liquidi almeno nelle 24-48 ore dopo l'intervento (20 mL/Kg/die)
- sorvegliare il paziente costantemente\*
- monitoraggio infezioni
- terapia antidolorifica intensiva
- mobilizzazione precoce

- fisiokinesiterapia respiratoria per ridurre atectasie e sovrainfezioni polmonari
- eparina a basso peso molecolare a dose profilattica nell'adulto o in caso di obesità nel bambino

\* La Sindrome Polmonare Acuta (Infarcimento Polmonare), grave complicanza postoperatoria, ha il suo picco di insorgenza 48 ore dopo l'intervento, per questo motivo è consigliabile una sorveglianza post-operatoria prolungata. La desaturazione intraoperatoria può essere causa della Sindrome Polmonare Acuta.

Restando a disposizione per eventuali chiarimenti, porgiamo cordiali saluti.

## Referenze

1. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390(10091):311-323. doi:10.1016/S0140-6736(17)30193-9
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-2031. doi:10.1016/S0140-6736(10)61029-X
3. Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat Commun*. 2010;1(1):104. doi:10.1038/ncomms1104
4. Naik RP, Haywood C. Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. *Hematology*. 2015;2015(1):160-167. doi:10.1182/asheducation-2015.1.160
5. Key NS, Derebail VK. Sickle-Cell Trait: Novel Clinical Significance. *Hematology*. 2010;2010(1):418-422. doi:10.1182/asheducation-2010.1.418
6. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-1573. doi:10.1056/NEJMra1510865
7. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y. Complications Associated with Sickle Cell Trait: A Brief Narrative Review. *Am J Med*. 2009;122(6):507-512. doi:10.1016/j.amjmed.2008.12.020
8. Russo G, De Franceschi L, Colombatti R, et al. Current challenges in the management of patients with sickle cell disease – A report of the Italian experience. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):120. doi:10.1186/s13023-019-1099-0
9. De Franceschi L, Lux C, Piel FB, et al. Access to emergency department for acute events and identification of sickle cell disease in refugees. *Blood*. February 2019;blood-2018-09-876508. doi:10.1182/blood-2018-09-876508
10. Allison AC. Protection Afforded by Sickle-cell Trait Against Subtertian Malarial Infection. *BMJ*. 1954;1(4857):290-294. doi:10.1136/bmj.1.4857.290
11. Williams TN, Mwangi TW, Roberts DJ, et al. An Immune Basis for Malaria Protection by the Sickle Cell Trait. Modiano D, ed. *PLoS Med*. 2005;2(5):e128. doi:10.1371/journal.pmed.0020128
12. Steinberg MH, Embury SH. Alpha-thalassemia in blacks: genetic and clinical aspects and interactions with the sickle hemoglobin gene. *Blood*. 1986;68(5):985-990. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3533181>.
13. Federal Law Gazette I N° 50. Law on human genetic testing. 2009;2529, corr.3672.
14. Orth M, Rost I, Hoffmann GF, Klein H-G. Practical implementation of the German Genetic Diagnostics Act (GenDG) in Laboratory Medicine, the Human Genetics Laboratory and Genetic Counselling 1). *LaboratoriumsMedizin*. 2012;35(5). doi:10.1515/jlm.2011.045et
15. Frömmel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O, Lobitz S. Newborn Screening for Sickle Cell Disease: Technical and Legal Aspects of a German Pilot Study with 38,220 Participants. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-10. doi:10.1155/2014/695828
16. Farrell MH, Sims AM, La Pean Kirschner A, Farrell PM, Tarini BA. Vulnerable Child Syndrome and Newborn Screening Carrier Results for Cystic Fibrosis or Sickle Cell. *J Pediatr*. 2020;224:44-50.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2020.03.042
17. Kavanagh PL, Wang CJ, Therrell BL, Sprinz PG, Bauchner H. Communication of positive newborn screening results for sickle cell disease and sickle cell trait: Variation across states. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2008;148C(1):15-22. doi:10.1002/ajmg.c.30160
18. Taylor C, Kavanagh P, Zuckerman B. Sickle Cell Trait—Neglected Opportunities in the Era of Genomic Medicine. *JAMA*. 2014;311(15):1495. doi:10.1001/jama.2014.2157
19. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC, Argioli F, De Virgili S. Clinical experience of management of thalassemia: the Sardinian experience. *Semin Hematol*. 1996;33(1):66-75.

20. Cao A, Cristina Rosatelli M, Galanello R. Control of  $\beta$ -thalassaemia by Carrier Screening, Genetic Counselling and Prenatal Diagnosis: The Sardinian Experience. *Ciba Found Symp.* 1996;197:137-155; discussion 151-5. doi:doi: 10.1002/9780470514887.ch8
21. Giambona A, Damiani G, Vinciguerra M, et al. Incidence of haemoglobinopathies in Sicily: the impact of screening and prenatal diagnosis. *Int J Clin Pract.* 2015;69(10):1129-1138. doi:10.1111/ijcp.12628
22. Serjeant GR, Serjeant BE, Mason KP, et al. Voluntary premarital screening to prevent sickle cell disease in Jamaica: does it work? *J Community Genet.* 2017;8(2):133-139. doi:10.1007/s12687-017-0294-8
23. Hershberger PE, Gallo AM, Molokie R, et al. Perception of young adults with sickle cell disease or sickle cell trait about participation in the CHOICES randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2016;72(6):1430-1440. doi:10.1111/jan.12702
24. Hirschhorn RM, Cadet D, Delus R, et al. The prevalence of sickle cell trait in Division I university athletics programs. *Phys Sportsmed.* 2020;48(4):430-436. doi:10.1080/00913847.2020.1740628
25. Quattrone RD, Eichner ER, Beutler A, Adams WB, O'Connor FG. Exercise Collapse Associated with Sickle Cell Trait (ECAST). *Curr Sports Med Rep.* 2015;14(2):110-116. doi:10.1249/JSR.000000000000137
26. Eichner ER. Hyponatremia Associated with Exercise versus Sickling Caused by Exercise. *Curr Sports Med Rep.* 2019;18(9):312-313. doi:10.1249/JSR.0000000000000632
27. Eichner ER. Venous Thromboembolism in Ice Hockey; Progress and Challenges in Exertional Sickling. *Curr Sports Med Rep.* 2019;18(5):157-158. doi:10.1249/JSR.0000000000000591
28. Monchain G, Connes P, Woussai D, et al. Hemorheology, Sickle Cell Trait, and ??-Thalassemia in Athletes: Effects of Exercise. *Med Sci Sport Exerc.* 2005;37(7):1086-1092. doi:10.1249/01.mss.0000170128.78432.96
29. Xu JZ, Thein SL. The carrier state for sickle cell disease is not completely harmless. *Haematologica.* 2019;104(6):1106-1111. doi:10.3324/haematol.2018.206060
30. Kark JA, Posey DM, Schumacher HR, Ruehle CJ. Sickle-Cell Trait as a Risk Factor for Sudden Death in Physical Training. *N Engl J Med.* 1987;317(13):781-787. doi:10.1056/NEJM198709243171301
31. Mitchell BL. Sickle Cell Trait and Sudden Death. *Sport Med - Open.* 2018;4(1):19. doi:10.1186/s40798-018-0131-6
32. Nelson DA, Deuster PA, Carter R, Hill OT, Wolcott VL, Kurina LM. Sickle Cell Trait, Rhabdomyolysis, and Mortality among U.S. Army Soldiers. *N Engl J Med.* 2016;375(5):435-442. doi:10.1056/NEJMoa1516257
33. Buchanan BK, Siebert DM, Zigman Suchsland ML, et al. Sudden Death Associated With Sickle Cell Trait Before and After Mandatory Screening. *Sport Heal A Multidiscip Approach.* 2020;12(3):241-245. doi:10.1177/1941738120915690
34. O'Connor FG, Bergeron MF, Cantrell J, et al. ACSM and CHAMP Summit on Sickle Cell Trait. *Med Sci Sport Exerc.* 2012;44(11):2045-2056. doi:10.1249/MSS.0b013e31826851c2
35. O'Connor FG, Grunberg NE, Harp JB, Duster PA. Exertion-Related Illness. *Curr Sports Med Rep.* 2020;19(1):35-39. doi:10.1249/JSR.0000000000000673
36. Kumar R, Kapoor R, Singh J, et al. Splenic Infarct on Exposure to Extreme High Altitude in Individuals with Sickle Trait: A Single-Center Experience. *High Alt Med Biol.* 2019;20(3):215-220. doi:10.1089/ham.2018.0120
37. Schommer K, Menold E, Subudhi AW, Bärtsch P. Health risk for athletes at moderate altitude and normobaric hypoxia. *Br J Sports Med.* 2012;46(11):828-832. doi:10.1136/bjsports-2012-091270
38. Sheikh A. Splenic syndrome in patients at high altitude with unrecognized sickle cell trait: splenectomy is often unnecessary. *Can J Surg.* 2005;48(5):377-381.
39. Vigilante JA, Di George NW. Sickle cell trait and diving: review and recommendations. *Undersea Hyperb Med.* 2014;41(3):223-228.

40. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal Medullary Carcinoma The Seventh Sickle Cell Nephropathy. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(1):1-11. doi:10.1097/00000478-199501000-00001
41. Alvarez O, Rodriguez MM, Jordan L, Sarnaik S. Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(10):1694-1699. doi:10.1002/pbc.25592
42. Elliott A, Bruner E. Renal Medullary Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(12):1556-1561. doi:10.5858/arpa.2017-0492-RS
43. Heller P, Best WR, Nelson RB, Becktel J. Clinical Implications of Sickle-Cell Trait and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Hospitalized Black Male Patients. *N Engl J Med*. 1979;300(18):1001-1005. doi:10.1056/NEJM197905033001801
44. Centa A, Di Pietro P. [Nephropathy of pregnancy in women heterozygous for sickle cell disease]. *Minerva Ginecol*. 1976;28(10):783-787. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1004781>.
45. Wilson S, Ellsworth P, Key NS. Pregnancy in sickle cell trait: what we do and don't know. *Br J Haematol*. 2020;190(3):328-335. doi:10.1111/bjh.16518
46. Thurman AR, Steed LL, Hulseley T, Soper DE. Bacteriuria in pregnant women with sickle cell trait. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1366-1370. doi:10.1016/j.ajog.2005.11.022
47. Li EJ, Carroll VG. Sickle Cell Trait and Renal Papillary Necrosis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53(10):1013-1015. doi:10.1177/0009922814533418
48. Eckert DE, Jonutis AJ, Davidson AJ. The Incidence and Manifestations of Urographic Papillary Abnormalities in Patients with S Hemoglobinopathies. *Radiology*. 1974;113(1):59-63. doi:10.1148/113.1.59
49. Pandya KK, Koshy M, Brown N, Presman D. Renal Papillary Necrosis in Sickle Cell Hemoglobinopathies. *J Urol*. 1976;115(5):497-501. doi:10.1016/S0022-5347(17)59255-1
50. Derebail VK, Nachman PH, Key NS, Ansele H, Falk RJ, Kshirsagar A V. High Prevalence of Sickle Cell Trait in African Americans with ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(3):413-417. doi:10.1681/ASN.2009070705
51. Nath KA, Hebbel RP. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(3):161-171. doi:10.1038/nrneph.2015.8
52. Naik RP, Derebail VK, Grams ME, et al. Association of Sickle Cell Trait With Chronic Kidney Disease and Albuminuria in African Americans. *JAMA*. 2014;312(20):2115. doi:10.1001/jama.2014.15063
53. Shaw C, Sharpe CC. Could sickle cell trait be a predisposing risk factor for CKD? *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2403-2405. doi:10.1093/ndt/gfq186
54. Naik RP, Smith-Whitley K, Hassell KL, et al. Clinical Outcomes Associated With Sickle Cell Trait. *Ann Intern Med*. 2018;169(9):619. doi:10.7326/M18-1161
55. Olowoyo P, Owolabi MO, Fawale B, Ogunniyi A. Short term stroke outcome is worse among individuals with sickle cell trait. *eNeurologicalSci*. 2016;3:64-68. doi:10.1016/j.ensci.2016.02.009
56. Little I, Vinogradova Y, Orton E, Kai J, Qureshi N. Venous thromboembolism in adults screened for sickle cell trait: a population-based cohort study with nested case-control analysis. *BMJ Open*. 2017;7(3):e012665. doi:10.1136/bmjopen-2016-012665
57. Folsom AR, Tang W, Roetker NS, et al. Prospective study of sickle cell trait and venous thromboembolism incidence. *J Thromb Haemost*. 2015;13(1):2-9. doi:10.1111/jth.12787
58. Noubiap JJ, Temgoua MN, Tankeu R, Tochie JN, Wonkam A, Bigna JJ. Sickle cell disease, sickle trait and the risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2018;16(1):27. doi:10.1186/s12959-018-0179-z
59. Novelli EM, Huynh C, Gladwin MT, Moore CG, Ragni M V. Pulmonary embolism in sickle cell disease: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):760-766. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04697.x
60. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Olson RE. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in

- Hospitalized Patients with Sickle Cell Disease. *Am J Med.* 2006;119(10):897.e7-897.e11. doi:10.1016/j.amjmed.2006.08.015
61. Pintova S, Cohen HW, Billett HH. Sickle Cell Trait: Is There an Increased VTE Risk in Pregnancy and the Postpartum? Whittaker P, ed. *PLoS One.* 2013;8(5):e64141. doi:10.1371/journal.pone.0064141
  62. Naik RP, Streiff MB, Haywood C, Nelson JA, Lanzkron S. Venous Thromboembolism in Adults with Sickle Cell Disease: A Serious and Under-recognized Complication. *Am J Med.* 2013;126(5):443-449. doi:10.1016/j.amjmed.2012.12.016
  63. Porter B, Key N, Jauk V, Adam S, Biggio J, Tita A. Impact of Sickle Hemoglobinopathies on Pregnancy-Related Venous Thromboembolism. *Am J Perinatol.* 2013;31(09):805-810. doi:10.1055/s-0033-1361931
  64. Noubouossie D, Key NS. Sickle cell disease and venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium. *Thromb Res.* 2015;135:S46-S48. doi:10.1016/S0049-3848(15)50442-8
  65. Buisson AM, Kawchak DA, Schall J, Ohene-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS. Low vitamin D status in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2004;145(5):622-627. doi:10.1016/j.jpeds.2004.06.055
  66. Chapelon E, Garabedian M, Brousse V, Souberbielle JC, Bresson JL, de Montalembert M. Osteopenia and vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *Eur J Haematol.* 2009;83(6):572-578. doi:10.1111/j.1600-0609.2009.01333.x
  67. Adewoye AH, Chen TC, Ma Q, et al. Sickle cell bone disease: Response to vitamin D and calcium. *Am J Hematol.* 2008;83(4):271-274. doi:10.1002/ajh.21085
  68. Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *Am J Hematol.* 2012;87(2):167-171. doi:10.1002/ajh.22247
  69. Goodman BM, Artz N, Radford B, Chen IA. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Adults With Sickle Cell Disease. *J Natl Med Assoc.* 2010;102(4):332-335. doi:10.1016/S0027-9684(15)30605-2
  70. Miller RG, Segal JB, Ashar BH, et al. High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2006;81(4):236-241. doi:10.1002/ajh.20541
  71. De Luna G, Ranque B, Courbebaisse M, et al. High bone mineral density in sickle cell disease: Prevalence and characteristics. *Bone.* 2018;110:199-203. doi:10.1016/j.bone.2018.02.003
  72. Oniankitan O, Tagbor KC, Koffi-Tessio VES, Kakpovi K, Mijiyawa M. Semiological profile of avascular necrosis of the femoral head in patients with AA and AS hemoglobins. *Tunis Med.* 2009;87(11):776-777.
  73. Sears DA. The morbidity of sickle cell trait. *Am J Med.* 1978;64(6):1021-1036. doi:10.1016/0002-9343(78)90458-8
  74. Ratcliff RG. Avascular Necrosis of the Femoral Head Associated with Sickle Cell Trait (AS Hemoglobin). *Ann Intern Med.* 1962;57(2\_Part\_1):299. doi:10.7326/0003-4819-57-2-299
  75. PerumaL JRA, Corbett M. Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell trait. *Rheumatology.* 1978;17(2):113-113. doi:10.1093/rheumatology/17.2.113
  76. Greenfield GB. Aseptic necrosis of the femoral heads occurring in sickle cell trait: a case report. *Chic Med Sch Q.* 1970;29(4):227-230. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5317574>.
  77. Keeling MM, Lockwood WB, Harris EA. Avascular Necrosis and Erythrocytosis in Sickle-Cell Trait. *N Engl J Med.* 1974;290(8):442-444. doi:10.1056/NEJM197402212900807
  78. Acurio M, Friedman R. Hip arthroplasty in patients with sickle-cell haemoglobinopathy. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74-B(3):367-371. doi:10.1302/0301-620X.74B3.1587879
  79. Nachamie BA, Dorfman HD. Ischemic necrosis of bone in sickle cell trait. *Mt Sinai J Med.* 1974;41(4):527-536.
  80. Mukisi MM, Bashoun K, Burny F. Sickle-cell hip necrosis and intraosseous pressure. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2009;95(2):134-138. doi:10.1016/j.otsr.2009.01.001
  81. Ebong WW, Kolawole TM. Aseptic Necrosis Of The Femoral Head In Sickle-Cell Disease. *Rheumatology.*

- 1986;25(1):34-39. doi:10.1093/rheumatology/25.1.34
82. Hanker GJ, Amstutz HC. Osteonecrosis of the hip in the sickle-cell diseases. Treatment and complications. *J Bone Jt Surg Am.* 1988;70(4):499-506.
  83. Eholié SP, Ouiminga M, Ehui E, et al. Avascular osteonecrosis of the femoral head in three West African HIV-infected adults with heterozygous sickle cell disease. *Antivir Ther.* 2009;14(7). doi:10.3851/IMP1398
  84. Pisanu F, Pes M, Caggiari G, et al. Total hip arthroplasty: Concerns and precautions in sickle-cell trait. *J Orthop.* 2020;18:117-120. doi:10.1016/j.jor.2019.11.038
  85. Taylor PW, Thorpe WP, Trueblood MC. Osteonecrosis in sickle cell trait. *J Rheumatol.* 1986;13(3):643-646.
  86. Hulatt LJ, Fisher W. Intra-operative cell salvage and sickle cell carrier status. *Anaesthesia.* 2010;65(6):649-649. doi:10.1111/j.1365-2044.2010.06353.x
  87. Brajtbord D, Johnson D, Ramsay M, et al. Use of the Cell Saver in Patients with Sickle Cell Trait. *Anesthesiology.* 1989;70(5):878-878. doi:10.1097/0000542-198905000-00032
  88. Okunuga A, Skelton VA. Use of cell salvage in patients with sickle cell trait. *Int J Obstet Anesth.* 2009;18(1):90-91. doi:10.1016/j.ijoa.2008.06.010
  89. Romanoff ME, Woodward DG, Bullard WG. Autologous Blood Transfusion in Patients with Sickle Cell Trait. *Anesthesiology.* 1988;68(5):820-820. doi:10.1097/0000542-198805000-00042
  90. Loh PS, Gilder F, Klinck J. Intra-operative cell salvage and sickle cell trait in liver transplantation: time to reconsider? *Transpl Int.* 2018;31(7):781-782. doi:10.1111/tri.13268
  91. Kort P. Haemoglobin disorder. <https://share.wmda.info/display/DMSR/Haemoglobin+disorder>.
  92. Kang EM, Areman EM, David-Ocampo V, et al. Mobilization, collection, and processing of peripheral blood stem cells in individuals with sickle cell trait. *Blood.* 2002;99(3):850-855. doi:10.1182/blood.V99.3.850
  93. Al-Khabori M, Al-Ghafri F, Al-Kindi S, et al. Safety of stem cell mobilization in donors with sickle cell trait. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(2):310-311. doi:10.1038/bmt.2014.252
  94. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2309-2317. doi:10.1056/NEJMoa0904971
  95. Mueller MM, Bialleck H, Bomke B, et al. Safety and efficacy of healthy volunteer stem cell mobilization with filgrastim G-CSF and mobilized stem cell apheresis: results of a prospective longitudinal 5-year follow-up study. *Vox Sang.* 2013;104(1):46-54. doi:10.1111/j.1423-0410.2012.01632.x
  96. Castro O, Hardy KP, Winter WP, Hornblower M, Meryman HT. Freeze preservation of sickle erythrocytes. *Am J Hematol.* 1981;10(3):297-304. doi:10.1002/ajh.2830100309
  97. Meryman H, Hornblower M. Freezing and deglycerolizing sickle-trait red blood cells. *Transfusion.* 1976;16(6):627-632. doi:10.1046/j.1537-2995.1976.16677060246.x
  98. Adler BK, Salzman DE, Carabasi MH, Vaughan WP, Reddy VVB, Prchal JT. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony-stimulating factor administration. *Blood.* 2001;97(10):3313-3314. doi:10.1182/blood.V97.10.3313
  99. Panch SR, Yau YY, Fitzhugh CD, Hsieh MM, Tisdale JF, Leitman SF. Hematopoietic progenitor cell mobilization is more robust in healthy African American compared to Caucasian donors and is not affected by the presence of sickle cell trait. *Transfusion.* 2016;56(5):1058-1065. doi:10.1111/trf.13551
  100. Reese PP, Hoo AC, Magee CC. Screening for sickle trait among potential live kidney donors: policies and practices in US transplant centers. *Transpl Int.* 2008;21(4):328-331. doi:10.1111/j.1432-2277.2007.00611.x
  101. Nath J, McDaid J, Bentall A, Ball S, Ready AR, Inston NG. Sickle Cell and Renal Transplant: A National Survey and Literature Review. *Exp Clin Transplant.* 2012;10(1):1-7. doi:10.6002/ect.2011.0098

102. Rehman S ur, Al-Amoudi A, Kelta M, Awad A, Bridges K, Al-Ghamdi SMG. Kidney transplant from sickle cell trait donor to sickle cell trait recipient. *Exp Clin Transplant*. 2007;5(2):698-700. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18194125>.
103. Rossidis A, Lim MA, Palmer M, et al. Kidney Transplantation From a Donor With Sickle Cell Disease. *Am J Transplant*. 2017;17(2):569-571. doi:10.1111/ajt.14063
104. Chatterjee SN, Lundberg GD, Berne T V. Sickle cell trait: possible contributory cause of renal allograft failure. *Urology*. 1978;11(3):266-268. doi:10.1016/0090-4295(78)90131-0
105. Jha R, Narayan G, Swarnalata G, Shiradhonkar S, Rao B, Sinha S. Acute cortical necrosis following renal transplantation in a case of sickle cell trait. *Indian J Nephrol*. 2011;21(4):286. doi:10.4103/0971-4065.78066
106. Chatterjee SN. National Study on Natural History of Renal Allografts in Sickle Cell Disease or Trait. *Nephron*. 1980;25(4):199-201. doi:10.1159/000181781
107. Kim L, Garfinkel MR, Chang A, Kadambi P V., Meehan SM. Intragraft vascular occlusive sickle crisis with early renal allograft loss in occult sickle cell trait. *Hum Pathol*. 2011;42(7):1027-1033. doi:10.1016/j.humpath.2010.09.013
108. Ali JM, Besser M, Goddard M, et al. Catastrophic sickling crisis in patient undergoing cardiac transplantation with sickle cell trait. *Am J Transplant*. 2019;19(8):2378-2382. doi:10.1111/ajt.15379
109. Young-Afat DA, Hoornweg MJ, van Huizum MA. Autologous breast reconstruction in sickle cell trait: A fine line between success & failure. *Breast J*. 2018;24(2):193-195. doi:10.1111/tbj.12875
110. De Franceschi L, Graziadei G, Rigano P, Cianciulli P, Forni GL. Raccomandazioni per la gestione del paziente adulto affetto da anemia falciforme della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - SITE. *Collana Sci SITE*. 2014;2.
111. Moheeb H, Wali YA, El-Sayed MS. Physical fitness indices and anthropometrics profiles in schoolchildren with sickle cell trait/disease. *Am J Hematol*. 2007;82(2):91-97. doi:10.1002/ajh.20755
112. Goheen MM, Wegmüller R, Bah A, et al. Anemia Offers Stronger Protection Than Sickle Cell Trait Against the Erythrocytic Stage of Falciparum Malaria and This Protection Is Reversed by Iron Supplementation. *EBioMedicine*. 2016;14:123-130. doi:10.1016/j.ebiom.2016.11.011
113. Burgos Luna JM, Páez Rúa DM, Ruiz Ordoñez I, Fernández PA, Escobar Vidarte MF. Description of criteria for near miss in high-complexity obstetric population with sickle cell anemia: an observational study. *J Matern Neonatal Med*. 2020;33(6):941-946. doi:10.1080/14767058.2018.1510912
114. Vianello A, Vencato E, Cantini M, et al. Improvement of maternal and fetal outcomes in women with sickle cell disease treated with early prophylactic erythrocytapheresis. *Transfusion*. 2018;58(9):2192-2201. doi:10.1111/trf.14767
115. De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med*. 2017;42:16-23. doi:10.1016/j.ejim.2017.04.018
116. Jans SMPJ, De Jonge A, Lagro-Janssen ALM. Maternal and perinatal outcomes amongst haemoglobinopathy carriers: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2010;64(12):1688-1698. doi:10.1111/j.1742-1241.2010.02451.x
117. Abdulsalam A, Bashour H, Monem F, Hamadeh F. Pregnancy outcomes among Palestinian refugee women with sickle cell trait in Damascus, Syria. *Saudi Med J*. 2003;24(9):986-990.
118. Larrabee KD, Monga M. Women with sickle cell trait are at increased risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(2):425-428. doi:10.1016/S0002-9378(97)70209-6
119. Tita ATN, Biggio JR, Chapman V, Neely C, Rouse DJ. Perinatal and Maternal Outcomes in Women With Sickle or Hemoglobin C Trait. *Obstet Gynecol*. 2007;110(5):1113-1119. doi:10.1097/01.AOG.0000285995.41769.83

120. Marik PE, Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *N Engl J Med.* 2008;359(19):2025-2033. doi:10.1056/NEJMra0707993
121. Fondazione Confalonieri Ragonese. Tromboprofilassi: valutazione rischio ostetrico. Traduzione e integrazione per la realtà clinica Italiana a cura della professoressa Mariarosaria Di Tommaso, La Fonte: Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the Puerperium. Green Top Guideline n° 37a, 2015. [https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2015/10/FondazioneRagonese\\_AlgoritmoValutazioneRischiotoromboembolico.pdf](https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2015/10/FondazioneRagonese_AlgoritmoValutazioneRischiotoromboembolico.pdf). Published 2015.
122. Fondazione Confalonieri Ragonese. Valutazione del rischio di tromboembolismo venoso (VTE) in gravidanza e puerperio. [https://www.sigo.it/wpcontent/uploads/2015/10/FondazioneRagonese\\_SchedaValutazioneRischiotoromboembolicovenoso.pdf](https://www.sigo.it/wpcontent/uploads/2015/10/FondazioneRagonese_SchedaValutazioneRischiotoromboembolicovenoso.pdf). Published 2015.
123. Taylor MY, Wyatt-Ashmead J, Gray J, Bofill JA, Martin R, Morrison JC. Pregnancy loss after first-trimester viability in women with sickle cell trait: Time for a reappraisal? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(6):1604-1608. doi:10.1016/j.ajog.2006.02.027
124. Wellenstein WL, Sullivan S, Darbinian J, Ritterman Weintraub ML, Greenberg M. Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Sickle Cell Trait. *Am J Perinatol Reports.* 2019;09(04):e346-e352. doi:10.1055/s-0039-1695743
125. Tan T, Seed P, Oteng-Ntim E. Birthweights in sickle cell trait pregnancies. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2008;115(9):1116-1121. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01776.x
126. Bae E, Tangel V, Liu N, Abramovitz SE, White RS. Inpatient mortality and postpartum readmission rates in sickle cell disease pregnancies: a multistate analysis, 2007–2014. *J Matern Neonatal Med.* October 2019;1-10. doi:10.1080/14767058.2019.1671333
127. Austin H, Lally C, Benson JM, Whitsett C, Hooper WC, Key NS. Hormonal contraception, sickle cell trait, and risk for venous thromboembolism among African American women. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):620.e1-620.e3. doi:10.1016/j.ajog.2009.01.038
128. Nasrullah A, Kerr NC. Sickle Cell Trait as a Risk Factor for Secondary Hemorrhage in Children With Traumatic Hyphema. *Am J Ophthalmol.* 1997;123(6):783-790. doi:10.1016/S0002-9394(14)71127-4
129. Hooper CY, Fraser-Bell S, Farinelli A, Grigg JR. Complicated hyphaema: think sickle. *Clin Exp Ophthalmol.* 2006;34(4):377-378. doi:10.1111/j.1442-9071.2006.01227.x
130. Franlin Q, Compeggie M. Splenic syndrome in sickle cell trait: fourcase presentations and a review of the literature. *Mil Med.* 1999;164(3):230-233.
131. Kark JA, Ward FT. Exercise and hemoglobin S. *Semin Hematol.* 1994;31(3):181-225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7973777>.
132. Poehling KA, Light LS, Rhodes M, et al. Sickle Cell Trait, Hemoglobin C Trait, and Invasive Pneumococcal Disease. *Epidemiology.* 2010;21(3):340-346. doi:10.1097/EDE.0b013e3181d61af8
133. Casale M, De Franceschi L, Balocco M, et al. Gestione del rischio infettivo nel paziente splenectomizzato o con asplenia funzionale. Società Italiana Talassemia ed Emoglobinopatie. [http://site-italia.org/download.php?file=Management\\_Asplenici.pdf](http://site-italia.org/download.php?file=Management_Asplenici.pdf). Accessed November 1, 2018.
134. Monplaisir N, Merault G, Poyart C, et al. Hemoglobin S Antilles: a variant with lower solubility than hemoglobin S and producing sickle cell disease in heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci.* 1986;83(24):9363-9367. doi:10.1073/pnas.83.24.9363
135. Witkowska HE, Lubin BH, Beuzard Y, et al. Sickle Cell Disease in a Patient with Sickle Cell Trait and Compound Heterozygosity for Hemoglobin S and Hemoglobin Quebec–Chori. *N Engl J Med.* 1991;325(16):1150-1154. doi:10.1056/NEJM199110173251607
136. Swensen JJ, Agarwal AM, Esquilin JM, et al. Sickle cell disease resulting from uniparental disomy in a child who inherited sickle cell trait. *Blood.* 2010;116(15):2822-2825. doi:10.1182/blood-2010-05-284331

137. Bain B. *Haemoglobinopathy Diagnosis, 2nd Edition*. (Wiley-Blackwell, ed.); 2008.
138. Diaw M, Connes P, Samb A, et al. Intraday Blood Rheological Changes Induced by Ramadan Fasting in Sickle Cell Trait Carriers. *Chronobiol Int*. 2013;30(9):1116-1122. doi:10.3109/07420528.2013.804083
139. Scott-Connor C, Brunson C. Surgery and anesthesia. In: Embury S, Hebbel R, Mohandas N, Steinberg M, eds. *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice*. New York, Raven Press; 1994:809-827.
140. Yousafzai SM, Ugurlucan M, Al Radhwan OA, Al Otaibi AL, Canver CC. Open Heart Surgery in Patients With Sickle Cell Hemoglobinopathy. *Circulation*. 2010;121(1):14-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.882464
141. Hemming AE. Pro: Exchange transfusion is required for sickle cell trait patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18(5):663-665. doi:10.1053/j.jvca.2004.07.032
142. Lottenberg R, Hassell KL. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease. *Hematology*. 2005;2005(1):58-65. doi:10.1182/asheducation-2005.1.58
143. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of Sickle Cell Disease. *JAMA*. 2014;312(10):1033. doi:10.1001/jama.2014.10517
144. Edwin F, Aniteye E, Tettey M, et al. Hypothermic cardiopulmonary bypass without exchange transfusion in sickle-cell patients: a matched-pair analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(5):771-776. doi:10.1093/icvts/ivu249
145. Adhikari RK, Maddali MM, Zacharias S. Preoperative Exchange Transfusion for Sickle Cell Disease Patients Undergoing Open-Heart Surgery: An Exception to the Rule. *J Card Surg*. 2010;25(6):691-693. doi:10.1111/j.1540-8191.2010.01102.x
146. Atlas S. The sickle cell trait and surgical complications. A matched-pair patient analysis. *JAMA*. 1974;229(8):1078-1080.
147. Metras D, Coulibaly AO, Ouattara K, Longechaud A, Millet P, Chauvet J. Open-heart surgery in sickle-cell haemoglobinopathies: report of 15 cases. *Thorax*. 1982;37(7):486-491. doi:10.1136/thx.37.7.486