

Le complicanze nefrologiche nelle emoglobinopatie Buone Pratiche SITE



SOCIETA' ITALIANA TALASSEMIE
ED EMOGLOBINOPATIE

Contatti

Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie

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

Sponsors/Funding

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

Nota per gli utilizzatori

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

Le BP si basano sugli standard internazionali di analisi a cui si riferiscono in maniera critica e contestualizzata: 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 2023

N. Versione:

01

Gruppo di sviluppo

Giovan Battista Ruffo (Coordinatore)

U.O. Ematologia con Talassemia, ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli, Palermo

Lucia De Franceschi (Coordinatore)

Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona e AOUI Verona, Verona

Rodolfo Russo

IRCSS AOU San Martino, Università degli Studi di Genova, Genova

Tommaso Casini

Centro Talassemie Ed Emoglobinopatie, Ospedale "Meyer", Firenze

Letizia Lombardini

Centro Nazionale Trapianti, Roma

Valeria Orecchia

Clinica Pediatrica, Talassemia e malattie rare, "Microcitemico A. Cao", Cagliari

Vincenzo Voi

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Centro delle Emoglobinopatie, Università di Torino, Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

Monia Marchetti

Hematology Unit, Azienda Ospedaliera Ss Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.

Antonia Gigante

Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - Cagliari

FOndazione per la **R**icerca sulle **An**emie ed **EM**oglobinopatie in **ItaliA** - **For Anemia** - Genova

Revisori

Giacomo Garibotto

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova, Genova

Aurelio Maggio

Unità Operativa Complessa Ematologia per le Malattie Rare del Sangue e degli Organi Ematopoietici, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-V. Cervello, Palermo

Paziente esperto: dr Alessandra Mangolini

Con il contributo di Sofia Menotti, Simone Villaboni.

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.

INTRODUZIONE

Le emoglobinopatie tra cui le sindromi talassemiche e l'anemia falciforme (sickle cell disease, SCD) sono le malattie monogeniche più diffuse al mondo (1-3). L'Italia è un Paese endemico per queste patologie che ora sono presenti su tutto il territorio nazionale in relazione ai flussi migratori interni ed esterni da altre aree endemiche come l'Africa Sub-Sahariana, il Centro- e Sud America o il Sud-Est Asiatico (1, 4).

L'introduzione di diverse strategie di trattamento medico come i ferrochelanti orali nella talassemia, lo screening per epatite C delle unità di sangue trasfuso e la terapia antivirale specifica, così come l'ampio utilizzo di idrossiurea nella drepanocitosi associato allo screening per la malattia cerebropatia vascolare e la profilassi antibiotica in età pediatrica hanno migliorato la sopravvivenza media nell'adulto e nel bambino (5-8), facendo emergere nuove complicanze d'organo che accanto l'epatocarcinoma (9) vedono quelle renali come una nuova frontiera di azione sia per la loro precoce identificazione sia per il follow-up e trattamento.

Alterazioni della funzione renale sono descritte precocemente nei soggetti affetti da SCD, che presentano proteinuria non selettiva in funzione dell'età, evidenziata in circa il 50% dei pazienti tra i 36 e 45 anni (10-12). L'evoluzione in forme di insufficienza renale terminale caratterizza circa il 4.2% dei soggetti affetti da SCD nella forma omozigote SS (10-12). Inoltre, la funzione renale si riduce più rapidamente nei pazienti con SCD che in quelli con sickle-cell trait (13,14).

Il danno renale è determinato dall'occlusione dei capillari glomerulari e peri-tubulari in corso di crisi falcemica, da cui deriva perdita di nefroni con iniziale ipertrofia dei glomeruli superstiti e alterazioni tubulo-interstiziali di tipo ischemico con compromissione funzionale (difetto del processo di concentrazione urinaria, acidosi metabolica, iper-potassiemia). incremento della proteinuria sino al valore nefrosico (proteinuria > 3,5 g/24 ore). Altri quadri istologici osservati sono la glomerulonefrite membranoproliferativa e la micro-angiopatia trombotica. Varianti di APOL1, HMOX1, HBA1 and HBA2 hanno ruolo nella comparsa e progressione della nefropatia associata a SCD (13, dettagli su polimorfismi, mutazioni sono riportate nella review citata).

Nei soggetti affetti da talassemia le alterazioni della funzione renale potrebbero essere riferibili agli effetti emodinamici ed al danno ipossico tubulare indotto dall'anemia (15,16) e dal sovraccarico di ferro (17-19). L'altra possibile causa è determinata dai chelanti del ferro (deferossamina e deferasirox), che, in rari casi, possono essere responsabili di danno tubulare tossico o immuno-mediato (20,21). Nella maggior parte dei casi di alterazione della funzione renale associati all'utilizzo di deferasirox, è stato osservato che il peggioramento del filtrato glomerulare è di grado lieve, reversibile e non progressivo (22). Dal punto di vista fisiopatologico, si può ipotizzare una alterazione emodinamica renale, che è stata riferita a "deplezione relativa" di ferro con attivazione del feed-back tubulo-glomerulare (23,24).

In conclusione, la malattia renale è una possibile complicanza delle sindromi talassemiche e della malattia falciforme. Il miglioramento continuo della gestione clinica generale aumenta la sopravvivenza di questa popolazione ma, paradossalmente, rende più frequente la comparsa di alterazioni renali a causa del processo di invecchiamento, l'accumulo di comorbidità e la complessità della terapia farmacologica. L'esito finale della complicanza renale è il peggioramento della prognosi generale dei pazienti con incremento di morbilità e mortalità, soprattutto cardiovascolare.

Lo scopo di queste "buone pratiche" è quello di descrivere, brevemente, i vari aspetti della problematica renale nelle emoglobinopatie e fornire raccomandazioni per il follow-up e la terapia per la gestione dei pazienti affetti da talassemia e anemia falciforme.

La revisione della letteratura copre gli anni dal 1.1.2016 al 31.12.2022, in considerazione della rarità delle patologie è stata estesa da 5 a 7 anni. Inoltre, in assenza di lavori scientifici pertinenti

nell'intervallo di tempo identificato, abbiamo fatto riferimento agli studi registrativi o di popolazione, quando disponibili. Infine, in mancanza di dati basati sull'evidenza di trial prospettici e randomizzati, il panel degli autori ha dovuto riferirsi all'opinione di esperti (*consensus di esperti*) per molti temi.

Si riporta il grading utilizzato nelle presenti buone pratiche:

- grado IA: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze forti e metanalisi;
- grado IB: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze forti
- grado IIA: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze moderate;
- grado IIB: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze moderata-debole;
- grado IIC: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze debole
- grado IIIA: raccomandazione condizionale basata su certezze di evidenza forte;
- grado IIIB: raccomandazione condizionale basata su certezze di evidenza moderate;
- grado IIIC: raccomandazione condizionale basata su certezze di evidenza deboli;
- grado IV: raccomandazione condizionale basata sull' indicazione degli esperti.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, et al. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e80-89.
2. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):704-712.
3. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008;86(6):480-487.
4. De Franceschi L, Lux C, Piel FB, et al. Access to emergency departments for acute events and identification of sickle cell disease in refugees. *Blood*. 2019;133(19):2100-2103.
5. Forni GL, Ganesin B, Musallam KM, et al. Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with beta-thalassemia major followed over 50 years. *Am J Hematol*. 2023.
6. Pinto VM, Ganesin B, Piel FB, et al. Morbidity and mortality of sickle cell disease patients is unaffected by splenectomy: evidence from 3 decades follow-up in a high-income setting. *Haematologica*. 2022.
7. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *Am J Hematol*. 2014;89(5):530-535.
8. Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N, et al. Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared With Those Without Sickle Cell Disease. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1915374.
9. Origa R, Ganesin B, Longo F, Di Maggio R, Cassinerio E, Gamberini MR, Pinto VM, Quarta A, Casale M, La Nasa G, Caocci G, Piroddi A, Piolatto A, Di Mauro A, Romano C, Gigante A, Barella S, Maggio A, Graziadei G, Perrotta S, Forni GL. Incidence of cancer and related deaths in hemoglobinopathies: A follow-up of 4631 patients between 1970 and 2021 *Cancer*. 2023 Jan 1;129(1):107-117. doi: 10.1002/cncr.34509.
10. Sharpe CC, Thein SL. How I treat renal complications in sickle cell disease. *Blood*. 2014;123(24):3720-3726.
11. Olaniran KO, Eneanya ND, Nigwekar SU, et al. Sickle Cell Nephropathy in the Pediatric Population. *Blood Purif*. 2019;47(1-3):205-213.
12. Niss O, Lane A, Asnani MR, et al. Progression of albuminuria in patients with sickle cell anemia: a multicenter, longitudinal study. *Blood Adv*. 2020;4(7):1501-1511.
13. Ataga KI, Saraf SL, Derebail VK. The nephropathy of sickle cell trait and sickle cell disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Jun;18(6):361-377. doi: 10.1038/s41581-022-00540-9.
14. Saif A, Soliman N, Abdelhamid A. Doppler assessment of renal hemodynamic alterations in homozygous sickle cell disease and sickle Beta-thalassemia. *Ultrason Imaging*. 2015 Jul;37(3):258-64. Doi: 10.1177/0161734614553831
15. Lafferty HM, Anderson S, Brenner BM. Anemia: a potent modulator of renal hemodynamics in models of progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:2-7
16. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 17-25.
17. Demosthenous C, Vlachaki E, Apostolou C, et al. Beta-thalassemia: renal complications and mechanisms: a narrative review. *Hematology*. 2019;24(1):426-438.
18. Musallam KM, Taher AT. Mechanisms of renal disease in beta-thalassemia. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(8):1299-1302.
19. Meloni A, Barbuto L, Pistoia L, Positano V, Renne S, Peritore G, Fina P, Spasiano A, Allò M, Messina G, Casini T, Massa A, Romano L, Pepe A, Cademartiri F. Frequency, pattern, and associations of renal iron accumulation in sickle/β-thalassemia patients. *Ann Hematol*. 2022 Sep;101(9):1941-1950. doi: 10.1007/s00277-022-04915-7.
20. Cianciulli P, Sorrentino F, Forte I, Palombi M, Papa G, Meloni C, et al. Acute renal failure occurring during intravenous desferrioxamine therapy: recovery after haemodialysis. *Haematologica* 1992, 77:514-5.

21. Rafat C, Fakhouri F, Ribeil JA, Delarue R, Le Quintrec M. Fanconi syndrome due to deferasirox. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 931-4.
22. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu I, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006; 107: 3455-62.
23. Ponticelli C, Musallam KM, Cianciulli P, Cappellini MD. Renal complications in transfusion-dependent beta thalassaemia. *Blood Rev* 2010; 24: 239-44
24. Díaz-García JD, Gallegos-Villalobos A, Gonzalez-Espinoza L, Sanchez-Niño MD, Villarrubia J, Ortiz A. Deferasirox nephrotoxicity-the knowns and unknowns. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Oct;10(10):574-86. doi: 10.1038/nrneph.2014.121. Epub 2014 Jul 22.
25. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Falavigna M, Alhazzani W, Santesso N, Zhang Y, Meerpohl JJ, Morgan RL, Rochwerg B, Darzi A, Rojas MX, Carrasco-Labra A, Adi Y, AlRayees Z, Riva J, Bollig C, Moore A, Yepes-Nuñez JJ, Cuello C, Waziry R, Akl EA. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jan;81:101-110. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27713072.

ACRONIMI

<p>TDT transfusion dependent thalassemia</p> <p>NTDT Non-transfusion-dependent thalassemias</p> <p>SCD sickle cell disease</p> <p>EEX Eritroexchange</p> <p>UACR rapporto albumina/creatinina urinario</p> <p>UPCR rapporto proteina/creatinina urinario</p>	<p>PCR protein/creatinine ratio</p> <p>ACR albumin/creatinine ratio</p> <p>ESKD end stage kidney disease</p> <p>eGFR estimated glomerular filtration rate</p> <p>ACEi angiotensin convertono enzyme inhibitor</p> <p>MRA mineral corticoid antagonist</p> <p>SGLT2 inibitori cotrasporto sodio- glucosio2</p> <p>FANS farmaci antinfiammatori non steroidi</p>	<p>EMA European Medicines Agency</p> <p>SITE Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie</p> <p>SITO Società Italiana Trapianti d'Organo</p> <p>ARNI Angiotensin receptor- neprilysin inhibitors</p> <p>ARBs angiotensin receptor blockers</p>
--	--	--

Indice

INTRODUZIONE	4
BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	6
ACRONIMI.....	8
METODI.....	10
DOMANDE CLINICHE	13

METODI

In considerazione della rarità delle emoglobinopatie, SITE ha intrapreso un progetto volto a integrare, con metodo sistematico, al fine di raggiungere un adeguato grado di consenso su-raccomandazioni per il “management” clinico delle complicanze renali in questo setting di pazienti

Il Comitato Direttivo SITE ha selezionato e riunito un gruppo multidisciplinare e multi-professionale costituito da esperti in emoglobinopatie e esperti in nefropatie e trapianto d’organo, al quale sono stati affiancati esperti con competenze metodologiche e organizzative, al fine di creare raccomandazioni basate sull’integrazione delle evidenze scientifiche disponibili unitamente al parere degli esperti, con lo scopo di supportare i clinici nel processo decisionale, migliorando così l’appropriatezza delle cure.

I membri costituenti il panel scientifico provengono dalle seguenti aree di competenza: 5 clinici esperti in emoglobinopatie, 1 specialista in nefropatie esperto nella gestione di pazienti affetti da emoglobinopatie e 1 specialista esperto in Trapianti afferente al Centro Nazionale Trapianti.

Nel 2021 il CD SITE ha individuato i membri del panel multidisciplinare affidando il coordinamento del panel a due esperti in emoglobinopatie.

Il panel degli esperti ha dapprima suddiviso il problema clinico in specifiche aree di interesse e, per ogni area, ha individuato specifici scenari e formulato le corrispondenti domande cliniche.

Il panel ha scelto di riferire le domande alla popolazione con Emoglobinopatie nel caso il meccanismo o le caratteristiche dell’oggetto della domanda fosse uguale per Talassemia e Drepanocitosi, nel caso, invece, il meccanismo o le caratteristiche dell’oggetto della domanda fosse diverso per Talassemia e Drepanocitosi, il panel ha declinato la domanda nelle due popolazioni specifiche.

Il panel, per aumentare la leggibilità del documento, ha distinto le popolazioni in studio con tre differenti codice colore: grigio per le Emoglobinopatie, azzurro per la Talassemia e verde per la Drepanocitosi.

È stata effettuata l’identificazione, la valutazione e la selezione delle linee guida evidence-based disponibili pubblicate tra il 1° gennaio 2016 e il 31.12.2022, in particolare abbiamo selezionate le seguenti linee guida/buone pratiche:

- linee guida S.I.T.O. (<https://www.societaitalianatrapiantidiorgano.com/linee-guida/>)
- linee guida KDIGO (<https://kdigo.org/guidelines/>)
- buone pratiche S.I.T.E. (<https://manage.site-italia.org/scienza-e-formazione/buone-pratiche-site.html>)

A questo è stata aggiunta una ricerca più specifica relativa alle complicanze nefrologiche nelle emoglobinopatie pubblicate tra il 1° gennaio 2016 e il 31.12.2022.

Le ricerche sono state effettuate tramite revisione sistematica di quattro principali fonti di dati: banche dati specifiche di linee guida; agenzie internazionali di salute produttrici di linee guida; banche dati bibliografiche con riferimento alle sole linee guida; banche dati generaliste (SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, NICE – National Institute for Clinical Excellence, Pubmed, Cochrane); le parole chiave utilizzate (sia come termini Mesh sia come termini non Mesh) per la ricerca bibliografica sono Talassemia, sickle, hemoglobinopathies, diagnosis, kidney, renal function, iron chelation-thalassemia, non transfusion dependent thalassemia, kidney transplantation, dialysis, cystatin, deferasirox.

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

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

La ricerca bibliografica ha identificato nel complesso 149 titoli e abstract. Dopo una prima valutazione – eseguita sulla base degli abstract e una seconda – effettuata sulla base dei testi integrali, sono state considerate pertinenti in totale 149 documenti di riferimento.

Una volta completata la valutazione della revisione della letteratura gli autori hanno risposto alle domande formulate specificando le evidenze utilizzate a supporto della risposta.

Gli autori hanno presentato e discusso quanto predisposto, nel corso di 8 riunioni plenarie svolte in modalità virtuale tra marzo 2021 e dicembre 2022.

In seguito alla presentazione delle risposte, si è svolto un processo informale di raggiungimento del consenso sulla forza e direzione delle raccomandazioni.

Schema di grading

Per la valutazione delle prove relative all'efficacia clinica è stato utilizzato e mutuato allo scopo l'approccio Evidence Based Medicine (EBM) che stabilisce un nesso lineare fra la qualità delle prove e la forza della raccomandazione, suddividendo le evidenze sulla base della valutazione del disegno dello studio e sui livelli di evidenza.

Per la valutazione trasparente e sistematica della letteratura, il panel ha ritenuto opportuno utilizzare un insieme di strumenti a supporto del processo decisionale rispetto alle domande cliniche formulate come delineato dai framework del "GRADE EtD (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Evidence to Decision) secondo lo studio di H.J. Schunemann et al.

Pertanto, le evidenze sono suddivise in:

- *forti e metanalisi* - revisioni sistematiche e metaanalisi;
- *forti* - studi clinici con gruppo di controllo randomizzato (RTC);
- *moderate* - studi clinici con gruppo di controllo;
- *moderate deboli* - studi di coorte, studi caso controllo e studi osservazionali;
- *deboli* – case report, studi di casi, opinione di esperti.

I livelli di evidenza sono suddivisi in:

A – dati derivati da più revisioni sistematiche e metaanalisi;

B – dati derivati da una sola revisione sistematica e metaanalisi o da più studi clinici con gruppo di controllo randomizzato (RTC);

C – dati derivata da studi clinici osservazionali, retrospettivi o opinione di esperti.

Nell'elenco seguente si riporta il grading, che il panel, ha utilizzato nelle presenti Buone Pratiche:

- *grado IA*: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze forti e metanalisi;
- *grado IB*: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze forti
- *grado IIA*: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze moderate;
- *grado IIB*: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze moderata-debole;
- *grado IIC*: raccomandazione forte basata su certezze di evidenze debole;
- *grado IIIA*: raccomandazione condizionale basata su certezze di evidenza forte;
- *grado IIIB*: raccomandazione condizionale basata su certezze di evidenza moderate;
- *grado IIIC*: raccomandazione condizionale basata su certezze di evidenza deboli;
- *grado IV*: raccomandazione condizionale basata sull' indicazione degli esperti.

Le indicazioni da parte del panel degli autori è stata formulata sulla base della comune esperienza clinica, anche in assenza di evidenze o in mancanza di sufficienti evidenze a supporto, su questioni ritenute rilevanti per la pratica clinica.

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

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

La versione finale del documento è stata inviata, per revisione esterna, ad esperti indipendenti e rappresentanti delle associazioni dei pazienti, con il fine di ricevere loro commenti e proposte di modifica o integrazione.

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

Si prevede di aggiornare la BP ogni tre anni, a partire dalla data di pubblicazione, la metodologia seguita nell'aggiornamento sarà la stessa usata nella presente versione, o comunque una metodologia simile.

Le ricerche della letteratura saranno fatte partire dalla data in cui sono state effettuate le presenti ricerche.

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

DOMANDE CLINICHE

- Domanda n. 1** Quali esami laboratoristici/strumentali sono indicati per identificare la malattia renale in paziente con emoglobinopatia (e.g.: TDT, NTD, SCD)?
Domanda n. 1.1 Come monitorare i pazienti con Emoglobinopatie?
- Domanda n. 2** Come gestire i pazienti con TDT/NTDT con peggioramento della funzione renale?
- Domanda n. 3** Come gestire i pazienti con SCD con peggioramento della funzione renale?
- Domanda n. 4** Quale terapia ferrochelante scegliere e quale monitoraggio eseguire in paziente affetto da malattia renale cronica con emoglobinopatia (e.g.: TDT, NTD, SCD)?
- Domanda n. 5** Come gestire le infezioni delle vie urinarie nei pazienti con TDT/NTDT?
- Domanda n. 6** Come gestire le infezioni delle vie urinarie nei pazienti con SCD?
- Domanda n. 7** Come gestire la calcolosi renale nei pazienti con TDT/NTDT?
- Domanda n. 8** Come gestire la calcolosi renale nei pazienti con SCD?
- Domanda n. 9** Come gestire la candidabilità al trapianto renale in pazienti TDT/NTDT?
Condizioni particolari - *iperimmunizzazione*
- Domanda n. 10** Come gestire la candidabilità al trapianto renale in pazienti SCD?
Condizioni particolari - *iperimmunizzazione*
- Domanda n. 11** Quali provvedimenti adottare in pazienti con TDT/NTDT in relazione al rischio di rigetto rispetto alla popolazione normale trapiantata?
- Domanda n. 12** Quali provvedimenti adottare in pazienti con SCD in relazione al rischio di rigetto rispetto alla popolazione normale trapiantata?
- Domanda n. 13** I pazienti con TDT/NTDT possono essere donatori di rene?
- Domanda n. 14** I pazienti con SCD possono essere donatori di rene?
- Domanda n. 15** Quali provvedimenti adottare nella popolazione con TDT/NTDT rispetto al possibile sviluppo di neoplasie renali?
- Domanda n. 16** Quali provvedimenti adottare nella popolazione con SCD rispetto al possibile sviluppo di neoplasie renali?
- Domanda n. 17** Quando considerare la sindrome di Fanconi in pazienti con emoglobinopatia (e.g.: TDT, NTD, SCD) e in terapia ferrochelante?

Domanda 1: Quali esami laboratoristici/strumentali sono indicati per identificare/monitorare la malattia renale in paziente con emoglobinopatia (e.g.: TDT, NTD, SCD)?

Raccomandazione 1:

Nei pazienti affetti da emoglobinopatia (e.g.: TDT, NTD, SCD), il panel unanimemente suggerisce i seguenti esami laboratoristici/strumentali a cadenza annuale per la precoce identificazione della nefropatia (**grado IIA, raccomandazione forte basata su certezze di evidenze moderate**):

- Creatinina, Cistatina C
- Filtrato glomerulare con la formula CKD-EPI negli adulti e la formula di Schwartz nei bambini
- EGA venoso
- Esame urine standard
- Urinocoltura in presenza di sintomi o di alterazioni urinarie (ematuria e/o proteinuria, positività per esterasi e nitriti)
- ACR (rapporto albuminuria/creatininuria) e PCR (rapporto proteinuria/creatininuria) su urine spot (considerare come unita' di misura mg/gr)
- Ecografia addominale completo (considerare esecuzione doppler arterie renali se alterazione della creatinina come in flowchart 1)

Domanda n. 1.1: Come monitorare i pazienti con Emoglobinopatie?

Raccomandazione 1.1:

Fare riferimento al **Flow-chart 1** per il follow-up.

Condizioni speciali:

- Se il paziente è in ferrochelazione con Deferasirox, fare riferimento alla scheda tecnica per i controlli della funzione renale durante il trattamento (vedi anche **Domanda 2**).
- Se ACR > 300 mg/gr e/o PCR > 500 mg/gr in almeno due determinazioni distinte coinvolgere il Nefrologo e procedere come da **Flow-chart 1** per il follow-up.

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Mahmoud AA, Elian DM, Abd El Hady NM, Abdallah HM, Abdelsattar S, Khalil FO, Abd El Naby SA. Assessment of Subclinical Renal Glomerular and Tubular Dysfunction in Children with Beta Thalassemia Major. *Children (Basel)*. 2021 Feb; 8(2): 100.

Abd El-Khalik SR, Sharaby RM, Nasif E, Hamza MB, Ibrahim RR. Netrin-1 and clusterin: Innovative potential diagnostic biomarkers for early renal damage in β -thalassemia major children. *IUBMB Life* 2021 May; 73(5):800-810

Arman Bilir Ö, Kirkiz S, Fettah A, Ok Bozkaya İ, Kara A, Çakar N, Yaralı N. Renal function and the oxidative status among children with thalassemia major and healthy controls: A cross-sectional study. *Transfus Apher Sci* 2020 Aug; 59(4):102746.

Olaniran KO, Allegretti AS, Zhao SH, Nigwekar SU, Kalim S. Kidney Function Decline among Black Patients with Sick Cell Trait and Sick Cell Disease: An Observational Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 2020 Feb; 31(2):393-404.

Nnaji UM, Ogoke CC, Okafor HU, Achigbu KI. Sickle Cell Nephropathy and Associated Factors among Asymptomatic Children with Sickle Cell Anaemia. *Int J Pediatr*. 2020 Aug 14;2020:1286432.

Jeffrey D Lebensburger, Inmaculada Aban, Brandi Pernell, Malgorzata Kasztan, Daniel I Feig, Lee M Hilliard, David J Askenazi. Hyperfiltration during early childhood precedes albuminuria in pediatric sickle cell nephropathy. *Am J Hematol*. 2019 Apr;94(4):417-423.

Saif A, Soliman N, Abdelhamid A. Doppler assessment of renal hemodynamic alterations in homozygous sickle cell disease and sickle Beta-thalassemia. *Ultrason Imaging*. 2015 Jul;37(3):258-64. Doi: 10.1177/0161734614553831

Domanda 2: Come gestire i pazienti con TDT/NTDT con peggioramento della funzione renale?

In letteratura non vi sono evidenze relative ad un aumentato rischio di insufficienza renale terminale (ESKD-End Stage Kidney Disease) nei pazienti con TDT/NTDT (**grado IIA, raccomandazione forte basata su certezze di evidenze moderate**).

Si ricorda un aumentato rischio di malattia renale cronica nei pazienti TDT rispetto ai NTDT in funzione di età, fabbisogno trasfusionale e terapia ferrochelante in atto. Inoltre, nei pazienti NTDT sono riconosciuti come fattori di rischio di danno renale età ed emolisi cronica.

Raccomandazione 2:

Per il follow-up clinico vedasi **Domanda 1** e **Flow-chart 1**.

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Mahmoud AA, Elian DM, Abd El Hady NM, Abdallah HM, Abdelsattar S, Khalil FO, Abd El Naby SA. Assessment of Subclinical Renal Glomerular and Tubular Dysfunction in Children with Beta Thalassemia Major. *Children (Basel)*. 2021 Feb 3;8(2):100. doi: 10.3390/children8020100. PMID: 33546213; PMCID: PMC7913373.

Milo G, Feige Gross Nevo R, Pazgal I, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Gafter U, Erman A, Stark P. GFR in Patients with β -Thalassemia Major. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Aug 7;10(8):1350-6. doi: 10.2215/CJN.12181214. Epub 2015 May 11. PMID: 25964308; PMCID: PMC4527037.

Quinn CT, Johnson VL, Kim HY, Trachtenberg F, Vogiatzi MG, Kwiatkowski JL, Neufeld EJ, Fung E, Oliveri N, Kirby M, Giardina PJ; Thalassemia Clinical Research Network. Renal dysfunction in patients with thalassaemia. *Br J Haematol*. 2011 Apr;153(1):111-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08477.x. Epub 2011 Feb 21. PMID: 21332704; PMCID: PMC4250090.

Ali BA, Mahmoud AM. Frequency of glomerular dysfunction in children with Beta thalassaemia major. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2014 Feb;14(1):e88-94. doi: 10.12816/0003341. Epub 2014 Jan 27. PMID: 24516760; PMCID: PMC3916283.

Lai ME, Spiga A, Vacquer S, Carta MP, Corrias C, Ponticelli C. Renal function in patients with β -thalassaemia major: a long-term follow-up study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Sep;27(9):3547-51. doi: 10.1093/ndt/gfs169. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22695832.

Tanous, O., Azulay, Y., Halevy, R. et al. Renal function in β -thalassemia major patients treated with two different iron-chelation regimes. *BMC Nephrol* 22, 418 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02630-5>

Hashemieh M, Radfar M, Azarkeivan A, Hosseini Tabatabaei SMT, Nikbakht S, Yaseri M, Sheibani K. Renal Hemosiderosis among Iranian Transfusion Dependent β -Thalassemia Major Patients. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017 Apr 1;11(2):133-138. PMID: 28875008; PMCID: PMC5575726.

Nafea OE, Zakaria M, Hassan T, El Gebaly SM, Salah HE. Subclinical nephrotoxicity in patients with beta-thalassemia: role of urinary kidney injury molecule. *Drug Chem Toxicol*. 2022 Jan;45(1):93-102. doi: 10.1080/01480545.2019.1660362. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31905029.

Al-Khabori M, Bhandari S, Al-Rasadi K, Mevada S, Al-Dhuhli H, Al-Kemyani N, Daar S. Correlation of iron overload and glomerular filtration rate estimated by cystatin C in patients with β -thalassemia major. *Hemoglobin*. 2014;38(5):365-8. doi: 10.3109/03630269.2014.944314. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25074643.

Ziyadeh FN, Musallam KM, Mallat NS, Mallat S, Jaber F, Mohamed AA, Koussa S, Taher AT. Glomerular hyperfiltration and proteinuria in transfusion-independent patients with β -thalassemia intermedia. *Nephron Clin Pract*. 2012;121(3-4):c136-43. doi: 10.1159/000339787. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23235469.

Domanda 3: Come gestire i pazienti con SCD con peggioramento della funzione renale?

Raccomandazione 3:

In letteratura gli studi (retrospettivi, prospettici e osservazionali non randomizzati) evidenziano un aumentato rischio di ESKD in soggetti SCD, sia in età pediatrica sia in età adulta, con declino dell'eGFR più rapido nell'adulto rispetto al bambino (**grado IB, raccomandazione forte basata su certezze di evidenze forti**).

La presenza di ESKD in pazienti SCD costituisce un fattore di rischio per morte precoce.

I pazienti con genotipo SS e Sb^{0/+} hanno un rischio maggiore di ESKD rispetto agli individui con genotipo SC o AS.

Ulteriori fattori di rischio possono essere:

- età (giovane adulto)
- emolisi (LDH)
- anemia - ipossia (Hb)
- fabbisogno trasfusionale
- ipertensione arteriosa
- proteinuria
- microematuria

I pazienti con SCD ed ESKD devono essere valutati per il trapianto renale.

Raccomandazione 3:

Per il follow-up clinico vedasi **Domanda 1** e **Flow-chart 1**.

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Platt O, Brambilla D, Rosse W, et al. Mortality in sickle cell disease—life expectancy and risk factors of early death. *N Engl J Med*. 1994; 330:1639-1644.

Roy NB, Fortin PM, Bull KR, et al. Interventions for chronic kidney disease in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 3;7(7):CD012380. doi: 10.1002/14651858.

Powars DR, Elliott-Mills DD, Chan L, et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. *Annals of Internal Medicine*. 1991; 115:614–620.

Zahr RS, Yee ME, Weaver J, et al. Kidney biopsy findings in children with sickle cell disease: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatr Nephrol*. 2019 Aug;34(8):1435-1445

Alkhunaizi AM, Al-Khatti AA, Al-Mueilo SH, Amir A, Yousif B. End-stage renal disease in patients with sickle cell disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017 Jul-Aug;28(4):751-757

Saraf SL, Zhang X, Kanas T, et al. Haemoglobinuria is associated with chronic kidney disease and its progression in patients with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2014 Mar;164(5):729-39

Niss O, Lane A, Asnani MR, et al. Progression of albuminuria in patients with sickle cell anemia: a multicenter, longitudinal study. *Blood Adv.* 2020 Apr 14;4(7):1501-1511

Olaniran KO, Allegretti AS, Zhao SH, et al. Kidney Function Decline among Black Patients with Sickle Cell Trait and Sickle Cell Disease: An Observational Cohort Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Feb;31(2):393-404.

Ataga KI, Saraf SL, Derebail VK. The nephropathy of sickle cell trait and sickle cell disease. *Nat Rev Nephrol.* 2022 Jun;18(6):361-377. doi: 10.1038/s41581-022-00540-9.

Domanda 4: Quale terapia ferrochelante scegliere e quale monitoraggio eseguire in paziente affetto da malattia renale cronica con emoglobinopatia (e.g.: TDT, NTD, SCD)?

Raccomandazione 4:

Il panel unanimemente suggerisce (vedi **Flow-chart 2**):

a) In caso di Malattia Renale Cronica con GFR < 40 mL/min/1.73m² scegliere tra **Deferiprone** o **Deferoxamina**

(grado IIC, raccomandazione forte basata su certezze di evidenze debole)

b) In caso di Malattia Renale Cronica con GFR ≥ 40 mL/min/1.73m² scegliere tra i tre ferrochelanti disponibili (**Deferiprone**, **Deferasirox**, **Deferoxamina**) considerando che non esistono studi di inferiorita' tra i tre ferrochelanti in pazienti con emoglobinopatia e malattia renale cronica con GFR ≥ 40 mL/min/1.73m².

Per quanto riguarda **Deferasirox**, considerare significativo l'aumento della creatinina di almeno un terzo rispetto al basale in almeno due determinazioni separate, quindi ridurre la dose del farmaco o provare schemi di terapia alternate con altro chelante (vedi **Flow-chart 2**)*.

(grado IB, raccomandazione forte basata su certezze di evidenze forti):

In particolare, il panel unanimemente suggerisce le seguenti posologie:

o **Deferiprone** (75-100 mg/kg/die) è l'unico chelante non-nefrotossico. Non è necessario ridurre la dose del farmaco anche in stadi avanzati di malattia renale.

Mantenere monitoraggio clinico - laboratoristico considerando la sua stretta finestra terapeutica ed i possibili eventi avversi (e.g.: agranulocitosi, artralgie, gastrolesività).

o **Deferoxamina** (20-50 mg/kg/die) è potenzialmente nefrotossico.

Mantenere monitoraggio clinico - laboratoristico considerando la possibilità di peggioramento acuto della funzione renale dose - dipendente o in concomitanza di infezioni gravi.

o **Deferasirox** (12-14 mg/kg/die fino alla dose tollerata dal paziente, fino a un massimo di 28 mg/kg/die) è potenzialmente nefrotossico. Qualora comparissero persistenti segni di neurotossicità si rimanda alla scheda tecnica del farmaco e alla **Flow-chart 2**.

Per quanto riguarda Deferasirox sono riportati in letteratura case reports che descrivono il suo uso in pazienti con ESKD alla dose massima di 25 mg/kg/die (deferasirox cpr dispersibili) senza eventi avversi significativi.

Il panel segnala che con valori di clearance eGFR < 60 mL/min/1.73m² Deferasirox è offlabel secondo indicazioni EMA; mentre l'utilizzo è consentito con GFR ≥ 40 mL/min/1.73m² secondo indicazioni FDA.

Sono segnalati rari casi di **sindrome di Fanconi** e di danno renale acuto, che richiedono la sospensione del farmaco (si rimanda al **Domanda 10**).

Condizioni speciali:

- In pazienti con SCD, i ferrochelanti possono essere associati a idrossiurea senza aumentare il rischio di mielotossicità

(grado IIC, raccomandazione forte basata su certezze di evidenze debole)

- In pazienti TDT/NTDT diabetici con la comparsa di segni di nefropatia è possibile proseguire trattamento chelante con Deferasirox, se già in corso

(grado IIC, raccomandazione forte basata su certezze di evidenze debole)

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Demosthenous C, Vlachaki E, Apostolou C, Eleftheriou P, Kotsiafti A, Vetsiou E, Mandala E, Perifanis V, Sarafidis P. Beta-thalassemia: renal complications and mechanisms: a narrative review. *Hematology*. 2019 Dec;24(1):426-438

Badeli H, Baghersalimi A, Eslami S, Saadat F, Rad AH, Basavand R, Papkiadeh SR, Darbandi B, Kooti W, Peluso I. Early Kidney Damage Markers after Deferasirox Treatment in Patients with Thalassemia Major: A Case-Control Study. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Apr 21;2019:5461617.

Bird ST, Swain RS, Tian F, Okusanya OO, Waldron P, Khurana M, Durmowicz EL, Ma Y, Major JM, Gelperin K. Effects of deferasirox dose and decreasing serum ferritin concentrations on kidney function in paediatric patients: an analysis of clinical laboratory data from pooled clinical studies. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Jan;3(1):15-22.

Pinto VM, Poggi M, Russo R, Giusti A, Forni GL, Management of the aging beta-thalassemia transfusion-dependent population – The Italian experience *Blood Rev*. 2019 Nov;38:100594

Scoglio M, Cappellini MD, D'Angelo E, Bianchetti MG, Lava SAG, Agostoni C, Milani GP. Kidney Tubular Damage Secondary to Deferasirox: Systematic Literature Review. *Children (Basel)*. 2021 Dec 1;8(12):1104

Fradette C, Pichette V, Sicard É, Stilman A, Jayashankar S, Tsang YC, Spino M, Tricta F. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics of orally administered deferiprone. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Oct;82(4):994-1001.

Beydoun HG, Saliba AN, Taher AT. Deferasirox in thalassemia patients with end-stage renal disease. *Am J Hematol*. 2016 Oct;91(10):E456-7.

Origa R, Piga A, Tartaglione I, Della Corte G, Forni GL, Bruederle A, Castiglioni C, Han J. Renal safety under long-course deferasirox therapy in iron overloaded transfusion-dependent β -thalassemia and other anemias. *Am J Hematol*. 2018 Jul;93(7):E172-E175

Wong TE, Valle J, Paulukonis S. Concurrent use of hydroxyurea and deferasirox in Californians with sickle cell disease. *Health Sci Rep*. 2021;4:e323

Karimi M, Avazpour A, Haghpanah S, Toosi F, Badie A. Evaluation of Proteinuria in β -Thalassemia Major Patients With and Without Diabetes Mellitus Taking Deferasirox. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Jan;39(1):e11-e14.

Domanda 5: Come gestire le infezioni delle vie urinarie nei pazienti con TDT/NTDT?

Raccomandazione 5:

In letteratura non vi sono evidenze relative ad un aumentato rischio di infezioni delle vie urinarie nei pazienti con TDT/NTDT. Pertanto, vanno considerati gli stessi fattori di rischio della popolazione sana di pari età e di pari genere (e.g, diabete, patologia ostruttiva urinaria, calcolosi, terapia estroprogestinica). **(grado IV, raccomandazione condizionale basata sull' indicazione degli esperti)**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Ponticelli C, Musallam KM, Cianciulli P, Cappellini MD. Renal complications in transfusion-dependent beta thalassaemia. Blood Rev. 2010 Nov;24(6):239-44. doi: 10.1016/j.blre.2010.08.004. Epub 2010 Sep 20. PMID: 20850917.

Domanda 6: Come gestire le infezioni delle vie urinarie nei pazienti con SCD?

Raccomandazione 6:

In letteratura vi sono evidenze relative ad un aumentato rischio di infezioni delle vie urinarie nei pazienti con SCD. Si ricorda che il rene e' uno degli organi target della SCD (e.g. alterato flusso sanguigno, necrosi papillare, ridotta capacità del nefrone di concentrare e di acidificare le urine) e si osserva una maggiore prevalenza di infezioni delle vie urinarie rispetto alla popolazione generale.

Il panel unanimemente suggerisce (**grado III C, raccomandazione condizionale basata su certezze di evidenza deboli**):

- Se paziente asintomatico continua regolare monitoraggio (vedi **Domanda 1 e Flow-chart 1**), inoltre potrebbe essere utile eseguire dip-stick urinario ad ogni controllo clinico ed, in caso di positività per esterasi e nitriti, effettuare urinocoltura. Va sempre consigliata adeguata idratazione (1000-2000 ml/die) e mantenimento di alvo regolare.

- Se paziente sintomatico (e.g., febbre, alterazione del sensorio / sopore in particolare nei bambini, malessere generale senza altra spiegazione, discomfort pelvico, sintomatologia urinaria) eseguire urinocoltura ed intraprendere antibioticoterapia ad ampio spettro solo in caso di febbre (e.g. Amoxicillina/Acido Clavulanico); quindi proseguire con trattamento antibiotico mirato una volta identificato l'agente patogeno tramite esami colturali eseguiti prima dell'avvio dell'antibioticoterapia ad ampio spettro. Va sempre consigliata adeguata idratazione (1000-2000 ml/die) e mantenimento di alvo regolare.

Nei pazienti con sospetto di pielonefrite acuta o recidivante, è indicata l'esecuzione di tecniche di imaging (CT, MRI, ecografia) per evidenziare la presenza di calcolosi renale o lesioni ascessuali come nella popolazione normale.

Si segnala che in letteratura gli agenti patogeni maggiormente identificati sono: *Klebsiella spp*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococci*, *Enterococcus spp*, *Pseudomonas*, *Proteus mirabilis*, ed *Escherichia coli*.

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Musonda T, Zulu M, Samutela M, Kalonda A, Mantina H, Okuku P, Sinkala M, Nkhoma P. Leucocytosis and Asymptomatic Urinary Tract Infections in Sickle Cell Patients at a Tertiary Hospital in Zambia. *Anemia*. 2020 Jun 2;2020:3792728. doi: 10.1155/2020/3792728. PMID: 32566287; PMCID: PMC7290901.

Expert Panel on Urological Imaging; Andrew D Smith, Paul Nikolaidis, Gaurav Khatri, Suzanne T Chong, Alberto Diaz DeLeon, Dhakshinamoorthy Ganeshan, John L Gore, Rajan T Gupta, Richard Kwun, Andrej Lyshchik, Refky Nicola, Andrei S Purysko, Stephen J Savage, Myles T Taffel, Don C Yoo, Erin W Delaney, Mark E Lockhart.

ACR Appropriateness Criteria® Acute Pyelonephritis: 2022 Update J Am Coll Radiol. 2022 Nov;19(11S):S224-S239. Doi: 10.1016/j.jacr.2022.09.017

Domanda 7: Come gestire la calcolosi renale nei pazienti con TDT/NTDT?

Raccomandazione 7:

In letteratura, sono presenti solo studi osservazionali che evidenziano un aumentato rischio di nefrolitiasi nei pazienti TDT/NTDT rispetto alla popolazione generale, indipendentemente dall'utilizzo dei chelanti del ferro.

In caso di calcolosi renale il panel unanimemente suggerisce **(grado IIB, raccomandazione forte basata su certezze di evidenze moderata-debole):**

- Studio metabolico della calcolosi in collaborazione con il Nefrologo, secondo le indicazioni presenti su *“Raccomandazioni per il management delle malattie metaboliche dell'osso nelle emoglobinopatie”* della SITE

Inoltre:

- Se paziente asintomatico controllo ecografico con cadenza annuale
- Se paziente sintomatico coinvolgere lo specialista Nefrologo/Urologo e rivalutare la terapia in atto (e.g., ferrochelante in caso di sovraccarico marziale, vedi **Flow-chart 2 e Domanda 2**; diuretico tiazidico in caso di ipercalciuria; citrato di potassio in caso di ipocitraturia o calcolosi di acido urico; allopurinolo o febuxostat in caso di iperuricemia associata a calcolosi di acido urico).

Si ricorda che nella TDT, i fattori di rischio principali sono emolisi cronica e terapia chelante, mentre nelle forme di NTDT il principale fattore di rischio è la splenectomia.

I calcoli sono prevalentemente composti da ossalato di calcio e/o acido urico. Interessante l'osservazione di un riscontro di ipercalciuria più frequente nei pazienti TDT rispetto ai NTDT.

È consigliabile evitare la supplementazione di calcio nei pazienti ipercalciurici.

(grado IV, raccomandazione condizionale basata sull'indicazione degli esperti)

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Demosthenous C, Vlachaki E, Apostolou C, Eleftheriou P, Kotsiafti A, Vetsiou E, Mandala E, Perifanis V, Sarafidis P. Beta-thalassemia: renal complications and mechanisms: a narrative review. *Hematology*. 2019 Dec;24(1):426-438. doi: 10.1080/16078454.2019.1599096. PMID: 30947625.

Bhandari S, Galanello R. Renal aspects of thalassaemia a changing paradigm. *Eur J Haematol*. 2012 Sep;89(3):187-97. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01819.x. Epub 2012 Jul 21. PMID: 22687050

Quinn, C.T., Johnson, V.L., Kim, H.-Y., Trachtenberg, F., Vogiatzi, M.G., Kwiatkowski, J.L., Neufeld, E.J., Fung, E., Oliveri, N., Kirby, M., Giardina, P.J. and (2011), Renal dysfunction in patients with thalassaemia. *British Journal of Haematology*, 153: 111-117. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08477.x>

Smolkin V, Halevy R, Levin C, Mines M, Sakran W, Ilia K, Koren A. Renal function in children with beta-thalassemia major and thalassemia intermedia. *Pediatr Nephrol*. 2008 Oct;23(10):1847-51. doi: 10.1007/s00467-008-0897-8. Epub 2008 Jun 25. PMID: 18581145.

Arman Bilir Ö, Kirkiz S, Fettah A, Ok Bozkaya İ, Kara A, Çakar N, Yaralı N. Renal function and the oxidative status among children with thalassemia major and healthy controls: A cross-sectional study. *Transfus Apher Sci.* 2020 Aug;59(4):102746. doi: 10.1016/j.transci.2020.102746. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32173278.

Ponticelli C, Musallam KM, Cianciulli P, Cappellini MD. Renal complications in transfusion-dependent beta thalassaemia. *Blood Rev.* 2010 Nov;24(6):239-44. doi: 10.1016/j.blre.2010.08.004. Epub 2010 Sep 20. PMID: 20850917.

Motta I, Mancarella M, Marcon A, Vicenzi M, Cappellini MD. Management of age-associated medical complications in patients with β -thalassemia. *Expert Rev Hematol.* 2020 Jan;13(1):85-94. doi: 10.1080/17474086.2020.1686354. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31661637.

Aliberti L, Gagliardi I, Gamberini MR, Ziggiotto A, Verrienti M, Carnevale A, Bondanelli M, Zatelli MC, Ambrosio MR. Beta-thalassaemia major: Prevalence, risk factors and clinical consequences of hypercalciuria. *Br J Haematol.* 2022 Sep;198(5):903-911. doi: 10.1111/bjh.18345. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35768889; PMCID: PMC9542302.

Domanda 8: Come gestire la calcolosi renale nei pazienti con SCD?

Raccomandazione 8:

In letteratura non vi sono evidenze di un aumento della nefrolitiasi nei pazienti affetti da SCD, anche se il danno tubulare può rappresentare un fattore di danno indipendente.

Pertanto, vanno considerati gli stessi fattori di rischio della popolazione sana di pari età e di pari genere; l'effetto iperuricemizzante del trattamento cronico con idrossiurea costituisce l'unica peculiarità dei pazienti SCD (**grado IV, raccomandazione condizionale basata sull'indicazione degli esperti**).

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Patel N, Farooqi A, Callaghan M, Sethuraman U. Urinary Tract Infection in Febrile Children with Sickle Cell Disease Who Present to the Emergency Room with Fever. *J Clin Med*. 2020 May 19;9(5):1531. doi: 10.3390/jcm9051531. PMID: 32438767; PMCID: PMC7290819.

Wong P, Polkinghorne K, Kerr PG, Doery JC, Gillespie MT, Larmour I, Fuller PJ, Bowden DK, Milat F. Deferasirox at therapeutic doses is associated with dose-dependent hypercalciuria. *Bone*. 2016 Apr;85:55-8. doi: 10.1016/j.bone.2016.01.011. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26802257.

Origa R, Piga A, Tartaglione I, Della Corte G, Forni GL, Bruederle A, Castiglioni C, Han J. Renal safety under long-course deferasirox therapy in iron overloaded transfusion-dependent β -thalassemia and other anemias. *Am J Hematol*. 2018 Jul;93(7):E172-E175. doi: 10.1002/ajh.25122. Epub 2018 May 15. PMID: 29675847.

Domanda 9: Come gestire la candidabilità al trapianto renale in pazienti TDT/NTDT?

Raccomandazione 9:

In letteratura non emergono problematiche peculiari dei pazienti TDT/NTDT rispetto alla popolazione normale che ne possano limitare la candidabilità al trapianto di rene (**grado IV, raccomandazione condizionale basata sull'indicazione degli esperti**).

L'indicazione al trapianto è la stessa prevista per le altre tipologie di pazienti affetti da insufficienza renale terminale. Si rimanda alle linee guida "*KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation*" (https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_15_allegato.pdf).

Condizioni particolari - iperimmunizzazione

I pazienti con emoglobinopatia politrasfusi sono ad elevato rischio di *iperimmunizzazione**, in modo del tutto simile a soggetti non-emoglobinopatici esposti a trasfusioni croniche o refrattari a trattamento con EPO o post-rigetto di rene. Lo stato di iperimmunizzazione può ridurre le possibilità di trovare donatore compatibile con il paziente. Pertanto, alla luce delle attuali conoscenze e della scarsità dei dati scientifici, ogni caso dovrebbe essere valutato individualmente dal team multidisciplinare che si occupa dell'immissione in lista di attesa per trapianti di organo solido.

**Iperimmunizzazione*: le trasfusioni multiple possono favorire lo sviluppo di auto/allo anticorpi potenzialmente limitanti l'identificazione del donatore ed esporre il ricevente ad un maggior rischio maggiore di rigetto. In caso di iperimmunizzazione il paziente può essere inserito nel *Programma Nazionale Iperimmuni 3.0 (PNI 3.0)* se in possesso di specifici requisiti previsti dal protocollo stesso (https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_15_allegato.pdf).

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Marianne E McPherson Yee et al. "Class I and II HLA antibodies in pediatric patients with thalassemia major". *Transfusion*, 2016 Apr;56(4):878-84

Hani Oweira et. al. "Risk Factors of Rejection in Renal Transplant Recipients: A Narrative Review", *J. Clin. Med.* 2022, 11, 1392

Domanda 10: Come gestire la candidabilità al trapianto renale in pazienti SCD?

Raccomandazione 10:

I pazienti con SCD ed ESKD devono essere valutati per il trapianto di rene.

Il panel unanimemente suggerisce (**grado IIC, raccomandazione forte basata su certezze di evidenze debole**):

- Iniziare/Mantenere regimi di EEX manuale o automatizzata all'inserimento del paziente in lista trapianti (almeno 31 mesi pre-trapianto) in modo da ottenere una percentuale di HbS inferiore al 20-30 %, per prevenire complicanze acute sickle-relate che possano comprometterne la permanenza in lista trapianti.
- Mantenere terapia con idrossiurea fino al trapianto, se utilizzata prima del trapianto. A tale proposito, si segnala l'assenza di studi randomizzati riguardo all'utilizzo di idrossiurea in questo contesto.

Condizioni particolari - iperimmunizzazione

I pazienti con emoglobinopatia politrasfusi sono ad elevato rischio di *iperimmunizzazione**, in modo del tutto simile a soggetti non-emoglobinopatici esposti a trasfusioni croniche o refrattari a trattamento con EPO o post-rigetto di rene. Lo stato di iperimmunizzazione può ridurre le possibilità di trovare donatore compatibile con il paziente. Pertanto, alla luce delle attuali conoscenze e della scarsità dei dati scientifici, ogni caso dovrebbe essere valutato individualmente dal team multidisciplinare che si occupa dell'immissione in lista di attesa per trapianti di organo solido.

**Iperimmunizzazione*: le trasfusioni multiple possono favorire lo sviluppo di auto/allo anticorpi potenzialmente limitanti l'identificazione del donatore ed esporre il ricevente ad un maggior rischio maggiore di rigetto. In caso di iperimmunizzazione il paziente può essere inserito nel *Programma Nazionale Iperimmuni 3.0 (PNI 3.0)* se in possesso di specifici requisiti previsti dal protocollo stesso (https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_15_allegato.pdf).

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Willis JC, Awogbade M, Howard J, et al. Outcomes following kidney transplantation in patients with sickle cell disease: The impact of automated exchange. PLOS ONE <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236998> August 13, 2020 blood transfusion

Leeaphorn N, Thongprayoon C, Vaitla P, et al. Outcomes of Kidney Transplant Recipients with Sickle Cell Disease: An Analysis of the 2000-2019 UNOS/OPTN Database. J Clin Med. 2021 Jul 11;10(14):3063

Oweira H, Ramouz A, Ghamarnejad O, et al. Risk Factors of Rejection in Renal Transplant Recipients: A Narrative Review. J Clin Med. 2022 Mar 3;11(5):1392

Al-Khatti AA, Alkhunaizi AM. Additive effect of sirolimus and hydroxycarbamide on fetal haemoglobin level in kidney transplant patients with sickle cell disease. Br J Haematol. 2019 Jun;185(5):959-961

Domanda 11: Quali provvedimenti adottare in pazienti con TDT/NTDT in relazione al rischio di rigetto rispetto alla popolazione normale trapiantata?

Raccomandazione 11:

Non ci sono evidenze in letteratura relativamente al rischio maggiore di rigetto per i pazienti TDT e NTDT rispetto alla popolazione normale trapiantata (**grado IV, raccomandazione condizionale basata sull' indicazione degli esperti**).

Condizioni particolari - iperimmunizzazione

In considerazione del regime trasfusionale cronico in pazienti TDT è possibile lo sviluppo dell' *iperimmunizzazione**. Questa condizione si presenta anche nella popolazione generale non talassemica che si può iperimmunizzare (es. trasfusioni croniche in paziente anemico, refrattario o non idoneo a terapia con eritropoietina, precedenti trapianti renali).

L'iperimmunizzazione è una condizione che potrebbe determinare un aumentato rischio di rigetto acuto o cronico.

Non vi sono limitazioni relative all'uso di Timoglobuline (ATG), come anche i più recenti monoclonali anti-Recettore per Interleukina2, in pazienti TDT/NTDT iperimmunizzati. Queste strategie vengono introdotte per ridurre il rischio di rigetto dell'organo trapiantato, soprattutto nei pazienti con anticorpi anti HLA pre-esistenti al momento dell'intervento.

Pertanto, alla luce delle attuali conoscenze e dei limitati dati di letteratura, il panel unanimemente consiglia di seguire le procedure atte ad aumentare la sopravvivenza dell'organo trapiantato previste per la popolazione generale non talassemica, con discussione collegiale tra l'equipe trapiantologica e l'esperto di patologia.

**Iperimmunizzazione*: le trasfusioni multiple possono favorire lo sviluppo di auto/allo anticorpi potenzialmente limitanti l'identificazione del donatore ed esporre il ricevente ad un maggior rischio maggiore di rigetto. In caso di iperimmunizzazione il paziente può essere inserito nel *Programma Nazionale Iperimmuni 3.0 (PNI 3.0)* se in possesso di specifici requisiti previsti dal protocollo stesso (https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_15_allegato.pdf).

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Marianne E McPherson Yee et al. "Class I and II HLA antibodies in pediatric patients with thalassemia major". *Transfusion*, 2016 Apr;56(4):878-84

Hani Oweira et. al. "Risk Factors of Rejection in Renal Transplant Recipients: A Narrative Review", *J. Clin. Med.* 2022, 11, 1392

Umasankar Mathuram Thiyagarajan et al. "Thymoglobulin and Its Use in Renal Transplantation: A Review". *Am J Nephrol* 2013;37:586–601
doi: 10.1159/000351643

Bamoulid et al. "Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on; current indications and long-term immunological side effects". *Nephrol Dial Transplant* (2017) 32: 1601–1608

Domanda 12: Quali provvedimenti adottare in pazienti con SCD in relazione al rischio di rigetto rispetto alla popolazione normale trapiantata?

Raccomandazione 12:

I pazienti con SCD hanno un rischio maggiore di rigetto rispetto alla popolazione generale non-sickle di pari età e genere (**grado IB, raccomandazione forte basata su certezze di evidenze forti**).

Il panel unanimemente suggerisce:

- Mantenere regimi di EEX manuale o automatizzata in fase post-trapianto per almeno 48 mesi. Tale approccio riduce il rischio di complicanze a carico dell'organo trapiantato (e.g., ritardata ripresa funzionale, crisi vaso-occlusive, rigetto) e migliora la sopravvivenza dell'organo.
- Considerare il rischio infettivo (e.g, CMV) e attuare la prevenzione secondo le modalità previste per la popolazione generale non-sickle sottoposta a trapianto renale (https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_15_allegato.pdf).

Non ci sono studi randomizzati riguardo all'utilizzo di idrossiurea dopo il trapianto di rene. Tuttavia, vi sono dati relativi all'associazione di sirolimus e idrossiurea in pazienti trapiantati con effetto positivo sui livelli di HbF in assenza di segni di mielotossicità. Pertanto, l'idrossiurea può essere introdotta in corso dei cicli di EEX a partire dagli ultimi 3 mesi prima del termine delle procedure trasfusionali (almeno 48 mesi post-trapianto). In SCD pazienti dopo 48 mesi dal trapianto, se fatti acuti sickle relati, le procedure di EEX sono indicate e dovranno essere utilizzate come da algoritmo per la gestione degli eventi acuti in pazienti con drepanocitosi (www.site-italia.org).

Condizioni particolari - iperimmunizzazione

In considerazione del regime trasfusionale cronico in pazienti TDT è possibile lo sviluppo dell'*iperimmunizzazione**. Questa condizione si presenta anche nella popolazione generale non talassemica che si può iperimmunizzare (es. trasfusioni croniche in paziente anemico, refrattario o non idoneo a terapia con eritropoietina, precedenti trapianti renali).

L'iperimmunizzazione è una condizione che potrebbe determinare un aumentato rischio di rigetto acuto e cronico.

Non vi sono limitazioni relative all'uso di Timoglobuline (ATG), come anche i più recenti monoclonali anti-Recettore per Interleukina2, in pazienti TDT/NTDT iperimmunizzati. Queste strategie vengono introdotte per ridurre il rischio di rigetto, soprattutto nei pazienti con anticorpi anti HLA pre-esistenti al momento dell'intervento.

Pertanto, alla luce delle attuali conoscenze e dei limitati dati di letteratura, il panel unanimemente consiglia di seguire le procedure previste per il trapianto nella popolazione generale non talassemica, con discussione collegiale tra l'equipe trapiantologica e l'esperto della patologia.

**Iperimmunizzazione*: le trasfusioni multiple possono favorire lo sviluppo di auto/allo anticorpi potenzialmente limitanti l'identificazione del donatore ed esporre il ricevente ad un maggior rischio maggiore di rigetto. In caso di iperimmunizzazione il paziente può essere inserito nel *Programma Nazionale Iperimmuni 3.0 (PNI 3.0)* se in possesso di specifici requisiti previsti dal protocollo stesso (https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_15_allegato.pdf).

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Willis JC, Awogbade M, Howard J, et al. Outcomes following kidney transplantation in patients with sickle cell disease: The impact of automated exchange. PLOS ONE <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236998> August 13, 2020 blood transfusion

Okafor UH, Aneke E. Outcome and challenges of kidney transplant in patients with sickle cell disease. J Transplant. 2013;2013:614610. doi: 10.1155/2013/614610. Epub 2013 Apr 11.

Leeaphorn N, Thongprayoon C, Vaitla P, et al. Outcomes of Kidney Transplant Recipients with Sickle Cell Disease: An Analysis of the 2000-2019 UNOS/OPTN Database. J Clin Med. 2021 Jul 11;10(14):3063.

Bae S, Johnson M, Massie AB, et al. Mortality and Access to Kidney Transplantation in Patients with Sickle Cell Disease-Associated Kidney Failure. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Mar 8;16(3):407-414

Al-Khatti AA, Alkhunaizi AM. Additive effect of sirolimus and hydroxycarbamide on fetal haemoglobin level in kidney transplant patients with sickle cell disease. Br J Haematol. 2019 Jun;185(5):959-961

Brennan DC, Lippmann BJ, Shenoy S, Lowell JA, Howard TK, Flye MW. Living unrelated renal transplantation for sickle cell nephropathy. Transplantation. 1995 Mar 15;59(5):794-5

Gérardin C, Moktefi A, Couchoud C, et al. Survival and specific outcome of sickle cell disease patients after renal transplantation. Br J Haematol. 2019 Dec;187(5):676-680

Oweira H, Ramouz A, Ghamarnejad O, et al. Risk Factors of Rejection in Renal Transplant Recipients: A Narrative Review. J Clin Med. 2022 Mar 3;11(5):1392

Domanda 13: I pazienti con TDT/NTDT possono essere donatori di rene?

Raccomandazione 13:

Il panel unanimemente suggerisce (**grado IIC, raccomandazione forte basata su certezze di evidenze debole**):

- nei pazienti con NTDT ed eGFR > 80 ml/min/1,73 m² possibile candidabilità come donatori per trapianto di rene, una volta valutata l'anamnesi trasfusionale e l'eventuale terapia ferrochelante in atto o pregressa.
In assenza di queste informazioni disponibili, il panel unanimemente suggerisce l'esecuzione di biopsia renale secondo le *linee guida S.I.T.O* se presenti i fattori di rischio per nefropatia della popolazione generale (età > 60 anni e comorbidità).
- nei pazienti con TDT/NTDT ed eGFR 60-79 ml/min/1,73 m² valutare la candidabilità come donatori per trapianto di rene sulla base dell'anamnesi e sulle caratteristiche del donatore (e.g., giovane età, etnia, familiarità per malattia renale) secondo le *linee guida S.I.T.O*.
- nei pazienti con TDT/NTDT ed eGFR <60 ml/min/1,73 m² escludere la candidabilità come donatori per trapianto di rene.

Pertanto, data la limitata disponibilità di studi in letteratura il panel unanimemente suggerisce la valutazione caso per caso da parte del team di trapianto di rene con il coinvolgimento dell'esperto di patologia ematologica.

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Dinh, N.H., Beaupha, S.M.C. Safety, clinical and laboratory characteristics of donors with thalassemia minor in living donor kidney transplant: a case series. BMC Nephrol 22, 397 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02609-2>

Umasankar Mathuram Thiyagarajan et al. "Thymoglobulin and Its Use in Renal Transplantation: A Review". Am J Nephrol 2013;37:586–601

Bamoulid et al. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on; current indications and long-term immunological side effects". Nephrol Dial Transplant (2017) 32: 1601–1608

Domanda 14: I pazienti con SCD possono essere donatori di rene?

Raccomandazione 14:

Non possono essere accettati come donatori di rene da vivente persone affette da SCD, indipendentemente dalla loro funzione renale.

Sono da valutare come possibili donatori da vivente pazienti SCT con funzione renale ed esame urine normali e albuminuria <30 mg/die.

Il panel unanimemente suggerisce (**grado IIIB, raccomandazione condizionale basata su certezze di evidenza moderate**):

- nei pazienti con SCD ed eGFR > 80 ml/min/1,73 m² possibile candidabilità come donatori per trapianto di rene da cadavere, una volta valutata l'anamnesi trasfusionale e l'eventuale terapia ferrochelante in atto o pregressa.
In assenza di queste informazioni disponibili, il panel unanimemente suggerisce l'esecuzione di biopsia renale secondo le *linee guida S.I.T.O.*
- nei pazienti con SCD ed eGFR 60-79 ml/min/1,73 m² valutare la candidabilità come donatori per trapianto di rene da cadavere previa esecuzione di biopsia renale secondo le *linee guida S.I.T.O.*, avendo valutato:
 - durata della malattia
 - frequenza delle VOC
 - numero di ospedalizzazioni
 - ipertensione arteriosa
 - proteinuria
 - gravita' dell'anemia
- nei pazienti con SCD ed eGFR < 60 ml/min/1,73 m² escludere la candidabilità come donatori per trapianto di rene.

Pertanto, data la limitata disponibilità di studi in letteratura il panel unanimemente suggerisce la valutazione caso per caso da parte del team di trapianto di rene con il coinvolgimento dell'esperto di patologia ematologica.

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Rossidis A, Lim MA, Palmer M, et al. Kidney Transplantation From a Donor With Sickle Cell Disease. Am J Transplant. 2017 Feb;17(2):569-571

Philipponnet C, Aniort J, Garrouste C, Kemeny JL, Hadj-Abdelkader M, Heng AE. Kidney Transplantation With a Sickle Cell Disease Donor. Kidney Int Rep. 2020 Aug 8;5(10):1836-1838.

Sureshkumar KK, Chopra B. Impact of Donor Ethnicity on Long-Term Kidney Transplant Outcomes: Analysis by Kidney Donor Profile Index Categories. Exp Clin Transplant. 2020 Apr;18(2):144-148

Rehman Su, Al-Amoudi A, Kelta M, Awad A, Bridges K, Al-Ghamdi SM. Kidney transplant from sickle cell trait donor to sickle cell trait recipient. Exp Clin Transplant. 2007 Dec;5(2):698-700.

Domanda 15: Quali provvedimenti adottare nella popolazione con TDT/NTDT rispetto al possibile sviluppo di neoplasie renali?

Raccomandazione 15:

In letteratura non vi sono evidenze di un aumentato rischio di neoplasie renali in pazienti TDT/NTDT rispetto alla popolazione non-talassemica di pari età e genere.

Pertanto, vanno considerati gli stessi fattori di rischio della popolazione sana di pari età e di pari genere (e.g.: familiarità). Il panel unanimemente consiglia di mantenere invariato il follow-up, vedi **Domanda 1 e Flow-chart 1 (grado IV, raccomandazione condizionale basata sull' indicazione degli esperti).**

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Elliott A, Bruner E. Renal Medullary Carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2019 Dec;143(12):1556-1561. eng. Epub 20190311. doi:10.5858/arpa.2017-0492-RS. Cited in: Pubmed; PMID 30855171.

Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. Nat Rev Cancer. 2013 May;13(5):342-55. doi: 10.1038/nrc3495. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23594855; PMCID: PMC4036554.

Domanda 16: Quali provvedimenti adottare nella popolazione con SCD rispetto al possibile sviluppo di neoplasie renali?

Raccomandazione 16:

In letteratura non vi sono evidenze di un aumentato rischio di neoplasie renali in pazienti SCD (con genotipo SS, Sb or SC) rispetto alla popolazione non-sickle di pari età e genere.

Pertanto, vanno considerati gli stessi fattori di rischio della popolazione sana di pari età e di pari genere (e.g.: familiarità). Il panel unanimemente consiglia di mantenere invariato il follow-up, vedi **Domanda 1 e Flow-chart 1 (grado IV, raccomandazione condizionale basata sull' indicazione degli esperti)**.

Il panel unanimemente rimanda alle buone pratiche per carrier di drepanocitosi (AS), ricordando che tali pazienti presentano un aumentato rischio di neoplasie renali (www.site-italia.org).

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Elliott A, Bruner E. Renal Medullary Carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2019 Dec;143(12):1556-1561. eng. Epub 20190311. doi:10.5858/arpa.2017-0492-RS. Cited in: Pubmed; PMID 30855171.

Alvarez OA. Renal Medullary Carcinoma: The Kidney Cancer That Affects Individuals With Sickle Cell Trait and Disease. Journal of Oncology Practice. 2017;13(7):424-425. doi:10.1200/jop.2017.023820. Cited in: Pubmed; PMID 28697316.

Alvarez O, Rodriguez MM, Jordan L, Sarnaik S. Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: A systematic review. Pediatr Blood Cancer. 2015 Oct;62(10):1694-9. eng. Epub 20150605. doi:10.1002/pbc.25592. Cited in: Pubmed; PMID 26053587.

Domande 17: Quando considerare la sindrome di Fanconi in pazienti con emoglobinopatia (e.g.: TDT, NTDT, SCD) e in terapia ferrochelante?

Raccomandazione 17:

Sono descritti casi di insufficienza renale acuta dopo assunzione di dosi elevate di deferoxamina e dopo trattamento con deferasirox, riferibili a danno tubulare acuto di tipo tossico.

I casi correlati al deferasirox sono osservati principalmente in patologie differenti dalla talassemia major (età avanzata, sindromi mielodisplastiche, anemia in pazienti affetti da insufficienza renale od epatica). Sono riportati anche rari casi di nefrite interstiziale acuta, manifestazioni di reazione da ipersensibilità.

A seguito dell'assunzione di deferasirox sono descritti rari casi di sindrome di Fanconi, caratterizzata da alterazione generalizzata del riassorbimento tubulare prossimale. Le manifestazioni cliniche comprendono alterazione della funzione renale, acidosi metabolica severa, ipopotassiemia, ipofosforemia e valori ridotti di uricemia. Può comparire entro un periodo medio di 17.8 mesi (range 1–36 mesi) dall'inizio della terapia ed è generalmente reversibile entro un periodo medio di 3 settimane (range: 3 giorni-6 settimane) dall'interruzione della terapia. Si osserva più comunemente nei giovani (età ≤ 16 anni) e negli anziani (età ≥ 65 anni). Si può manifestare clinicamente anche con casi di acidosi metabolica isolata ed è possibile la presentazione clinica come osteomalacia ipofosfatemica.

Si segnala inoltre che i pazienti NTDT/TDT e SCD possono andare incontro a insufficienza cardiaca relata a cardiopatia da sovraccarico marziale, sviluppando sindrome cardio-renale e conseguente insufficienza renale acuta e/o cronica.

Per la stesura di queste raccomandazioni il panel ha fatto riferimento alle seguenti fonti:

Fraser J, Brook R, He T, Lewis D. Deferasirox-induced liver injury and Fanconi syndrome in a beta-thalassemia major male. *BMJ Case Rep.* 2020 Jul 9;13(7):e234542. doi: 10.1136/bcr-2020-234542. PMID: 32646935; PMCID: PMC7351284.

Yui JC, Geara A, Sayani F. Deferasirox-associated Fanconi syndrome in adult patients with transfusional iron overload. *Vox Sang.* 2021 Aug;116(7):793-797. doi: 10.1111/vox.13064. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33529394.

Wei HY, Yang CP, Cheng CH, Lo FS. Fanconi syndrome in a patient with β -thalassemia major after using deferasirox for 27 months. *Transfusion.* 2011 May;51(5):949-54. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02939.x. Epub 2010 Nov 15. PMID: 21077910.

Chuang GT, Tsai IJ, Tsau YK, Lu MY. Transfusion-dependent thalassaemic patients with renal Fanconi syndrome due to deferasirox use. *Nephrology (Carlton).* 2015 Dec;20(12):931-5. doi: 10.1111/nep.12523. PMID: 26016559.

Rheault MN, Bechtel H, Neglia JP, Kashtan CE. Reversible Fanconi syndrome in a pediatric patient on deferasirox. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Apr;56(4):674-6.doi: 10.1002/pbc.22711. Epub 2010 Dec 6. PMID: 21298760.