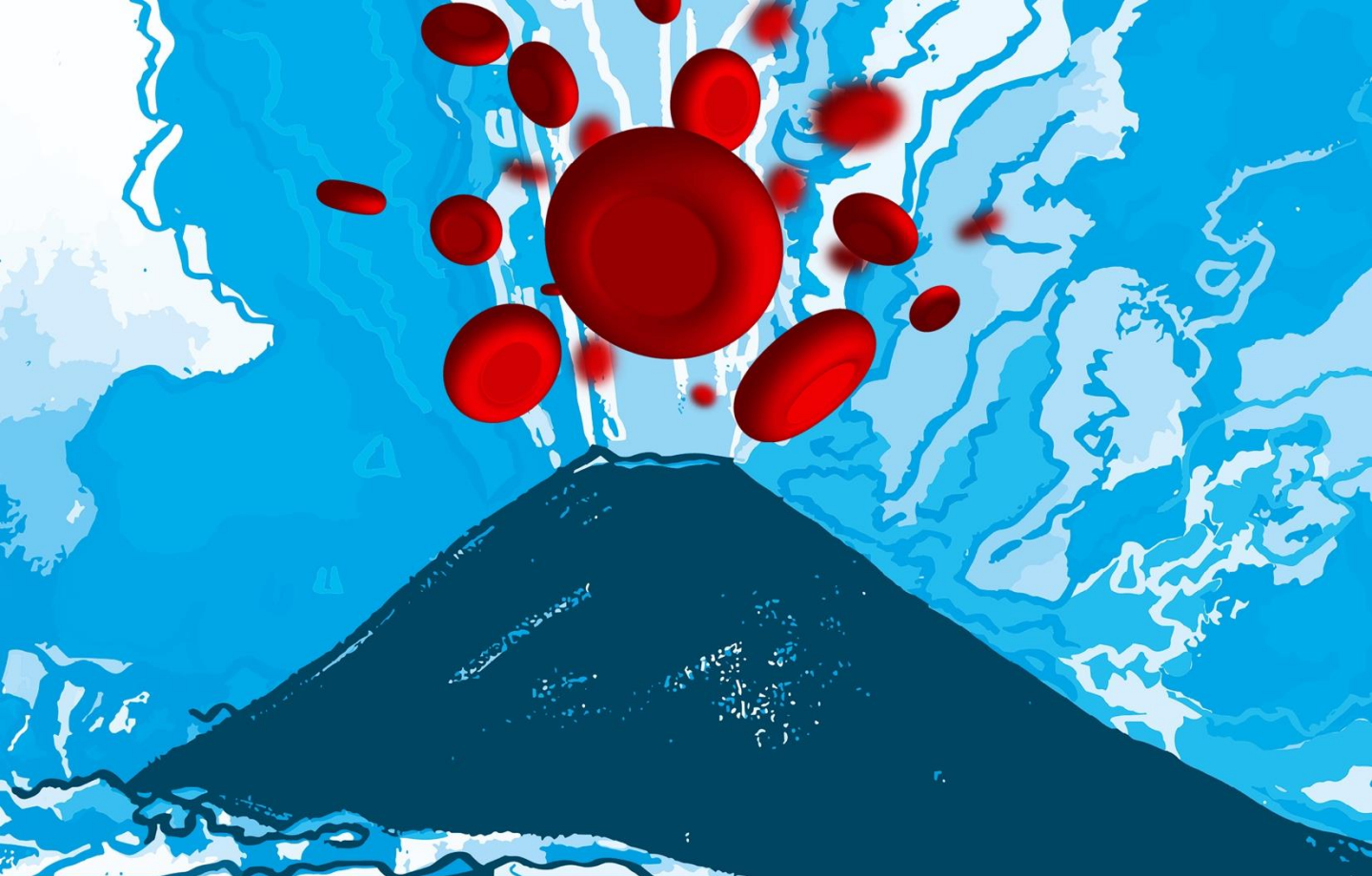




Meeting del CLUB DEL

Globulo **Rosso** 2026

NAPOLI
28-29 SETTEMBRE 2026
Complesso dei SS. Marcellino e Festo



ABSTRACT BOOK

INDICE

Abstract comunicazioni orali **Pag. 3**

Abstract poster discussi **Pag. 13**

Abstract poster **Pag. 18**

Abs CO01 (9 di 42) Comunicazioni orali I

Prevalenza e rilevanza clinica dell'ematopoiesi clonale nella beta-talassemia

S. Leoni^{1,2}, S. Loardi^{3,4}, M. Lionetti^{3,4}, V. Brancaloni², E. Savino^{3,5}, G.b. Ruffo⁶, N. Bolli^{3,4}, I. Motta^{1,2}, C. Tripodo^{3,5}.

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Dipartimento di Eccellenza 2023-2027, University of Milan; ²SC Medicina ad Indirizzo Metabolico, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ³Department of Oncology and Hemato-oncology, University of Milan; ⁴Hematology Section, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico; ⁵Advanced Pathology Laboratory, IFOM ETS-The AIRC Institute of Molecular Oncology; ⁶U.O. Ematologia con Talassemia, ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli.

^{1,2,3,4,5}Milano, ⁶Palermo.

Il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con β -talassemia ha portato all'emergenza di nuove complicanze età-relate. L'ematopoiesi clonale (CH), caratterizzata dall'espansione di cloni di cellule staminali ematopoietiche con mutazioni somatiche, è associata a sindromi mielodisplastiche (MDS), malattie cardiovascolari e ictus ischemico. Lo stress ematopoietico cronico e le alterazioni del microambiente midollare tipiche della β -talassemia potrebbero favorirne lo sviluppo. Abbiamo quindi valutato la prevalenza della CH in una coorte di pazienti con β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) e non trasfusione-dipendente (NTDT).

Lo scopo dello studio è valutare prevalenza, spettro mutazionale e associazioni clinico-laboratoristiche della CH nella β -talassemia.

È stato eseguito il sequenziamento mirato di 74 geni associati a neoplasie mieloidi mediante piattaforma Illumina. Le varianti somatiche sono state identificate con algoritmi validati, considerando ≥ 10 alternative reads e variant allele frequency (VAF) compresa tra 2% e 45%. I dati clinici e laboratoristici sono stati raccolti retrospettivamente.

Sono stati inclusi 296 pazienti (45,9% maschi), con età media di $45,3 \pm 10,9$ anni; il 75% presentava TDT e il 54,2% era stato sottoposto a splenectomia. La CH è stata identificata in 24 pazienti (8,1%), con prevalenza crescente con l'età fino al 25% nei soggetti >59 anni. I geni più frequentemente mutati sono risultati *DNMT3A* (9 casi), *TET2* e *STAT3* (3 casi ciascuno), *ASXL1* (2 casi) e *TP53* (1 caso). I pazienti con CH erano più anziani rispetto a quelli senza CH ($53,2 \pm 10,6$ vs $43,4 \pm 10,6$ anni; $p < 0,001$). Non sono emerse differenze in relazione a regime trasfusionale, sovraccarico marziale, splenectomia o terapie (es. idrossiurea e luspatercept). I soggetti con CH presentavano una conta leucocitaria inferiore ($8,0 \pm 3,2$ vs $10,4 \pm 5,0 \times 10^9/L$; $p = 0,03$). La CH è risultata associata a tumori solidi (16,0% vs 3,7%; $p = 0,006$), ictus cardioembolico ($p = 0,002$), malattia cardiovascolare aterosclerotica ($p = 0,02$), fibrosi epatica ($p = 0,03$) e precedente infezione da HCV ($p = 0,01$).

Questo è il primo studio a descrivere la CH nella β -talassemia e a evidenziarne l'associazione con l'infezione da HCV. Questi risultati potrebbero avere importanti implicazioni nel comprendere la patogenesi e nella gestione clinica. La valutazione della CH potrebbe inoltre acquisire rilevanza nella stratificazione basale e nel follow-up dei pazienti candidati a strategie terapeutiche curative.

Abs CO03 (18 di 42) Comunicazioni orali I**Variabilità clinica dell'anemia emolitica associata ad ATP11C: espansione dello spettro fenotipico e diagnostico**

V. D'onofrio^{1,2}, F.m. Esposito^{1,2}, R. Marra², B.e. Rosato^{1,2}, A. Nostroso^{1,2}, A. Perrotta^{1,2}, E. Matsell³, M. Manno², A. Iscaro^{1,2}, M. Dionisi², S. Martone⁴, F. Arcioni⁵, A. Barbato⁶, L. Chiariotti^{1,2}, R. Della Monica², B.a. Van Oirschot-hermans⁷, R. Van Wijk⁷, R.s. Molday³, A. Iolascon^{1,2}, R. Russo^{1,2}, I. Andolfo^{1,2}.

¹ Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università Federico II; ² CEINGE, Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, Napoli

³ Dipartimento di Biochimica e Biologia Molecolare, Università della British Columbia; ⁴ Dipartimento di Medicina di Laboratorio e Trasfusionale, Ospedale Universitario Federico II; ⁵ Unità di Oncologia Pediatrica-Ematologia, Ospedale Santa Maria della Misericordia; ⁶ Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi Federico II; ⁷ Laboratorio Diagnostico Centrale - Ricerca, Centro Medico Universitario.

^{1,2,4,6} Napoli, ³ Vancouver, ⁵ Perugia, ⁷ Utrecht

Il gene *ATP11C*, localizzato sul cromosoma X, codifica per la principale flippasi della fosfatidilserina negli eritrociti umani, essenziale per mantenere l'asimmetria di membrana. Varianti in *ATP11C* sono state recentemente associate ad anemia emolitica congenita in 8 casi, ma lo spettro fenotipico rimane poco definito: i pazienti finora descritti in letteratura sono maschi in età pediatrica con fenotipo lieve. Questo studio mira ad ampliare lo spettro fenotipico e genotipico includendo esordio adulto, sovraccarico epatico di ferro e manifestazione del fenotipo in donne eterozigoti con inattivazione sbilanciata del cromosoma X.

Tre pazienti con sospetto di anemia emolitica e/o di sovraccarico di ferro sono stati analizzati mediante NGS; tre nuove varianti in *ATP11C* sono state identificate e validate funzionalmente. Il paziente P1 è un neonato maschio con lieve anemia emolitica e variante c.1399C>T (p.R467C). Gli studi in cellule HEK293 esprimenti la variante identificata hanno mostrato ridotta espressione proteica e ridotta attività ATPasica, coerenti con un meccanismo da perdita di funzione.

Il paziente P2 è un maschio di 53 anni con diagnosi clinica di emocromatosi ereditaria con sovraccarico epatico di ferro. L'analisi genetica ha identificato la variante di splicing, c.2226-1G>C. La rivalutazione clinica ha evidenziato marcatori di emolisi positivi modificando la diagnosi in anemia emolitica compensata con sovraccarico di ferro. Gli studi in eritrociti *ex vivo* del paziente hanno mostrato ridotta espressione di *ATP11C* nella membrana plasmatica e ridotta attività flippasica, supportando un meccanismo da perdita di funzione. Questo rappresenta il primo caso *ATP11C* a esordio adulto con concomitante sovraccarico epatico di ferro.

La paziente P3 è una donna di 68 anni con lieve anemia ed emolisi, portatrice di tratto beta-talassemico, con variante c.1826A>T (p.D609V). È stata osservata un'inattivazione sbilanciata dell'X, con prevalente espressione dell'allele mutato. Studi sia *in vitro* che *ex vivo* hanno evidenziato una ridotta espressione proteica con attività ATPasica preservata.

Questi risultati ampliano lo spettro clinico dell'anemia correlata ad *ATP11C*, includendo esordio in età adulta, sviluppo di sovraccarico di ferro e manifestazione nelle donne eterozigoti. I dati supportano l'inclusione di *ATP11C* nei pannelli genici per la diagnosi di pazienti con sospetto di anemia ereditaria e/o difetti del metabolismo del ferro.

Abs CO04 (23 di 42) Comunicazioni orali I**Basi strutturali delle emoglobinopatie: instabilità conformazionale e iper-coesione all'interfaccia caratterizzate tramite simulazioni di dinamica molecolare (MD).**F. Morena¹, F. Arcioni², M. Locci³, E. Angeli³, C. Nardelli⁴, A.g. Lema Fernandez⁴, E. Elsaid³, L. Donati³, S. Martino³, P. Gorello^{3,5}.¹Dipartimento di Scienze della Vita, della Salute e delle Professioni Sanitarie, LINK Campus University; ²Oncoematologia pediatrica, ospedale Santa Maria della Misericordia; ³Dipartimento di Chimica Biologia e Biotecnologie, Università degli studi di Perugia; ⁴Dipartimento di Medicina e Chirurgia, ematologia, Università degli studi di Perugia; ⁵CREO, Laboratorio Globulo Rosso, Università degli studi di Perugia.¹Roma – IT, ^{1,2,3,4,5}Perugia

Introduzione: Le mutazioni puntiformi che caratterizzano le principali emoglobinopatie, come la variante HBB:c.20A>T (HbS), responsabile dell'anemia falciforme, e HBB:c.19G>A (HbC), modulano profondamente la dinamica allosterica del tetramero. L'impatto strutturale di tali mutazioni non dipende unicamente dalla specifica sostituzione aminoacidica, ma anche dalla combinazione delle catene globiniche, che nei genotipi eterozigoti si traduce nella formazione di tetrameri asimmetrici. Comprendere le basi molecolari di queste differenze fenotipiche richiede un'esplorazione dettagliata della dinamica conformazionale rispetto alla forma wild-type (HbA).

Metodi: Per chiarire i determinanti molecolari di queste differenze fenotipiche, sono state eseguite simulazioni di dinamica molecolare atomistica (AA-MD) della durata di 1µs su emoglobina umana wild-type HbA ($\alpha\alpha_{WT}\beta_{WT}\beta_{WT}$) e sulle varianti HbS ($\alpha\alpha\beta_S\beta_S$), HbC ($\alpha\alpha\beta_C\beta_C$), HbAS ($\alpha\alpha\beta_{WT}\beta_S$), HbAC ($\alpha\alpha\beta_{WT}\beta_C$) e HbCS ($\alpha\alpha\beta_C\beta_S$).

Risultati: L'analisi dei parametri strutturali ed energetici ha rivelato che il fenotipo patologico è guidato da due meccanismi opposti. Da un lato, la variante HbS mostra una marcata instabilità e un'elevata frammentazione conformazionale che facilita l'esposizione di patch idrofobici cruciali per l'aggregazione falcemica. Dall'altro, le forme HbC e HbCS si distinguono per un'anomala rigidità e compattezza strutturale. L'aumento significativo dei legami a idrogeno all'interfaccia tetramerica nella variante HbC suggerisce un'iper-stabilizzazione dello stato R ad alta affinità, che può ostacolare funzionalmente la transizione verso lo stato T, mentre le forme asimmetriche HbAS e HbAC mantengono spazi conformazionali intermedi. Inoltre, i dati dimostrano che le architetture asimmetriche, presenti nei genotipi eterozigoti, introducono una distorsione meccanica tra i dimeri in grado di influenzare l'efficienza nel trasporto di ossigeno in modo clinicamente distinto rispetto alle controparti simmetriche omozigoti.

Conclusione: Questi risultati forniscono un robusto modello strutturale per comprendere come la perdita del fine equilibrio dinamico tra flessibilità e stabilità guidi la patogenesi delle principali varianti globiniche. Estendere questo approccio computazionale a un pannello più ampio di varianti permetterà di rafforzare la correlazione strutturo-fenotipica, ponendo basi essenziali per la delucidazione dei meccanismi patogenetici e per la progettazione di nuove terapie mirate.

Abs CO05 (24 di 42) Comunicazioni orali I**L'integrazione multi-omica rivela uno stress eme-mitocondriale condiviso in modelli cellulari di CDA I e II**

A. Nostroso^{1,2}, B. E. Rosato^{1,2}, R. Marra^{1,2}, V. Pennella^{1,2}, F. M. Esposito^{1,2}, V. D'onofrio^{1,2}, A. Perrotta^{1,2}, V. Cerbone², J. Haines³, A. Iolascon^{1,2}, A. D'alessandro³, I. Andolfo^{1,2}, R. Russo^{1,2}.

¹Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotechnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli "Federico II"; ²CEINGE Biotechnologie Avanzate "Franco Salvatore"; ³Dipartimento di Biochimica e Genetica Molecolare, Università del Colorado Anschutz Medical Campus.

^{1,2}Napoli IT, ³Aurora (CO) US

Le anemie diseritropoietiche congenite (CDA) sono disordini ereditari del globulo rosso caratterizzati da eritropoiesi inefficace, maturazione eritroide alterata e sovraccarico marziale. La CDA di tipo I è associata a difetti biallelici di *CDAN1* o *CDIN1*, geni coinvolti nell'organizzazione nucleare e nucleolare, mentre la CDA di tipo II è causata da varianti bialleliche in *SEC23B*, componente del traffico vescicolare COPII-dipendente. Nonostante l'eterogeneità genetica e funzionale, i meccanismi molecolari alla base dell'alterazione della maturazione eritroide terminale nella CDA I e II restano solo parzialmente definiti.

Per indagare tali meccanismi, abbiamo generato modelli cellulari HUDEP-2 con silenziamento stabile di *CDIN1* o *SEC23B* mediante shRNA lentivirali. Le cellule sono state indotte al differenziamento eritroide con eritropoietina per 10 giorni e analizzate ai giorni 0, 2, 4, 7 e 10. La progressione maturativa è stata valutata mediante citofluorimetria, distinguendo cellule immature CD36⁺/GPA⁻, intermedie CD36⁺/GPA⁺ e tardive CD36⁺/GPA⁺. In parallelo, RNA-seq e proteomica quantitativa sono state utilizzate per definire le alterazioni molecolari associate ai diversi stadi del differenziamento. Il silenziamento di *CDIN1* e *SEC23B* ha prodotto fenotipi diseritropoietici convergenti. Entrambi i modelli mostravano un accumulo di cellule CD36⁺/GPA⁻, una riduzione della popolazione CD36⁺/GPA⁺ e la persistenza del segnale Hoechst, indicando un ritardo della maturazione terminale e nucleare. La deconvoluzione dei profili trascrittomici confermava l'arricchimento di stati proeritroblastici/basofilici e la riduzione degli eritroblasti ortocromatici. La maggiore divergenza rispetto ai controlli emergeva nella transizione tra i giorni 4 e 7, identificata come finestra critica della compromissione maturativa. L'integrazione tra trascrittomica e proteomica in questa fase ha evidenziato un programma molecolare condiviso, caratterizzato da alterazioni dell'omeostasi dell'eme, attivazione della risposta HRI-mediata al deficit di eme e perturbazione di pathway mitocondriali e ossidativi. Questi dati indicano che difetti primari distinti, a carico di *CDIN1* o *SEC23B*, convergono su un asse comune di stress eme-mitocondriale che interferisce con la maturazione eritroide terminale e nucleare. Tale asse potrebbe rappresentare un meccanismo patogenetico condiviso dell'eritropoiesi inefficace nella CDA di tipo I e II.

Abs CO06 (28 di 42) Comunicazioni orali I**Identificazione e valutazione dell'impatto patogenetico di varianti introniche profonde del gene UROS in pazienti affetti da porfiria eritropoietica congenita (CEP)***E. Di Pierro¹, L. Duca¹, F. Granata¹, D. Tavazzi², E. Fermo¹, P. Bianchi¹, G. Graziadei¹.**¹Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ²Università degli studi di Milano
Milano*

La Porfiria Eritropoietica Congenita (CEP) è una rara malattia della biosintesi dell'eme causata dal deficit di uroporfirinogeno III sintasi (UROS), che determina l'accumulo di uroporfirine nei precursori eritroidi causando fotosensibilità cutanea, anemia emolitica ed eritropoiesi inefficace. Il fenotipo è estremamente eterogeneo, variando da forme gravissime, associate a idrope fetale non immune e morte intrauterina, a forme severe trasfusione-dipendenti dell'infanzia, fino a presentazioni più lievi a esordio tardivo.

Tale variabilità riflette il diverso grado di attività enzimatica residua e l'eterogeneità genetica sottostante. La maggior parte dei casi è dovuta a varianti bialleliche del gene *UROS*; più raramente sono state descritte forme legate all'X associate a varianti di *GATA1* e forme acquisite in associazione a sindromi mielodisplastiche (MDS). In questo studio abbiamo studiato due pazienti con diagnosi biochimica di CEP, rispettivamente affetti da una forma pediatrica e da una forma a esordio tardivo, nei quali l'analisi mediante Whole Exome Sequencing e pannelli mirati per geni associati ad anemie ereditarie o MDS non aveva identificato varianti causative.

È stato quindi sviluppato un pannello NGS custom per il sequenziamento dell'intera regione genomica di 18 geni coinvolti nella biosintesi e nel trasporto dell'eme. I dati ottenuti sono stati sottoposti ad analisi bioinformatiche mirate all'identificazione di varianti rare potenzialmente in grado di alterare lo splicing e successivamente validati mediante studi funzionali.

Sono state identificate tre nuove varianti introniche profonde nel gene *UROS*, localizzate a 1,5 e 2,6 kb dagli esoni costitutivi. Gli esperimenti di RNA sequencing non hanno evidenziato trascritti aberranti, probabilmente per il forte sbilanciamento allelico a favore dell'allele wild-type, o per differenze di espressione inferiori al 50%. L'analisi qualitativa dell'RNA ha invece dimostrato il ruolo patogenetico della variante c.661-2618G>T, responsabile dell'inclusione di uno pseudoesone di 80 bp nell'mRNA maturo. Tale evento determina la sostituzione di 44 amminoacidi nella regione C-terminale della proteina, comprendente residui coinvolti nel sito attivo enzimatico, senza alterarne la lunghezza complessiva.

Questo studio evidenzia l'importanza dell'analisi delle varianti localizzate nelle regioni introniche profonde per la caratterizzazione molecolare delle malattie monogeniche rare e delle patologie ematologiche clonali.

Abs CO07 (27 di 42) Comunicazioni orali II**Firme epigenetiche nei disordini ereditari del globulo rosso: un nuovo supporto alla diagnosi molecolare**

B.e. Rosato^{1,2}, R. Marra², M. Manno², C. Maria², R. Della Monica², M. Cuomo^{1,2}, A. Nostro^{1,2}, A. Iscaro^{1,2}, F. Russo^{1,2}, V. D'onofrio^{1,2}, F.m. Esposito^{1,2}, A. Perrotta^{1,2}, L. Chiariotti^{1,2}, A. Iolascon^{1,2}, I. Andolfo^{1,2}, R. Russo^{1,2}.

¹Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche – Università degli studi di Napoli Federico II; ²CEINGE – Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore
Napoli - IT

Le patologie ereditarie del globulo rosso (H-RBCDs) rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini in cui eterogeneità genetica, espressività variabile e varianti di significato incerto (VUS) complicano la definizione diagnostica. Strumenti funzionali complementari al sequenziamento possono chiarire l'impatto biologico delle varianti, guidando l'inquadramento molecolare del paziente. Scopo dello studio è stato sviluppare e validare un classificatore basato sulla metilazione del DNA per migliorare la diagnosi e l'interpretazione delle varianti nelle H-RBCDs.

La metilazione genome-wide è stata analizzata mediante array Illumina MethylationEPIC v2 su DNA convertito con bisolfito. Dopo controllo qualità e normalizzazione, è stato costruito un modello multiclass su 106 pazienti con varianti patogenetiche in geni rappresentativi dei principali sottogruppi di anemie rare: *CDIN1/SEC23B* (n=29) per le diseritropoiesi congenite, *PIEZO1* (n=35) per la stomatocitosi ereditaria deidrata, *ANK1/SPTB/SLC4A1* (n=25) per la sferocitosi ereditaria e *G6PD* (n=17) per le enzimopatie eritrocitarie. La coorte include 60 controlli molecolarmente definiti, appaiati per età e sesso.

L'analisi ha identificato firme di metilazione specifiche e non sovrapposte per ciascun difetto molecolare, con performance robuste, (AUC comprese tra 0,77 e 0,96) in particolare per la firma *CDIN1/SEC23B*. Il classificatore è stato testato su una coorte indipendente, compresi 15 casi con VUS in *PIEZO1* e 2 casi con ereditarietà duale *PIEZO1/SEC23B*, allo scopo di stratificare i pazienti in base al profilo epigenetico. Tra i casi con VUS in *PIEZO1*, cinque hanno mostrato score *PIEZO1*-positivi (>0,5), supportandone la riclassificazione delle varianti come patogenetiche e la diagnosi; tre hanno presentato score borderline, mentre i restanti sono risultati *PIEZO1*-negativi (<0,25). Nei casi con doppia ereditarietà è emersa una prevalente attivazione della firma *SEC23B*, dimostrando che la metilazione possa intercettare il fenotipo molecolare prevalente nei genotipi complessi.

Questo studio propone un framework epigenetico applicabile alla diagnostica delle H-RBCDs, capace di integrare il dato genomico, migliorare l'interpretazione delle VUS e identificare programmi biologici associati ai difetti eritrocitari. La profilazione della metilazione del DNA potrebbe rappresentare uno strumento di medicina di precisione per pazienti con anemia ereditaria o disordini eritrocitari non risolti dal solo test genetico.

Abs CO09 (34 di 42) Comunicazioni orali II**Eritropoiesi extramidollare nei pazienti con talassemia: prevalenza e fattori di rischio***Carmina Fatigati¹, A. Meloni², S. Costantini¹, L. Pistoia², A. Spasiano¹, A. Perrotta¹, P. Ricchi¹.**¹Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli"; ²Fondazione G. Monasterio CNR-Regione Toscana.**¹Napoli, ²Pisa.*

Questo studio trasversale ha valutato la prevalenza dell'eritropoiesi extramidollare (EMH) e i fattori associati alla sua presenza in una coorte di pazienti affetti da talassemia trasfusione-dipendente (TDT) e non trasfusione-dipendente (NTDT).

Sono stati inclusi retrospettivamente 230 pazienti seguiti presso l'Ospedale Cardarelli di Napoli, di cui 85 con NTDT e 145 con TDT. La diagnosi di EMH è stata posta mediante risonanza magnetica (RM) o tomografia computerizzata (TC). La RM è stata inoltre utilizzata per quantificare il sovraccarico marziale epatico e cardiaco tramite sequenze T2*.

La prevalenza di EMH è risultata sovrapponibile nei due gruppi, essendo presente nel 23.5% dei pazienti con NTDT e nel 24.1% di quelli con TDT ($p=0.917$).

Nel gruppo NTDT, la presenza di EMH era associata a un'età più avanzata, a una frequenza significativamente maggiore di splenectomia e a un più elevato accumulo di ferro epatico, documentato da valori superiori di concentrazione epatica di ferro (LIC) e ferritina sierica. Sul piano ematologico, i pazienti con EMH presentavano una marcata eritroblastemia rispetto ai soggetti senza EMH, pur in presenza di livelli di emoglobina e burden trasfusionale comparabili (Tabella 1). All'analisi di regressione logistica multivariata, l'età e la splenectomia sono risultate predittori indipendenti significativamente associati alla presenza di EMH.

Nella coorte TDT, i pazienti con EMH mostravano un burden trasfusionale inferiore e livelli significativamente più elevati di recettore solubile della transferrina (sTfR) ed eritroblasti circolanti rispetto ai pazienti senza EMH (Tabella 1). All'analisi multivariata, il livello basale di sTfR è emerso come unico predittore indipendente della presenza di EMH, con un incremento del rischio del 25,6% per ogni unità di aumento del biomarcatore.

Il complesso dei risultati suggerisce che l'EMH rappresenti una complicanza relativamente frequente sia nelle forme TDT sia nelle NTDT. Tuttavia, i fattori associati alla sua comparsa sembrano differire tra i due fenotipi clinici: nei pazienti NTDT predominano l'età avanzata e la splenectomia, mentre nei pazienti TDT il principale determinante appare essere l'intensità dell'eritropoiesi inefficace, riflessa dai livelli di recettore solubile della transferrina.

Abs CO10 (44 di 42) Comunicazioni orali II

Diagnosi di talassemia non trasfusione dipendente: risultati di un progetto pilota su pazienti con anemia microcitica in età adulta

I. Tartaglione, C. Sica, M. Contieri, A. Cardone, S. Scianguetta, T. Palma, A. Perrotta, G. Simeone, D. Roberti, R. Manca, L. Pinfidi, S. Perrotta.
AOU Luigi Vanvitelli
Napoli

Introduzione

La Talassemia Non Trasfusione-Dipendente (NTDT) è frequentemente sottodiagnosticata nei soggetti con anemia microcitica, spesso classificati come portatori di β -talassemia o affetti da anemia sideropenica, anche in aree ad alta prevalenza di talassemia. Lo scopo dello studio è valutare l'applicabilità di un protocollo di screening per identificare casi non diagnosticati di NTDT e stimarne la prevalenza tra le anemie microcitiche.

Metodi

Sono stati analizzati tutti gli emocromi eseguiti presso il nostro ospedale tra gennaio 2022 e giugno 2025, selezionando soggetti di età compresa tra 18 e 50 anni con Hb ≤ 11 g/dL e MCV < 80 fL. I pazienti sono stati richiamati e sottoposti a una nuova valutazione dell'emocromo e dell'assetto marziale; in caso di presenza di anemia microcitica e assenza di carenza marziale, sono stati eseguiti HPLC e test molecolari.

Risultati

Su 67.012 soggetti valutati, 1.460 soddisfacevano i criteri di inclusione. Tra i 440 soggetti arruolati (409 donne), 238 non erano più anemici al momento dello screening. Dei restanti 202, 113 (56%) presentavano anemia sideropenica, 69 (34,2%) erano portatori di emoglobinopatie e 9 (4,4%) hanno ricevuto diagnosi di NTDT (Hb 8,4–10,4 g/dL; MCV 55,8–63 fL). Nei soggetti con MCV < 65 fL (60/202, 29,7%), la prevalenza di NTDT raggiungeva il 15%. Tutti i pazienti con nuova diagnosi erano stati precedentemente classificati come portatori di β -talassemia.

Conclusioni

I risultati confermano l'importanza dell'applicazione sistematica dell'algoritmo diagnostico delle anemie microcitiche e supportano l'estensione di questa strategia di screening anche al di fuori dell'ambito ospedaliero, poiché la NTDT rimane una condizione ampiamente sottodiagnosticata.

Abs CO11 (2 di 42) Comunicazioni orali II**Modificazioni dinamiche dell'emostasi durante terapia con luspatercept nella β -talassemia trasfusione-dipendente**

Silvia Elli^{1,2,3}, A. Artoni^{4,5}, J.a. Giannotta^{4,5}, M. Clerici^{4,5}, E. Scalabrino^{4,5}, D. Consonni², L. Duca³, V. Brancaleoni³, D.I. Panzieri^{2,3}, N. Scaramellini^{2,3}, I. Motta^{2,3}.

¹ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda; ²Università degli Studi di Milano; ³Medicina ad Indirizzo Metabolico Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; ⁴Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi; ⁵Medicina Generale Emostasi e Trombosi Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

Introduzione. La β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) è caratterizzata da un aumentato rischio trombotico legato all'interazione tra emolisi cronica, eritropoiesi inefficace e alterazioni vascolari. Luspatercept rappresenta oggi una terapia consolidata per la riduzione del fabbisogno trasfusionale, ma il suo impatto sull'equilibrio emostatico rimane poco definito. Obiettivo dello studio è stato valutare l'evoluzione del profilo coagulativo durante trattamento con luspatercept e il ruolo della trasfusione nel modulare tali cambiamenti.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi prospetticamente pazienti adulti con TDT che hanno iniziato terapia con luspatercept presso il nostro Centro tra settembre 2024 e settembre 2025. La valutazione dell'emostasi è stata effettuata mediante test ROTEM al basale e durante il follow-up a 12 e 24 settimane di trattamento, con campionamenti eseguiti prima della somministrazione del farmaco e, quando prevista, prima e dopo trasfusione. Le variazioni longitudinali sono state analizzate mediante modelli per misure ripetute.

Risultati. Sono stati inclusi 11 pazienti, di cui il 63,6% splenectomizzati. Durante il periodo di osservazione non sono stati registrati eventi tromboembolici. L'analisi longitudinale ha evidenziato una progressiva evoluzione verso un profilo emostatico caratterizzato da maggiore rapidità di formazione del coagulo e incremento della sua consistenza, con riduzione del clot formation time e aumento del maximum clot firmness e dell'area under the curve soprattutto nel NATEM ($p \leq 0,004$). Parallelamente, sono state osservate modificazioni dei parametri eritropoietici coerenti con l'attività biologica del farmaco, tra cui incremento dell'eritropoietina ($p=0,009$), dei reticolociti ($p=0,047$) e dell'emoglobina fetale ($p < 0,001$). Al contrario, la trasfusione di emazie ha determinato un effetto opposto, associato a riduzione della forza del coagulo e rallentamento della sua propagazione in tutti i test analizzati ($p \leq 0,01$).

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che la terapia con luspatercept si accompagna a una progressiva rimodulazione dell'assetto emostatico verso un assetto procoagulante, mentre la trasfusione esercita un effetto acuto controbilanciante. Questi risultati evidenziano la natura dinamica del rischio trombotico nei pazienti con TDT in trattamento con luspatercept e sottolineano l'importanza di una sua rivalutazione nel corso della terapia, soprattutto con la riduzione del fabbisogno trasfusionale.

Abs CO12 (26 di 42) Comunicazioni orali II**Ampliamento dello spettro mutazionale del deficit di G6PD: nuove varianti associate a CNSHA e implicazioni diagnostiche**

R. Marra¹, A. Nostro^{1,2}, M. Manno¹, M. Dionisi¹, B.e. Rosato^{1,2}, C. Maria^{1,2}, V. Pinto³, G.I. Forn⁴, L. De Franceschi^{5,6}, A. Iolascon^{1,2}, I. andolfo^{1,2}, R. Russo^{1,2}.

¹ CEINGE Biotecnologie Avanzate – Franco Salvatore; ² Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II;

³ Ematologia e Terapie Cellulari, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino; ⁴ Fondazione ForAnemia ETS; ⁵ Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione, Università di Verona; ⁶ Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

^{1,2} Napoli, ^{3,4} Genova, ^{5,6} Verona.

Il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) è la più frequente enzimopatia ereditaria al mondo e presenta una marcata eterogeneità clinica e molecolare. La classificazione delle varianti rare rappresenta tuttora una sfida diagnostica, soprattutto in pazienti con fenotipi severi (anemia emolitica cronica non sferocitica, CNSHA) o clinicamente sovrapponibili ad altre anemie ereditarie. È stata presa in esame una coorte di 62 pazienti con diagnosi molecolare di deficit di G6PD effettuata mediante pannello multigenico per difetti ereditari del globulo rosso o *whole exome sequencing*. In particolare, nel 9,6% dei casi il sospetto diagnostico iniziale era rappresentato da altre condizioni (anemia diseritropoietica congenita, sferocitosi, iperferritinemia). Le varianti identificate sono state interpretate secondo i criteri ACMG e integrate con dati clinici, biochimici e di analisi strutturale della proteina G6PD. La stratificazione genotipica ha evidenziato 20 pazienti di classe A (I/CNSHA e II, 32%), 31 di classe B (50%), 5 di classe U (8%) e 6 non classificabili (10%). Sono state identificate 17 differenti varianti causative di G6PD, incluse cinque varianti non riportate in letteratura o nei principali database pubblici. Tra queste, le varianti p.Ala436Val e p.Gln372Pro sono risultate associate ad un fenotipo CNSHA trasfusione-dipendente. La variante p.Ala436Val era inoltre associata ad alterazioni midollari morfologiche suggestive di anemia diseritropoietica congenita di tipo I. L'analisi strutturale *in silico* ha evidenziato, in entrambi i casi, la localizzazione delle varianti in hotspot mutazionali noti per l'arricchimento di varianti di classe I/CNSHA. Inoltre, il confronto dei parametri ematologici di tutti i pazienti stratificati per genotipo ha evidenziato profili sovrapponibili tra i portatori delle due nuove varianti e quelli già classificati come classe I/CNSHA. Coerentemente con tali evidenze, la rivalutazione dell'attività enzimatica ha documentato in entrambi i casi una marcata riduzione dell'attività G6PD. In conclusione, questo studio amplia lo spettro delle varianti patogenetiche del gene G6PD e sottolinea la rilevanza clinica dell'integrazione tra genetica molecolare, attività enzimatica, caratterizzazione strutturale, *reverse phenotyping* e rivalutazione critica dei dati clinici per una corretta diagnosi del deficit di G6PD.

Abs DP02 (32 di 42) Sessione Poster**Caratterizzazione funzionale di varianti a significato patogenico incerto in pazienti con sospetta stomatocitosi deidrata mediante studio del potenziale di membrana eritrocitaria**

N. Naouara^{1,2}, E. Fermo¹, A. Zaninoni¹, C. Vercellati¹, A. P. Marcello¹, A. Sau³, B. Fattizzo^{1,4}, G. Pedone¹, M. Bortolotti¹, S. Egee^{5,6}, L. Kaestner^{2,7}, P. Bianchi¹.

¹SC Ematologia, SS Fisiopatologia delle Anemie, Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ²Dynamics of Fluids, Experimental Physics, Saarland University; ³U.O di Ematologia Clinica Presidio Ospedale Civile dello Spirito Santo; ⁴Università degli Studi di Milano; ⁵Laboratoire d'Excellence du Globule Rouge (Labex GR-EX), PRES Sorbonne; ⁶Biological Station Roscoff, Sorbonne University, CNRS, UMR8227, Laboratory of Integrative Biology and Marine Models; ⁷Theoretical Medicine and Biosciences, Medical Faculty, Saarland University.

^{1,4}Milano; ²Saarbrücken, Germany; ³Pescara; ⁵Paris, France; ⁶Roscoff, France; ⁷Homburg, Germany.

Piezo1 è un canale di membrana cationico mecano-sensibile non selettivo che svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi ionica, del potenziale di membrana e della deformabilità dei globuli rossi. Mutazioni di tipo gain-of-function del gene PIEZO1 sono associate a Xerocitosi Ereditaria (HX) e, più raramente, ad eritrocitosi congenita.

Il percorso diagnostico di queste patologie si basa sulla storia clinica del paziente e della sua famiglia, e su dati di laboratorio in particolare emocromo, marker di emolisi, morfologia eritrocitaria e profilo ectacitometrico (LoRRca Osmoscan). L'analisi mediante Next-Generation Sequencing (NGS) consente di confermare la diagnosi attraverso l'identificazione del difetto molecolare sottostante; tuttavia, l'elevata eterogeneità molecolare del gene PIEZO1 comporta la frequente identificazione di varianti a significato patogenico incerto (VOUS), rendendo spesso complessa l'interpretazione clinica e rendendo necessaria una validazione funzionale per determinarne la patogenicità.

Lo scopo dello studio è valutare le variazioni del potenziale di membrana dei globuli rossi mediante il metodo Macey-Bennekou-Egée (MBE), basato sulla misurazione delle variazioni di pH di membrana in seguito all'attivazione selettiva di Piezo1 con Yoda1 e sulla successiva applicazione dell'equazione di Nernst.

Un aumento dell'iperpolarizzazione della membrana eritrocitaria e/o un prolungamento del tempo di ripolarizzazione rispetto al controllo sono suggestivi di un'iperattivazione di Piezo1 e, di conseguenza, suggeriscono la patogenicità della variante analizzata.

Il test ha confermato la diagnosi in tre pazienti con diagnosi di HX portatori di varianti patogenetiche note di PIEZO1. L'integrazione di tale metodo con i dati di laboratorio ed il profilo ectacitometrico ha inoltre consentito di confermare la patogenicità di una nuova variante di PIEZO1 in una famiglia affetta da eritrocitosi congenita, nonché di escludere il coinvolgimento di PIEZO1 in una famiglia con fenotipo misto (nuova variante VOUS di PIEZO1 e tratto β -talassemico).

Questi risultati supportano l'impiego del saggio MBE come un prezioso strumento per integrare l'analisi funzionale per la caratterizzazione delle varianti del gene PIEZO1, migliorandone la classificazione e contribuendo a una diagnosi più accurata dei disordini ad esso correlati. (EU_MSCA ITN Project. acronym: Innovation)

Abs DP03 (33 di 42) Sessione Poster**L'espressione di γ -globina, GATA1 e BCL11A in cellule eritroidi β -talassemiche è associata alla modulazione della via di trasduzione del segnale SMAD 2/3 indotta da Luspatercept**

N. Kargutkar¹, T. Ceglie², G. Mandrile², C. Gaglioti², B. Navone¹, C. Panuzzo¹, F. Porta², G. Caprino², S. Ascrizzi², A. Beccaria², B. Munaro², A. Roetto¹, B. Pergolizzi¹, G. B. Ferrero¹.

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino; ²Microciternie e malattie rare ematologiche, Azienda Ospedaliera Universitaria San Luigi Gonzaga.

¹Torino, ²Orbassano (TO).

Introduzione: Il luspatercept migliora l'anemia nella β -talassemia, ma i suoi effetti su segnalazione intracellulare e regolazione delle globine nelle cellule eritroidi non sono completamente chiariti. Questo studio valuta il suo effetto su SMAD2/3, regolazione trascrizionale ed espressione dei geni globinici in cellule eritroidi di pazienti con β -talassemia.

Metodi: Da 10 pazienti con β -talassemia sono stati raccolti 15 mL di sangue periferico. Le PBMC sono state isolate, le CD34⁺ arricchite e differenziate per 12 giorni. La differenziazione eritroide è stata valutata mediante citometria a flusso e citospin con May-Grünwald-Giemsa. Le cellule sono state trattate con GDF11 (100 ng/mL) da solo o con luspatercept (1 μ g/mL) per 1–6 ore. La fosforilazione di SMAD2/3 è stata analizzata mediante Western blot, mentre γ -globina, BCL11A e GATA1 sono stati quantificati mediante qRT-PCR.

Risultati: La differenziazione eritroide ha generato eritroblasti arricchiti (95% CD71⁺, 97% CD235a⁺), inclusi eritroblasti ortocromatici. Il luspatercept ha ridotto la fosforilazione di SMAD2/3 indotta da GDF11 in modo tempo-dipendente, fino al 25% a 6 ore. L'espressione della γ -globina è aumentata fino a 6,1 volte (6 h, vs GDF11; $p < 0,0001$), mentre BCL11A è diminuito fino a 9,3 volte ($p < 0,0001$). GATA1 è aumentato di 5,7 volte a 6 ore ($p < 0,05$). L'aumento della γ -globina è associato alla riduzione di SMAD2/3 e BCL11A.

Conclusione: Il luspatercept attenua la segnalazione SMAD2/3 e aumenta GATA1 e γ -globina, riducendo BCL11A nelle cellule eritroidi della β -talassemia, supportando il suo ruolo nella modulazione della maturazione eritroide e delle vie trascrizionali.

Abs DP04 (6 di 42) Sessione Poster

Caratterizzazione clinica e molecolare di Hb Coimbra [HBB: c.300T>A p.(Asp100Glu)] in una famiglia italiana su tre generazioni: tra inganni diagnostici e rischio vascolare

F. Pezzoli, E. Chiocca, A. Tondo, I. Fotzi

Dipartimento di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS
Firenze

Introduzione.

Le varianti emoglobiniche ad alta affinità per l'ossigeno (HOAH) rappresentano una causa rara di eritrocitosi secondaria familiare. Tra queste, la variante Hb Coimbra [HBB: c.300T>A p.(Asp100Glu)] è particolarmente insidiosa poiché le sue proprietà elettroforetiche possono simulare un tratto beta-talassemico all'analisi HPLC, inducendo a frequenti ritardi diagnostici.

Case Report.

Descriviamo il caso di una famiglia italiana affetta da eritrocitosi familiare su tre generazioni. La probanda, una bambina asintomatica di 5 anni, è giunta alla nostra attenzione per il riscontro occasionale di eritrocitosi (Hb 15.9 g/dL, Hct 46.8%, globuli rossi $6.1 \times 10^{12}/L$) associata a un picco spurio di emoglobina A2 (HbA2) del 39.6% all'HPLC a scambio cationico (Figura 1). Lo screening familiare ha rivelato che il padre (in regime di eritroaferesi terapeutica ogni 4 mesi) e il nonno paterno presentavano lo stesso quadro ematologico. Il sequenziamento del gene HBB ha successivamente confermato la presenza della variante Hb Coimbra in eterozigosi.

Risultati.

L'analisi dei gas ematici venosi della probanda ha mostrato uno spiccato spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'emoglobina, con un valore di P50 nettamente ridotto a 18.8 mmHg (v.n. 26-28 mmHg), fornendo la prova biochimica e funzionale dell'iperaffinità. Sul piano clinico, lo screening strumentale della bambina (ecografia addominale e fondo oculare) è risultato negativo per complicanze d'organo o splenomegalia. Al contrario, l'anamnesi approfondita del nonno paterno ha rivelato una storia di due ictus ischemici in età adulta in assenza di fattori di rischio associati, evidenziando il significativo rischio trombotico a lungo termine correlato a questa variante.

Conclusioni.

Questo caso clinico evidenzia le potenziali difficoltà diagnostiche legate alla variante Hb Coimbra. Il primo è metodologico: la co-eluzione della variante in finestra HbA2 simula una beta-talassemia, ma lo studio della P50 permette l'orientamento diagnostico corretto. Il secondo è clinico-prognostico: l'eritrocitosi da Hb Coimbra non è una condizione sempre benigna, ma richiede una stratificazione del rischio vascolare a lungo termine e un follow-up personalizzato fin dall'età pediatrica.

Abs DP05 (13 di 42) Sessione Poster**Eterozigosi composta per beta-talassemia e variante rara emoglobina D-Ouled Rabah: l'importanza della caratterizzazione molecolare**

E. Mariani^{1,2}, E. Massaccesi¹, A. Conte², M. C. Giarratana^{1,2}, L. Arcuri^{1,2}, G. Dell'orso¹, C. Cervello², G. Forni^{1,3}, M. Miano¹.

¹UOC Ematologia IRCCS Giannina Gaslini; ²Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili, Università degli Studi di Genova; ³FORANEMIA ETS Foundation.
Genova

L'identificazione di varianti rare dell'emoglobina (Hb) rappresenta una sfida diagnostica. Poiché lo screening di primo livello può presentare limiti di risoluzione, l'indagine genetica risulta cruciale. Descriviamo un peculiare caso di eterozigosi composta.

Una lattante di 10 mesi, di origine marocchina, giungeva in PS per febbre e tosse. Agli esami ematici si riscontrava anemia microcitica ipocromica (Hb 7,2 g/dL, MCV 53 fL) con assetto marziale deficitario (ferritina 7 mcg/L, saturazione transferrina <5%). Lo striscio periferico evidenziava ipocromia (++), anisopoichilocitosi (+), microciti, macrociti, dacriociti, rari schistociti e cellule a bersaglio. L'elettroforesi dell'Hb rilevava HbF 1,4%, HbA2 non dosabile e una frazione anomala (Hb variante + HbA2 46,4%). Il quadro suggeriva la presenza di una variante beta (presumibilmente HbE) e probabile copresenza di HbH, ponendo in diagnosi differenziale una sindrome talassemica con l'anemia sideropenica grave. Dopo supplementazione di ferro, dapprima endovenosa poi orale, si assisteva a normalizzazione dell'emocromo: a 3 mesi dall'esordio Hb 13,9 g/dL, MCV 78,5 fL, reticolociti 80.000/mm³ ed emolisi assente. L'analisi NGS rivelava un'eterozigosi composta per HBB c.96T>C (beta+) e per la rara variante HBB c.60C>A (Hb D-Ouled Rabah). La segregazione familiare mostrava: madre portatrice del tratto beta+ (Hb 13,7 g/dL, MCV 89,7 fL) e padre portatore di Hb D-Ouled Rabah (Hb 18,7 g/dL, MCV 84,7 fL), entrambi con anamnesi ematologica silente e privi di ulteriori alterazioni alfa/beta.

La Hb D-Ouled Rabah è una variante rara e possibilmente benigna, originaria dell'area maghrebina e sahariana. Il riscontro è incidentale e può essere misdiagnosticata (es. come HbE) nei test di primo livello. Mancando in letteratura dati sistematici sul suo impatto fenotipico in combinazione con altri difetti eritrocitari, questo report risulta di interesse. Nel nostro caso, la risoluzione della sideropenia ha svelato un fenotipo clinico favorevole, guidato dalla sola mutazione beta+, senza aggravamento sinergico dovuto alla variante rara. Si è pertanto sospeso il follow-up ematologico specialistico, dopo counseling genetico per rischio talassemico. Il caso sottolinea come, nel sospetto di varianti rare, sia importante integrare le informazioni provenienti dall'analisi molecolare, dalla segregazione familiare e dalla valutazione del fenotipo finale depurato da carenze acquisite, per poter definire un percorso clinico adeguato.

Abs DP06 (11 di 42) Sessione Poster**Hb Bosnia, HBB:c.326A>C: una nuova variante con diminuita affinità per l'ossigeno**

E. Fioribello¹, M. Moggi², M. Maffei², G. Ivaldi³, C. Lo Nigro⁴, M. Balocco¹.

¹SSD Microcitemia, EO Ospedali Galliera; ²UOC Laboratorio di Genetica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini; ³Laboratorio di Genetica Umana (in pensione), EO Ospedali Galliera; ⁴SC Laboratorio di analisi, EO Ospedali Galliera.
Genova - IT.

Le emoglobinopatie strutturali sono causate da mutazioni genetiche associate prevalentemente alla sostituzione di singoli amminoacidi nelle catene globiniche. L'impatto clinico e biochimico di queste varianti dipende dalla localizzazione del residuo amminoacidico sostituito all'interno della molecola di emoglobina (Hb) e/o dalla natura dell'amminoacido sostituito. Il caso descritto riguarda l'osservazione di una nuova variante delle catene β globiniche in due sorelle gemelle. Una donna di 59 anni, di origine materna Bosniaca, giungeva alla nostra attenzione per riscontro occasionale di bassa saturazione periferica di ossigeno (SpO₂ 88%) al pulsossimetro. La paziente, asintomatica, negava dispnea da sforzo, astenia o segni di ipossia tissutale e familiarità per anemie congenite. Gli esami emato-chimici mostravano la presenza di una lieve anemia normocitica (Hb 12 g/dl, MCV 84 fl), concomitante carenza marziale ed indici di emolisi sostanzialmente negativi. Nel sospetto di un'anomalia sottostante, veniva comunque effettuato screening di 1° livello per le emoglobinopatie. La separazione in HPLC evidenziava la presenza di una frazione anomala pari al 24.2% co-eluita con l'Hb A2 che pertanto non era determinabile, Hb F nella norma. Veniva quindi eseguita l'emogasanalisi venosa, che mostrava un valore incrementato di p50 (50 mmHg, intervallo di normalità in soggetto adulto 24-28 mmHg) confermando così il sospetto di una variante a ridotta affinità per l'ossigeno. Negativi i test di stabilità dell'Hb "in vitro", tra cui colorazione al blu di cresile e test all'isopropanolo. La caratterizzazione molecolare mediante NGS ha permesso di identificare una variante in eterozigosi delle catene β (HBB:c.326A>C), non descritta in letteratura. Come da nomenclatura tradizionale è stato attribuito a questa nuova variante il nome di Hb Bosnia [β 108 (G10) Asn>Thr]. Lo screening genetico è stato quindi esteso alla sorella gemella, risultata portatrice della stessa mutazione.

Le varianti Hb a ridotta affinità per l'ossigeno favoriscono lo stato teso T, deossigenato della molecola, ottimizzando così il rilascio di ossigeno ai tessuti periferici, determinando talvolta anemia compensatoria, ridotta saturazione periferica di O₂ o cianosi periferica isolata. Il residuo Asn al codone 108 è caratterizzato da un contatto α 1- β 1, risulta in HbVar mutato a formare altre cinque diverse varianti con affinità diminuita per l'O₂ e senza particolare rilevanza clinica allo stato eterozigote.

Abs P01 (25 di 42)**Eterogeneità fenotipica e accumulo marziale in una coorte di pazienti affetti da anemia diseritropoietica congenita di tipo II (CDA II)**

B. Hirsch¹, G. Mandrile², V. Voi², P. Bianchi³, E. Fermo³, F. Mete², C. M. Gaglioti², T. Ceglie², G. B. Ferrero^{1,2}.

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino; ²SSD Microcitemie e malattie rare ematologiche, AOU San Luigi Gonzaga; ³SC Ematologia, SS Fisiopatologia delle Anemie, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico.

¹Torino, ²Orbassano, ³Milano.

Introduzione: L'Anemia Diseritropoietica Congenita di tipo II (CDA II) è una rara anemia ereditaria autosomica recessiva causata da mutazioni nel gene SEC23B ed è caratterizzata da eritropoiesi inefficace, anemia moderata-severa e per la presenza di precursori eritroidi binucleati alla valutazione morfologica midollare. Le correlazioni genotipo-fenotipo nella CDA II non sono del tutto note.

Obiettivi: Descrivere le caratteristiche cliniche, genetiche e il carico marziale di una coorte monocentrica di pazienti con CDA II.

Metodi: Studio retrospettivo monocentrico. Dati clinici, genetici, laboratoristici e relativi al sovraccarico marziale ottenuti da cartella clinica e WebThal-3. I dati sono espressi in mediana e range, numero e percentuale.

Risultati: Sono stati inclusi 11 pazienti (8 femmine, 3 maschi; età media 26 anni, 13–65 anni), i cui genotipi sono missenso/missenso (3 pazienti; 27%), missenso/frameshift (3; 27%), missenso/nonsense (4; 36%), un'analisi è ancora in corso. Sono state identificate in totale 9 varianti patogenetiche di SEC23B, le più frequenti c.40C>T (7/20 alleli; 35%) e c.325G>A (4/20 alleli; 20%). Sei pazienti (54%) sono stati sottoposti a colecistectomia per calcolosi biliare e tre (27%) a splenectomia; tra i non splenectomizzati la splenomegalia è presente nel 100% dei casi (16cm; 11–22cm). Quattro pazienti (36%) risultano trasfusione-dipendenti (TD) (Hb 9,3; 8,3-9,9g/dl), sette (64%) non trasfusione dipendenti (NTD) (Hb 9,4; 8,6-11,1g/dl). Confrontando i pazienti TD vs NTD si osservano valori più elevati di accumulo marziale nella sottopopolazione TD rispetto ai NTD: ferritina max 2105,5 (982-8605) ng/ml vs 258 (105-606) ng/ml; saturazione transferrina 142 (96-399) % vs 126 (39-199) %; LIC max 8,3 (4,4-56,6) mg/g/dw vs 6,6 (1,4-14,7) mg/g/dw. Tra i NTD in 6/7 pazienti (87%) è stata posta indicazione ad avvio di terapia chelante.

Conclusioni: La coorte conferma l'ampia eterogeneità clinica della CDA II. Nonostante le differenze attese tra TD e NTD, la variabilità intra-gruppo di Hb, ferritina e LIC è evidente, anche tra pazienti con identico genotipo e in una coppia di gemelle omozigoti, con importanti differenze nel decorso clinico e nell'accumulo marziale. Questi dati suggeriscono che in questa patologia sia da approfondire il coinvolgimento di ulteriori fattori, sia genetici sia ambientali, modificatori dell'espressività clinica.

Abs P02 (35 di 42)

Alterazioni della sostanza bianca nella sferocitosi ereditaria: evidenze da uno studio di neuroimaging avanzato

M. Contieri¹, R. Manara², M. A. Pirozzi¹, D. Roberti¹, S. M. R. Matarese¹, A. Cardone¹, T. Palma¹, S. Scianguetta¹, F. Di Salle³, F. Esposito¹, S. Perrotta¹, I. Tartaglione¹.

¹Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli; ²Università degli Studi di Padova; ³Università degli Studi di Salerno.

¹Napoli, ²Padova, ³Salerno.

Introduzione: La sferocitosi ereditaria (HS), anemia emolitica rara, è stata associata a deterioramento cognitivo, nonostante l'assenza di un aumento del coinvolgimento cerebrovascolare alla risonanza magnetica (RM) convenzionale. Il presente studio caso-controllo ha investigato l'integrità ultrastrutturale della sostanza bianca cerebrale in un'ampia coorte di pazienti affetti da HS.

Materiale e metodi: Sono state acquisite sequenze 3D-T1 e Diffusion Tensor Imaging (DTI, 64 direzioni non collineari) mediante scanner 3T-RM in 57 pazienti con HS (35.9 ± 15.1 anni, range 13–76; 29 femmine) e 26 controlli sani (HC; 36.5 ± 11.8 anni, range 23–68; 14 femmine). Le immagini DTI sono state elaborate utilizzando la FMRIB Software Library (FSL). Le differenze voxel-wise dell'intero encefalo tra pazienti e controlli sono state investigate mediante Tract-Based Spatial Statistics (TBSS). Sono stati analizzati i seguenti parametri: anisotropia frazionale (Fractional Anisotropy, FA), diffusività media (Mean Diffusivity, MD), diffusività assiale (Axial Diffusivity, AD) e diffusività radiale (Radial Diffusivity, RD).

Risultati: Non sono emerse differenze significative tra pazienti e controlli nei valori di FA, MD e RD. Una riduzione significativa e diffusa della AD nei pazienti con HS rispetto ai controlli è stata osservata nella sostanza bianca sovratentoriale, in particolare a livello del corpo calloso, della corona radiata posteriore e della capsula interna bilateralmente, del cingolo destro e del fornice bilateralmente (Fig. 1). Non sono state riscontrate differenze significative nei parametri DTI nel confronto tra pazienti con HS splenectomizzati e non splenectomizzati.

Conclusioni: Nonostante l'assenza di alterazioni parenchimali evidenziabili alla RM convenzionale, le indagini avanzate basate sulla DTI rivelano un coinvolgimento profondo e pressoché simmetrico della sostanza bianca nei pazienti con HS. Ulteriori studi saranno necessari per chiarire i meccanismi patogenetici alla base delle alterazioni strutturali della sostanza bianca e del deterioramento cognitivo funzionale osservato in questi pazienti.

Abs P03 (31 di 42)**Sferocitosi o non sferocitosi? Quando la genetica apre più possibilità**

V.m. Ferrero Varsino¹; R. Russo^{2,3}; I. Andolfo^{2,3}; T. Ceglie¹; G.b. Ferrero^{1,4}; G. Mandrile¹.

¹SSD Microcitemie e malattie rare ematologiche, AOU San Luigi Gonzaga; ²Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche Università

Federico II; ³CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore; ⁴Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche Università di Torino.

¹Orbassano, ^{2,3}Napoli, ⁴Torino.

Le anemie emolitiche congenite sono un gruppo eterogeneo di condizioni rare, nelle quali il confine tra difetti di membrana eritrocitaria e disordini primitivi dell'eritropoiesi può risultare sfumato. Nei pazienti con diagnosi storiche e fenotipo atipico la rivalutazione integrata clinico-laboratoristica e genetica può modificare l'inquadramento diagnostico.

Presentiamo il caso di un uomo, 64 anni, giunto per storia di subiterno dall'infanzia, episodi di dolore addominale e quadro laboratoristico compatibile con emolisi cronica compensata. A 27 anni fu posta diagnosi di sferocitosi ereditaria, per sferociti allo striscio periferico, incremento di MCHC, reticolocitosi e iperbilirubinemia prevalentemente indiretta. Nel follow-up l'emoglobina è risultata stabile (16-17 mg/dl), associata a colelitiasi sintomatica (colecistectomia laparoscopica nel 2011) e splenomegalia (16 cm). Per elementi non pienamente coerenti con la diagnosi iniziale, a 53 anni sono stati eseguiti test funzionali e genetici, che hanno evidenziato ridotta resistenza osmotica al test al glicerolo, Pink test positivo e presenza di ipoglicosilazione della banda 3, ponendo il sospetto di anemia disritropoietica congenita di tipo II (CDAIL). In accordo con tale osservazione, nel gene SEC23B sono state evidenziate la variante patogenica c.1507C>T p.(Arg503Ter) e la variante di significato non noto c.490G>T p.(Val164Leu), successivamente riclassificata come benigna. BOM negativa. Nel follow-up successivo il paziente ha mantenuto elevati livelli di Hb con indici di emolisi alterati, piastrinopenia lieve e iperferritinemia (media: 831.40 ng/mL $\pm$ 500 ng/mL), senza accumulo marziale epatico; non complicanze. Per mancanza di una diagnosi conclusiva è stato avviato NGS con rilievo della variante verosimilmente patogenica c.6328C>T p.(Arg2110Trp) in eterozigosi in PIEZO1, indicando la stomatocitosi come verosimile diagnosi.

In questo paziente, la rivalutazione clinico-laboratoristica ha permesso di superare l'iniziale diagnosi di sferocitosi ereditaria, non coerente con il fenotipo clinico. In particolare è stata posta diagnosi di un disordine congenito complesso dell'eritropoiesi e della membrana eritrocitaria, che consente di spiegare il quadro di iperemolisi in assenza di anemia. Questo caso sottolinea come la genetica sia un aspetto fondamentale del percorso diagnostico e debba essere interpretata criticamente, integrando il genotipo con fenotipo, morfologia e dati funzionali.

Abs P04 (7 di 42)**Valutazione del rischio aterosclerotico nella popolazione beta-talassemica in invecchiamento**

N. Scaramellini¹, S. Stella², C. Vismara³, L. Duca¹, F. Granata¹, G. Graziadei¹, M. Colleoni³, D. L. Panziera³, V. Brancaleoni¹, S. Leoni^{1,4}, I. Motta^{1,4}.

¹SC Medicina ad Indirizzo Metabolico, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ²Occupational Health Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ³Università degli Studi di Milano; ⁴Dipartimento di Scienze cliniche e di Comunità, Dipartimento di Eccellenza 2023 - 2027 Università degli Studi di Milano. Milano.

Negli ultimi decenni, l'importante aumento della sopravvivenza nei pazienti con beta-talassemia ha portato all'emergere di comorbidità legate all'invecchiamento. Sebbene la malattia cardiaca rimanga la prima causa di morte in questa popolazione, l'impatto della malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), principale causa di mortalità nella popolazione generale, è tuttora sconosciuto. Questo studio mira a stimarne la prevalenza e a esplorarne i potenziali fattori di rischio.

Sono stati raccolti dati clinici, biochimici e radiologici di 235 pazienti (età mediana 49 anni; 58% donne; 153 trasfusione-dipendenti [TDT] e 82 non trasfusione-dipendenti [NTDT]) seguiti presso il nostro Centro tra gennaio 2024 e giugno 2025.

La prevalenza di ASCVD è risultata del 15,7% (37/235) ed aumenta con l'età. 32 pazienti presentavano placche nei distretti carotideo, aortico, femorale, 4 ischemie cerebrali e solo 1 un pregresso infarto miocardico. All'ecoDoppler, l'IMT aumentava con l'età, ma in tutti i soggetti rimaneva inferiore a 1 mm, valore di soglia per il rischio di aterosclerosi. Non sono emerse differenze nell'incidenza di ASCVD in base ai livelli di Hb, ai parametri marziali, al regime trasfusionale o al fenotipo (TDT vs NTDT).

Tra i fattori di rischio convenzionali, l'analisi ha mostrato un rischio significativamente maggiore di ASCVD associato a un consumo di alcol superiore a 2 unità/settimana (OR 3,57), nei fumatori (OR 3,19), con intolleranza glucidica (OR 3,19) e con diabete (OR 3,89). Nessuno dei soggetti era iperteso, ma un incremento di 1 mmHg della pressione arteriosa si associava a un aumento del rischio. I valori di colesterolo totale, HDL, LDL e oxLDL erano molto ridotti e inferiori a quelli di soggetti di pari età e non si associavano a un incremento del rischio. I marcatori di attivazione endoteliale (VCAM-1, ICAM-1, p- ed e-selectina) erano nel range di normalità e non erano associati ad ASCVD. Nessuna associazione è emersa con fattori specifici di malattia (sovraccarico di ferro, eritropoiesi inefficace).

In conclusione, lo studio evidenzia che il peculiare profilo lipidico dei pazienti con talassemia, che può abbassare la soglia di attenzione al rischio di ASCVD, merita particolare considerazione. È fondamentale indagare lo stile di vita dei pazienti, sviluppare score di rischio specifici per la malattia ed esplorare le alterazioni metaboliche della sintesi del colesterolo alla luce del legame tra assetto lipidico, metabolismo glucidico ed eritropoiesi.

Abs P05 (17 di 42)**Alterazioni dello spessore corticale nella beta-talassemia: un nuovo tassello nel puzzle del deficit cognitivo**

F. Di Gennaro¹, R. Manara², A. Adraman², S. Facchini², A. Bertoldo², A. Cardone², M. C. Putti², S. Vallengia², G. Librizzi², S. Perrotta¹, I. Tartaglione¹.

¹Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli";

²Neuroradiologia, Dipartimento Neuroscienza.

¹Napoli, ²Padova.

Introduzione: Numerosi studi sulla beta-talassemia hanno evidenziato ripetutamente prestazioni cognitive inferiori, ma i substrati morfostrutturali cerebrali rimangono ancora poco chiariti.

Metodi: Lo spessore corticale è stato analizzato in 73 pazienti con beta-talassemia (20 non trasfusione-dipendenti, NTD; 53 trasfusione-dipendenti, TDT) e 56 controlli sani, mediante sequenze 3D-T1 e 3D-FLAIR acquisite con lo stesso scanner 3.0T (MAGNETOM Skyra, Siemens). I soggetti in studio sono stati sottoposti alla Wechsler Adult Intelligence Scale-Quarta Edizione (WAIS-IV), dalla quale è stato ricavato il Quoziente Intellettivo su Scala Completa (FSIQ), un punteggio derivato che descrive l'intelligenza generale. I subtest principali della WAIS-IV sono stati inoltre raggruppati come segue: l'Indice di Comprensione Verbale (VCI), l'Indice di Ragionamento Percettivo (PRI), l'Indice di Memoria di Lavoro (WMI) e l'Indice di Velocità di Elaborazione (PSI). Nei pazienti con beta-talassemia sono stati valutati i principali dati di laboratorio, inclusi i livelli di emoglobina.

Risultati: Rispetto ai controlli, i pazienti hanno mostrato una riduzione dello spessore corticale nei lobi temporali e un aumento nel lobo occipitale sinistro. Il sottogruppo TDT (più severo) presentava inoltre un incremento dello spessore occipitale destro. Con l'avanzare dell'età, tale spessore occipitale tende ad aumentare nei pazienti TDT (al contrario del fisiologico assottigliamento osservato nei controlli), mentre il divario a livello temporale si mantiene costante. Non sono emerse correlazioni tra parametri laboratoristici e spessore corticale. Analizzando l'intero campione, si è evidenziata una forte correlazione tra lo spessore corticale e le prestazioni cognitive. Sono emerse, inoltre, differenze nei pattern di correlazione tra pazienti TDT e controlli sani, localizzate principalmente nel cluster temporale sinistro e in quello occipitale destro.

Conclusioni: Si osserva un significativo rimodellamento corticale nei pazienti affetti da beta-talassemia, particolarmente marcato nei soggetti con fenotipo TDT. Tali alterazioni neuroanatomiche correlano con le prestazioni cognitive, offrendo un possibile substrato neurale alla base del deficit cognitivo in questa popolazione clinica.

Abs P06 (1 di 42)**Affrontare l'evoluzione del panorama delle emoglobinopatie: l'esperienza di un laboratorio sulle insidie analitiche e sui gap diagnostici**

A. Zappacosta^{1|2|3}, R. Giansante^{1|3}, C. Buccolini^{1|3}, C. Palmarini^{1|3}, I. Antonucci^{1|3}, L. Stuppia^{1|3}, V. Gatta^{1|3}, R. Malizia⁴.

¹Unit of Molecular Genetics, Center for Advanced Studies and Technology (CAST), "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara; ²Leonardo Da Vinci Telematic University; ³Department of Neurosciences, Imaging and Clinical Sciences, "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara; ⁴Medical Director, Transfusion Medicine Service – ASL 2.

^{1|3|4}Chieti, ²Torrevicchia Teatina (CH).

Il mutamento demografico dell'ultimo decennio in Abruzzo ha ridefinito il pool genico delle emoglobinopatie introducendo la variante africana HbS (HBB: c.20A>T), coesistente con le mutazioni beta-talassemiche mediterranee. Questo scenario ha spostato il focus diagnostico dall'omozigosi alla complessa caratterizzazione di eterozigosi composte e co-ereditarietà. Per mappare l'efficacia delle strategie routinarie, è stata condotta un'analisi retrospettiva sui test genetici eseguiti tra gennaio 2024 e maggio 2026 su 26 soggetti, afferenti per sospetto clinico o per definizione del rischio riproduttivo, incluse coppie in Procreazione Medicalmente Assistita (PMA). L'approccio ha integrato lo screening di primo livello con sequenziamento Sanger del gene HBB e analisi dei geni HBA1/HBA2 tramite Reverse Dot Blot e Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). L'analisi ha confermato varianti patogenetiche nel 46% dei casi (n=12): 7 portatori della variante HbS di origine africana — con co-ereditarietà della delezione -alpha 3.7 o della variante c.92 +6A>T — e 5 soggetti caucasici con mutazioni mediterranee classiche. La casistica ha evidenziato un severo "diagnostic gap", con il 54% dei soggetti (n=14) negativo nonostante un quadro clinico-laboratoristico alterato. Tale discrepanza evidenzia il limite del Sanger ristretto alle sole regioni codificanti, inefficace nel rilevare varianti rare, difetti regolatori/intronici profondi o riarrangiamenti complessi. A ciò si aggiunge il limite dell'MLPA, che non definisce l'estensione genomica e i punti di rottura precisi di delezioni/duplicazioni. Si sommano inoltre l'enigma della fase (cis/trans) nei casi di co-ereditarietà — insolubile per la mancanza di storia familiare per l'analisi di segregazione — e l'imprevedibilità fenotipica dei genotipi "ibridi" nativo-migrante. In conclusione, sebbene il Next-Generation Sequencing (NGS) sia una svolta sostenibile per centralizzare l'analisi, snellire i flussi e abbattere i costi su volumi elevati, esso introduce una rilevante complessità interpretativa legata al riscontro di varianti di significato incerto (VUS), amplificato dalla scarsa rappresentazione delle popolazioni non-mediterranee nei database. La gestione di tali VUS, specie in PMA, rende mandatoria una stretta sinergia tra Genetica Medica ed Ematologia Clinica per guidare la correlazione genotipo-fenotipo.

Abs P07 (10 di 42)**Grave e progressiva artropatia poliarticolare associata ad esposizione a lungo termine al deferiprone in una paziente con β -talassemia trasfusione-dipendente: case report**

G. Giustini¹, I. Fotzi², A. Baffioni¹, A. Argentieri², C. Giubbilei³, V. Carrai³.

¹Università degli studi di Firenze, ²Dipartimento di Oncoematologia pediatrica Meyer, ³SOD Ematologia AOU Careggi.
Firenze - IT.

Donna di 34 anni affetta da β -talassemia trasfusione-dipendente (mutazione omozigote CD39), diagnosticata all'età di 7 mesi. Dall'età di 2 anni la paziente è in terapia con ferrochelante deferiprone che ha proseguito in maniera continuativa fino a qualche mese fa. Nel 2021 ha avviato terapia con luspatercept, con significativo miglioramento del fabbisogno trasfusionale e dei livelli di HB pre-trasfusionale.

La storia clinica è caratterizzata dalla presenza da anni di dolore poliarticolare progressivo, coinvolgente caviglie, ginocchia, anche e polsi, attribuito nel tempo a varie cause, ma nell'ultimo periodo la sintomatologia è marcatamente peggiorata per cui sono stati avviati approfondimenti neurologici, risultati poi negativi. È stata inoltre tentata una riduzione della dose di luspatercept senza beneficio clinico.

Tuttavia, la valutazione radiologica ha evidenziato un'estesa patologia osteo-articolare degenerativa. RM e RX sotto carico hanno mostrato un'importante coxartrosi bilaterale, una condro-artropatia tricompartimentale e sinovite delle ginocchia (Fig.), un'iniziale artropatia carpale e alterazioni delle articolazioni sacroiliache. La RM del bacino ha inoltre mostrato ampia formazione cistica sinoviale multilobata associata a flogosi cronica (negativa per atipie cellulari).

La storia clinica, la distribuzione del coinvolgimento articolare, i reperti radiologici, il decorso degenerativo cronico-progressivo e oltre 30 anni di esposizione continuativa al deferiprone suggeriscono una probabile artropatia associata al ferrochelante.

Considerato il rilevante impatto sulla qualità di vita e il progressivo deterioramento radiologico, veniva sospeso il deferiprone con passaggio a deferasiroxi, mantenendo il luspatercept per la sua efficacia ematologica.

A causa del breve follow-up dopo lo switch terapeutico, non è stato finora osservato un miglioramento clinico, mentre il controllo sintomatologico è affidato a terapia antalgica ed attività motoria a basso impatto.

È stata presa in considerazione una futura artroprotesi d'anca a causa della possibile irreversibilità delle alterazioni osteoarticolari.

In conclusione, questo caso sottolinea come un trattamento continuativo con deferiprone iniziato precocemente nel periodo infantile possa causare una grave artropatia cronica. I pazienti sottoposti al farmaco potrebbero quindi beneficiare di un monitoraggio clinico-radiologico muscoloscheletrico a lungo termine.

Abs P08 (36 di 42)

Diagnosi tardiva di β -talassemia major: impatto clinico e importanza dello screening neonatale

G. D'Alanno, M. Servedio, L. P. Brescia, M. Dinoi, E. Pentassuglia, V. Cecinati.

UO Oncoematologia pediatrica, Ospedale Santissima Annunziata.

Taranto.

La diagnosi precoce delle emoglobinopatie, in particolare della talassemia, è fondamentale per identificare neonati affetti o a rischio anche se asintomatici, consentendo di avviare tempestivamente il follow-up e il counselling genetico e migliorando prognosi e prevenzione delle complicanze.

Presentiamo tre casi pediatrici con diagnosi tardiva di talassemia major seguiti presso il nostro Centro, a dimostrazione dell'importanza della diagnosi precoce.

Il primo riguarda un bambino di 5 anni ricoverato per pancitopenia febbrile. Presentava dismorfismi cranio-facciali, bassa statura e marcato pallore. Agli esami anemia severa, infezione da parvovirus B19 e quadro di crisi aplastica. L'analisi genetica confermava una talassemia major in eterozigosi composta, ponendo quindi diagnosi di crisi aplastica da parvovirus in paziente con talassemia non nota.

Il secondo caso riguarda una bambina di 1 anno ricoverata per anemia severa e leucocitosi in corso di infezione da EBV. All'esame obiettivo pallore, ittero e facies tipica. Gli esami ematochimici evidenziavano alterazioni eritrocitarie significative e quelli genetici documentavano una talassemia major β^0/β^+ in eterozigosi composta.

Il terzo è un caso di diagnosi post-mortem in un bambino di 3 anni deceduto in Pronto Soccorso per grave insufficienza respiratoria e anemia severa (Hb 2,4 g/dl). La TC mostrava cranio a spazzola (iperplasia eritroide), l'autopsia ipertrofia della spongiosa cranica, epatomegalia, anisopoichilocitosi/eritroblastosi e l'elettroforesi delle Hb confermava talassemia major già clinicamente sospettata.

Questi casi evidenziano come la mancata diagnosi precoce possa ritardare il trattamento e aumentare il rischio di complicanze, anche fatali, persino in contesti sanitari avanzati, sottolineando il ruolo cruciale dei programmi di screening e diagnosi precoce.

Abs P09 (41 di 42)**Diagnosi tardiva di β -talassemia non trasfusione dipendente: caratterizzazione di una coorte monocentrica e confronto con soggetti portatori sani**

A. Cellini¹, C. Fatigati², S. Costantini², A. Spasiano², A. Perrotta², R. Colombatti³, P. Ricchi².

¹UOC Ematologia, Dipartimento di Medicina, Università degli studi di Padova; ²UOSD Malattie Rare del Globulo Rosso, Dipartimento integrato oncoematologico e toraco-polmonare, AORN Antonio Cardarelli; ³UOC Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova.

^{1,3}Padova, ²Napoli.

Introduzione. La β -talassemia non trasfusione-dipendente (NTDT) è una condizione eterogenea, potenzialmente sottostimata e spesso diagnosticata tardivamente, talora di difficile distinzione dal trait β -talassemico con esami di primo livello.

Obiettivi. Descrivere una coorte di soggetti con diagnosi di NTDT in età adulta, confrontarla con una coorte di pazienti con trait β -talassemico non sideropenico e valutare parametri ematochimici utili alla diagnostica differenziale.

Metodi. Studio retrospettivo su soggetti con NTDT diagnosticata a ≥ 16 anni e portatori di β -talassemia. I dati analizzati sono: età alla diagnosi, sesso, genotipo e parametri emocromocitometrici, marziali ed elettroforesi emoglobinica.

Risultati. Sono esaminati 41 soggetti con NTDT, con mediana alla diagnosi di 33 anni; 29 (71%) erano di sesso femminile. I valori mediani sono stati: RBC $5.25 \times 10^{12}/L$ (4.1-6.73), Hb 98 g/L (76-104), MCV 63.1 fL (51.0-63.8), MCH 19.2 pg (15.5-22.9), MCHC 31.2 g/dL (26.5-34.5), HbA2 5.2% (2.5-7.9), HbF 3.4% (1.2-41.5) e ferritina 166 $\mu g/L$ (6-1077). Il genotipo più frequente è stato l'eterozigosi per c.118C>T (cod. 39) associata a triplicazione del gene α -globinico (55%). La coorte dei β -trait include 185 soggetti, 84 (45%) femmine, con età mediana alla diagnosi di 36 anni; anche in questo gruppo l'eterozigosi per c.118C>T è stata la più rappresentata (53%). Rispetto ai portatori, i soggetti con NTDT hanno valori significativamente inferiori di Hb (98 vs 114 g/L; $p < 0.001$), MCV (63.1 vs 64.6 fL; $p = 0.014$), MCH (19.2 vs 20.3 pg; $p = 0.006$) e RBC (5.25 vs $5.61 \times 10^{12}/L$; $p = 0.002$). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei valori di ferritina (166 vs 122; $p = 0.34$). HbA2 e HbF sono risultate significativamente maggiori nella coorte NTDT (5.15 vs 4.90%, $p = 0.033$; 3.40 vs 1.20%, $p < 0.001$, rispettivamente). All'analisi ROC, HbF e Hb hanno mostrato la migliore capacità discriminante (AUC 0.83, cut-off 1.65%; AUC 0.72, cut-off 110 g/L).

Conclusioni. Questo studio descrive le caratteristiche genetiche ed emocromocitometriche di una ampia coorte di soggetti affetti da NTDT con diagnosi tardiva. Nel confronto con i soggetti portatori, i valori di Hb e la percentuale di HbF consentono di superare il mimetismo fenotipico delle due condizioni, rappresentando i migliori discriminanti. Lo studio supporta l'esecuzione di ulteriori analisi per la costruzione di un modello predittivo che consenta di identificare i soggetti da sottoporre ad analisi di secondo livello.

Abs P10 (47 di 42)**Fibrillazione atriale ricorrente in paziente con β -talassemia TDT in trattamento con luspatercept: possibile ruolo di trigger multifattoriali.***R. Barone, G. Perricone, V. Pampalone, M. Barone Molino, R. Barone**P.O. Sant'Antonio Abate ASP Trapani**Trapani*

Luspatercept è un agente eritroide maturativo approvato per β -talassemia TDT, con dimostrata efficacia nel ridurre il fabbisogno trasfusionale e un profilo di sicurezza cardiovascolare generalmente favorevole. La fibrillazione atriale (FA) non rappresenta un evento avverso tipicamente riportato nei trial registrativi.

Un uomo di 58 aa con β -talassemia (genotipo cod39/IVSII.1) TDT in supporto con emazie lavate per pregresse reazioni allergiche trasfusionali, ha intrapreso terapia con Luspatercept il 01/04/23 e incrementato posologia a 1,25 mg/kg a novembre '23. Ha presentato episodi ricorrenti di FA parossistica (17/11/23, 29/10/24, 27/03/25, 14/11/25, 21/05/26) dopo l'incremento della dose del luspatercept.

Il paziente presentava come complicanze: emocromatosi secondaria in terapia con deferiprone, pregresso scompenso cardiaco, osteoporosi in terapia con denosumab, ipogonadismo in terapia sostitutiva, ipoacusia neurosensoriale, piastrinosi post-splenectomia ed epatopatia HCV correlata in SVR. Presentava anche comorbidità non direttamente correlate alla talassemia: diabete mellito tipo 1 con episodi di ipoglicemia e calcolosi renale.

La valutazione cardiologica basale mostrava ritmo sinusale con atriomegalia sn.

L'iter diagnostico cardiologico (comprensivo di ECG Holter, RMN cardiaca con mezzo di contrasto - e valutazione T2*- e TAC cardiaca) non ha evidenziato cardiopatia strutturale significativa né segni di sovraccarico marziale miocardico (T2* 42 ms).

Il caso suggerisce una possibile relazione temporale tra incremento posologico di luspatercept e comparsa di FA in paziente complesso, in un contesto multifattoriale: in atto è stata adottata una strategia di ottimizzazione dei possibili trigger (stabilizzazione emoglobinica, controllo glicemico, gestione infezioni.), mantenendo il trattamento con luspatercept e riservando la riduzione a 1,0 mg/kg in caso di recidiva non associata a fattori intercorrenti.

In un paziente complesso con β -talassemia TDT, la comparsa di FA dopo incremento di dose di luspatercept s'inserisce in un contesto multifattoriale con numerosi potenziali trigger. L'assenza di cardiopatia strutturale significativa agli esami avanzati e la presenza di fattori metabolici e infettivi intercorrenti suggeriscono un possibile ruolo combinato piuttosto che causale diretto. Il caso evidenzia l'importanza di un approccio clinico integrato e personalizzato nella gestione dei pazienti talassemici adulti trattati con nuove terapie eritropoietiche.

Abs P11 (48 di 42)**Sviluppo di un modello predittivo per la personalizzazione del regime trasfusionale nei pazienti talassemici**

R. Parrino¹, D. Matranga², M. D'anna¹, L. Amato¹, G. Ruffo¹.

¹UOSD Ematologia con Talassemia ARNAS Civico Palermo; ²Dipartimento di Promozione della Salute Materno Infantile Medicina interna e specialistica di eccellenza Università di Palermo.
Palermo

TITOLO: Sviluppo di un modello predittivo per la personalizzazione del regime trasfusionale nei pazienti talassemici

Background: La gestione della talassemia trasfusione-dipendente si basa sul mantenimento di adeguati livelli di Hb. La periodicità delle trasfusioni è spesso dettata da esigenze organizzative. L'implementazione di algoritmi predittivi sui dati storici offre un'opportunità per ottimizzare il fabbisogno trasfusionale.

Obiettivi: L'obiettivo primario è valutare l'accuratezza del modello di programmazione degli appuntamenti, misurando la percentuale di errore, al fine di identificare intervalli che consentano il mantenimento dell'Hb tra 9,5 e 10,5 g/dL. L'interpretazione dei risultati dovrà tenere conto dell'impatto di fattori organizzativi esterni, in particolare della disponibilità di emocomponenti. Obiettivo a lungo termine è validare un modello predittivo in grado di stimare il tasso di decadimento dell'Hb e predire il tempo ottimale per la successiva trasfusione.

Materiali e Metodi: È stato condotto uno studio longitudinale di coorte retrospettiva su 170 pazienti del nostro centro. Il periodo di inclusione è compreso tra il 1/3 e il 31/5/2026. I soggetti sono stati stratificati per fasce d'età. Nella prima fase verrà stimata la proporzione di trasfusioni che non consentono il mantenimento dell'Hb nel range (9,5–10,5 g/dL) e saranno stimati modelli di regressione logistica a effetti misti per valutare l'associazione con fenotipo talassemico, attività sportiva, splenectomia, aderenza alla terapia ferrochelante, storico longitudinale dei livelli di Hb pre- e post-trasfusione, volume trasfuso pro chilo e insorgenza di variabili (infezioni etc). Durante la seconda fase verranno confrontati algoritmi di Machine Learning per prevedere il consumo di Hb/die atteso per singolo pz.

Risultati Attesi: I risultati della prima fase permetteranno di quantificare la percentuale di errore nella programmazione degli appuntamenti. Si ipotizza che l'approccio di Machine Learning consentirà di tracciare una curva di consumo di Hb quotidiana, identificando i giorni necessari per raggiungere la soglia di Hb target.

Conclusioni: La transizione da un approccio rigido a un modello data-driven rappresenta un'evoluzione verso la medicina di precisione nelle emoglobinopatie. Un modello predittivo potrebbe supportare i clinici nel garantire livelli di Hb ottimali, migliorando la qualità di vita dei pazienti e razionalizzando la gestione delle scorte.

Abs P12 (21 di 42)**Talassemia intermedia intrasfondibile e strategie terapeutiche alternative**E. De Michele¹, A. Brina¹, G. Jannuzzi¹, I. Tartaglione², M. Manila², P. Palmieri¹, G. Coppola¹.¹Medicina trasfusionale, Aou San Giovanni Di Dio E Ruggi D'aragona; ²Ematologia Ed Oncologia Pediatrica, Aou Vanvitelli.¹Salerno, ²Napoli.

PREMESSA Nella β talassemia intermedia (TI) l'aumento di Emoglobina Fetale (HbF) diminuisce lo sbilanciamento tra le catene globiniche, responsabili dell'eritropoiesi inefficace e dell'emolisi. Le nuove terapie mirano a riattivare la sintesi di HbF, stimolando l'eritropoiesi. Le terapie alternative utilizzate sono state la Thalidomide (TH) e il Mitapivat (MTP) che approvato per trattare il deficit di PK, e' in via di sviluppo per la talassemia e l'anemia falciforme in quanto riducendo il 2,3 DPG migliora l'affinità dell'Hb per l'ossigeno, offrendo benefici significativi. **CASE REPORT** M, aa 59, β TI (genot. omozigote per cd39, fenotipo eritrocitario 0 Rh+ CcDee, K-), TCD+ IgG, TCI+, alloAb eritrocitari immuni IgG, con specificità AbK, Ab Jka, Ab Fyb, AbS. Valori di Hb media inferiori a 7.0 gr/dl, splenectomizzato, rare trasfusioni sino a circa 30 aa fa quando in seguito a gravi reazioni trasfusionali è divenuto intrasfondibile. Terapia cortisonica prima e Idrossiurea poi, il pz è andata via via peggiorando, sviluppando dopo circa 5 aa di trattamento con Idrossiurea resistenza a tale terapia e comparsa di Eritropoiesi inefficace, evidenziata da periodiche RM a cui è stato sottoposto. Frequenti episodi infettivi si sono associati a cali di Hb sino a valori < a 4gr/dl, l'iperplasia del tessuto emopoietico ha comportato stenosi del forame nervi ottici, con secondaria neuropatia, ipovisione occhio sx e perdita del visus dell'occhio dx. Per la scarsa qualità di vita e assenza di alternative terapeutiche è stata richiesta al Comitato Etico terapia con Thalidomide come farmaco off-label. La terapia (50mg/die) è iniziata a febbraio 2011 e terminata a luglio 2012 (per un totale di 18 mesi). Dopo circa 50 gg di trattamento si è ottenuto un incremento di Hb pari a quasi il 50%. L'Hb si è mantenuta stabile durante tutto il periodo, sempre su valori >9.0 gr/dl <9.5gr/dl con riattivazione dell'Hb fetale dal 40% al 90%. e negativizzazione del TCD. La sospensione della Thalidomide (in assenza di gravi complicanze, ma con dati in letteratura che non riportavano periodi più lunghi) ha comportato riduzione dei valori di Hb, ripresa dell'Eritropoiesi Inefficace e peggioramento della qualità di vita. Riipresa terapia con Oncocarbide con valori di Hb stabili sugli 8gr/dl per circa 10 anni. Negli ultimi tre i valori di Hb hanno subito un nuovo calo (>6.5 <7.5 gr/dl) con concomitanti insorgenze di complicanze, tra cui Fibrillazione Atriale. E' stato quindi arruolato presso l'AOU Vanvitelli allo studio sperimentale fase 3 ENERGIZE con Mitapivat (Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled), da luglio 2023 in open label. Vi e' stato riscontro di un lieve aumento dell'Hb, attualmente media di 7.8 gr/dl e una riferita percezione di aumentato benessere. **CONCLUSIONI** La nostra esperienza pone i due farmaci come valide alternative alla terapia trasfusionale in chi presenta controindicazioni assolute alle trasfusioni. Non bisogna tuttavia mai trascurare eventuali effetti collaterali e il monitoraggio dei parametri ematochimici, strumentali, oltre che clinici deve sempre essere attentamente eseguito.

Abs P13 (20 di 42)**Luspatercept e talassemia trasfusione dipendente, esperienza del centro di Salerno.***E. De Michele, A. Brina, M. Rizzo, G. S. Castaldi, M. R. Lettieri, M. Corradino, G. Coppola.**Oncoematologia, Aou San Giovanni Di Dio E Ruggi D'aragona.**Salerno*

Il SIMT dell'AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona si pone come bacino di riferimento per i pazienti con Talassemie ed Emoglobinopatie del territorio dell'estesa provincia di Salerno. La pubblicazione in GU del 9/12/2021 del regime di rimborsabilità AIFA del medicinale LUSPATERCEPT, per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione dipendente associata a Beta Talassemia, ha permesso l'accesso a pz selezionati in ottemperanza alle buone pratiche SITE. Luspatercept è una proteina di fusione ricombinante costituita da una forma modificata del dominio extracellulare del recettore dell'attivina umana legata al dominio cristallizzabile del frammento dell'immunoglobulina umana G1. Luspatercept fungendo d'agente di maturazione eritroide blocca i ligandi di TGF- β , in particolare la trasduzione di segnale SMAD2/SMAD3, questo stimola la produzione di eritrociti e migliora l'eritropoiesi.

Dal 2022 ad oggi sono stati reclutati 5 pz sottoposti a tempo zero ai seguenti esami: ferro, reticolociti, epo sierica, HbForesi, uricemia, parametri coagulativi, ecocardio, eco addome ed eco tiroide, RM T2 * Cuore e Fegato, LIC, monitoraggio PA, peso, HB, esami ematochimici, intake trasfusionale. Gli stessi parametri clinici, ematochimici e strumentali sono periodicamente eseguiti.

Due pazienti hanno sospeso terapia rispettivamente per insorgenza di importante algia lombosacrale (RM ha rilevato multiple protrusioni lombo-sacrali) e per incremento del valore delle piastrine oltre 1.000.000. Tre pazienti continuano la terapia con Luspatercept e sono arrivati rispettivamente al 28°, 54° e 12° ciclo. Tutti hanno ottenuto una riduzione del numero di unità trasfuse, riduzione dei valori della ferritina, con rimodulazione del ferrochelante. Nessun effetto collaterale riferito, tranne una lieve astenia e algia lombare al primo ciclo. La riduzione delle unità trasfuse presenta una variabilità individuale significativa, un paziente con talassemia intermedia ha ottenuto una riduzione superiore al 60%. I risultati si sono dimostrati coerenti con quelli pubblicati in letteratura dallo studio Believe.

La modulazione della eritropoiesi tardiva riduce il fabbisogno trasfusionale. La riduzione degli accessi ospedalieri, oltre al mantenimento dei valori dell'Hb pre sempre superiore a 9.5 gr/dl, rappresenta un importante miglioramento della qualità di vita dei nostri pazienti. Nella nostra esperienza la scelta di allungare in alcuni casi l'intervallo tra un ciclo e l'altro dopo i 21 giorni, dando priorità alla diminuzione degli accessi ospedalieri, è stata percepita dai pazienti come un ulteriore grado di soddisfazione e compliance alla terapia. Da considerare anche i vantaggi relativi al risparmio di emocomponenti e alla riduzione del ferrochelante. Il nostro auspicio è che a breve termine la terapia con Luspatercept sia estesa anche alla talassemia intermedia non trasfusione dipendente.

Abs P14 (30 di 42)**Descrizione delle caratteristiche cliniche di una coorte di pazienti con duplicazione del cluster α globinico ed eterozigosi β^0 talassemia**

T. Ceglie¹, A. Barallier¹, F. Mete¹, Cm. Gaglioti¹, L. Sbaiz², M. Barberis², Gb. Ferrero^{1,3}, G. Mandrile¹.

¹SSD Microcitemie e malattie rare ematologiche, AOU San Luigi Gonzaga; ²SCDU Genetica Medica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino;

³Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche Università di Torino.

¹Orbassano (TO), ^{2,3}Torino.

L'associazione di una variante beta globinica con un incremento delle copie dei geni alfa globinici è responsabile di quadri clinici di talassemia intermedia. La maggior parte dei casi descritti in letteratura presenta una triplicazione dei geni alfa globinici; più raramente sono osservati casi di duplicazione di un intero cluster alfa globinico, per un totale di 6 geni alfa. Al momento sono noti in letteratura circa 40 pazienti con quest'ultimo assetto alfa globinico, associato ad eterozigosi per β^0 talassemia. Tutti questi pazienti presentano splenomegalia e anemia di grado moderato-severo, alcuni trasfusione dipendente, talvolta associata a deformità scheletriche, con un frequente riscontro di un incremento di HbF.

Descriviamo cinque pazienti, tre femmine (di cui 2 sorelle) e due maschi, di età compresa tra 4 e 55 anni, con duplicazione di un intero cluster alfa globinico associato ad eterozigosi β^0 CD39C>T. Tutti questi pazienti presentano splenomegalia marcata e 4 su 5 dismorfismi facciali. Due pazienti pediatriche necessitano di trasfusioni periodiche per anemia e splenomegalia associata a scarso accrescimento, con un valore Hb media prima dell'avvio delle trasfusioni rispettivamente di 8.35 e 6,5 g/dL. I 5 pazienti presentano HbA2 nei range o aumentata, con HbF sempre aumentata, superiore al 12%. I valori di ferritina, sideremia e saturazione della transferrina medi sono nella norma, ad eccezione di una paziente che ha avuto necessità di chelazione per accumulo marziale epatico severo. Quest'ultima paziente è stata sottoposta a colecistectomia e presenta un quadro più complesso rispetto alla sorella, nonostante condividano il medesimo genotipo.

Al momento non sono ancora note le cause di questa variabilità; alcuni ipotizzano che possa essere implicata la proteina stabilizzante la catena α (AHSP), ma sono necessari ulteriori approfondimenti per valutare le interazioni genotipo/ambiente in questi pazienti.

Abs P15 (45 di 42)**Alterazioni del comportamento alimentare nella beta talassemia: studio esplorativo in pazienti adulti e pediatrici**

M. Langellotti, M. Manilia, G. R. Umano, G. Rondinelli, A. Cardone, A. Perrotta, G. Simeone, F. Iaccarino, L. Pinfieldi, C. Sica, R. Manca, S. Perrotta, I. Tartaglione

A.O.U Vanvitelli

Napoli

Le malattie croniche possono associarsi a disagio psicologico e modificazioni del comportamento alimentare. Nella talassemia sono descritti aumentati livelli di ansia e depressione, mentre i dati sulle alterazioni alimentari, soprattutto in età pediatrica e con approccio multi-informatore, restano limitati. Lo studio ha valutato sintomi ansioso-depressivi e alterazioni del comportamento alimentare in 70 pazienti con talassemia, 40 adulti e 30 pediatrici, confrontati con i rispettivi gruppi di controllo sani; per tutti i pediatrici sono stati acquisiti anche i report dei genitori, esplorando le relazioni con variabili clinico-metaboliche. Gli adulti sono stati valutati con EAT-26, STAI e BDI; i bambini con CDI-2, MASC-2 e CEBQ, includendo self-report e report genitoriali. Negli adulti, i punteggi medi di STAI, BDI ed EAT-26 non differivano significativamente tra pazienti e controlli. Tuttavia, la prevalenza di EAT-26 ≥ 20 era più elevata nei talassemici rispetto ai controlli, pari a circa 27% vs 5%, con trend verso la significatività, dato sostanzialmente invariato dopo esclusione dei NTDT. Anche il BDI ≥ 17 risultava più frequente nei pazienti, pari a circa 27% vs 20%, senza significatività statistica. Nel gruppo patologico, l'età correlava positivamente con EAT-26 e, dopo esclusione dei NTDT, con STAI-tratto. Le correlazioni clinico-metaboliche riguardavano BMI, ferritina, glicemia, HDL-colesterolo e LIC; in particolare, HDL-colesterolo correlava positivamente con EAT-26 totale nei pazienti ($p=0,342$; $p=0,041$). Nei bambini, il CDI-2 non evidenziava un ruolo centrale della depressione nel comportamento alimentare. Alla MASC-2 emergevano punteggi ansiosi più elevati, con differenza significativa per Evitamento del pericolo. Al CEBQ si osservavano maggiore ipofagia emotiva, Food Responsiveness e un più elevato profilo food-avoidant, inteso come tendenza all'evitamento o alla restrizione dell'assunzione alimentare, nei pazienti. Il report genitoriale non riproduceva pienamente il profilo auto-riferito, indicando una discrepanza tra informatori. Nel complesso, i risultati preliminari suggeriscono una vulnerabilità psicologica e alimentare multidimensionale nella talassemia. Negli adulti emerge una maggiore frequenza di punteggi EAT-26 e BDI sopra soglia; nei bambini risultano più evidenti ansia, evitamento e alterazioni alimentari, in particolare ipofagia emotiva. Ulteriori analisi dovranno chiarire il peso delle variabili clinico-metaboliche.

Abs P16 (38 di 42)**Profilo infiammatorio nelle sindromi falcemiche: dati real-life di una coorte italiana**

M. Ferraresi¹, F. Granata¹, L. Duca¹, A. Centorami², N. Scaramellini¹, S. Leoni³, D. Maira¹, M. Migone De Amicis¹, M. Salvatori¹, G. Graziadei¹, V. Di Stefano¹, D. Panzieri², I. Motta³.

¹SC Medicina ad Indirizzo Metabolico, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ²Università degli Studi di Milano; ³Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Dipartimento di Eccellenza 2023-2027, Università degli Studi di Milano. Milano

L'infiammazione sterile è una componente chiave della fisiopatologia della malattia falciforme (sickle cell disease, SCD), sia in condizioni basali (steady state, SST) sia durante gli eventi acuti (EA). I meccanismi infiammatori coinvolti sono molteplici, tra cui l'attivazione di neutrofili e macrofagi, il rilascio di citochine e l'attivazione del complemento. La caratterizzazione del profilo infiammatorio nella pratica clinica reale potrebbe identificare nuovi target terapeutici. In questo studio osservazionale prospettico sono stati valutati marcatori infiammatori in pazienti con SCD in steady state e durante eventi acuti. Al 30 aprile 2026 sono stati arruolati 62 pazienti (età mediana 36,5 anni; 26 maschi e 36 femmine): 29 HbSS, 27 HbS/β-talassemia e 6 HbSC. I risultati sono stati confrontati con quelli di 10 controlli sani (CS). Sono stati registrati 14 EA. I livelli di IL-1β risultavano significativamente più elevati nei pazienti con SCD rispetto ai CS ($p=0,009$), senza ulteriori incrementi durante gli EA. Al contrario, IL-1α aumentava significativamente durante gli EA ($p=0,006$). IL-6 era elevata in SST rispetto ai CS ($p=0,008$) e aumentava ulteriormente durante gli EA ($p<0,0001$). Il TNF-α mostrava un incremento significativo durante gli EA ($p=0,008$), mentre i livelli di TNF-β risultavano sovrapponibili nei diversi gruppi. Tra le citochine antinfiammatorie, IL-10 risultava invece aumentata in SST rispetto ai CS ($p=0,0007$), con un ulteriore incremento durante gli EA ($p<0,0001$). IL-4 non ha mostrato variazioni significative. L'emoglobina libera plasmatica era aumentata nei pazienti con SCD rispetto ai CS e cresceva ulteriormente durante gli EA ($p=0,003$). L'eme libero plasmatico e l'eme-ossigenasi-1 (HO-1) risultavano elevati in SST, mentre solo HO-1 aumentava significativamente durante gli EA. La malondialdeide (MDA), marker di stress ossidativo, era significativamente più elevata nei pazienti rispetto ai CS ($p<0,0001$), senza ulteriori incrementi durante gli EA. Questi dati preliminari confermano la presenza di uno stato infiammatorio cronico nella SCD, caratterizzato da aumentati livelli di IL-1β, IL-6, IL-10, eme, HO-1 e MDA, che si accentua durante gli EA con incremento di IL-1α, TNF-α, IL-6, IL-10, HO-1 ed emoglobina libera. Ulteriori analisi saranno necessarie per identificare biomarcatori di gravità e caratterizzare meglio le diverse sottopopolazioni di pazienti, al fine di migliorare la stratificazione clinica e la gestione terapeutica.

Abs P17 (12 di 42)**Interazione in gravidanza tra anemia falciforme e malattia epatica cronica: un caso clinico focalizzato sui meccanismi microvascolari**

Cg. Valentini¹, C. Pellegrino¹, R. Ladiana¹, Jd. Marra¹, V. Arena², N. Piccirillo¹, P. Chiusolo³, A. Liguori⁴, L. Teofili³.

¹Dipartimento di Scienze di Laboratorio ed Ematologiche, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS; ²Sezione di Patologia, Dipartimento di Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Istituto di Anatomia Patologica, Università Cattolica Del Sacro Cuore; ³Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore; ⁴Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. Roma

Il coinvolgimento epatico cronico nell'anemia falciforme (SCD) è principalmente legato alla disfunzione del microcircolo: cicli di falcizzazione, rigidità eritrocitaria e attivazione piastrinica-endoteliale causano congestione sinusoidale, riduzione del flusso epatico, ischemia focale e danno epatocellulare. La gravidanza, condizione protrombotica ed emodinamicamente complessa, può aggravare questo quadro e rendere la diagnosi più difficile. Una donna di 31 anni con SCD (HbSS) è stata seguita dalla 12^a settimana della sua prima gravidanza. Lo screening preconcezionale evidenziava riduzione della proteina S, con anamnesi familiare negativa per trombosi. Prima della gravidanza, la paziente aveva ricevuto trasfusioni occasionali per crisi emolitiche acute ed era in trattamento con idrossiurea (HU), sospesa prima del concepimento. È stata avviata profilassi con EBPM e supporto trasfusionale (target Hb 9–10 g/dL), associati a scambio eritrocitario automatico (aRBCX), con riduzione dell'HbS dal 74% al 26%. Al primo controllo, gli esami mostravano anemia moderata, persistente aumento degli enzimi epatici (transaminasi e GGT), markers di emolisi elevati e modesta iperbilirubinemia non coniugata. La ferritina era nei limiti, i markers virali ed i test di autoimmunità negativi. L'ecografia evidenziava epatomegalia lieve con ecostruttura conservata, senza ostruzioni o alterazioni vascolari; l'elastografia era compatibile con assenza di fibrosi significativa. Il quadro è stato interpretato come ipertransaminasemia cronica correlata a SCD. La gravidanza è proseguita senza complicanze, con enzimi epatici stabili (~2×ULN) ed un ulteriore aRBCX durante il III trimestre. Parto e post-partum non hanno avuto complicanze. Tuttavia, la successiva progressione dell'ipertransaminasemia (4×ULN) ha richiesto biopsia epatica, che ha mostrato marcata congestione sinusoidale con eritrociti deformati e steatosi macrovescicolare. Due ulteriori cicli di aRBCX, associati ad aspirina a basso dosaggio e ripresa di HU, hanno determinato completa normalizzazione degli indici di funzionalità epatica. Questo caso evidenzia il ruolo centrale della disfunzione microvascolare nella malattia epatica cronica nella SCD, soprattutto in gravidanza, quando i cambiamenti fisiologici possono ostacolare una diagnosi tempestiva. Un approccio combinato (aRBCX, HU e antiaggreganti) può migliorare la microcircolazione e limitare il danno ischemico, contribuendo a prevenire la progressione epatica.

Abs P18 (46 di 42)**Malattie infiammatorie intestinali e autoimmuni in pazienti con drepanocitosi**S. Ferlinghetti², C. Gorio¹, G. Albrici¹, G. Carracchia¹, V. Folsi¹, G. M. Ferrari³, F. Guerra³, P. Corti³, E. Bertoni¹, F. Porta¹.¹U.O. Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Clinica Pediatrica, ASST Spedali Civili di Brescia; ²Università degli Studi di Brescia, Scuola di Specializzazione in Pediatria; ³Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori^{1,2}Brescia, ³Monza

I pazienti affetti da drepanocitosi (SCD) presentano uno stato di infiammazione cronica legato all'emolisi persistente e al danno da ischemia-riperfusion secondario agli episodi vaso-occlusivi ricorrenti. Tale condizione può predisporre allo sviluppo di patologie infiammatorie croniche, maggiormente a carico del tratto gastrointestinale e del fegato.

Descriviamo una casistica di quattro pazienti (età 7-27 anni) affetti da SCD (SS, SC o beta/S) e concomitante malattia infiammatoria cronica intestinale (Crohn, RCU) ed epatite autoimmune.

Caso 1: F, 18 anni, SCD S/C con RCU e epatocolangite sclerosante, ipergammaglobulinemia con ANA, ANCA antiLMK positivi. Per scarso controllo della malattia intestinale eseguite diverse linee di terapia (steroidi, azatioprina, MMF), associate a salasso-trasfusioni croniche. Remissione di RCU dopo avvio di terapia con Infliximab (a 16 anni) e sospeso regime trasfusionale; shift terapeutico ad Adalimumab nel 2025 per riscontro di anticorpi anti-IFX.

Caso 2: M, 27 anni, SCD SS con RCU e colangite sclerosante. Per numerose VOC, ACS associate a riattivazioni di RCU, nel 2024 avviato regime di EEX cronico, associato a idrossiurea, mesalazina e acido ursodesossicolico. Attualmente il paziente è in benessere clinico e remissione di RCU dall'avvio di EEX croniche; quadro di colangite in peggioramento con riduzione del calibro del dotto epatico destro.

Caso 3: M, 7 anni, SCD SS. Al momento della diagnosi di SCD riscontro di ipertransaminasemia, iperbilirubinemia diretta e ipergammaglobulinemia, ANCA e AbSMA positivi. Biopsia epatica compatibile con epatite autoimmune. Avviata terapia con steroidi (prednisone) e azatioprina in combinazione con salasso-trasfusioni croniche e idrossiurea, attualmente in buon controllo.

Caso 4: M, 8 anni, SCD SS. Per presenza di sangue nelle feci, posta diagnosi di RCU contestualmente alla SCD e, per ipertransaminasemia, di epatite autoimmune. Avviata terapia con steroidi e mesalazina. La RCU è sotto controllo mentre il quadro epatico si è complicato con grave colestasi su base non ostruttiva. Il trattamento della SCD è stato intensificato con EEX automatizzate croniche.

La nostra esperienza evidenzia l'associazione tra SCD, malattie infiammatorie intestinali ed epatopatie autoimmuni. Nei pazienti con SCD, la presenza di sintomi gastrointestinali o alterazioni persistenti degli indici di funzionalità epatica dovrebbe orientare verso un approfondimento diagnostico precoce e una gestione multidisciplinare.

Abs P20 (40 di 42)**Una ferritina di 3000 ng/mL e nessun ferro: un percorso diagnostico tra conferme e sorprese genomiche**

C. Fatigati¹, S. Costantini¹, A. Spasiano¹, A. Perrotta¹, R. Russo^{2,3}, I. Andolfo^{2,3}, P. Ricchi¹.

¹UOSD Malattie rare del globulo rosso, AORN Cardarelli; ²Dip. Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università Federico II; ³CEINGE-Biotecnologie Avanzate-Franco Salvatore.

Napoli

Introduzione. L'iperferritinemia in assenza di sovraccarico marziale rappresenta una sfida diagnostica che richiede l'integrazione di dati clinici, laboratoristici e genetici. Presentiamo il caso di un giovane adulto nel quale un sospetto diagnostico apparentemente lineare ha portato all'identificazione di un fenotipo complesso, evidenziando il ruolo dell'NGS nella pratica clinica.

Caso clinico. Un uomo di 30 anni giungeva alla nostra osservazione per riscontro occasionale di iperferritinemia severa (circa 3000 ng/mL). In anamnesi riferiva intervento di cataratta bilaterale in giovane età e presenza di trait β -talassemico da mutazione β^0 CD39. Gli indici di flogosi risultavano non significativi e la risonanza magnetica con studio T2* cardiaco ed epatico dava esito negativo per accumulo marziale. La ferritina elevata, l'assenza di sovraccarico marziale organico e l'associazione con cataratta precoce ponevano il sospetto diagnostico di una sindrome iperferritinemia-cataratta ereditaria (HHCS). Veniva pertanto eseguita l'analisi genetica mediante Next Generation Sequencing (NGS), che documentava una variante patogenetica del gene FTL, confermando la diagnosi. In maniera inattesa, l'indagine identificava anche una variante del gene PIEZO1, associato a stomatocitosi ereditaria disidratata. La rivalutazione dello striscio di sangue periferico evidenziava la presenza di stomatociti oltre alle alterazioni morfologiche tipiche del tratto β -talassemico. Il quadro finale risultava caratterizzato dalla coesistenza di tre condizioni genetiche: trait β -talassemico, HHCS e variante di PIEZO1.

Discussione. La HHCS spiega l'iperferritinemia in assenza di emosiderosi. Tuttavia, sia la β -talassemia sia le forme correlate a PIEZO1 possono favorire, attraverso meccanismi differenti, un aumento dell'assorbimento intestinale del ferro e una suscettibilità al sovraccarico marziale nel corso della vita. Sebbene al momento non siano presenti segni di siderosi, il paziente richiederà un monitoraggio prospettico dedicato. Questo caso offre inoltre una riflessione sul ruolo dell'NGS in un'epoca caratterizzata dal dibattito sul rischio di overdiagnosis. L'esame, richiesto per confermare una precisa ipotesi clinica, ha consentito anche di identificare una seconda condizione genetica inattesa, successivamente corroborata dalla revisione morfologica dello striscio. Più che generare una sovradiagnosi, l'NGS ha permesso di riconoscere una componente biologica reale altrimenti non identificata.

Abs P21 (3 di 42)**Quando 'sferocitosi' non basta: rivalutazione integrata e implicazioni terapeutiche nell'adulto**C.giubbilei¹, I.andolfo², G.giustini¹, A.baffioni¹, M.manno³, R.russo², V.carrai¹.¹ SOD Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi; ²Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology University of NaplesFederico II; ³CEINGE – Advanced Biotechnologies Franco Salvatore.¹Firenze, ^{2,3}Napoli.

Background La sferocitosi ereditaria (HS) nell'adulto viene spesso diagnosticata sulla storia anamnestica senza work-up completo; le linee guida (l.g.) raccomandano una valutazione clinica, funzionale e molecolare integrata. L'accuratezza diagnostica è cruciale per escludere forme che mimano HS (es. stomatocitosi ereditaria HSt) ma controindicano la splenectomia. **Metodi** Studio retrospettivo monocentrico su 27 pz inviati per sospetta/riferita HS, con rianalisi dei dati clinico-lab, test funzionali (EMAbinding, ektacitometria, resistenza osmotica, SDS-PAGE) e custom gene NGS panel per difetti del globulo rosso. Abbiamo studiato: 1° concordanza diagnostica tra tutti i test e, quando incompleti/discordanti, il peso diagnostico dei singoli è stato analizzato nel contesto fenotipico; 2° applicazione di algoritmo adattato dalle l.g. per ulteriore studio di concordanza. **Risultati** 16/27 pz (59%) con fenotipo moderato-severo, candidabili a splenectomia. Fenotipo suggestivo per HS in 19/27 (70%); test funzionali e NGS positivi in 11/27 (41%; Tab 1-2). Concordanza diagnostica completa in 5/27 casi (19%), HS era esclusa in 4/27 (14,8%). I restanti 18/27 (66,7%) con dati incompleti/discordanti. Di questi 18 la rianalisi ha permesso la riclassificazione come HS di 14 pz: 6 su base funzionale, 4 molecolare e 4 per un singolo test positivo in contesto clinico suggestivo. Nel tot, HS è stata confermata in 19 pz (70%), esclusa in 6 (22,2%) e indeterminata in 2 (7,4%). L'applicazione dell'algoritmo da l.g. identificava 13/27 pz, tutti confermati dal workup integrato (PPV 100%), ma non intercettava 5/11 casi confermati in molecolare (45,5%), indicando ridotta sensibilità nelle forme lievi/atipiche. **Conclusioni** In circa 1/5 dei pz HS non è stata confermata, il che ha implicazioni terapeutiche trattandosi di fenotipi mod-sev. L'applicazione dell'algoritmo da l.g. aveva alto PPV ma perdeva quasi metà dei casi confermati in molecolare; questo supporta il ruolo dell'NGS nei fenotipi lievi/atipici. L'impatto clinico della rivalutazione diagnostica è evidente per dd tra HS/HSt: nella nostra esperienza, il corretto riconoscimento di HSt ha modificato la strategia terapeutica, evitando la splenectomia in favore di embolizzazione splenica. Al contrario, l'errata diagnosi di HS in un pz splenectomizzato in giovane età si è associata a successivi eventi trombotici recidivanti. Questi risultati evidenziano come, nel pz con riferita HS, la conferma diagnostica mediante approccio integrato sia essenziale per una corretta pianificazione terapeutica.

Abs P22 (19 di 42)**Due varianti, una decisione: approccio diagnostico e terapeutico in un caso complesso di anemia emolitica congenita**

A. Baffioni¹; I. Andolfo²; C. Giubbilei³; G. Giustini⁴; M. Manno³; R. Russo²; V. Carrai¹.

¹SOD Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi; ²Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology University of Naples Federico II; ³CEINGE – Advanced Biotechnologies Franco Salvatore.

¹Firenze - IT; ^{2,3}Napoli - IT.

Background: La diagnosi differenziale tra sferocitosi ereditaria (SE) e stomatocitosi ereditaria deidratata (DHS) risulta cruciale, poichè le implicazioni terapeutiche sono opposte: la splenectomia è indicata nella SE ma controindicata nella DHS per l'elevato rischio tromboembolico. Presentiamo un caso di anemia emolitica congenita con co-presenza di due VUS in SPTB e PIEZO1.

Metodi: Donna di 42 anni, seguita per sospetta membranopatia e splenomegalia sintomatica. All'esame obiettivo, splenomegalia palpabile in FIS (DL 22 cm). Gli esami ematici evidenziavano anemia moderata (Hb 10,1 g/dL, MCV 95 fL), aptoglobina consumata, reticolocitosi 12% ($0,366 \times 10^6/\mu\text{L}$) e

TCD/TCI. Lo striscio periferico mostrava sferociti frammisti a stomatociti. L'analisi NGS condotta mediante un pannello multigenico (125 geni associati a difetti del globulo rosso e del metabolismo del ferro) identificava due VUS in stato di eterozigosi: SPTB c.2479C>T (p.Arg827Trp), già riportata in associazione a SE tipo 2, e PIEZO1 c.6473A>G (p.Lys2158Arg), di significato clinico non definito. Sono stati eseguiti ulteriori accertamenti per escludere altre cause di splenomegalia, inclusa valutazione midollare, e analisi di segregazione familiare.

Risultati: La variante in SPTB era presente nel padre, nei fratelli e in una zia paterna; la variante in PIEZO1 in entrambi i figli della paziente. Gli altri familiari diretti studiati risultavano negativi. Lo studio genealogico suggeriva relazioni familiari atipiche, compatibili con possibile consanguineità o con un isolato genetico (fig 1). Considerata la variante in PIEZO1 e il rischio trombotico associato alla splenectomia nella DHS, il caso è stato discusso in ambito multidisciplinare (ematologia, chirurgia, radiologia interventistica, genetica medica), che ha optato per embolizzazione parziale della milza, eseguita a marzo 2026. La paziente, previamente vaccinata contro patogeni capsulati, ha ricevuto profilassi anticoagulante e antibiotica peri-procedurale; l'intervento si è svolto senza complicanze.

Conclusioni: Il caso evidenzia la complessità diagnostica delle anemie emolitiche congenite con VUS multiple e sottolinea come l'analisi di segregazione familiare possa essere utile per l'interpretazione patogenetica delle varianti. L'embolizzazione parziale della milza può rappresentare una valida alternativa terapeutica quando la diagnosi è incerta o la splenectomia è controindicata, riducendo i sintomi da splenomegalia e limitando il rischio trombotico. L'approccio multidisciplinare è essenziale

Abs P23 (37 di 42)**Il "doppio colpo" genetico: anemia emolitica cronica non sferocitica da variante *G6PD Beverly Hills* e Sindrome di Gilbert, un case report**

E. Fioribello, M. Balocco.

SSD Microcitemia, EO Ospedali Galliera.

Genova - IT

Negli eritrociti maturi, la glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) è l'unica fonte di NADPH, essenziale per la difesa dallo stress ossidativo. Il deficit di G6PD è la più diffusa enzimopatia eritrocitaria a livello globale; sebbene sia spesso asintomatico fino all'esposizione a trigger quali farmaci, infezioni o ingestione di fave, l'Anemia Emolitica Cronica Non Sferocitica (CNSHA) rappresenta una manifestazione rara e grave.

Descriviamo il caso di un uomo di 31 anni, di origine marocchina, con anamnesi di anemia cronica e ittero, sottoposto a regime trasfusionale dall'età di 10 anni e a colecistectomia a 25 anni per colelitiasi. Nel 2024, in Italia, giungeva al Pronto Soccorso per lipotimia. Gli esami evidenziavano anemia emolitica (Hb 10 g/dl, reticolociti 560.000/ μ L, aptoglobina consumata, bilirubina totale 19,8 mg/dl, prevalentemente indiretta) e splenomegalia (15 cm). Lo striscio periferico non era diagnostico per alterazioni della membrana eritrocitaria. Test di Coombs e ricerca del clone EPN negativi, mentre il dosaggio enzimatico della G6PD era ridotto all'1%. L'analisi genetica rivelava infine l'emizigosi per la rara variante c.1160 G>A p.(Arg387His), nota come *G6PD Beverly Hills*, associata all'omozigosi per il polimorfismo (TA)⁷, causativo della Sindrome di Gilbert.

Il decorso clinico è stato complicato da eventi infettivi destabilizzanti: una tonsillite acuta ha causato pancitopenia transitoria, mentre una gastroenterite da *C. jejuni* ha scatenato una crisi emolitica acuta. La RMN e l'elastometria hanno documentato un lieve sovraccarico marziale epatico (T2* 3.8 ms, LIC 6.9 mg/g) con fibrosi moderata (F2), indicando l'avvio di terapia ferrochelante con Deferasirox (7 mg/kg/die). Per ridurre l'emolisi e l'iperbilirubinemia cronica, il paziente è stato inserito in lista per splenectomia laparoscopica ed ha avviato Fenobarbital *off-label*.

La variante *G6PD Beverly Hills* (esone 10) indebolisce l'interfaccia tra le subunità enzimatiche, azzerando quasi l'attività residua. Il fenotipo severo del paziente è il risultato di un sinergismo genetico -"doppio colpo": l'instabilità enzimatica data dalla G6PD deficitaria è amplificata dal difetto di coniugazione epatico della Sindrome di Gilbert. L'intreccio patogenetico spiega la severità dell'ittero, la calcolosi precoce e l'emosiderosi con fibrosi epatica. Il caso dimostra la necessità di una caratterizzazione molecolare estesa per personalizzare l'approccio terapeutico e prevenire il danno d'organo.

Abs P26 (22 di 42)**Valutazione dei profili ectacitometrici nella sferocitosi ereditaria: esperienza monocentrica su 204 pazienti**

A. Zaninoni¹, E. Fermo¹, C. Vercellati¹, A. P. Marcello¹, D. Consonni², N. Naouara¹, B. Fattizzo^{1,3}, W. Barcellini¹, P. Bianchi¹.

¹SC Ematologia, SS Fisiopatologia delle Anemie, Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ²SC Medicina del Lavoro, Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ³Dipartimento di Oncologia e Oncoematologia, Università degli Studi di Milano. Milano

La sferocitosi ereditaria (SE), la più comune forma di anemia emolitica congenita, è caratterizzata da una notevole eterogeneità clinica, con manifestazioni che comprendono anemia emolitica di gravità variabile, ittero, reticolocitosi, splenomegalia e colelitiasi. L'analisi ectacitometrica rappresenta attualmente uno tra i metodi di riferimento per la diagnosi della SE.

In questo studio retrospettivo sono stati valutati 204 pazienti affetti da SE non sottoposti a splenectomia, diagnosticati presso il nostro Centro tra il 2014 e il 2022, con particolare attenzione ai profili ectacitometrici e alla loro correlazione con i parametri ematologici e biochimici.

L'analisi dei profili ectacitometrici ha consentito di identificare due distinti pattern: il classico profilo a campana (SE1) e una curva caratterizzata da uno spostamento verso destra (SE2). Tuttavia, il significato clinico e biologico di tali differenze e la loro relazione con il fenotipo della malattia non sono ancora completamente chiariti.

I nostri risultati hanno evidenziato che i pazienti appartenenti al gruppo SE2 erano significativamente più giovani (valore mediano 10 anni, range 0.1-71, versus 22, range 0.1-73, $p=0.002$) e presentavano una forma di malattia più severa rispetto ai pazienti SE1. In particolare, il gruppo SE2 mostrava livelli di emoglobina e valori di MCHC significativamente inferiori, associati a RDW più elevati ($p=0.004$, $p<0.001$, e $p=0.034$, rispettivamente).

È interessante sottolineare che una correlazione negativa tra MCHC e tutti i parametri ectacitometrici correlati all'osmolalità (Omin $p=0.013$, Ohyper $p<0.001$, and Omax $p=0.003$) è stata osservata esclusivamente nel gruppo SE1.

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che la sferocitosi ereditaria possa essere caratterizzata da due profili ectacitometrici principali. Il profilo SE2 risulta associato a pazienti più giovani e a forme clinicamente più severe della malattia; inoltre, nei casi di maggiore gravità, contrariamente a quanto atteso, ma in linea con altri studi di patofisiologia eritrocitaria, i globuli rossi sembrano presentare una densità cellulare inferiore rispetto alle forme meno severe.

Abs P27 (5 di 42)**Transcobalamin II deficiency: case report of a rare variant in the TCN2 gene in heterozygosis . Clinical picture, impact on red cell metabolism and review of the literature**

L. Torti¹, N. Ardu¹, L. Maffei¹, R. Russo^{2,3}, I. Andolfo^{2,3} And M. Ilaria Del Principe^{1,4}.

¹Hemoglobinopathies Unit Hematology Department S. Eugenio Hospital, (ASL Roma 2); ²Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, University of Naples Federico II; ³CEINGE Biotechnologie Avanzate "Franco Salvatore"; ⁴Hematology Department of Biomedicine and Prevention Tor Vergata University of Rome.

^{1,4}Roma - IT, ^{2,3}Napoli - IT

Donna di 73 anni viene inviata al nostro centro per lieve anemia, astenia e macrocitosi, associate a iperferritinemia. Gli esami di laboratorio mostrano livelli elevati di vitamina B12 in assenza di supplementazione, aumento dell'omocisteina e lo striscio di sangue periferico rivelava macrociti, stomatociti e anisocitosi. La paziente presentava anche alti livelli di ferritina con indice di saturazione della transferrina ai limiti superiori. Gli indici di emolisi erano normali ed è stata esclusa l'emocromatosi ereditaria. Data l'insolita associazione di macrocitosi e livelli elevati di B12, sono state eseguite ulteriori indagini diagnostiche. Un pannello di sequenziamento genico (NGS) mirato, comprendente 124 geni associati ad anemie ereditarie, ha identificato una variante Htz c.508C>T (p.Arg170Trp) nel gene TCN2. Questa rara variante porta a una funzione compromessa della transcobalamina II. Di conseguenza, nonostante livelli circolanti di cobalamina normali o aumentati, può verificarsi una carenza intracellulare. I riscontri clinici e di laboratorio, tra cui macrocitosi, anemia e iperomocisteinemia, supportano una carenza funzionale di cobalamina intracellulare. Nelle forme omozigoti, la carenza di TCN2 si manifesta precocemente con grave anemia megaloblastica, ritardo della crescita e infezioni ricorrenti. Questo caso suggerisce che le varianti Htz possono anche causare manifestazioni lievi a esordio tardivo, sottolineando l'importanza del riconoscimento per evitare diagnosi errate. Nei pazienti con macrocitosi inspiegabile, iperomocisteinemia e livelli elevati di vitamina B12, è opportuno considerare difetti nel trasporto della cobalamina. L'analisi NGS è essenziale per una diagnosi accurata e un'appropriate consulenza genetica.

Abs P28 (4 di 42)**Barriere, sfide e strategie per la gestione trasfusionale nei Paesi a basso reddito: revisione narrativa ed esperienza personale in Repubblica Democratica del Congo**

F. Sala¹, B. Fassino², F. Buzzi⁴, P. Sannino³, S. Rampini³, G. Sorrentino².

(¹Pronto Soccorso Pediatrico, Clinica De Marchi; ²Terapia Intensiva Neonatale; ³Direzione Aziendale Professioni Sanitarie) Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; ⁴Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele.

¹²³⁴ Milano - IT.

Introduzione: Nei Paesi a basso reddito la medicina trasfusionale si confronta con criticità rilevanti in cui l'organizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici è fortemente condizionata da vincoli strutturali, economici e formativi. L'obiettivo è descrivere le principali criticità della pratica trasfusionale pediatrica in contesti a risorse limitate, evidenziando il divario tra linee guida internazionali e la pratica reale attraverso un'esperienza nella Repubblica Democratica del Congo.

Metodi: Per confrontare i dati osservati con le evidenze disponibili, è stata condotta una revisione della letteratura secondo il metodo EPICOT, consultando le banche dati biomediche (PubMed, Scopus, CINAHL). L'esperienza è stata condotta in un reparto pediatrico, in affiancamento al personale locale. Sono stati documentati i percorsi trasfusionali, dalla selezione dei donatori alla somministrazione di emazie, con particolare attenzione agli snodi diagnostici e decisionali intrapresi per garantire cure in condizioni di risorse limitate.

Risultati: La letteratura conferma criticità sistemiche quali insufficienza di donatori, screening limitato, carenze infrastrutturali e uso improprio delle trasfusioni. L'esperienza sul campo evidenzia come, in condizioni di urgenza e scarsità di risorse, fasi chiave dei percorsi diagnostico-trasfusionali vengano frequentemente semplificate, adattate o talvolta omesse, con inevitabili ricadute sulla qualità e sicurezza delle cure. Emergono difficoltà operative legate alla gestione dei tempi tra richiesta, preparazione e somministrazione degli emocomponenti. Inoltre, fattori economici, socio-culturali e la limitata formazione del personale riducono ulteriormente l'aderenza agli standard internazionali.

Conclusioni: Il futuro della medicina trasfusionale in contesti a risorse limitate richiede un cambio di paradigma: non l'applicazione rigida delle linee guida, ma protocolli sostenibili e capaci di rispondere alle specificità operative di questi ambienti. Uno sviluppo in ambito diagnostico potrebbe essere legato a nuove tecnologie per lo screening del sangue donato. Inoltre, l'integrazione tra formazione del personale sanitario e sensibilizzazione della popolazione favorirebbe la diagnosi precoce, evitando la semplificazione dell'iter trasfusionale dettata dalla necessità di interventi tempestivi e aumentando la sicurezza del paziente.

Parole chiave: trasfusioni, diagnostica, percorsi sanitari, Paesi a basso reddito, sanità globale.

Abs P29 (14 di 42)**L'eterogeneità dei difetti di membrana eritrocitaria - necessità di integrazione tra analisi genetica e studi funzionali**

E. Mariani^{1,2}, E. Massaccesi¹, A. Conte², M. C. Giarratana^{1,2}, L. Arcuri^{1,2}, G. Dell'orso¹, C. Cervello², G. Forni^{1,3}, M. Miano¹.

¹UOC Ematologia IRCCS Giannina Gaslini; ²Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili, Università degli Studi di Genova; ³FORANEMIA ETS Foundation. Genova.

Le anemie emolitiche ereditarie da difetti della membrana eritrocitaria presentano una notevole eterogeneità clinica, molecolare e funzionale. Le discrepanze tra il genotipo identificato e il fenotipo espresso possono rendere complesso l'inquadramento diagnostico definitivo, richiedendo una correlazione tra le indagini genetiche e i test funzionali avanzati.

Lattante di origine nigeriana con esordio a 3 mesi di vita di grave anemia emolitica Coombs-negativa (Hb nadir 5,1 g/dL), evidenziata durante un ricovero per un sospetto episodio sincopale post-vaccinale. Nel successivo follow-up persisteva un'anemia cronica con reticolocitosi, iperbilirubinemia indiretta, aptoglobina ridotta e necessità di supporto trasfusionale intermittente (in occasione di eventi infettivi intercorrenti). Lo striscio periferico mostrava anisopoichilocitosi con numerosi ellissociti, schistociti, stomatociti e dacriociti. In anamnesi familiare era riferito un episodio di anemia nel fratello nei primi mesi di vita, risolto senza necessità trasfusionale (non disponibile documentazione clinica). All'analisi molecolare mediante NGS si identificavano nella probanda: eterozigosi per HBB: c.20A>T p.(Glu7Val) (HbS), omozigosi per SPTA1:c.620T>C p.(Leu207Pro) e omozigosi per il polimorfismo a bassa espressione α LELY (SPTA1: [c.5572C>G;c.6531-12C>T]). I genitori, non consanguinei e con anamnesi ematologica muta, risultavano eterozigoti per le due varianti del gene SPTA1 in configurazione cis. Le mutazioni di SPTA1 possono associarsi a sferocitosi (ereditarietà AR) o ellissocitosi (ereditarietà AD). Poiché la paziente presentava fenotipo clinico allo stato omozigote si è ipotizzato la diagnosi finale fosse quella di sferocitosi ereditaria di tipo 3. La mutazione c.620T>C è però descritta in letteratura solo in associazione a ellissocitosi ereditaria tipo 2, quando espressa in eterozigosi. Gli studi funzionali mostravano EMA-binding e resistenza osmotica eritrocitaria nei limiti della norma, a fronte di una curva ectacitometrica alterata e suggestiva per ellissocitosi ereditaria.

Il caso evidenzia come il dato molecolare esclusivo possa non essere sufficiente a prevedere il fenotipo nei difetti di membrana eritrocitaria e suggerisce una nuova possibile associazione genotipo-fenotipo. Nel contesto di un progressivo incremento di membranopatie non chiaramente inquadrabili nella classificazione tradizionale, risulta evidente la necessità di studi funzionali nell'iter diagnostico-assistenziale.

Abs P30 (39 di 42)**Quando il globulo rosso indica la strada: il ruolo della morfologia nella diagnosi di una complessa ellissocitosi ereditaria**

A. Argentieri¹, A. Roveta², M. Veltroni¹, E. Chiocca¹, A. Tondo¹, E. Andreucci³, I. Fotzi¹.

¹Dipartimento di Ematologia e Oncologia Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS; ²Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli studi di Firenze;

³SODS Genetica Medica.

Firenze IT

Caso clinico: Bambina di 16 mesi. Riscontro neonatale di esadattilia bilaterale dei piedi e skin tags auricolari e ittero, trattato. A due mesi di vita ricovero per evento infettivo associato ad anemia microcitica (Hb 7,4 g/dL, MCV 76 fL), iperbilirubinemia indiretta (3.18 mg/dl) e moderata reticolocitosi (96000/uL), LDH 327 UI/L.

Allo striscio periferico marcata anisopoichilocitosi con ellissociti, poichilociti, dacriociti, macrociti e rari schistociti. Necessarie due trasfusioni di emazie concentrate a distanza di otto giorni. Nel follow-up persistenza di anemia cronica (Hb 8–9 g/dL), RDW elevato (25%), reticolociti pari a 65.000-85.000 e indici di emolisi positivi (LDH 452 U/L, aptoglobina <10.000, bilirubina nella norma). In considerazione delle anomalie degli arti e dell'anemia è stata avviata analisi dell'esoma, risultato negativo.

Alla rivalutazione seriata dello striscio periferico, si evidenziava persistenza di marcata anisopoichilocitosi con prevalenza di ellissociti, associata a RDW elevato all'emocromo. Si avviava pertanto una rivalutazione dei dati dell'esoma per il sospetto di membranopatia eritrocitaria. L'analisi ha evidenziato la presenza di una variante patogenica nel gene SPTA1, ereditata dal padre. Eseguita analisi dello striscio paterno, con riscontro di elevato numero di ellissociti (accertamenti ematologici: Hb 14,7 g/dL, MCV 82 fL, RDW 12%, reticolociti 76000/uL, bili tot 0,41 mg/dL, aptoglobina 21 mg/dL, LDH 260 UI/L)

Data la discordanza fenotipica ematologica tra padre e figlia, è stata ricercata anche la presenza di alleli polimorfici a bassa espressione di spettina. L'indagine ha identificato l'allele α -LELY ereditato dalla madre, il cui effetto in trans con la variante patogenetica di SPTA1 è verosimilmente responsabile dell'aggravamento del difetto quantitativo/funzionale della α -spettina e della maggiore espressività fenotipica osservata nella probanda.

Effettuata a completamento ectacitometria con profilo compatibile con ellissocitosi ereditaria.

Conclusioni: Questo caso evidenzia come la diagnostica genetica, pur fondamentale nello studio delle anemie ereditarie, debba essere interpretata alla luce del contesto emato-clinico e citologico. In presenza di quadri complessi, la valutazione dello striscio periferico può rappresentare l'elemento chiave per orientare il percorso diagnostico e indirizzare correttamente gli approfondimenti molecolari.

SEGRETERIA SITE

Via De' Poeti, 1/7
40124 Bologna
Tel. 051 6390906
segreteriasite@ercongressi.it
www.site-italia.org



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Studio E.R. Congressi
Via De' Poeti, 1/7
40124 Bologna
Tel. 051 4210559
ercongressi@ercongressi.it



ER Congressi