

# TERZO MEETING DI EMATOLOGIA NON ONCOLOGICA

Boscolo Hotel Astoria  
Firenze 26-27 gennaio 2017



## La gravidanza nell'anemia drepanocitica

*Bianca Maria Ricerca*

*Istituto di Ematologia*

*Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-Roma*

# PECULIARITA' CLINICHE DELLA AD

- ANEMIA EMOLITICA CRONICA ma...non solo
- CRISI VASO-OCCLUSIVE con danno d'organo e quindi comorbidità
- DIATESI TROMBOTICA
- NOTEVOLE VARIABILITA' DELL' ANDAMENTO CLINICO CASO PER CASO
- NOTEVOLE VARIABILITA' DELLA GESTIONE CLINICA CASO PER CASO

# GRAVIDANZA IN SOGGETTO CON AD BACKGROUND

Esiste una importante differenza razziale:

La mortalità correlata alla gravidanza nella popolazione afro-americana è del

**3.7%**

più elevata che nelle donne bianche

# Pregnancy and sickle cell disease: a review of the current literature

Boga et al: Crit Rew Oncol Hematol 2016

- Alayed et al. (2013)  
CAN
- Al-Farsi et al. (2014)  
SARAB
- Al Kahtani et al. (2012)  
SARAB
- Asma et al. (2014)<sup>b</sup>  
TUR
- Barfield et al. (2010)  
USA
- Boulet et al. (2013)  
USA
- Daigavane et al. (2013)  
INDIA
- Muganyizi and Kidanto (2013)  
TAN
- Natu et al. (2014)  
INDIA
- Oteng-Ntim et al. (2015a,b)  
UK
- Ngo et al. (2010)<sup>a</sup>  
NIGER

# POTENZIALI RISCHI PER MADRE E FETO NELL'AD

## FETO

- PARTO PREMATURO
- PRECOCE ROTTURA DELLE MEMBRANE
- APGAR 5'-7'
- BASSO PESO x età gestazionale
- PARTO CESAREO
- FETO MORTO E MORTE PERINATALE
- MORTE NEONATALE

## MADRE

- CRISI VASO-OCCLUSIVE
- COMPLICAZIONI POLMONARI
- INFEZIONI
- COMPLICAZIONI EMATOLOGICHE
- NECESSITA' DI TRASFUSIONI
- MORTE

***Boga e t al 2016 Crit Rew Oncol Hematol***

# PREVALENZA DELLE COMPLICAZIONI RELATIVE AL FETO NELLA AD

- PARTO PREMATURO.....43% (n= 1290) Range: 4.1-50.4
- APGAR 5'-7' .....14.7% (n=23594) Range: 0-27,9
- BASSO PESO X EG.....16% (n=28985) Range: 3,4-53
- FETO MORTO E MORTE PERINATALE.....5,3% (n= 18022) Range: 0-7,3
- MORTE NEONATALE.....2.5% (n=569) Range :0-4
- PREMATURA ROTTURA DELLE MEMBRANE.....5% (n=3160) Range : 0-13
  
- PARTO CESAREO.....:.....29% (n=52536)Range: 26-91,6

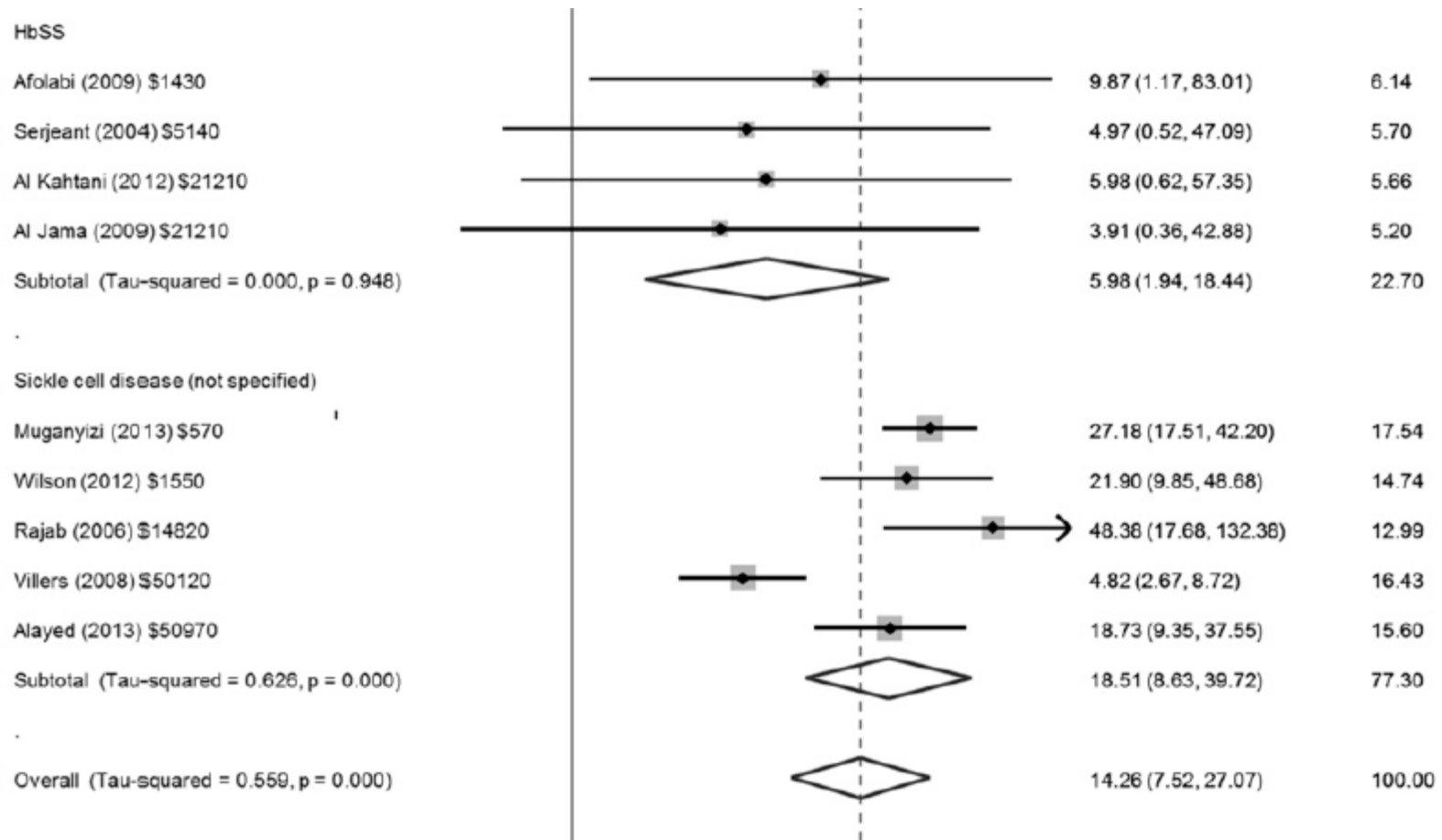
***Boga e t al 2016 Crit Rew Oncol Hematol***

# PREVALENZA DELLE COMPLICAZIONI RELATIVE ALLA MADRE CON AD (SS)

- CRISI VASO-OCCLUSIVE.....33.7% (n=1713) Range: 0.4-77,8
- COMPLICAZIONI POLMONARI.....6.1%(n=769) Range 0,4-29,6
- INFEZIONI.....19% (n=658) Range 0,4-70.4
- COMPLICAZIONI EMATOLOGICHE.....10,5 (n=5481) Range 8.8-27
- NECESSITA' DI TRASFUSIONI.....52% (n=713) Range 23,9-100
- MORTE.....0,9% (n=23038) Range 0-11,4

***Boga e t al 2016 Crit Rew Oncol Hematol***

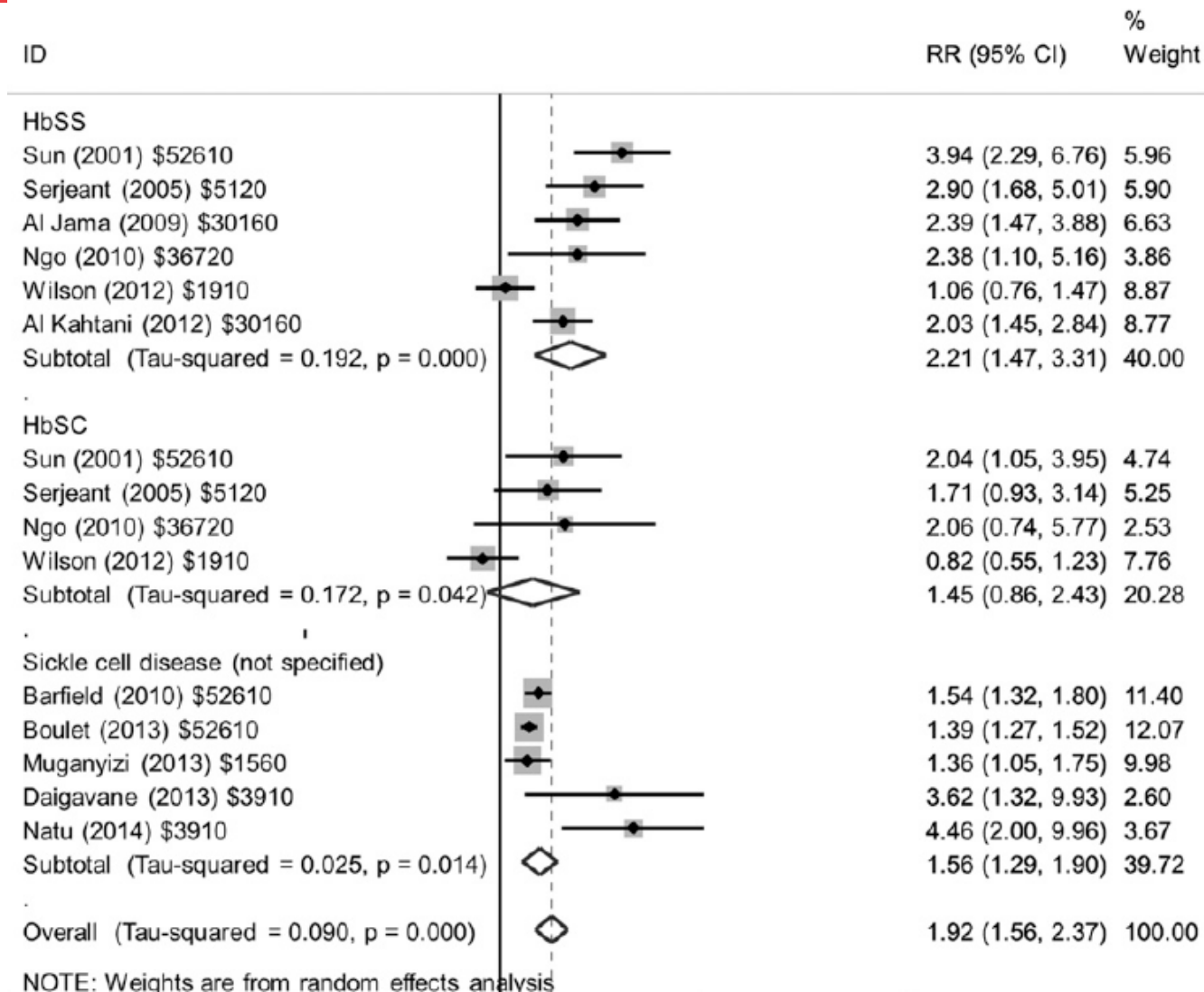
# FOREST PLOT DEGLI STUDI CHE FOCALIZZANO L'ASSOCIAZIONE TRA AD E MORTALITA' MATERNA



**Oteng-Ntim Blood 2015**



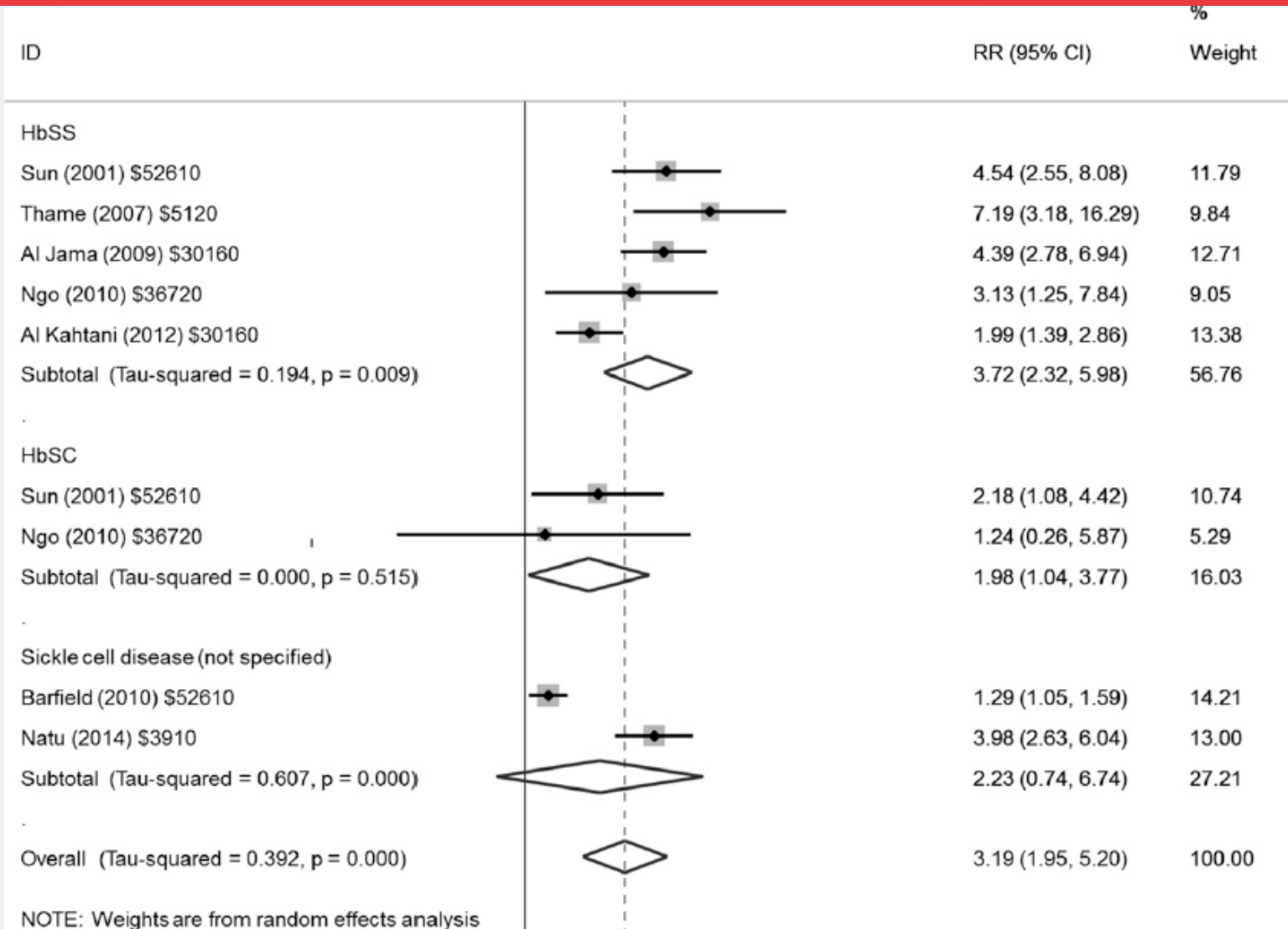
# FOREST PLOT DEGLI STUDI CHE FOCALIZZANO L'ASSOCIAZIONE TRA AD E PARTO PREMATURO



**Oteng-Ntim  
Blood 2015**

NOTE: Weights are from random effects analysis

# FOREST PLOT DEGLI STUDI CHE FOCALIZZANO L'ASSOCIAZIONE TRA AD E NEONATI SGA



**Oteng-Ntim  
Blood 2015**

# METAREGRESSIONE IN BASE AL GENOTIPO DELLA AD ED AL GNI DELLA NAZIONE DOVE E' CONDOTTO LO STUDIO

	Odds ratios			P value ( $\chi^2$ )	P value (LR test*)
	HbSS	HbSC	Nonspecified SCD		
<b>Disease genotype</b>					
Maternal mortality	No deaths				
Preeclampsia	2.7 (1.8-3.9)	1.9 (1.1-3.2)	2.6 (2.4-2.8)		.43*
Stillbirth	4.0 (2.8-5.6)	1.9 (1.04-3.4)	3.7 (2.8-4.9)		.04*
Preterm delivery	2.2 (1.8-2.7)	1.2 (0.8-1.6)	1.6 (1.4-1.7)		.0007*
Small for gestational age infants	4.0 (3.1-5.2)	1.6 (0.79-3.1)	1.5 (1.2-1.8)		<.001
<b>Country gross national income</b>					
	GNI $\geq$ \$30 000				
Maternal mortality	0.15 (0.02-0.86)			<.001	
Preeclampsia	0.59 (0.24-1.42)			.24	
Stillbirth	0.28 (0.14-0.55)			<.001	
Preterm delivery	0.78 (0.40-1.51)			.46	
Small for gestational age infants	0.89 (0.42-1.92)			.77	

**Oteng-Ntim Blood 2015**

# IMPIEGO DELLA TRASFUSIONE NELLE GRAVIDE CON AD: PROFILASSI DELLE COMPLICANZE PER MADRE E FETO

## PRO

- **Cunningham et al:**  
*Am J Obstet Gynecol 1975*
- **Cunningham et al:**  
*Obstet Gynecol 1983*
- **Koshy et al**  
*J Clin Apher 1991*
- **Howard et al :**  
*Br J Obstet Gynecol 1995*

## CONTRO

**Mohamed K:**  
Prophylactic versus selective  
transfusion for sickle cell  
anaemia in pregnancy  
  
*Cochrane Library 2006*

# IMPIEGO DELLA TRASFUSIONE NELLE GRAVIDE CON AD: PROFILASSI DELLE COMPLICANZE PER MADRE E FETO

## **Malinowski et**

*Blood 2015:*

Metanalisi su 12 studi selezionati da 1203 fonti.

La trasfusione isolata riduce la mortalità materna ma non ha impatto sulla preeclampsia e sulla riduzione della crescita fetale

# Asma et al: Prophylactic red cell exchange may be beneficial in the management of sickle cell disease

## Transf Pract 2015

**TABLE 4. Maternal and fetal complications in SCD patients who underwent RBCX procedure**

	Number	Percent
<b>Mode of delivery</b>		
Normal vaginal delivery	2	8.4
Cesarean section	22	91.6
<b>Gravida</b>		
1	17	70.8
2	7	29.2
<b>Maternal complications</b>		
HELLP syndrome after delivery. The patient was followed up in the ICU and was discharged from the surgical ICU.	1	4.1
Vaginal bleeding. Two units of RBCs transfused.	1	4.1
Vaginal bleeding after cesarean section. One unit of RBCs transfused.	1	4.1
None	21	87.7
<b>Neonatal complications</b>		
Preterm birth. Stayed at the ICU for 31 days. Discharged after stabilizing and weighing 1300 g.	1	4.1
None	23	95.9

HELLP = hemolysis-elevated liver enzymes-low platelets; ICU = intensive care unit.

- 37 gravidanze in donne con AD
- 24 sottoposte RBCX
- 13 sottoposte a trasfusioni isolate

**TABLE 5. Complications in control group**

Complication	Number	Percent
Vasocclusive crisis	5*	38.40
Hypertension	1	7.69
Intrauterine loss	1	7.69
None	6	46.15
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

\* Four were lost.



# DIATESI TROMBOTICA IN GRAVIDANZA CON AD BACKGROUND 1

- Prevalenza del PE 50-100 volte superiore nella popolazione afro-americana rispetto a quella della Pennsylvania (2001-2016)

*Novelli et al: J Thomb Haemost 2012*

- Prevalenza del PE superiore nell'AD rispetto ad afro-americani sani (0,44 vs 0,12); non è così per la DVT (0,44 vs 0,4)

*Stein et al: Am J Med 2006*

- Incidenza dell'11.3% di VTE (preval SS ed S- $\beta$ 0 thal,  $\alpha$  trait fattore protettivo)

*Naik et al: J Thomb Haemost 2013*

# VTE IN GRAVIDANZE DI SOGGETTI AFFETTI DA AD

- Sono 7 volte più frequenti che nelle donne non affette

*Villers et al: Am J Obstet Gynecol 2008*

- Sono 10 volte più frequenti che nelle donne non affette

*Boulet et al: Matern Child Health 2013*

- L'AD è un fattore di rischio indipendente per la VTE con OR di 6.7 ( IC 95%:4.4-10.1)

*James et al: Am J Obstet Gynecol 2006*



# DIATESI TROMBOTICA IN GRAVIDANZA CON AD BACKGROUND 2

Infine....

La prevalenza della VTE nell'AD è vicina quelle  
delle trombofilie ereditarie

*Cohen et al: J Thromb Haemost 2014*

# CRISI VASO-OCCLUSIVA IN GRAVIDANZA

**-Physical Exam**  
**-Vital signs**  
**-Pulse oximetry**  
**(Supplemental O<sub>2</sub> if SaO<sub>2</sub> is <95% on room air)**

**-Document fetal heart tones**  
**-Continuous monitoring if >24 weeks**

**-Admit to quiet location on bed rest**  
**-Hydration: Oral or IV (0.5-1.0 liters of normal saline over the first hour then 125 mL/hr)**

## Labs

**-Complete Blood Count**  
**-Comprehensive Metabolic Profile**  
**-Reticulocyte count**  
**-Urinalysis**

**Exclude/Treat Infection**

*Parrish et al: J Perinatol 2013*

# CRISI VASO-OCCLUSIVE IN GRAVIDANZA

**Table 1 – Pain management options for sickle cell crisis.**

Medication	Oral	Parenteral	Side effects	Teratogenicity	Cost <sup>a</sup>
Morphine	10–30 mg every 3–4 h	5–10 mg every 2–4 h	Sedation, constipation, pruritus, and respiratory depression	No human reports of birth defects. NAS	\$0.65/30 mg dose
Hydromorphone	7.5 mg every 3–4 h	1.5 mg every 3–4 h	Sedation, constipation, pruritus, and respiratory depression	No human reports of birth defects. NAS	\$0.80/4 mg dose
Codeine	15–60 mg every 3–6 h	NA	Sedation, constipation, pruritus, and respiratory depression	Reports in human pregnancies inconsistent. NAS	\$1.00/30 mg dose
Ibuprofen <sup>b</sup>	600–800 mg every 6–8 h	NA	Dyspepsia, GI bleeding, nausea, and tinnitus	Inconsistent reports suggest increased risk for miscarriage. Concerns for premature ductal closure.	\$0.10/600 mg dose
Ketorolac <sup>b</sup>	10 mg every 4–6 h	30 mg every 6–8 h	Headache, nausea, abdominal pain, dyspepsia, and GI bleeding	Concerns for premature ductal closure	\$2.50/30 mg dose
Acetaminophen	300–1000 mg every 4–6 h	NA	Nausea, rash, headache, and hepatotoxicity	Considered safe although some inconsistent reports of association with childhood asthma or cryptorchidism	\$0.06/500 mg tablet

*Parrish et al:  
J Perinatol  
2013*

# CRISI VASO-OCCLUSIVE IN GRAVIDANZA

**Table 2 – Indications for therapeutic blood transfusion.**

Consult hematology and consider a simple vs. an exchange transfusion if patient presents with any of the following

- Hemodynamic instability
- Acute chest syndrome
- Acute stroke
- High-output cardiac failure
- Multi-organ failure
- Symptomatic anemia (dyspnea, marked fatigue)
- Severe, refractory pain crisis (> 10 days)
- Persistence of preeclampsia sequelae despite delivery
- Reticulocytopenia (common after Parvovirus B19 infection; can occur with any infection)

*Parrish et al: J Perinatol 2013*

# Casistica del Policlinico A Gemelli

1. C.S. (SS trait alfa) secondipara (2002)
2. L.S.N. (SS) primipara (2011)
3. H.A. (SC) secondipara (2011)
4. F.E. (S- $\beta$ 0 thal polimorfismo -158 gene gamma)  
primipara (2015)
5. L.R.J.M. (SS) primipara (2016)
6. P.U.F. (SS alta fetale) primipara (in corso)

# IN CONCLUSIONE: COSA FARE PRENDENDO IN CARICO UNA GRAVIDA CON AD?

## 1

- Assicurare una costante **comunicazione** tra team medico (Ematologo ed ostetrico) e gravida onde fornire una giusta **informazione**
- **L'ANAMNESI DETTAGLIATA E' CRUCIALE**
- Quanto prima possibile, la gravida deve essere studiata per eventuali comorbidità (app. cardiocircolatorio, respiratorio, fegato, funzione immunitaria, trombofilia, SNC, occhio )

# IN CONCLUSIONE: COSA FARE PRENDENDO IN CARICO UNA GRAVIDA CON AD?

## 2

- La **trasfusione** è necessaria
- Ancora non esistono confronti efficaci tra l'uso di trasfusione semplice ed **eritroexchange** ma alcuni studi pilota attestano il vantaggio della seconda procedura
- Praticare un'attenta **prevenzione delle trombosi**, non solo in gravidanza ma anche nel puerperio (per almeno 6 settimane)

# Occorre ancora trovare consenso su

1. Quando iniziare le trasfusioni o meglio quando eseguire il primo eritro-exchange?
2. Profilassare con Eparina a basso peso molecolare anche le gravide costantemente tenute con eritro-exchange ad HbS<30%?



Scientific comment:  
Kleber Yotsumoto Fertrin  
Brazil J Hematol Hemother

“... Until then, physicians will still not know what to expect when their patients are expecting”

# Ringraziamenti

Divisione di Patologia  
Ostetrica

Sara De Carolis  
Silvia Salvi  
G. Del Sordo  
A. Lanzone

UNITA' DI AFERESI

M. Bianchi  
M.Lai  
G.Massini  
M.Maresca  
N.Piccirillo  
R. Putzulu  
L. Teofili  
G.C. Valentini  
G.Zini

Tiziana Rappoli  
ed il team  
infermieristico



*PER L'ATTENZIONE  
GRAZIE*



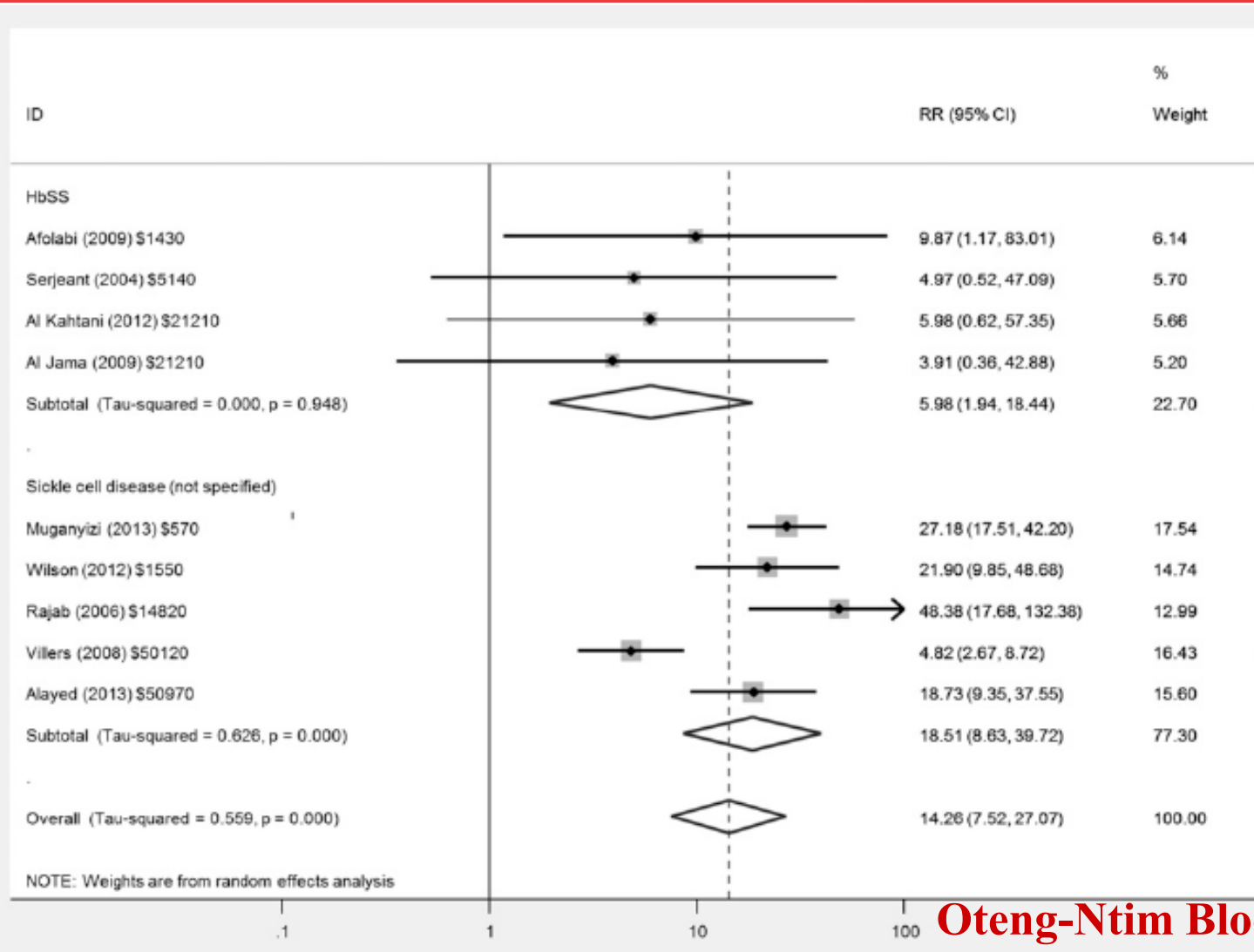


# DATI EPIDEMIOLOGICI RELATIVI ALLA GRAVIDANZA AD

Sono stimate circa 1.744.877 gravidanze a rischio  
(entrambi i partner S) di cui il 58% in Africa

Modell et al Lancet 2008

# FOREST PLOT DEGLI STUDI CHE FOCALIZZANO L'ASSOCIAZIONE TRA AD E MORTALITA' MATERNA



Oteng-Ntim Blood 2015