



Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

**Gruppo di Lavoro “Patologia del globulo rosso”
Coordinatore: Dr. Silverio Perrotta**

LINEE-GUIDA PER LA GESTIONE DELLA MALATTIA DREPANOCITICA IN ETA’ PEDIATRICA IN ITALIA

Autori

Maddalena Casale, Andrea Ciliberti, Raffaella Colombatti, Gian Carlo Del Vecchio, Domenico De Mattia, Benedetta Fabrizzi, Cinzia Favara Scacco, Paola Giordano, Valentina Kiren, Saverio Ladogana, Nicoletta Masera, Agostino Nocerino, Lucia Dora Notarangelo, Giovanni Palazzi, Silvio Perrotta, Anna Pusiol, Anita Regalia, Giovanna Russo, Laura Sainati, Piera Samperi, Paola Saracco, Marco Zecca

Coordinatore

Giovanna Russo¹

Revisori interni

Giovanna Russo¹, Piera Samperi¹, Laura Sainati², Raffaella Colombatti²

Revisori esterni (autorevoli esperti di Ematologia Pediatrica)

Gian Luca Forni (Genova), Renzo Galanello (Cagliari), Antonio Piga (Orbassano-TO)

Revisore esterno (Assoc. Ligure Talassemici, Thalassaemia International Federation)

A. Loris Brunetta (Genova)

Versione 1 14 febbraio 2011

Versione 2 17 maggio 2012

Autori dei documenti preliminari

Capitolo	Estensori
Diagnosi	G. Russo ¹ , P. Samperi ¹
Screening neonatale	A. Pusiol ³
Crisi dolorose vaso-occlusive	G. Palazzi ⁴ , B. Fabrizzi ⁵ , L. Sainati ² , R. Colombatti ² , N. Masera ⁶
Infezioni	S. Perrotta ⁷ , M. Casale ⁷ , D. De Mattia ⁸
Eventi cerebrovascolari	P. Saracco ⁹ , G.C. Del Vecchio ⁸ , P. Giordano ⁸ , L. Sainati ²
Manifestazioni polmonari	R. Colombatti ² , L. Sainati ² , G. Palazzi ⁴ , N. Masera ⁶
Manifestazioni osteo-articolari	V. Kiren ¹⁰ , G. Russo ¹ , P. Samperi ¹
Sindromi da sequestro	L. Sainati ² , R. Colombatti ² , N. Masera ⁶ , G. Palazzi ⁴
Priapismo	A. Nocerino ³
Disturbi endocrini, nutrizionali e metabolici	V. Kiren ¹⁰
Crisi aplastiche	S. Ladogana S ¹¹ , A. Ciliberti ¹¹
Manifestazioni oculari	P. Samperi ¹ , G. Russo ¹
Manifestazioni renali e ipertensione arteriosa	L.D. Notarangelo ¹²
Ulcere cutanee	G. Russo ¹ , P. Samperi ¹
Manifestazioni odonto-stomatologiche	P. Samperi ¹ , G. Russo ¹
Gestione della gravidanza	N. Masera ⁶ , A. Regalia ¹³ , P. Samperi ¹
Preparazione ad interventi chirurgici ed anestesia	A. Nocerino ³
Terapia con idrossiurea	P. Samperi ¹ , G. Russo ¹
Terapia trasfusionale	N. Masera ⁶ , G.C. Del Vecchio ⁸ , G. Palazzi ⁴ , R. Colombatti ² , L. Sainati ²
Sovraccarico di ferro e terapia chelante	S. Perrotta ⁷ , M. Casale ⁷
Trapianto di cellule staminali emopoietiche	M. Zecca ¹⁴
Splenectomia e colecistectomia	S. Perrotta ⁷ , M. Casale ⁷
Supporto psico-sociale	C. Favara Scacco ¹ , G. Russo ¹ , P. Samperi ¹ , G. Palazzi ⁴
Transizione dalla Pediatria alla Medicina dell'adulto	L. Sainati ² , R. Colombatti ²
Il portatore sano	G. Russo ¹ , P. Samperi ¹

Affiliazioni

1. Centro di Riferimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Università di Catania
2. Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Università di Padova
3. Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine
4. U.O. Ematologia-Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico, Modena
5. Dipartimento di Pediatria, Ancona
6. Clinica Pediatrica, Ospedale San Gerardo-Monza, Università di Milano-Bicocca
7. Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli
8. Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari
9. Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino
10. S.C.O. Oncoematologia, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste
11. Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica. Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" , IRCCS , San Giovanni Rotondo
12. U.O. Oncoematologia Pediatrica, Spedali Civili, Brescia
13. U.O. Ostetricia, Ospedale San Gerardo-Monza, Università di Milano-Bicocca
14. Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Date delle riunioni

29 Settembre 2008
2-3 Febbraio 2009
20-21 Aprile 2009
24-25 Novembre 2009
10-11 Maggio 2010
25 Gennaio 2012

Partecipanti

Maddalena Casale (Napoli), Andrea Ciliberti (San Giovanni Rotondo), Raffaella Colombatti (Padova), Domenico De Mattia (Bari), Gian Carlo Del Vecchio (Bari), Benedetta Fabrizzi, (Ancona), Paola Giordano (Bari), Valentina Kiren (Trieste), Saverio Ladogana (San Giovanni Rotondo), Nicoletta Masera (Monza), Agostino Nocerino (Udine), Lucia Dora Notarangelo (Brescia), Giovanni Palazzi (Modena), Claudia Pasqualini (Ancona), Silvio Perrotta (Napoli), Anna Pusiol (Udine), Giovanna Russo (Catania), Laura Sainati (Padova), Piera Samperi (Catania), Paola Saracco (Torino), Marco Zecca (Pavia)

Ringraziamenti

Hanno collaborato alla stesura di capitoli specifici :

Capitolo 4. Screening neonatale: Francesco Angelo Zanolli (Pordenone)

Capitolo 5. Crisi dolorose vaso occlusive: Maria Grazia Bosatra (Monza); Ilaria D'Aquino (Modena).

Capitolo 7. Accidenti cerebro-vascolari: Simona Roggero (Orbassano-TO)

Capitolo 18. Gestione della gravidanza: Serena Motta, (Monza)

Capitolo 21. Terapia trasfusionale: Paolo Perseghin (Monza)

INDICE

Capitolo	Argomento	Pagina
1	Come il documento è stato prodotto	5
2	Glossario (sigle, abbreviazioni, definizioni)	7
3	Diagnosi	9
4	Screening neonatale	14
5	Crisi dolorose vaso-occlusive	19
6	Infezioni	37
7	Eventi cerebrovascolari	61
8	Manifestazioni polmonari	74
9	Manifestazioni osteo-articolari	87
10	Sindromi da sequestro	97
11	Priapismo	104
12	Disturbi endocrini, nutrizionali e metabolici	112
13	Crisi aplastiche	120
14	Manifestazioni oculari	122
15	Manifestazioni renali ed ipertensione arteriosa	124
16	Ulcere cutanee	131
17	Manifestazioni odonto-stomatologiche	135
18	Gestione della gravidanza	138
19	Preparazione ad interventi chirurgici ed anestesia	143
20	Terapia con idrossiurea	150
21	Terapia trasfusionale	158
22	Sovraccarico di ferro e terapia chelante	165
23	Splenectomia e colecistectomia	176
24	Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche	180
25	Supporto psico-sociale	189
26	Transizione dalla Pediatria alla Medicina dell'adulto	196
27	Il portatore sano	199

1. Come il documento è stato prodotto

Introduzione

La malattia drepanocitica (SCD) é la più frequente emoglobinopatia presente in Italia. Essa è presente sia nella forma omozigote (SS) che nella forma di eterozigosi composta (S-βth), condizione dovuta alla interazione del gene dell'Hb S con il gene β talassemico e, in una minoranza di casi, come eterozigosi composta Hb S-altra emoglobina (HbC, Hb Lepore, Hb D etc.).

In origine, essa era endemica in Sicilia e nell'Italia meridionale. In seguito alle migrazioni nazionali, verificatesi nel dopoguerra, la malattia si è diffusa in tutto il territorio nazionale, soprattutto nelle aree industrializzate dell'Italia settentrionale (1).

Durante gli ultimi anni il dirompente fenomeno dell'immigrazione da paesi dove la malattia ha una elevata prevalenza ha contribuito ad una ulteriore diffusione della SCD in Italia (2). Pertanto, nel giro di pochi anni, molti centri di Ematologia Pediatrica si sono trovati a dovere prestare assistenza sanitaria ad un numero consistente e crescente di bambini affetti da SCD (3), con tutte le difficoltà conseguenti alla gestione di una condizione cronica, che affligge specialmente pazienti immigrati e quindi con prevedibile disagio economico-sociale-culturale, condizione per la quale, finora, non c'è stata una rete assistenziale nazionale che abbia uniformato la gestione clinica dei pazienti.

Selezione dell'argomento

L'argomento "Raccomandazioni per la gestione della SCD in età pediatrica in Italia" è stato proposto al Comitato Strategico di Studio, CSS (ora denominato Gruppo di Lavoro) "Patologia del globulo rosso" dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) con l'obiettivo di preparare un [documento fruibile sul sito AIEOP](#) rivolto ai Medici, agli Operatori Sanitari coinvolti nella gestione del bambino con SCD e ai genitori/pazienti, contenente informazioni utili e condivise.

Il CSS, dopo aver riconosciuto la rilevanza clinica del tema e la necessità di stilare un documento, ha dato inizio al progetto, assegnandone il coordinamento a Giovanna Russo (Catania). L'iniziativa è stata presentata a tutti i centri AIEOP, con relativo invito ad aderire al progetto a chiunque fosse interessato. E' stato quindi costituito un gruppo di studio costituito da ematologi pediatri dei centri AIEOP.

Metodologia

Il gruppo di studio così costituito ha individuato gli argomenti da trattare. Ogni componente del gruppo ha quindi preparato una bozza preliminare di uno o più argomenti, che è stata poi sottoposta a revisione collegiale.

Per la preparazione dei singoli capitoli, la metodologia seguita è stata la seguente.

1. Raccolta dei dati esistenti in letteratura utilizzando, come fonti, Pubmed, Cochrane, EMBASE, etc. ed attribuzione a ciascuna voce bibliografica pertinente del grado di evidenza secondo la seguente scala:

I (il più alto) Studio clinico randomizzato con alto valore statistico

II Studio clinico randomizzato con valore statistico limitato

III Studio clinico non randomizzato con gruppo di controllo

IV Studio clinico non randomizzato con gruppo di controllo storico

V (il più basso) Descrizione di casistica, senza gruppo di controllo

E' stata inoltre aggiunta una A per gli studi condotti su adulti, una P per quelli condotti su pazienti pediatrici.

2. Sulla base delle conoscenze desumibili dalla letteratura, sono stati preparati i diversi capitoli contenenti una breve parte descrittiva, in cui è riassunto lo stato delle conoscenze; e una parte delle raccomandazioni, formulata in enunciati. Ogni enunciato è scaturito dalle evidenze della letteratura; laddove le evidenze non fossero sufficienti, il

gruppo di lavoro ha formulato specifiche affermazioni, validate in sede plenaria, riportate nel documento come parere e non evidenza. Accanto ad ogni enunciato è stato quindi riportato uno score di forza della raccomandazione stessa secondo la seguente classificazione:

A enunciato fondato sull'esistenza di almeno uno studio randomizzato (livello di evidenza della letteratura I-II)

B enunciato desumibile da studi di buona qualità, anche se non randomizzati (livello di evidenza III-IV)

C enunciato basato su casi clinici (livello di evidenza V), esperienza clinica di gruppi autorevoli, review, opinione del gruppo di lavoro.

Tutte le parti dell'intero documento sono state lette, riviste, discusse, corrette dall'intero gruppo durante le seguenti riunioni collegiali, tenutesi tutte presso il Dipartimento di Pediatria della Seconda Università di Napoli.

Dopo una revisione stilistica ed editoriale, volta a rendere coerenti e organiche tutte le varie parti, il documento è stato sottoposto a revisione da parte di autorevoli Pediatri Ematologi, esperti nel campo delle talassemie ed emoglobinopatie, esterni al gruppo, e da parte di un rappresentante di un'associazione di pazienti.

Finalità

Il documento è stato preparato con l'intento di fornire **informazioni chiare e dettagliate** sui vari aspetti della gestione clinica di questa malattia. Lo sforzo del gruppo è stato quello di affrontare le varie esigenze cliniche, cercando le risposte nelle evidenze fornite dalla letteratura. Laddove la letteratura non fornisse evidenze sufficienti, il gruppo ha comunque espresso una raccomandazione basata su linee guida o raccomandazioni pubblicate, e su review autorevoli. Le raccomandazioni scaturite sono state formulate tenendo conto specificatamente della **realtà sanitaria pediatrica italiana** (organizzazione sanitaria, assistenza del SSN, disponibilità commerciale dei farmaci, etc.).

Pertanto il documento prodotto è da considerarsi uno strumento che potrà aiutare gli operatori sanitari nel prendere decisioni sulla gestione del bambino affetto da SCD; tuttavia esso non va inteso come un insieme di regole inflessibili da seguire. La decisione finale riguardante la gestione del singolo paziente dovrà essere presa dal curante alla luce dei dati personali del caso e degli strumenti diagnostici e terapeutici disponibili.

Bibliografia

1. Russo-Mancuso G, Romeo MA, Guardabasso V, Schilirò G. Survey of sickle cell disease in Italy. Haematologica 1998;83:875-881.
2. Russo-Mancuso G, La Spina M, Schilirò G. The changing profile of SCD in Italy. Eur J Epidemiol 2003;18:923-4.
3. Colombatti R, Dalla Pozza LV, Mazzucato M, Sainati L, Pierobon M, Facchin P. Hospitalization of children with sickle cell disease in a region with increasing immigration rates. Haematologica. 2008;93:463-4.

2. Glossario

In blu la sigla o la definizione ricorrente nel testo, in grigio l'esplicitazione inglese della sigla, in nero la corrispondente spiegazione in italiano

Ab anticorpi

ACE inibitori Angiotensin Converting Enzyme inibitori

ACIP Advisory Committee on Immunization Practice, Comitato per la pratica vaccinale

ACS Acute chest syndrome, Sindrome toracica acuta

AIEOP Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica

AIFA Agenzia Italiana del farmaco

AIS Arterial ischemic stroke, Ictus da ischemia cerebrale

Anemia drepanocitica Forma omozigote della malattia drepanocitica dovuta alla presenza di entrambi i geni β^S

Anemia falciforme = anemia drepanocitica

ASPEN sindrome associazione di SCD, exsanguinotrasfusione, priapismo, eventi neurologici

AVN Avascular necrosis, Necrosi ossea avascolare

CBCL Child Behaviour Check List

CBT Cognitive Behavioural Therapy

CHEOPS Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale, Scala per il dolore del Children's Hospital of Eastern Ontario

CHOHES Children's Hospital Oakland Hip Evaluation Scale, Scala per la valutazione dell'anca del Children's Hospital di Oakland

CPAP Continuous Positive Airway Pressure, Pressione positiva continua sulle vie aeree

CSS Comitato Strategico e di Studio

Coping Capacità di affrontare un evento stressante

Drepanocitosi = Malattia drepanocitica

Dw dry weight, peso secco

EEX Exchange transfusion, eritrocitoferesi

EFS Event free survival, sopravvivenza libera da eventi

FEV1 Forced expiratory volume in the 1st second, volume espiratorio massimo nel I secondo

EGDS Esofago-gastro-duodeno scopia

FANS Farmaci anti-infiammatori non steroidei

GB Globuli bianchi

G-CSF Granulocyte – Colony Stimulating Factor, Fattore di crescita granulocitario

GR Globuli rossi

GRC Globuli rossi concentrati

GVHD Graft versus host disease, Malattia del trapianto contro l'ospite

Hb Hemoglobin, Emoglobina

Hib, *Haemophilus influenzae* tipo b

HPLC High performance liquid chromatography, Cromatografia liquida ad alta prestazione

Ht Hematocrit, Ematocrito

HU Hydroxyurea, Idrossiurea

IPP Ipertensione polmonare

IRMAG/IRPAG Inventario della rappresentazioni mentali della madre/del padre in gravidanza

IUGR Intra Uterine Growth Retardation, Ritardo di crescita intrauterina

LARN Livelli di Assunzione giornalieri raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana, una raccomandazione elaborata dalla Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU).

LBW Low birth weight, Basso peso alla nascita

LIC Liver iron concentration, concentrazione epatica del ferro

Malattia drepanocitica Anemia emolitica cronica dovuta alla presenza di Hb S, da sola o in associazione ad altre varianti patologiche. Le forme possibili sono: omozigosi (SS), eterozigosi composta (S- β th, interazione del gene dell'Hb S con il gene β talassemico), eterozigosi composta Hb S-altra emoglobina (HbC, Hb Lepore, Hb D etc.).

MAV Malformazioni arterovenose

MCV4 vaccino coniugato quadrivalente anti meningococco

MID Magnetic Iron Detector, Rivelatore magnetico di ferro

MTHFR Methylene tetrahydrofolate reductase, Metilene tetraidrofolato riduttasi

NTBI Non-transferrin-bound serum iron, Ferro libero non legato alla transferrina

OMS Organizzazione mondiale della sanità

NIH National Institutes of Health, Istituti nazionali per la salute degli Stati Uniti

NO Nitric oxide, ossido nitrico

PA Pressione arteriosa

PCV7 Vaccino antipneumococcico coniugato, 7 valente

PCV13 Vaccino antipneumococcico coniugato, 13 valente

23PS vaccino antipneumococco polisaccaridico

PET Positron emission tomography, tomografia ad emissione di positroni

PLT Platelets, Piastrine

PV B19 Parvovirus B19

Rx Radiografia

RM Risonanza magnetica

RMN Risonanza magnetica nucleare

RM R2* parametro della risonanza magnetica: velocità di rilassamento nucleare trasversale dei protoni dell'acqua contenuta nei tessuti; tale parametro aumenta in presenza di ferro, elemento dotato di attività paramagnetica. Il suo valore viene espresso in Hertz (Hz)

RM T2* parametro della risonanza magnetica, inversamente proporzionale al parametro R2* ($T2^* = 1000/R2^*$). Più è basso il T2* maggiore è il sovraccarico di ferro. Viene misurato sia per il cuore che per il fegato. Per il cuore è stata stabilita una correlazione inversa tra valore T2* e rischio di disfunzione cardiaca. Il suo valore viene espresso in millisecondi (ms).

SC Eterozigote composto HbS-HbC

SCD Sickle cell disease, Malattia drepanocitica

SCT Sickle cell trait, Tratto drepanocitico, eterozigosi per Hb S

SINU Società Italiana di Nutrizione Umana

Stroke, Ictus

SQUID Superconducting quantum interference device, dispositivo superconduttivo a interferenza quantistica = dispositivo per la biosusciometria magnetica

SS Omozigote per Hb S

S- β th Eterozigote composto HbS- β talassemia

TAC Tomografia Assiale Computerizzata

TAMV Time averaged mean maximum velocity

TC Tomografia Computerizzata

TCD Transcranial Doppler, Doppler transcranico

TCCD Transcranial Color Doppler, Color doppler transcranico

TCSE Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche

TIA Transient ischemic attack, Attacco ischemico transitorio

TRV-J Tricuspidal Velocity-Jet, Velocità di rigurgito tricuspideale

UNESCO United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, Organizzazione delle nazioni unite per l'educazione, la scienza e la cultura

VAS Visual analogue scale, Scala analogica visiva

VOC Vaso occlusive crise, Crisi vaso-occlusiva

WHO World Health Organization, organizzazione Mondiale della sanità

3. LA DIAGNOSI

Definizione di malattia drepanocitica – forme cliniche

La malattia drepanocitica (SCD) è un'anemia emolitica cronica ereditaria che comprende diverse forme, tutte caratterizzate dalla presenza di un'emoglobina anomala, l'Hb S.

Una mutazione puntiforme che sostituisce l'adenina del 6° codone del gene β con la timina (GAG→GTG) è responsabile dell'inserimento, in posizione 6 della catena β della globina di una valina idrofoba e con carica neutra al posto dell'acido glutammico idrofilo e con carica negativa. L'HbS possiede proprietà chimico-fisiche diverse dalla normale HbA che comportano una lieve instabilità e una spiccata tendenza, in condizioni di ipossia, a formare lunghi polimeri all'interno dei globuli rossi i quali si deformano assumendo il caratteristico aspetto a "falce" (sickle).

L'anomalia, similmente alla β talassemia, con la quale interagisce interessando lo stesso gene (v. sotto), si eredita con modalità autosomica recessiva.

La condizione di portatore eterozigote (sickle cell trait, SCT) in cui un allele è S e l'altro è A è per lo più asintomatico, può presentare qualche disturbo in particolari condizioni, ma va tenuto in conto al fine di identificare i soggetti portatori e quindi le coppie a rischio di procreare figli affetti da SCD.

Gli individui che ereditano da entrambi i genitori il gene S sono affetti dalla forma omozigote della malattia (HbSS).

Gli individui che ereditano un allele S da uno dei genitori e un allele β talassemico sono degli eterozigoti composti. Essendo attivo solo (nella forma S- β^0 th) o prevalentemente (nella forma S- β^+ th) il gene S, l'emoglobina sintetizzata è in larga misura HbS e di conseguenza il quadro clinico è simile alla forma omozigote SS.

I soggetti che ereditano un allele S e un allele portatore di un'altra variante che interagisce con l'HbS (HbC, HbD^{Punjab}, HbO^{Arab}, Hb^{Lepore-Boston}) sono anch'essi affetti da una condizione clinica che rientra nella SCD.

Tabella I. Elementi clinici utili per la diagnosi di SCD

Elemento	Note
Anamnesi <ul style="list-style-type: none">• Gruppo etnico• Anemia emolitica cronica• Dolori ricorrenti• Infezioni ricorrenti• Episodi di priapismo• Sindrome mani-piedi nei primi 2 anni di vita	Vedi tab II e III Ossei, addominali, migranti Polmonari, ossee etc.
Esame obiettivo <ul style="list-style-type: none">• Pallore• Sub ittero o ittero franco• Splenomegalia	Tende a diminuire con l'età
Possibile presentazione clinica confondente <ul style="list-style-type: none">• Crisi aplastica• Osteomielite• Broncopolmonite• Stroke• Sequestrazione splenica	In pazienti non ancora riconosciuti come SCD queste manifestazioni, che di per sé non sono esclusive della SCD, possono costituire l'esordio della malattia
Diagnosi differenziale <ul style="list-style-type: none">• Altre anemie emolitiche• Addome acuto• Pancreatite• Astinenza da sostanze stupefacenti• Maltrattamento e abuso infantile• Malattie infiammatorie sistemiche• Artrite settica	

Diagnosi

La diagnosi clinica di una malattia che si presenta in maniera proteiforme è spesso difficile, soprattutto nelle emergenze che, interessando svariati organi, possono simulare altre condizioni. Elementi clinici significativi che possono suggerire la diagnosi sono elencati in tabella I.

L'etnia di appartenenza può essere un elemento importante per sospettare la diagnosi di SCD. Infatti la malattia è endemica in alcuni paesi per cui l'attuale fenomeno dell'immigrazione da paesi dove il gene ha una elevata prevalenza ha contribuito ad una diffusione della SCD in Italia (tab. II e III), ma non si deve dimenticare che la SCD è endemica in Sicilia e nell'Italia meridionale e che in seguito alle migrazioni nazionali, verificatesi nel dopoguerra, la malattia si è diffusa in tutto il territorio nazionale (1-3).

Tabella II. Paesi con tassi di prevalenza del gene S superiori al 20% e relative percentuali di presenza in Italia (31.12.2008)

Paese di cittadinanza	Prevalenza (%) del gene S nella popolazione	N. immigrati	% rispetto a tutti gli immigrati
Rep. Democr. Congo (ex Zaire)	1-46	3.400	0,1
Nigeria	10-41	44.544	1,1
Uganda	8-40	<700	<0,1
Mozambico	1-40	<700	<0,1
Angola	1-39	1.686	<0,1
Tanzania	1-38	773	<0,1
Israele	1-38	2.385	0,1
Arabia Saudita	<1-36	<700	<0,1
India	0-35	91.855	2,4
Burkina Faso	2-34	10.493	0,3
Kenya	<1-34	1.383	<0,1
Turchia	<1-34	16.225	0,4
Guinea	13-33	2.679	0,1
Gabon	8-32	<700	<0,1
Benin	7-32	2.287	0,1
Grecia	0-32	7.285	0,2
Congo	5-31	3.591	0,1
Camerun	<1-31	7.994	0,2
Sierra Leone	22-30	1239	0,1
Zambia	<1-30	<700	<0,1
Liberia	<1-29	2.100	0,1
Gambia	6-28	825	<0,1
Togo	6-28	3.777	0,1
Costa d'Avorio	2-26	19.408	0,5
Burundi	1.5-26	<700	<0,1
Siria	<5-25	3.701	0,1
Ghana	3-25	42.327	1,1
Guinea-Bissau	<1-25	<700	<0,1
Belize	0-25	<700	<0,1
Iraq	0-25	2.158	0,1
Repubblica Centro Africa	2-24	<700	<0,1
Madagascar	<1-23	1.053	<0,1
Cuba	0-23	15.883	0,4
Surinami	0-22	<700	<0,1
Panama	0-21	<700	<0,1

Dati sulla prevalenza del gene S (voci bibliografiche 4-5). Dati sull'immigrazione: Dossier statistico Immigrazione Caritas/Migrantes 2009. Elaborazione su dati Istat (6)

Se c'è il sospetto clinico, la diagnosi di laboratorio è relativamente facile; gli esami di laboratorio necessari sono riportati in tab IV. La morfologia eritrocitaria e, soprattutto, lo studio delle frazioni emoglobiniche nel propositus e nei genitori consentono la diagnosi (tab.V).

Tabella III. Prime 30 collettività di stranieri residenti (31.12.2009) e relativi tassi di revalenza del gene S

Paese di cittadinanza	N. immigrati	% rispetto a tutti gli immigrati	Prevalenza (%) del gene S nella popolazione
Romania	887.763	21,0	n.d.
Albania	466.684	11,0	3
Marocco	431.529	10,2	0-7
Cina	188.532	4,4	n.d.
Ucraina	174.129	4,1	n.d.
Filippine	123.584	2,9	n.d.
India	105.863	2,5	0-35
Polonia	105.608	2,5	n.d.
Moldova	105.600	2,5	n.d.
Tunisia	103.678	2,4	0-2
Macedonia	92.847	2,2	n.d.
Perù	87.747	2,1	<1
Ecuador	85.940	2,0	0
Egitto	82.064	1,9	<1 (5-22 in alcune oasi)
Sri Lanka	75.343	1,8	raro
Bangladesh	73.965	1,7	6
Senegal	72.618	1,7	3-15
Pakistan	64.859	1,5	<1
Serbia	53.875	1,3	n.d.
Nigeria	48.674	1,1	10-41
Bulgaria	46.026	1,1	n.d.
Ghana	44.353	1,0	3-25
Brasile	44.067	1,0	0-16
Germania	42.302	1,0	n.d.
Francia	32.956	0,8	n.d.
Bosnia-Erzegovina	31.341	0,7	n.d.
Regno Unito	29.184	0,7	n.d.
Russia	25.786	0,6	0-15
Algeria	25.449	0,6	0-15
Repubblica Dominicana	22.920	0,5	6-12
Altri paesi	459.953	10,9	-
Totale popolazione straniera residente	4.235.059		

n.d. dato non disponibile

Dati sull'immigrazione: Dossier statistico Immigrazione Caritas/Migrantes 2010. Elaborazione su dati Istat (7)

Tabella IV. Esami di laboratorio necessari per la diagnosi di SCD

Caratteristica	Esame, reperto	Note
Anemia	Hb 6-10 g/dl nella SS, 7-11 g/dl nella S-β ⁰ th	
Emolisi	Iperbilirubimemia indiretta, reticolocitosi, diminuzione aptoglobina	
Volume globulare	Normocitosi nella SS Microcitosi nella S-β ⁰ th	
Morfologia eritrocitaria	Aniso-poichilocitosi, più marcata nella S-β ⁰ th; emazie a bersaglio, più numerose nella SC, presenza di una piccola percentuale di emazie a forma di falce, più numerose nella SS; emazie frammentate solo nella S-β ⁰ th	Estremamente caratteristica, di facile riconoscimento
Studio delle varianti emoglobiniche con HPLC o elettroforesi o Isoelettro focusing	Presenza di Hb S (per le percentuali v. tab IV)	Esame diagnostico che dimostra la presenza di HbS;
Test di falcizzazione (metabisolfito o sickling test)	Positivo	Necessario per distinguere l'HbS da varianti con mobilità elettroforetica analoga all'HbS: soltanto l'HbS falcizza
Indagini molecolari: ricerca mutazioni in PCR ed eventuale sequenziamento gene β	Dimostrazione della presenza di mutazioni note (PCR) o di alterazioni strutturali del gene β (sequenziamento del gene per l'identificazione di mutazioni rare)	Da utilizzare nei casi di interpretazione dubbia nel sospetto della presenza di una mutazione β talassemica non altrimenti identificabile

Tabella V. Frazioni emoglobiniche rilevabili

	HbS	HbA	HbF	HbA ₂	Altra Hb
SS	80-90 %	-	2-20%	< 3.5%	-
S/altra Hb	50-55%	-	1-5%	< 3.5%	45-50%
S-β ⁰ th	80-90 %	-	2-20%	>3.5%	-
S-β ⁺ th	60-80%	5-30%	2-20%	>3.5%	-
SCT	35-45%	55-60%	<1%	< 3.5%*	-

Dati ricavati dalle voci bibliografiche 4,7

*Valori di HbA₂ lievemente superiori al 3.5% possono dipendere dalla parziale sovrapposizione in HPLC tra l' HbA₂ e la frazione "matura" dell'HbS, cui viene aggiunto il glutatione, HbSId (9)

Bibliografia

1. Russo-Mancuso G, Romeo MA, Guardabasso V, Schilirò G. Survey of sickle cell disease in Italy. *Haematologica* 1998;83:875-881.
2. Russo-Mancuso G, La Spina M, Schilirò G. The changing profile of SCD in Italy. *Eur J Epidemiol* 2003;18:923-4.
3. Colombatti R, Dalla Pozza LV, Mazzucato M, Sainati L, Pierobon M, Facchin P. Hospitalization of children with sickle cell disease in a region with increasing immigration rates. *Haematologica*. 2008;93:463-4.
4. Bain BJ. Sickle cell haemoglobin and its interactions with other variant haemoglobins and with thalassaemias. In Bain BJ. *Haemoglobinopathy diagnosis*. Blackwell Publishing, Malden, MA (USA), 2006, pp142-44
5. Baghernajad-Salehi L, D'Apice MR, Babameto-Laku A, Biancolella M, Mitre A, Russo S, Di Daniele N, Sangiuolo F, Mokini V, Novelli G. A pilot beta-thalassaemia screening program in the Albanian population for a health planning program. *Acta Haematol*. 2009;121:234-8.
6. http://www.caritasitaliana.it/materiali/Pubblicazioni/libri_2009/dossier_immigrazione2009/scheda.pdf
7. http://www.caritasitaliana.it/materiali/Pubblicazioni/Libri_2010/dossier_immigrazione2010/scheda_sintesi.pdf
8. Schilirò G. Aspetti generali della malattia drepanocitica. Diagnosi. In Schilirò G. Samperi P. *Clinica e Terapia della Malattia Drepanocitica*. SEE Firenze, 2002, pp32-35.
9. Stephens AD, Angastiniotis M, Baysal E, Chan V, Fucharoen S, Giordano PC, Hoyer JD, Mosca A, Wild B; on behalf of the International Council for the standardisation of Haematology (ICSH). ICSH recommendations for the measurement of Haemoglobin A2 *Int J Lab Hematol*. 2012;34:1-13

4. SCREENING NEONATALE

Definizione

Lo screening costituisce un servizio di pubblica sanità nel contesto del quale vengono sistematicamente applicati ad una popolazione definita un test o un'indagine. Obiettivo dello screening è identificare individui che siano sufficientemente a rischio per una specifica malattia, così da giustificare i successivi controlli e trattamenti.

Cenni storici

Nel 1973 Garrick con Dembure e Guthrie descrivevano procedura e strategia di screening per la SCD e le altre emoglobinopatie, utilizzando gocce di sangue fatto seccare su filtri di carta, come nel test di Guthrie (1). La procedura risultava semplice, poco costosa e utilizzabile su larga scala (2).

Nell'aprile del 1987 il National Institute of Health indiceva una Consensus Conference che stabiliva che ogni bambino doveva essere sottoposto a screening per emoglobinopatie per prevenire le complicanze della SCD (potenzialmente fatali) durante l'infanzia (3).

Nel 1986 Gaston et al. chiaramente dimostravano una riduzione dell'84% nell'incidenza di infezioni da *Streptococcus pneumoniae* nei bambini con SCD in profilassi orale con penicillina, rispetto a quelli che non avevano ricevuto il trattamento. Inoltre nel gruppo in profilassi non si registravano casi di morte, contrariamente al gruppo placebo dove si riportavano tre decessi (4). Tale lavoro rappresenta il primo e più numeroso studio che documenti, in modo randomizzato e controllato, la reale efficacia della diagnosi precoce nel miglioramento della prognosi.

Nel 1988 Vichinsky et al. riportavano una mortalità dell'1.8% nei drepanocitici diagnosticati alla nascita e dell'8% in quelli diagnosticati dopo i tre mesi di vita, attribuendo l'inferiore tasso di mortalità al fatto che la diagnosi neonatale consentiva di promuovere precocemente programmi di intensa formazione dei genitori e stretto follow-up della malattia (5).

Descrizione

Alcuni programmi di screening sono stati effettuati in modo isolato, altri invece in associazione con la ricerca di altre malattie (es. disordini metabolici). Nonostante i problemi di ordine logistico ed economico, lo screening neonatale per la SCD è stato gradualmente introdotto anche in alcuni paesi africani. Riportiamo le esperienze già realizzate in vari paesi.

Giamaica: è stato effettuato uno screening da giugno 1973 a dicembre 1981, cui è seguito uno studio di follow-up in cui sono state elaborate anche curve di sopravvivenza: la mortalità era diminuita in modo statisticamente significativo ($p=0.05$) nei bambini diagnosticati precocemente (6).

Belgio: è stato condotto uno screening dal 1994 a Brussels, dal 2002 anche a Liegi, con raccolta dei dati fino al 2006 (7). Nella casistica decennale (1994-2004) di Brussels sono registrati due morti prima dei due anni di età: una correlabile ad un insufficiente trattamento profilattico con penicillina, l'altra in un bambino i cui genitori avevano rifiutato ogni trattamento (8). Tali casi sono stati attribuiti ad una inadeguata mancanza di informazione nella famiglia: dal 2004 per rendere più facile la comunicazione e tradurla in più lingue, è stato introdotto un libro a fumetti con le spiegazioni della malattia.

Africa: recentemente l'UNESCO (12 ottobre 2005, Parigi), l'unione Africana (4,5 luglio 2005 Sirte, Libia) e la WHO (26 maggio 2006) hanno riconosciuto la SCD come un **problema di salute pubblica prioritario**. Il messaggio univoco è stato quello di istituire centri dedicati, screening e programmi educazionali quanto più possibile estesi, preferibilmente a livello nazionale (9).

Uno screening seguito da un programma di informazione intensivo è stato eseguito da luglio 1993 a dicembre 1999 a Cotonou (Benin). I pazienti, diagnosticati in epoca neonatale, venivano inseriti in un programma di follow up e istruzione dei genitori. Durante un periodo di osservazione variabile tra 18 e 78 mesi, è stato documentato un miglioramento delle condizioni generali e della crescita (10).

Un altro studio pilota è stato condotto a Ouagadougou (Burkina Faso) nel 2000, 2003 e 2004: l'incidenza di SCD risultava di 1:57 nati (11). Gli stessi autori hanno in seguito selezionato 53 neonati di coppie a rischio. Sei su 53 avevano una emoglobinopatia maggiore. Gli autori concludevano che i risultati ottenuti erano incoraggianti e auspicavano la stesura di un programma di screening nazionale (12).

Esperienze analoghe sono state fatte in Congo (13) e Nigeria (14).

Francia: lo screening neonatale per SCD è iniziato nel 1985 nelle Indie Occidentali e nell'isola di Guadalupa dove la maggioranza della popolazione è di etnia africana. Nel 1986 uno studio è stato intrapreso nel dipartimento della valle della Marna (a sud-est di Parigi) e a Marsiglia. Dal 1990 al 1993 un programma pilota è stato lanciato dalla Associazione Nazionale per lo Screening Neonatale in tre aree metropolitane: Lille, Marsiglia e Parigi. Tutti i neonati venivano studiati, indipendentemente dal substrato etnico. Dal 1994 al 1995 lo screening neonatale è stato esteso ad altre neonatologie ma limitato ai bambini a rischio di SCD. Nel 1996 lo screening è divenuto parte dei programmi nazionali e dal 2000 è stato esteso all'intera Francia, ma solo ai neonati a rischio (15).

Inghilterra: il National Health Service Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme ha consentito di testare da aprile 2005 a marzo 2007 1.2 milioni di neonati. In due anni sono stati identificati circa 17.000 portatori, la maggior parte concentrati a Londra. L'implementazione dello screening neonatale ha portato a identificare un numero crescente di individui con SCD (16).

Uno studio precedente aveva già documentato nella coorte di Londra Est (tra il 1983 e il 2005) come la diagnosi neonatale, seguita dall'introduzione precoce di profilassi e vaccinazioni, avesse drasticamente ridotto il tasso di morbidità e mortalità nei bambini con SCD (17).

Spagna: sono stati attuati vari programmi di screening, dal 1981 a Barcellona l'HPLC, nel 1998 in Catalogna limitatamente ai neonati di madri africane. Tra il 2003 e il 2006 il Ministero della Salute ha finanziato un progetto di screening in Catalogna nei gruppi a rischio di malattia. Attualmente solo due aree geografiche hanno integrato la ricerca neonatale di SCD: l'Estremadura e l'area di Madrid. E' oggetto di controversie la decisione di effettuare uno screening universale piuttosto che uno mirato: una revisione sistematica in Estremadura ha evidenziato che ogni anno sono attese un minimo di 25.000 nascite e che, con una prevalenza di 1.6% eterozigoti e 0.05% omozigoti, lo screening universale sarebbe preferibile. Nel caso di prevalenze inferiori di SCD, lo screening mirato viene preso in considerazione in quanto meno costoso; rimane, comunque, il rischio di perdere casi. Per tale motivo nelle aree geografiche in cui c'è una elevata natalità annuale e un maggior rischio di SCD (es. Catalogna e Madrid) è stato raccomandato uno screening universale (18).

Germania: in Germania non è mai stato condotto uno screening a livello nazionale in quanto la SCD non viene riconosciuta come un problema di salute pubblica per la relativa esiguità dei casi. Dal 2004 è stato condotto uno screening in un ospedale di Monaco a tutti i neonati di madri africane sub-sahariane: da luglio 2004 a maggio 2008 sono stati esaminati con HPLC 306 neonati. Uno solo era omozigote per Hb S (19).

Olanda: lo screening è stato eseguito dal 1 gennaio 2007 dopo un graduale cambiamento di opinione da parte del Dutch Public Health Council del Ministero della Salute che ha deciso di ampliare il programma di indagini neonatali, includendo anche la SCD (popolazione a rischio esigua: due milioni circa contro i 16 milioni di abitanti). Lo studio si è protratto per un anno, in modo universale e ha consentito di testare 180.000 neonati utilizzando l'HPLC (20).

Italia: nel Novembre 2009 è iniziato in Friuli Venezia Giulia uno screening mirato, coordinato dal centro Immunotrasfusionale di Pordenone. Tale progetto continua il

programma di screening mirato alle categorie a rischio, già attivo a Udine dal 2003. Anche a Modena è attivo un programma di screening dal 2011.

Tabella I. Paesi europei in cui esiste attualmente lo screening neonatale

Paese	Anno di inizio	Modalità di screening
Inghilterra e Galles	2005	Universale
Francia-Guadalupa, Indie Occidentali	1985	Mirato
Francia intera	1996	Mirato
Belgio (area di Brussels)	1994	Universale
Olanda	2007	Universale
Spagna (Estremadura e Madrid)	2007	Universale

Conclusioni

Attualmente l'attivazione di programmi di screening viene considerata fondamentale per selezionare precocemente e trattare tempestivamente neonati ad alto rischio per varie patologie congenite.

In Italia, la legislazione nazionale in vigore (legge 104/1992, DPCM 09.07.1999) sugli screening obbligatori (fenilchetonuria, ipotiroidismo congenito e fibrosi cistica) ha conferito la possibilità alle Regioni di attivare programmi integrativi per endocrinopatie congenite ed errori congeniti del metabolismo.

Con il progressivo estendersi di questi programmi, sono stati pubblicati vari studi di economia sanitaria che hanno evidenziato, con vari tipi di analisi costo/benefici, che i programmi di screening neonatale, in generale, possono determinare un risparmio complessivo, se comparati agli alti costi assistenziali per i soggetti, a lunga sopravvivenza, diagnosticati in età già adulte. Studi molto eleganti nella costruzione hanno di recente tenuto conto non solo degli anni di vita guadagnata per l'individuo grazie alle diagnosi tempestive ma, con le ovvie maggiori spese per il sistema sanitario, anche le possibilità produttive dell'individuo in questi anni supplementari di vita attiva (21).

È anche evidente che i più recenti avanzamenti tecnologici (ad esempio la "tandem mass") potranno determinare quando applicati diffusamente un maggiore livello di risparmio in funzione delle loro caratteristiche intrinseche (tra cui quella di poter evidenziare più patologie con un unico esame (22). Quest'ultima metodica è stata del resto applicata di recente anche allo studio dell'HbS, completando quindi anche con questa emoglobinopatia il pannello dei possibili test di screening (23).

Sebbene non vi siano studi randomizzati e controllati che provino l'efficacia dello screening neonatale (24), esso viene attualmente considerato il punto di avvio ideale della "comprehensive care", che comprende la diagnosi precoce, l'instaurazione tempestiva di misure profilattiche, quali la profilassi con penicillina e le vaccinazioni, l'educazione sanitaria specifica e il monitoraggio delle funzioni d'organo, a partire dalla prevenzione primaria dello stroke (25). È stato peraltro chiaramente dimostrato che un'applicazione fin dai primi giorni di vita di questo approccio, oltre ai vantaggi in qualità di vita e salute per il piccolo paziente (5,6,26), è in grado di ridurre i costi per il sistema sanitario (27).

Lo screening può essere mirato o universale. Nel primo caso sarà ristretto ai figli di soggetti a rischio. L'utilizzo di questionari per determinare la famiglia di origine è utile ma l'esperienza statunitense e spagnola suggerisce che una elevata percentuale di neonati a rischio potrebbe essere persa, anche in considerazione delle difficoltà che si possono incontrare nell'individuare correttamente la razza o l'origine etnica del neonato (3,18).

Le modalità di esecuzione prevedono che il prelievo possa essere eseguito da sangue di cordone o da tallone (gocce di sangue essiccate). Le tecniche di laboratorio di più largo impiego sono rappresentate dalla HPLC e dalla focalizzazione isoelettrica. Quando un esame risulta alterato è raccomandabile ripeterlo utilizzando la metodica non impiegata in prima istanza. I test di laboratorio consentono di individuare anche gli eterozigoti e quindi di attuare programmi di consulenza prenatale.

L'identificazione degli individui affetti deve essere seguita da programmi di formazione comprensibili per i familiari e i pazienti, nonché dalla presa in carico del bambino da un Centro specializzato al fine di attuare tutte le misure preventive raccomandate (profilassi penicillinica dai 2 mesi di vita, vaccinazioni etc) e programmare per il bambino un adeguato follow-up.

Raccomandazioni

- ◆ E' raccomandato screening neonatale universale, o almeno mirato alle categorie a rischio **B**
- ◆ Allo screening deve seguire un programma di informazione, la presa in carico del paziente con la messa in atto delle adeguate misure di follow-up **B**

Bibliografia

1. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large population of newborn infants. *Pediatrics*. 1963;32:338-343. **(P-III)**
2. Garrick MD, Dembure P, Guthrie R. Sick-cell anemia and other hemoglobinopathies. Procedures and strategy for screening employing spots of blood on filter paper as specimens. *N Engl J Med*. 1973;288:1265-8. **(P-III)**
3. No authors listed. Consensus conference. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JAMA*. 1987;258:1205-1209.
4. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, Zarkowsky H, Vichinsky E, Iyer R, Lobel JS, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: A randomized trial. *New Engl J Med* 1986;314:1594-1599. **(P-I)**
5. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Klemm K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics*. 1988;81:749-755. **(P-I)**
6. Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lesson from a cohort study. *BMJ*. 1995;311:1600-1602. **(P-I)**
7. Gulbis B, Cotton F, Ferster A, Ketelslegers O, Dresse MF, Rongé-Collard E, Minon JM, Lé PQ, Vertongen F. Neonatal haemoglobinopathy screening in Belgium. *J Clin Pathol*. 2009;62:49-52. **(P-IV)**
8. Gulbis B, Ferster A, Cotton F, Lebouchard MP, Cochaux P, Vertongen F. Neonatal haemoglobinopathy screening: review of a 10-year programme in Brussels. *J Med Screen* 2006;13:76-78. **(P-IV)**
9. Tshilolo L, Kafando E, Sawadogo M, Cotton F, Vertongen F, Ferster A, Gulbis B. Neonatal screening and clinical care programmes for sickle cell disorders in sub-Saharan Africa: lessons from pilot studies. *Public Health* 2008;122:933-941 **(P-IV)**.
10. Rahimy MC, Gangbo A, Ahouignan G, Adjou R, Deguenon C, Goussanou S, Alihonou E. Effect of a comprehensive clinical care program on disease course in severely ill children with sickle cell anemia in a sub-Saharan African setting. *Blood* 2003;102: 834-838 **(P-IV)**.
11. Kafando E, Sawadogo M, Cotton F, Vertongen F, Gulbis B. Neonatal screening for sickle cell disorders in Ougadougou, Burkina Faso: a pilot study. *J Med Screen*. 2005;12:112-114 **(P-IV)**.
12. Kafando E, Nacoulma E, Ouattara Y, Ayéroué J, Cotton F, Sawadogo M, Gulbis B. Neonatal haemoglobinopathy screening in Burkina Faso. *J Clin Pathol*. 2009;62:39-41 **(P-IV)**.
13. Tshilolo L, Aissi LM, Lukusa D, Kinsima C, Wembonyama S, Gulbis B, Vertongen F. Neonatal screening for sickle cell anaemia in the Democratic Republic of the Congo: experience from a pioneer project on 31.204 newborns. *J Clin Pathol* 2009;62:35-38 **(P-IV)**
14. Odunvbun ME, Okolo AA, Rahimy CM. Newborn screening for sickle cell disease in a Nigerian hospital" *Public Health*. 2008;10:1111-1116 **(P-IV)**
15. Bardakdjian-Michau J, Bahuau M, Godart C. Neonatal screening for sickle cell disease in France. *J Clin Pathol* 2009;62: 31-33 **(P-IV)**
16. Streetly A, Latinovic R, Hall K, Henthorn J. Implementation of universal newborn bloodspot screening for sickle cell disease and other clinically significant haemoglobinopathies in England: screening results for 2005-7. *J Clin Pathol* 2009;62:26-30 **(P-IV)**

17. Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J, Newell H, Smalling B, Amos R, Stephens A, Rogers D, Kirkham F. Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica* 2007;92:905-912 **(P-IV)**
18. Manu Pereira MM, Vives Corrons JL. Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain. *J Clin Pathol* 2009;62: 22-25 **(P-IV)**
19. Dickerhoff R, Genzel-Boroviczeny O, Kohne E. Haemoglobinopathies and newborn haemoglobinopathy screening in Germany. *J Clin Pathol* 2009;62:34 **(P-IV)**
20. Giordano PC. Starting neonatal screening for haemoglobinopathies in the Netherlands. *J Clin Pathol* 2009;62:18-21 **(P-IV)**
21. Carroll AE, Owns SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006;117:S287-95
22. Feuchtbaum L, Cunningham G. Economic evaluation of tandem mass spectrometry screening in California. *Pediatrics* 2006;117:S280-6
23. Boemer F, Ketelslegers O, Minon J M et al. Newborn Screening for Sickle Cell Disease Using Tandem Mass Spectrometry. *Clinical Chemistry* 54:12 2036–2041 – 2008
24. Lees C, Davies SC, Dezateux C. Neonatal screening for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001913
25. Okpala I, Thomas V, Westerdale N et al. The comprehensive care of sickle cell disease. *European Journal of Haematology* Vol 68, Is 3, p 157–162, March 2002. **(review)**
26. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103:4023-4027 **(P-IV)**
27. Yang YM, Shah A K, Watson M, Mankad V N. Comparison of Costs to the Health Sector of H. Comprehensive and Episodic ealth Care for sickle cell disease patients. *Public Health Rep.* 1995, Jan–Feb; 110(1): 80–86

5. CRISI DOLOROSE VASO-OCCLUSIVE

Introduzione

Le crisi vaso-occlusive (VOC) possono essere considerate la manifestazione clinica distintiva della SCD. La loro patogenesi è complessa ed eterogenea: in condizioni di basse tensioni di ossigeno l'HbS è instabile e tende a formare polimeri spiraliformi che si aggregano in formazioni voluminose e rigide (tactoidi), responsabili della **deformazione falciforme** delle emazie che diventano più rigide e tendono ad occludere meccanicamente i vasi. I globuli rossi falcizzati inoltre tendono ad emolizzare più facilmente, presentano un'aumentata adesione all'endotelio e alle altre cellule circolanti, provocando attivazione endoteliale, rilascio dei mediatori della flogosi e attivazione della cascata infiammatoria e coagulativa con risultante aumento del tono vaso-motorio. Potenzialmente tutte le condizioni che portano a riduzione dell'ossigenazione dell'Hb possono scatenare una VOC.

Le crisi interessano sia il micro che il macrocircolo, generalmente a livello degli organi con flusso ematico lento (milza, ossa, fegato, midollare renale) e di quelli con attività metabolica più elevata (muscoli, cervello, placenta). Variano per gravità e per tempo che intercorre fra una crisi e l'altra, che può andare da qualche settimana a qualche anno. Spesso la causa che ha scatenato la crisi è facilmente individuabile (processi infettivi, freddo, fatica fisica, disidratazione, immobilizzazione prolungata) ma molte volte rimane ignota. Le crisi sono generalmente più frequenti nella omozigosi SS e nella doppia eterozigosi S-β⁰ th, rispetto alla doppia eterozigosi SC e S-β⁺ th.

Approccio diagnostico alle VOC

- Anamnesi mirata
- Valutazione oggettiva del dolore
- Esami di laboratorio su indicazione clinica e nei pazienti che richiedono il ricovero
- Esami strumentali su indicazione clinica

Anamnesi

L'approccio ad un paziente con crisi dolorosa in atto deve prevedere una giusta e rapida definizione della sintomatologia dolorosa.

E' necessario identificare:

- intensità del dolore (classificazione per gravità)
- tipo di dolore
- localizzazione del dolore
- analogia del nuovo episodio con i precedenti (soprattutto per quanto riguarda la localizzazione del dolore ed il numero di siti interessati)
- terapie eseguite nelle precedenti VOC
- analgesici assunti a domicilio
- sintomi associati: possono aiutarci nella definizione della causa scatenante o spostare l'attenzione su patologie diverse dalla VOC che possono avere una presentazione simile (tab. I).

Valutazione del dolore

Al fine di avere una comune linea di comportamento in tutti i pazienti con VOC si è deciso di utilizzare delle **scale di valutazione/autovalutazione** che permettono una misura globale e che, naturalmente, devono essere adeguate alle capacità cognitive e di comprensione di ogni paziente.

Sono scale unidimensionali poiché valutano una sola dimensione del dolore: la sua intensità misurata dal paziente. Esistono diverse scale in grado di misurare globalmente l'intensità del dolore o il suo sollievo.

Proponiamo per l'uso in pazienti pediatrici due tipi di scale (ovviamente ogni centro utilizzerà le scale che meglio rispondono alla realtà locale e alla propria esperienza):

Scala delle espressioni facciali: (tab II, allegato B) (età prescolare) con questa scala si chiede al bambino di individuare nelle diverse espressioni delle faccine quella che rappresenta il suo attuale livello di dolore.

Scala analogico-visiva (VAS): (tab. III, allegato B) (età scolare) serve per rappresentare in modo visivo l'intensità del dolore che il bambino percepisce. Si può utilizzare una scala graduata da 0 a 10.

Nei bambini (1-2 anni o non collaboranti), bisogna usare delle scale di eterovalutazione che permettono di misurare l'intensità del dolore attraverso la misurazione di segni oggettivi.

Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS): si tratta di una valutazione oggettiva basata sulla misurazione di alcuni segni e/o sintomi (tab IV).

Tabella I. Diagnosi differenziale VOC

Localizzazione del dolore	Diagnosi differenziale	Alcune indagini da considerare
Testa	<ul style="list-style-type: none"> • stroke emorragico • sinusite • cefalea/emicrania • meningite 	<ul style="list-style-type: none"> • RMN, angio RMN • TC • rachicentesi
Collo/gola	<ul style="list-style-type: none"> • meningite • torcicollo • faringite/tonsillite • esofagite/reflusso gastroesofageo 	<ul style="list-style-type: none"> • rachicentesi • tampone faringeo • EGDS
Torace	<ul style="list-style-type: none"> • ACS/polmonite/reactive airway disease/asma • osteocondrite • cuore (l'infarto acuto del miocardio non è frequente nella SCD) • esofagite/reflusso gastroesofageo 	<ul style="list-style-type: none"> • Rx torace • ECG • EGDS
Addome	<ul style="list-style-type: none"> • addome acuto – appendicite – colecistite – altro • calcolosi della colecisti • pancreatite • sequestro splenico • ACS/polmonite (particolarmente in bambini/giovani) • faringite, infezione delle vie urinarie/pielonefrite 	<ul style="list-style-type: none"> • Rx addome • ecografia colecisti o appendice • amilasi/lipasi • Rx torace • tampone faringeo • esame urine +/- culture
Arti/articolazioni	<ul style="list-style-type: none"> • osteomielite • artrite settica • zoppia senza dolore (sospetto stroke) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rx • ecografia • RMN, angio RMN

Tabella II. Scala delle espressioni facciali

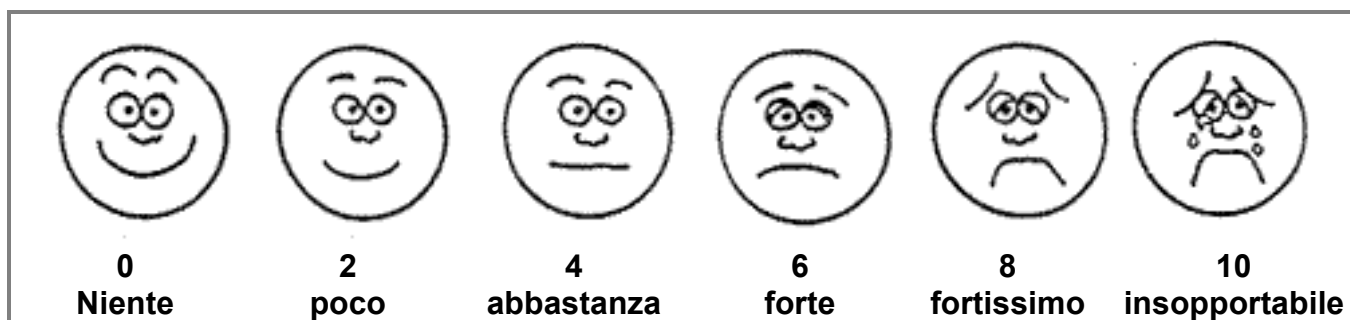


Tabella III. Scala analogica visiva (VAS)

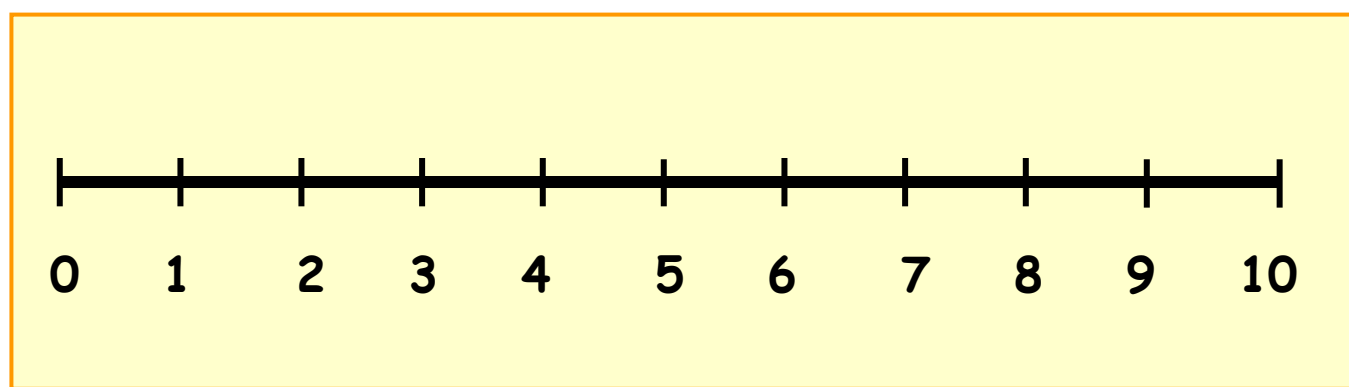


Tabella IV. CHEOPS. Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale

	0	1	2	3
Pianto	-	non piange	geme o piange	urla
Viso	sorride	espressione neutra	smorfie	-
Espressione verbale	parla di altro senza lamentarsi	lamentoso o non parla	lamenta dolore	-
Corpo	-	posizione rilassata	cambia posizione, agitato, inarcato, cerca di alzarsi, ortostatismo obbligato, contenzione	-
Mani	-	non tocca la zona dolorosa	allunga la mano, tocca o afferra la zona dolorosa, contenzione	-
Gambe	-	rilassate	si agita, scalcia, ha gambe piegate o tese, si alza, si rannicchia, si inginocchia, contenzione	-

Il dolore viene quindi classificato in tre categorie in base al punteggio ottenuto in queste scale (tab. V).

Le scale devono essere usate sempre per misurare l'intensità del dolore all'esordio e durante il trattamento antalgico al fine di poter valutare in maniera riproducibile l'andamento del dolore stesso e quindi l'efficacia della terapia.

Tabella V. Stratificazione dell'intensità del dolore

Intensità del dolore	Scala espressioni facciali	Scala VAS	Scala CHEOPS
Lieve	2	1-3	4-8
Lieve-moderato	4	4-5	9-10
Moderato-grave	6-10	6-10	11-13

Esame Obiettivo

L'esame obiettivo, oltre alla misurazione dei parametri vitali, deve essere condotto in maniera completa ponendo l'attenzione sullo **stato di idratazione, sulla presenza di pallore cutaneo e/o splenomegalia** e cercando di identificare l'eventuale presenza di **segni di infezione** in atto.

Esami di laboratorio:

specifici secondo le indicazioni cliniche:

- Emocromo con formula
- In presenza di clinica grave (sequestro polmonare, stroke), dosaggio HbS che risulta importante per valutare se c'è necessità di EEX o di semplice trasfusione (*vedi cap.21*)
- Funzionalità renale ed epatica, se dolore intenso o in presenza di segni di encefalopatia (escludere compromissione d'organo),
- Indici di emolisi (bilirubina, LDH)
- Emocoltura, se il paziente è febbrile (temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)

Esami strumentali:

Su indicazione clinica:

- Rx torace (eventuale TC polmonare) se è presente dolore toracico o sintomi respiratori
- TC (eventuale RM) encefalo se è presente cefalea intensa o sintomi neurologici
- Eco addome se è presente dolore addominale intenso.

Tabella VI. Provvedimenti da attuare durante le VOC

◆ Analgesia, da iniziare il prima possibile (entro 30')	C
◆ Idratazione	C
◆ Adjuvanti (impacchi caldi, massaggi, tecniche di distrazione...)	C
◆ Sostegno psicologico	C
◆ Terapia antibiotica empirica se sono presenti segni di infezione	C
◆ Eventuale trasfusione o exanguino-trasfusione (nelle crisi complicate)	C

Trattamento del dolore

Molto spesso il dolore dichiarato dai pazienti SCD non viene considerato come tale e quindi non trattato adeguatamente (1-2); inoltre, proprio l'inappropriato trattamento è stato sempre messo in relazione con un aumento della morbidità, soprattutto per la possibile cronicizzazione del dolore stesso (3).

Gli autori della Review della Cochrane del 2006 (4) mettono in evidenza che non esistono studi con gradi di evidenza maggiori sulla terapia del dolore acuto nei pazienti con SCD. Nella meta-analisi sono stati inclusi nove studi, dopo una ricerca di tutti gli articoli sul trattamento del dolore nelle VOC dal 1965 al 2002, di cui solo quattro con grado di evidenza I-II. In questi articoli si pone l'attenzione sull'uso di alte dosi di metilprednisolone ev all'ingresso e a 24 ore, dimostrato efficace nel ridurre la durata del dolore e quindi dell'ospedalizzazione (5) e sul possibile effetto sinergico del ketorolac associato alla terapia oppioide (6,7,8).

Non sono molti gli studi che valutano l'uso di steroidi per os e e.v. nelle crisi dolorose (ACS e non ACS). La sintesi migliore, comunque, è la review Cochrane del 2006 (4), in quanto studi successivi sono solo sull'ACS (9-11). Ne emerge che gli steroidi possono avere un effetto nell'immediato come riduzione della sintomatologia dolorosa e nella durata del ricovero, favorendo la dimissione entro le 24-48 ore successive, ma sono associati ad una maggiore riacutizzazione del dolore dopo le 24-48 ore successive (*rebound pain*).

Non esiste a nostro parere quindi, al momento, evidenza sufficiente per suggerire l'uso degli steroidi in una crisi dolorosa.

Il successo del controllo del dolore è in rapporto alle evidenze tratte dalla letteratura (12-14) alla disponibilità dei farmaci nella farmacopea nazionale, alla conoscenza e all'educazione che si è riusciti a dare al paziente e alla famiglia, all'empatia che l'équipe medica ha saputo realizzare ed alla tempestività, razionalità e multidisciplinarietà con cui viene trattato il paziente (15). Per l'identificazione dei farmaci da utilizzare si fa riferimento alla Scala Analgesica proposta dall'OMS (16) (fig.1) e comunque la scelta del farmaco deve essere valutata conoscendo la risposta individuale all'analgesico e tenendo conto degli effetti collaterali (17).

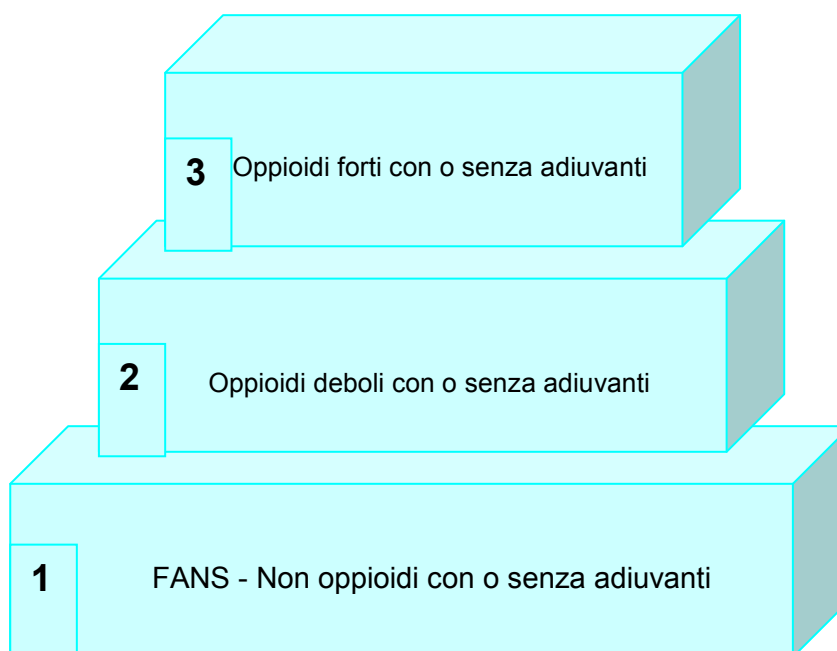


Fig.1: Scala analgesica a tre gradini (OMS)

Il trattamento del dolore deve essere instaurato quanto più rapidamente possibile, **entro 30 minuti** prima di procedere all'identificazione delle cause o delle possibili diagnosi differenziali. A tal proposito si precisa che **ogni paziente, con diagnosi conosciuta di SCD che giunge ad un Pronto Soccorso, deve essere valutato sempre come Codice Giallo, per ridurre il tempo di attesa prima della presa in carico.**

Nel trattamento del dolore si considera obiettivo iniziale minimo ridurre il punteggio VAS del 50%. La rivalutazione del dolore dovrebbe essere eseguita ogni 30 minuti fino alla sua scomparsa.

Il paracetamolo, l'ibuprofene, il ketoralac, la codeina e la morfina sono gli analgesici raccomandati per il dolore nei bambini, ma alcuni farmaci possono essere sostituiti se non disponibili o non ben tollerati. L'uso sequenziale di farmaci analgesici è basato sul livello di dolore del bambino.

I bambini devono **ricevere gli analgesici ad intervalli prefissati**, con **dosi “di salvataggio”** per il dolore intermittente e per il dolore che insorge nell'intervallo tra le dosi. L'intervallo tra le dosi va determinato in accordo con l'intensità del dolore e la durata dell'effetto analgesico del farmaco in questione.

È essenziale monitorare il dolore del bambino regolarmente e adeguare la dose degli analgesici per controllarlo. La dose di un farmaco oppioide che è in grado di controllare efficacemente il dolore varia ampiamente tra i bambini e anche nello stesso bambino e deve quindi essere basata sul livello di dolore di ogni singolo bambino durante la crisi in atto.

Quando è necessario somministrare analgesici per via endovenosa è preferibile evitare gli accessi venosi agli arti inferiori (rischio maggiore di eventi vaso-occlusivi).

La seguente descrizione di diversi farmaci, utilizzabili nel trattamento del dolore, suddivisi in base al livello di dolore da trattare, non vuole essere esaustiva dell'argomento. I dosaggi e le modalità di somministrazione riportate sono frutto di esperienza clinica condivisa, non sempre rispettano le indicazioni e le raccomandazioni AIFA.

Farmaci per dolore lieve

Gli analgesici non-oppioidi sono utilizzati per il controllo del dolore lieve. Sono farmaci usati frequentemente per il loro effetto antiflogistico ed antiinfiammatorio (tranne paracetamolo che ha scarsa proprietà antiinfiammatoria), con minor frequenza come analgesici. **Paracetamolo e ibuprofene** sono i farmaci di scelta da soli o in associazione tra loro ponendo comunque attenzione ai dosaggi, alla possibile epatopatia concomitante (che rende meno maneggevole l'uso del paracetamolo) o alla possibile concomitante gastropatia (che rende meno indicato il FANS). L'aumento delle dosi degli analgesici non-oppioidi sopra i livelli raccomandati produce un “effetto tetto”, per il quale c'è solo un piccolo aumento della analgesia, ma un grande aumento degli effetti collaterali e di reazioni tossiche.

Farmaci per dolore lieve-moderato

I **FANS** (da soli o in associazione a paracetamolo), l'associazione **paracetamolo + codeina** e gli **oppioidi minori** sono farmaci che occupano un posto rilevante nell'ambito del controllo del dolore lieve-moderato in età pediatrica. Ricordiamo la disponibilità del **paracetamolo per via parenterale** utile nei casi in cui risulti difficile somministrare terapia per os. Si tratta comunque di farmaci con effetto tetto e con un potenziale analgesico non superiore a quelli del primo gradino. La codeina è l'oppiode di scelta per il dolore da lieve a moderato nei bambini. Viene di solito somministrata in associazione fissa con i non-oppioidi (generalmente il paracetamolo). Se il controllo del dolore non è raggiunto alla dose raccomandata, la codeina dovrebbe essere sospesa e sostituita con un oppioide forte: le dosi eccedenti i livelli raccomandati possono incrementare gli effetti collaterali senza un significativo aumento dell'analgesia. Ricordiamo che in Italia non

esistono formulazioni di codeina commerciale (in associazione ad altro farmaco) che permettano un dosaggio efficace alle dosi consigliate per il prodotto.

Numerosi sono gli studi che valutano l'efficacia del **ketorolac** nel trattamento del dolore VOC-correlato e la sua sicurezza (18). In uno studio del 2001 si è visto che la terapia con ketorolac come farmaco di prima linea ha portato ad un'adeguata risoluzione del dolore nel 53 % dei casi. Inoltre con questo studio è stato possibile identificare dei fattori predittivi della necessità di utilizzare terapia con oppioidi: si è visto che nel gruppo in cui è stato necessario ricorrere agli oppioidi vi era un'alta percentuale di pazienti con uno score VAS superiore a 7 oppure con più di 4 siti interessati dal dolore (19). Per quanto riguarda il tramadolo, invece, non esistono molti studi in pazienti SCD. In generale, però, è considerato una alternativa ad altri oppioidi sia in monoterapia che in associazione con farmaci non oppioidi (20,21). Uno studio pilota del 2004 prima e studi più recenti in seguito, hanno dimostrato che la **co-somministrazione di tramadolo e ketorolac** in infusione continua è stata efficace in tutti i casi di dolore moderato-grave con completa remissione del dolore a 72 ore (22–23).

Farmaci per dolore moderato-grave

Per il dolore che non ha risposto alla terapia con paracetamolo/FANS/codeina sono, invece, richiesti oppioidi forti. Semplici da somministrare ed efficaci nel controllo del dolore nella maggior parte dei bambini, questi farmaci possono essere utilizzati da soli o in associazione con gli analgesici non-oppioidi e/o i farmaci adiuvanti, in funzione del tipo di dolore.

Gli oppioidi forti non hanno limiti di dosaggio superiore perché non hanno un “effetto tetto” analgesico. Per controllare un dolore intenso e persistente, le dosi degli oppioidi vanno aumentate costantemente sino al raggiungimento del sollievo del dolore, a meno di gravi e inaccettabili effetti collaterali come il sopore o la depressione respiratoria, in questo caso va utilizzato un oppioide alternativo.

La morfina, considerato farmaco essenziale dall'OMS, è ancora oggi l'analgesico oppioide di prima scelta nel controllo del dolore di intensità moderata-grave visto che permette un'efficace analgesia, non mostra effetto tetto, presenta un basso profilo di tossicità, è disponibile in varie formulazioni e dosaggi ed ha costi relativamente contenuti. E' un agonista puro su tutti i sottotipi di recettore degli oppioidi. La dose necessaria per ottenere il controllo del dolore varia considerevolmente per ogni episodio e da un episodio all'altro (17). La dose giusta è quella che provvede ad un soddisfacente controllo del dolore. Non è escluso che motivi di diversa biodisponibilità individuale del farmaco comportino un ulteriore sforzo nella personalizzazione della terapia (24). I bambini possono aver bisogno anche di dosi molto elevate, pur essendo dimostrato che, in generale, ai bambini vengono somministrate dosi proporzionalmente inferiori rispetto all'adulto (25). L'utilizzo della morfina come farmaco di scelta nel trattamento del dolore viene raccomandato da tutte le principali linee-guida sul trattamento del dolore non controllato (3,13,14,26-28). Una revisione sistematica Cochrane pubblicata nel 2003 evidenzia come l'incidenza di effetti collaterali gravi o non controllati da adiuvanti dovuti all'uso di morfina non superi il 4% (29). Inoltre, la tolleranza degli effetti indesiderati si instaura rapidamente (5-10 giorni) ad eccezione della stipsi che non si riduce nel tempo (30), mentre nell'uso terapeutico degli oppioidi la depressione respiratoria è sostanzialmente assente. Anche il rischio di dipendenza è notevolmente sovrastimato (2). Anche da una revisione della letteratura si evince che **la morfina può essere considerata come farmaco sicuro nel trattamento del dolore in pediatria** (31).

Diversi studi dimostrano che una precoce somministrazione di morfina nei pazienti con dolore grave porta al controllo del dolore in minor tempo e riduce l'ospedalizzazione (2, 32-34).

In uno studio randomizzato e controllato in doppio cieco si è dimostrata la maggiore capacità analgesica dell'infusione continua di morfina quando paragonata alla somministrazione intermittente di boli ev (35). Mentre per quanto riguarda la via di

somministrazione più efficace, risulta che non vi è differenza tra le due vie di somministrazione (morfina ev e morfina per os a rilascio controllato) (7).

Si raccomanda pertanto la somministrazione di morfina indipendentemente dalla via di somministrazione: se la via e.v. non è disponibile iniziare rapidamente la somministrazione per os.

Nei pazienti che eseguono terapia con morfina **è raccomandato il monitoraggio dei parametri vitali e dello stato di sedazione** al fine di evitare la possibile seppur rara insorgenza di depressione respiratoria.

La stipsi è frequente ma non si risolve da sola. Può tuttavia essere evitata con l'assunzione di una dieta appropriata (maggiori quantità di liquidi e fibre) e mediante la somministrazione giornaliera di sostanze quali macrogol, lattilol, lattulosio ed eventualmente SELG 250. Quando gli oppioidi causano nausea e/o vomito può essere somministrato un antiemetico, anche se nel trattamento del dolore acuto l'incidenza di questi effetti collaterali è bassa (36). Gli antistaminici possono essere impiegati per trattare il prurito da oppioidi. Tra i farmaci utilizzati per il trattamento del dolore grave si possono inoltre includere, da usare in associazione con gli oppioidi, i FANS (ketorolac). Diversi studi evidenziano che l'uso del ketorolac associato alla morfina consente di usare dosi inferiori di oppioidi ottenendo lo stesso effetto analgesico e diminuendo verosimilmente i possibili effetti collaterali (6,36-39). Infine non va dimenticato l'uso di adiuvanti, come anticonvulsivanti o antidepressivi che possono determinare una riduzione delle intensità della crisi come fattore indipendente dagli altri farmaci, a dimostrazione della genesi multifattoriale del dolore nella VOC (40).

Le figure 2, 3, 4 riportano una flow chart da utilizzare rispettivamente per i pazienti con dolore lieve, con dolore intenso e per coloro che hanno già fatto una terapia analgesica a domicilio.

L'allegato A contiene delle indicazioni relative alle schede-farmaci dei vari analgesici; l'allegato B riporta una proposta di schede utili per la raccolta ed il monitoraggio del dolore dei pazienti con VOC.

Idratazione

La disidratazione è un fattore scatenante e aggravante la VOC: è necessario quindi assicurare una adeguata idratazione al paziente. Laddove sia possibile, è auspicabile mantenere l'idratazione orale. In caso di idratazione parenterale va ricordato che non vi sono evidenze che una iperidratazione sia migliore rispetto ad una idratazione "di mantenimento" (fabbisogno + perdite). Al contrario vi sono indicazioni che la iperidratazione sia un fattore favorente la acute chest syndrome (ACS) (41,42). È quindi raccomandabile, qualora si scelga la via parenterale, una idratazione "di mantenimento". Per il calcolo della quantità di liquidi da infondere, è diffuso lo schema riportato nella tabella VII. La letteratura riporta numerosi tipi di soluzioni utilizzate, differenti sia per composizione che per osmolarità. A tutt'oggi non ci sono evidenze che una soluzione sia migliore di altre. Per tale motivo ogni Centro utilizzi la composizione più consona alle proprie abitudini, ponendo attenzione a reintegrare gli elettroliti dopo monitoraggio dei valori di laboratorio.

Tabella VII. Indicazioni per il calcolo del fabbisogno idrico di mantenimento

Bambini <10 Kg	100 ml/Kg/24 ore
Bambini 11-20 Kg	1.000 ml + 50 ml/Kg/ die per ogni Kg sopra a 10 Kg
Bambini >20 Kg	1.500 ml + 20 ml/Kg/ die per ogni Kg sopra a 20 Kg
Adulti	2.000-2.400 ml/die

Ulteriori terapie, prevenzione

Rimandando ai capitoli specifici, ricordiamo che:

-la VOC acuta non complicata non è di per sé indicazione alla trasfusione.

-la VOC acuta non complicata non richiede normalmente terapia antibiotica.

Dal momento che in corso di VOC il paziente tende, sia spontaneamente che forzatamente (ospedalizzazione, fleboclisi ecc.), alla immobilità, si raccomanda la precoce mobilitazione e, in caso di ospedalizzazione, l'uso della incentive spirometry e il monitoraggio della saturazione di O₂ per prevenire l'ACS (*vedi anche cap 7*).

Raccomandazioni

- | | |
|---|----------|
| ◆ Il trattamento del dolore deve essere instaurato quanto più rapidamente possibile, entro 30 minuti , prima di procedere all'identificazione delle cause o delle possibili diagnosi differenziali | C |
| ◆ La scelta del farmaco/i da impiegare deve tenere conto dell'intensità del dolore (scala analgesica OMS, fig 1) | |
| ◆ Si considera obiettivo iniziale minimo ridurre il punteggio VAS del 50% | C |
| ◆ La rivalutazione del dolore dovrebbe essere eseguita ogni 30 minuti fino alla sua scomparsa | C |
| ◆ I bambini devono ricevere gli analgesici ad intervalli prefissati , con dosi "di salvataggio" per il dolore intermittente e per il dolore che insorge nell'intervallo tra le dosi. L'intervallo tra le dosi va determinato in accordo con l'intensità del dolore e la durata dell'effetto analgesico del farmaco in questione. | |
| ◆ Il paracetamolo, l'ibuprofene, il ketoralac, la codeina e la morfina sono gli analgesici raccomandati per il dolore nei bambini | |
| ◆ La morfina può essere considerata come farmaco sicuro nel trattamento del dolore in pediatria | B |
| ◆ Nei pazienti che eseguono terapia con morfina è raccomandato il monitoraggio dei parametri vitali e dello stato di sedazione al fine di evitare la possibile seppur rara insorgenza di depressione respiratoria. | C |
| ◆ Se c'è indicazione all'uso di morfina e non si dispone di accesso venoso, si raccomanda di iniziare la somministrazione per os | B |
| ◆ E' importante, quando è necessario usare gli oppioidi forti, associare farmaci e/o provvedimenti utili nella prevenzione e/o trattamento degli effetti collaterali di questi farmaci (lassativi, antiistaminici, antiemetici...) | C |
| ◆ Non esiste evidenza sufficiente per suggerire l'uso degli steroidi in una crisi dolorosa. | C |
| ◆ Evitare la iperidratazione | C |

Bibliografia:

1. Bradshaw M, Sen A. Use of a prophylactic antiemetic with morphine in acute pain: randomized controlled trial. *Emerg Med J.* 2006;23:210-3 (**P-I**).
2. Zempsky WT; Evaluation and treatment of sickle cell pain in the emergency department: paths to a better future. *Clin Pediatr Emerg Med* 2010; 11(4): 265-273. (**P V**)
3. Guideline for the management of acute and chronic pain in sickle cell disease. American Pain Society 1999 (**PA-IV**).
4. Dunlop RJ, Bennet KCLB. Pain management for sickle cell disease (review). *The Cochrane Library* 2007, Issue 3.
5. Griffin TC, McIntire D, Buchanan GR. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescent with sickle cell disease *N Eng J Med* 1994;330:733-7 (**P-II**).

6. Hardwick WE, Givens TG, Monroe KW, King WD, Lawley D. Effect of ketorolac in pediatric sickle cell vaso-occlusive pain crisis *Ped Emerg Care* 1999;15:179-82 **(P-II)**.
7. Jacobson SJ, Kopecky EA, Joshi P, Babul N. Randomised trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell disease in children. *Lancet* 1997;350:1358-61 **(P-II)**.
8. Wright SW, Norris RL, Mitchell TR. Ketorolac for sickle cell vaso-occlusive crisis pain in the emergency department: lack of a narcotic-sparing effect. *Ann Emerg Med* 1992;21:925-8 **(P-II)**.
9. Couillard S, Benkerrou M, Girot R, Brousse V, Ferster A, Bader-Meunier B. Steroid treatment in children with sickle-cell disease. *Haematologica*. 2007 Mar;92:425-6 **(P-II)**.
10. Isakoff MS, Lillo JA, Hagstrom JN. A single-institution experience with treatment of severe acute chest syndrome: lack of rebound pain with dexamethasone plus transfusion therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30:322-5 **(P-II)**.
11. Strouse JJ, Takemoto CM, Keefer JR, Kato GJ, Casella JF. Corticosteroids and increased risk of readmission after acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:1006-12 **(P-II)**.
12. Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J; British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force by the Sickle Cell Working Party. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003;120:744-752.
13. American Academy of Pediatrics. Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Task Force on Pain in Infants, Children, and Adolescents. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2001;108:793-7.
14. Borland M, Jacobs I, King B, O'Brien D. A randomized controlled trial comparing intranasal Fentanyl to intravenous Morphine for managing acute pain in children in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine*, 2007;49:335-40 **(P-II)**.
15. Brandow AM, Weisman SJ, Panepinto JA; The impact of a multidisciplinary management model on sickle cell disease pain hospitalizations. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 789-793. **(P IV)**
16. Moussavou A, Vierin Y, Eloundou-Orima C, Mboussou M, Keita M. Sickle cell disease pain management following the World Health Organization's protocol. *Arch Pediatr* 2004;11:1041-5 **(P-IV)**.
17. Stinson J, Naser B. Pain management in children with sickle cell disease. *Paediatr Drugs* 2003;5:229-41 **(P-V)**.
18. Lynn AM, Bradford H, Kantor ED, Seng KY, Salinger DH, Chen J, Ellenbogen RG, Vicini P, Anderson GD. Postoperative ketorolac tromethamine use in infants aged 6-18 months: the effect on morphine usage, safety assessment, and stereo-specific pharmacokinetics. *Anesth Analg* 2007;104:1040-51 **(P-II)**.
19. Beiter J, Simon HK, Chambliss CR, Adamkiewicz T, Sullivan K. "Intravenous Ketorolac in the emergency department management of sickle cell pain and predictors of its effectiveness." *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:496-500 **(P-III)**
20. Zernikow B, Smale H, Michel E, Hasan C, Jorch N, Andler W. "Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder-result of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study" *European Journal of pain* 2006;587-595 **(P-IV)**
21. Mencia S, López-Herce J, Freddi N. Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations. *J Pediatr* 2007;83:S71-82.
22. De Franceschi L, Finco G, Vassanelli A, Zaia B, Ischia S, Corrocher R. A pilot study on the efficacy of ketorolac plus tramadol infusion combined with erythrocytapheresis in the management of acute severe vaso-occlusive crises and sickle cell pain. *Haematologica* 2004;89:1389-91 **(A-V)**
23. Niscola P, Sorrentino F, Scaramucci L, De Fabritiis P, Cianciulli P; Pain syndromes in sickle cell disease: an update. *Pain Medicine* 2009; 10 (3): 470-480. **(AP V)**
24. Darbari DS, Neely M, Van den Anker J, Rana S; Increased clearance of morphine in sickle cell disease: implication for pain management. *J Pain* 2011; 12 (5): 531-538. **(A V)**
25. Dampier CD, Smith WR, Kim HY, Greene Wager C, Bell MC, Minniti CP, Keefer J, Hsu L, Krishnamurti L, Mack AK, McClish D, McKinlay SM; Miller ST, Osunkwo I, Seaman P, Telen MJ, Weiner DL; Opioid patient controlled analgesia use during the initial experience with the IMPROVE PCA trial: a phase III analgesic trial for hospitalized sickle cell patients with painful episodes. *Am J Hematol* 2011; 86: E70-73. **(AP III)**
26. Control of pain in patients with cancer. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Publication 2000 No.44
27. Cancer pain relief and palliative care in children. WHO 2°edizione 1998
28. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, Mercadante S, Meynadier J, Poulain P, Ripamonti C, Radbruch L, Casas JR, Sawe J, Twycross RG, Ventafridda V; Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93
29. Oral morphine for cancer pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2003, Issue 4 Cancer pain, pp 111-23. Cambridge University press
30. Givens M, Rutheford C, Joshi G, Delaney K. Impact of an Emergency Department pain management protocol on the pattern of visit by patients with sickle cell disease. *J Emerg Med* 2007;32:239-43 **(AP-IV)**

31. Ballas SK. Current issues in sickle cell pain and its management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007:97-105.
32. Conti C, Tso E, Browne B. Oral morphine protocol for sickle cell crisis pain. Md Med J 1996;45:33-5 (A-V)
33. Robieux IC, Kellner JD, Coppes MJ, Shaw D, Brown E, Good C, O'Brodovich H, Manson D, Olivieri NF, Zipursky A, et al Analgesia in children with sickle cell crisis: comparison of intermittent opioids vs continuous intravenous infusion of morphine and placebo-controlled study of oxygen inhalation. Pediatr Hematol Oncol 1992;9:317-26 (P-II)
34. Benjamin LJ, Swinson GI, Nagel RL. Sickle cell anemia day hospital: an approach for the management of uncomplicated painful crises. Blood 2000;95:1130-6 (P-V)
35. Cepeda MS, Carr DB, Miranda N, Diaz A, Silva C, Morales O. Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain. Anesthesiology 2005;103:1225-32 (A-I)
36. Pointer JE, Harlan K. Impact of liberalization of protocols for the use of morphine sulfate in an urban emergency medical service system. Prehosp Emerg Care 2005;9:337-81 (A-IV)
37. Perlin E, Finke H, Castro O, Rana S, Pittman J, Burt R, Ruff C, McHugh D. Enhancement of pain control with Ketorolac tromethamine in patients with sickle cell vaso-occlusive crisis. Am J Hematol. 1994;46:43-7 (A-III)
38. Richardson P, Steingart R. Meperidine and Ketorolac in the treatment of painful sickle cell crisis. Ann Emerg Med. 1992; 21:925-8
39. Jacob E; American Pain Society. Pain management in sickle cell disease. Pain Manag Nurs. 2001;2:121-31
40. Jerrel JM, Tripathi A, Stalloworth JR; Pain management in children and adolescents with sickle cell disease. Am J Hematol 2010; 86: 82-84. (P III)
41. Okomo U, Meremikwu MM: Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people with sickle cell disease. The Cochrane Library 2010, Issue 3
42. Nursing practice guidelines: Care of the patient with Sickle Cell Disease at risk for/with Acute Chest Syndrome. International Association of Sickle Cell Nurses and Physician Assistants. 2008

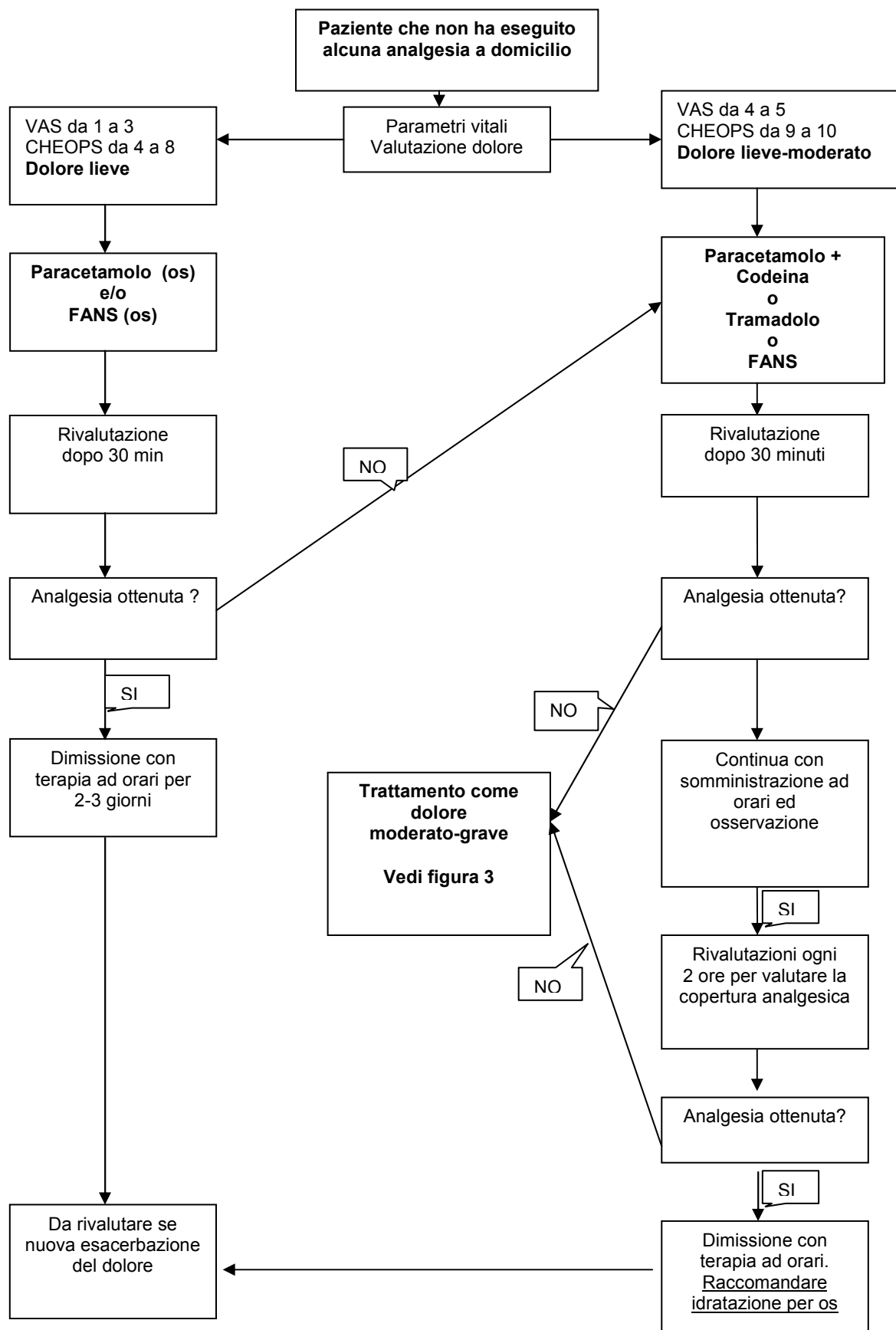
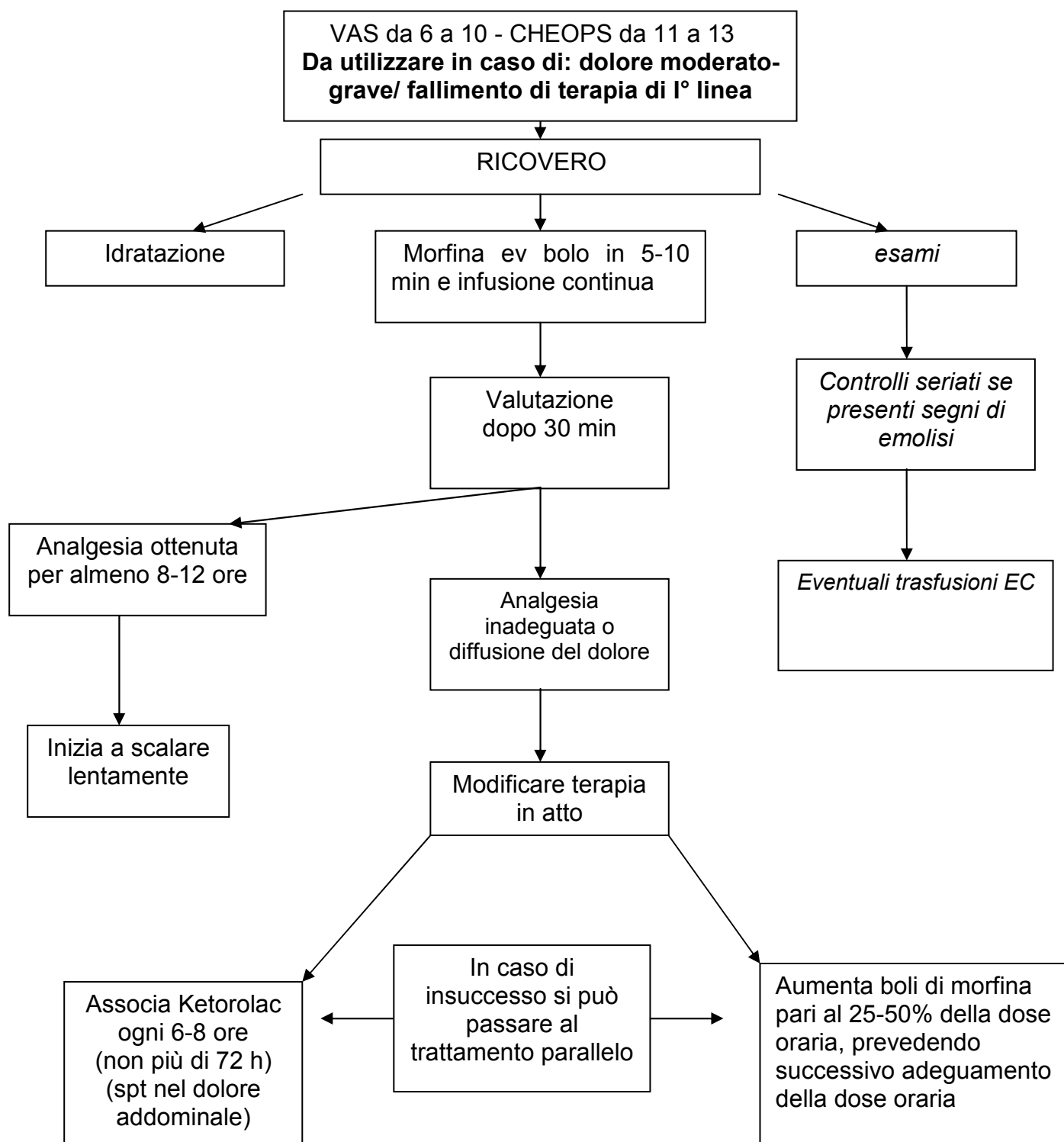


Figura 2. Flow-chart per la gestione del **dolore lieve e lieve-moderato** del paziente che **non ha eseguito analgesia a domicilio**



Schema diluizione morfina: morfina cloridrato 1 fiala da 1ml = 10mg = 10.000 mcg (1mg = 1000mcg).

Per ottenere 0,01 mg/Kg/ora portare 1 fiala da 1 ml a 50 ml → Si ottiene una diluizione in cui 1ml = (10 mg/50 ml) = 0,2 mg di morfina

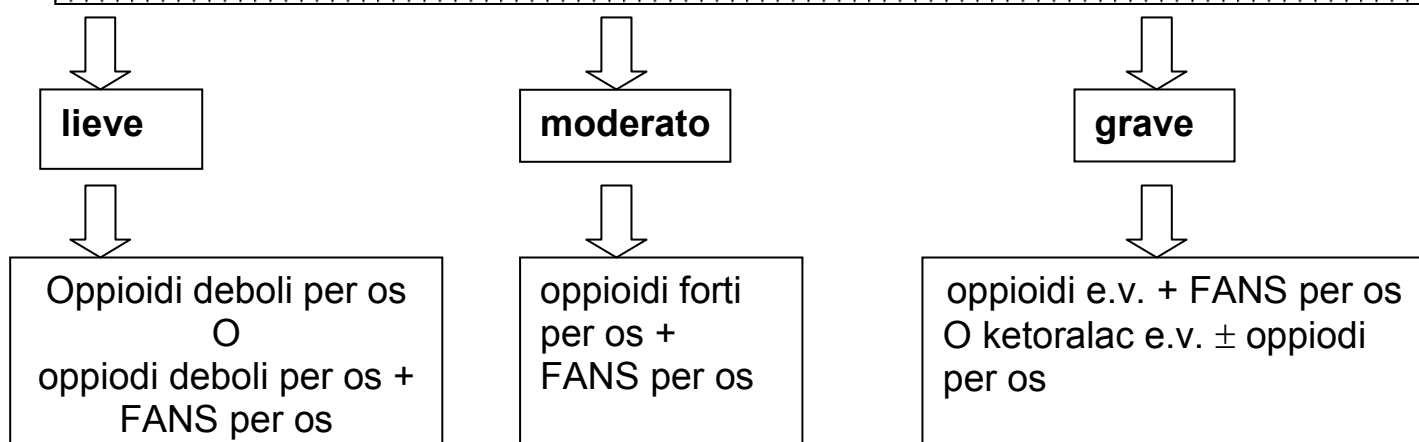
Quindi: 1ml: 0,2 mg = X : 0,01mg → X = 1/0,2 x 0,01=0,05 ml → 0,05ml=0,01 mg morfina

- Infondere cominciando con 0,05 ml/Kg/ora
- Moltiplicare per 2-3...6 per somministrare 0,02-0,03...0,06mg/Kg/h

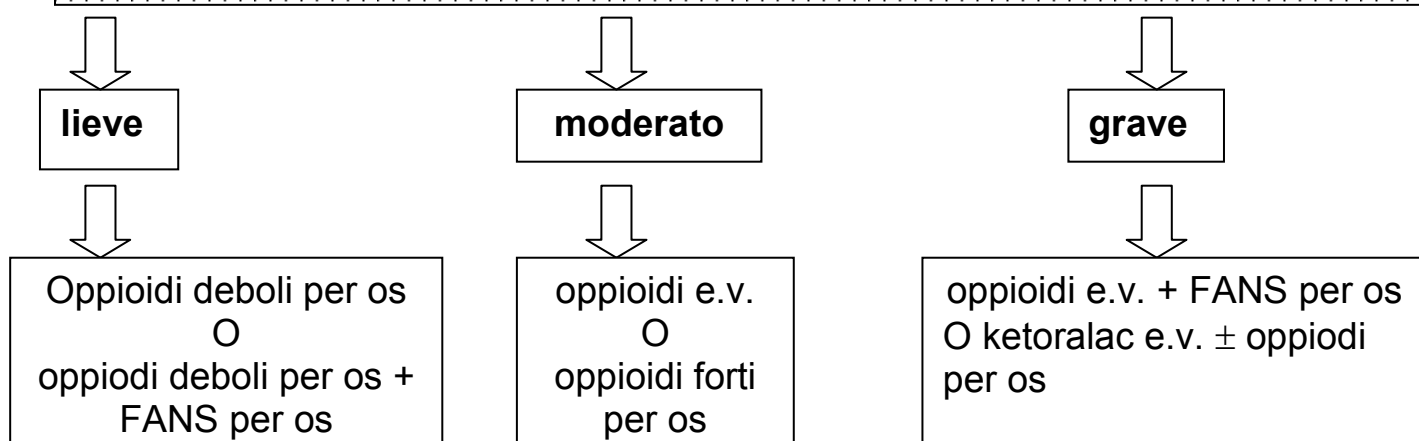
Figura 3. Flow-chart per la gestione del **dolore moderato-grave** del paziente che **non ha eseguito analgesia** a domicilio, o **dopo fallimento della terapia di I linea**

Iniziare con il regime terapeutico corrispondente al grado di dolore riferito dal paziente (lieve-moderato-grave). Regolare la terapia in accordo alle variazioni del grado di dolore, considerando la terapia assunta a domicilio:

Livello I Se il paziente ha assunto paracetamolo O FANS per os e il dolore persiste:



Livello II Se il paziente ha assunto oppioidi deboli per os (es. tramadolo, paracetamolo + codeina) e il dolore persiste:



Livello III Se il paziente ha assunto oppioidi forti (es. morfina) per os e il dolore persiste:

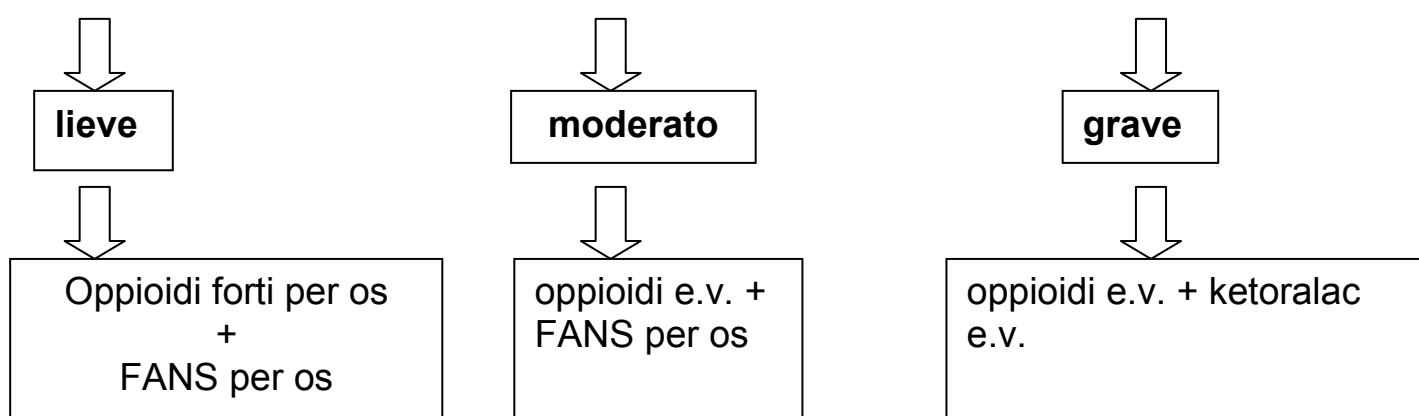


Figura 4. Flow-chart per la gestione del dolore del paziente che ha eseguito analgesia a domicilio

Allegato A - Schede farmaci

Paracetamolo: antipiretico e antidolorifico; non antinfiammatorio; 1° SCELTA

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os, rettale, ev
- DOSE: OS 20 mg/Kg 1 dose e poi 15mg/Kg ogni 4 ore (dose massima 90 mg/Kg/die per 48 ore e poi 60 mg/Kg/die); Rettale 40 mg/Kg 1° dose poi 30 mg/Kg ogni 6 ore; E.V.: 10-15 mg/Kg ogni 6 ore
- AZIONE: latenza per os 15-20'; picco per os 30-120', rettale 60-120'; durata per os: 4-7 ore
- TOSSICITA': epatica (150mg/Kg/die) Trattamento dell'overdose con Acetilcisteina
- ELIMINAZIONE: epatica e renale

Ibuprofene: antipiretico, antidolorifico, modesto antiinfiammatorio

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os
- DOSE: 5-10 mg/kg per 3-4 volte/die
- AZIONE analgesica: latenza x os <30'; picco x os 2 ore; durata x os: 4-6 ore
- TOSSICITA': sonnolenza, vomito, dolore addominale
- EFFETTI COLLATERALI: sanguinamento, problemi gastrici, renali, allergici

Codeina: preparazione galenica

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os;
- DOSE: 0,5-1mg/kg per 4-6 volte/die
- AZIONE: latenza 30'; durata 4-8 ore
- EFFETTI COLLATERALI: sonnolenza e prolungato transito gastroenterico

Paracetamolo + codeina:

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os
- DOSE: 0,5-1 mg/kg di codeina ogni 6 ore.
- NB: si devono usare dosi maggiori rispetto a quanto indicato nel foglio illustrativo del prodotto
- EFFETTI COLLATERALI: Grave anemia emolitica (per la presenza di paracetamolo). Grave insufficienza epatocellulare. Insufficienza respiratoria.

Ketorolac:

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os, im, ev;
- DOSE e.v.: raccomandata: 0,5 mg/Kg ogni 4-6 ore; massimo: 1 mg/Kg/dose ogni 4-6 ore oppure infusione continua 0,17 mg/Kg/h, durata massima raccomandata di trattamento: 48 ore
- AZIONE: latenza per os <60', ev <1'; picco os/ev 1-3 ore; durata os/ev: 3-7 ore
- TOSSICITA': sonnolenza, vomito, dolore addominale
- EFFETTI COLLATERALI: sanguinamento, problemi gastrici, renali, allergici
- POTENZA > DI TUTTI GLI ALTRI FANS

Tramadolo (oppiode):

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os, ev;
- DOSE: dose d'attacco 2-3mg/kg, poi 1-2mg/kg ogni 4-6 ore); infusione continua: 0,25/mg/kg/ora in eventuale associazione ad analgesico non oppioide
- EFFETTI COLLATERALI: Minor effetto inibitorio sul respiro, maggior incidenza di convulsioni, uguale incidenza di nausea, vomito, stipsi e disforia rispetto ad altri oppioidi.

Tramadolo e Ketorolac possono essere somministrati insieme e anche miscelati nella stessa sacca per infusione continua.

Morfina:

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os, im, ev, sc;
- AZIONE: latenza per os 4 ore, e.v. è di 30 minuti; picco os 30-60', ev 5-20'; durata os/ev: 4 ore;
- DOSE: Bolo: 100-200 mcg/Kg ev o sc; Infusione continua: partire da un minimo di 10-30 mcg/Kg/h per poi aumentare gradualmente; Via orale: 150-300 mcg/Kg (0,6 mg/Kg ogni 12 ore) per 4 volte/die;
- Utilizzabile anche in PCA (*Patient Controlled Analgesia*), ovvero una pompa per infusione continua con possibilità di autosomministrazione controllata di boli da parte del paziente.

Schema diluizione morfina

- Confezione: morfina cloridrato 1 fiala da 1ml = 10mg = 10.000 mcg (1mg = 1000mcg)
- Per ottenere 0,01 mg/Kg/ora portare 1 fiala da 1 ml a 50 ml
 - Si ottiene una diluizione in cui 1ml = (10 mg/50 ml) = 0,2 mg di morfina
 - 1ml: 0,2 mg = X : 0,01mg → X = 1/0,2 x 0,01=0,05 ml → 0,05ml=0,01 mg morfina
 - Infondere cominciando con 0,05 ml/Kg/ora
 - Moltiplicare per 2-3...6 per somministrare 0,02-0,03...0,06mg/Kg/h

es. un bambino di 10 Kg a cui vogliamo somministrare 0,01 mg/Kg/h farà 1 fiala portata a 50 ml in pompa siringa alla velocità di 0,5 ml/h (=0,05 ml/Kg/h moltiplicato 10 Kg), se voglio aumentare a 0,02 mg/Kg/h , portare la velocità a 1 ml/h (=0,5 moltiplicato 2), se vogliamo aumentare a 0,03 mg/Kg/h portare la velocità a 1,5 ml/h (=0,5 moltiplicato 3) e così via.

Allegato B – Monitoraggio del trattamento e schede di raccolta dati del dolore

Può essere previsto, a discrezione dei singoli Centri, una raccolta dati su aderenza alle raccomandazioni, efficacia, tossicità/effetti collaterali.

Conosciamo infatti, dalla esperienza e dalla letteratura, come sia difficile e per nulla scontata l'aderenza ad una raccomandazione che richiede tempi definiti (difficoltà alla valutazione del dolore, difficoltà nell'uso dei farmaci, difficoltà nella aderenza ai tempi di valutazione del dolore e somministrazione dei farmaci).











































Proponiamo le seguenti schede registrazione-dolore da utilizzare per la registrazione dei dati. Va ricordato di NON utilizzare queste schede direttamente con il paziente (per evitare che sia condizionato dai dati già registrati precedentemente) ma l'apposito normogramma.

Scheda registrazione dolore n°

Cognome:

Nome:

giorno:

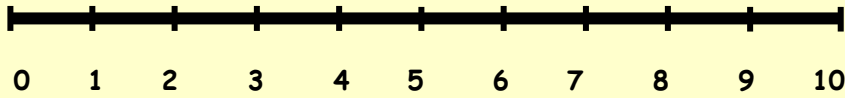
 0 niente	 2 poco	 4 abbastanza	 6 forte	 8 molto forte	 10 insopportabile	Ora:
 0 niente	 2 poco	 4 abbastanza	 6 forte	 8 molto forte	 10 insopportabile	Ora:
 0 niente	 2 poco	 4 abbastanza	 6 forte	 8 molto forte	 10 insopportabile	Ora:
 0 niente	 2 poco	 4 abbastanza	 6 forte	 8 molto forte	 10 insopportabile	Ora:
 0 niente	 2 poco	 4 abbastanza	 6 forte	 8 molto forte	 10 insopportabile	Ora:
 0 niente	 2 poco	 4 abbastanza	 6 forte	 8 molto forte	 10 insopportabile	Ora:
 0 niente	 2 poco	 4 abbastanza	 6 forte	 8 molto forte	 10 insopportabile	Ora:

Scheda registrazione dolore n°

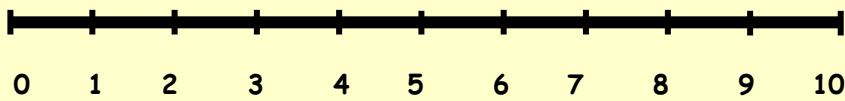
Cognome:

Nome:

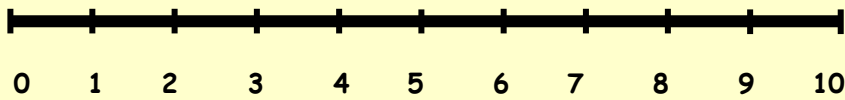
giorno:



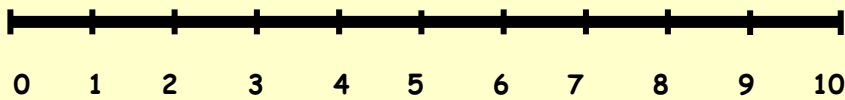
Ora:



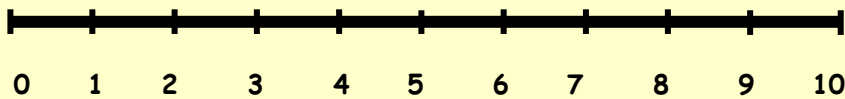
Ora:



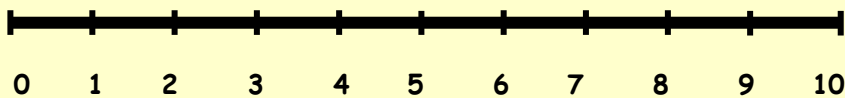
Ora:



Ora:



Ora:



Ora:

6. INFEZIONI

Introduzione

Le infezioni sono la principale causa di morte nei soggetti affetti da SCD, soprattutto nei bambini di età inferiore ai cinque anni (1-3).

Il tessuto splenico rappresenta un ambiente a basso contenuto di ossigeno, ad alta concentrazione di idrogenioni e a lento flusso ematico in grado di ridurre il tempo di latenza, che è il tempo che intercorre tra il processo di nucleazione iniziale, ancora reversibile, e l'irreversibile falcizzazione delle emazie (4,5). Per tali ragioni, la milza risulta uno dei primi organi bersaglio della SCD con deficit precoce e grave delle sue funzioni immunologiche. E' stato dimostrato che l'integrità della funzione splenica è necessaria per lo sviluppo e la sopravvivenza delle cellule IgM memory, una popolazione di cellule B della memoria di isotipo IgM (6). Questi interessanti dati preliminari spiegherebbero la maggiore suscettibilità a infezioni invasive sostenute da batteri capsulati nei soggetti con asplenia anatomica o funzionale, maggiormente nei primi anni di vita, in cui è presente un fisiologico e transitorio deficit di IgM memory, supportando la comune conoscenza che la milza rappresenti un particolare ambiente immunologico fondamentale per la rimozione di antigeni polisaccaridici e per l'ottimale risposta anticorpale (7-9).

La maggiore causa di mortalità e morbilità nei lattanti e nei bambini piccoli con SCD sono le infezioni invasive, come **batteriemia**, **sepsi** e **meningite** causate maggiormente da *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*, **ACS** (Acute chest syndrome), causata, soprattutto nei bambini, da *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*, **osteomielite** e/o artite settica causata da *Salmonella* spp, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, con incidenza nettamente maggiore rispetto alla popolazione generale (1,10,11); dunque risulta evidente che prevenzione e trattamento immediato ed aggressivo sono il cardine della corretta gestione del paziente drepanocitico.

Ad oggi, profilassi antibiotica e vaccinazione contro lo pneumococco rappresentano i primi e più importanti mezzi a nostra disposizione per ridurre morbilità e mortalità nella SCD. Comunque per coloro che gestiscono questi pazienti è necessario mantenere sempre alto il livello di attenzione nei confronti delle infezioni, perché la profilassi penicillinica, a causa di scarsa compliance, può non essere assunta correttamente e può indurre lo sviluppo di ceppi batterici resistenti agli antibiotici e il vaccino eptavalente non immunizza verso tutti i sierotipi patogeni circolanti (12).

Inoltre si deve tener conto della particolare suscettibilità ad infezioni gravi sostenute dagli altri batteri provvisti di polisaccaridi della capsula (*Haemophilus influenzae* e *N. meningitidis*).

E' necessario porre particolare attenzione al rischio di sviluppare ACS, indotta, soprattutto nei bambini, da infezioni da *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*; osteomielite o artite settica sostenute da *Salmonella* spp. e mettere in atto tutte le misure preventive oggi disponibili.

Dunque le **infezioni possono essere la causa scatenante ma anche l'evoluzione delle complicanze tipiche della malattia** e ciò va sempre tenuto presente nella corretta gestione di una patologia complessa come l'SCD.

I bambini con SCD devono eseguire tutte le vaccinazioni previste per i bambini sani e praticare ulteriori vaccinazioni al fine di prevenire le infezioni a cui risultano più esposti.

Bibliografia

1. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. Blood. 2004;103:4023-4027. (P-III).
2. Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lesson from a cohort study. BMJ. 1995;311:1600-1602 (P-III).

3. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, Pegelow CH, Vichinsky E. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood*. 1995;86:776-783 **(P-III)**.
4. Mirchev R, Ferrone FA. The structural link between polymerization and sickle cell disease. *J Mol Biol*. 1997;265:475-479.
5. Mozzarelli A, Hofrichter J, Eaton WA. Delay time of hemoglobin S polymerization prevents most cells from sickling in vivo. *Science*. 1987;237:500-506.
6. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, Germing U, Tournilhac O, Peter HH, Berner R, Peters A, Boehm T, Plebani A, Quinti I, Carsetti R. Human immunoglobulin M memory B cell controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med*. 2003;197:939-45. **(A-IV)**.
7. Sullivan JL, Ochs HD, Schiffman G, Hammerschlag MR, Miser J, Vichinsky E, Wedgwood RJ. Immune response after splenectomy. *Lancet*. 1978;1:178-81.
8. Hosea SW, Burch CG, Brown EJ, Berg RA, Frank MM. Impaired immune response of splenectomized patients to polyvalent pneumococcal vaccine. *Lancet*. 1981;1:804. **(A-IV)**.
9. Person HA, Spencer RP, Cornelius EA. Functional asplenia in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 1969;281:923-926.
10. Hongeng S, Wilimas JA, Harris S, Day SW, Wang WC. Recurrent *streptococcus pneumoniae* sepsis in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1997;130:814-6. **(P-IV)**.
11. Wright J, Thomas P, Serjeant GR. Septicemia caused by salmonella infection: An overlooked complication of sickle cell disease. *J Pediatr*. 1997;130:394-9. **(P-V)**.
12. Hord J, Byrd R, Stowe L, Windsor B, Smith-Whitley K. *Streptococcus pneumoniae* sepsis and meningitis during the penicillin prophylaxis era in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(6):470-2 **(P-IV)**.

6a. PROFILASSI PENICILLINICA

La profilassi penicillinica, da quando è stata introdotta, ha prodotto una netta riduzione delle infezioni pneumococciche invasive, tanto da incentivare il ricorso a programmi di screening neonatale, che consentano l'inizio della profilassi antibiotica dal secondo mese di vita (*vedi cap.4*)(1).

La profilassi penicillinica è indicata per tutti i bambini affetti da SCD omozigote SS o eterozigote composta S-βth (1-3).

Tutti gli studi clinici eseguiti finora hanno utilizzato la **penicillina orale** secondo il seguente schema (1,2):

- bambini fino a 3 anni 125 mg 2 volte/die
- bambini da 3 a 5 anni 250 mg 2 volte/die.

In Italia ci troviamo di fronte a diversi problemi nella prescrizione della profilassi penicillinica, in quanto non è disponibile la penicillina orale. Come alternativa alla formulazione orale, può essere raccomandata, laddove disponibile, la somministrazione di **benzilpenicillina benzatina** intramuscolare ogni 21 giorni al dosaggio di 600.000U bambini < 6 anni o 1.200.000U > 6anni. Le iniezioni intramuscolari risultano dolorose e in età pediatrica la via di somministrazione da preferirsi dovrebbe essere, quando possibile, quella orale, soprattutto nelle terapie a lungo termine. Pertanto può essere utilizzata la somministrazione di amoxicillina secondo i diversi schemi riportati in tab I. Il confronto delle raccomandazioni di diversi gruppi di esperti ha mostrato pareri discordanti sul dosaggio e sul numero di somministrazioni giornaliere di antibiotico.

Tabella I. Schemi di profilassi antibiotica orale alternativi alla penicillina

Gruppo proponente	Età	Raccomandazione per la profilassi antibiotica		
		Antibiotico	Dose	Somministr. giornaliera
Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force (4, 5)	<5 anni	amoxicillina	10 mg/kg/die	1
	5-14 anni	amoxicillina	125 mg/die	1
	>14 anni	amoxicillina	250-500 mg/die	1
The Hospital for Sick Children, Toronto (6-8)	2-6 mesi	trimethoprim/ sulfametoxazolo per proteggere da E.coli	TMP 5 mg / SMX 25 mg/kg	1
	6 mesi-5 anni	amoxicillina	20mg/kg/die	2
	>5 anni	amoxicillina	250mg/die	2
Australasian Society for Infectious Diseases (9)	2 mesi-2 anni	amoxicillina	20mg/kg/die (max 250mg/die)	1
	adulti	amoxicillina	250mg/die	1

Al momento non esistono evidenze scientifiche solide che permettano di stabilire quale, tra questi, sia il regime più sicuro ed efficace. In attesa di nuovi studi, si ritiene più cauto adottare, anche in profilassi, la **somministrazione orale di amoxicillina due volte al giorno**.

La terapia a lungo termine si è rivelata generalmente ben tollerata, senza incremento degli effetti collaterali osservati nella terapia di breve durata.

La profilassi nella eterozigosi SC non è univocamente accettata. Questa forma si associa a manifestazioni cliniche più lievi e a decorso clinico migliore rispetto alla forma SS, presentando disfunzione splenica meno marcata ma soprattutto più tardiva, dopo i quattro anni d'età (10), epoca in cui si riduce anche il rischio di contrarre l'infezione pneumococcica (11). Morbilità e mortalità in questa forma mostrano un'incidenza minore rispetto alle forme SS e S-β^oth, senza incremento della mortalità correlata alla malattia (12). Ad oggi la profilassi penicillinica viene raccomandata in maniera prudenziale anche ai soggetti con genotipo SC, non essendo stati prodotti studi che indichino in maniera univoca la sicurezza del mancato ricorso alla profilassi in queste forme (10-13). Tutte le segnalazioni di infezioni invasive in questo gruppo di pazienti risalgono all'epoca precedente l'introduzione del vaccino coniugato. Risulta prioritaria anche nella forma SC la raccomandazione all'esecuzione delle vaccinazioni previste per i bambini con SCD SS, mantenendo un alto livello di attenzione nei confronti delle malattie infettive e istruendo adeguatamente i genitori. La profilassi antibiotica va iniziata **tra il II e il III mese di vita** nei bambini che hanno avuto diagnosi neonatale di SCD (1-3).

Nei paesi in cui non è previsto lo screening neonatale, come in Italia, i medici che visitano neonati ad alto rischio di SCD (per provenienza geografica, familiarità per emoglobinopatia) dovrebbero prescrivere, nel più breve tempo possibile, le indagini per la diagnosi della malattia, anche in assenza di sintomi, prima del compimento del terzo mese di vita del bambino, consentendo l'intervento di profilassi penicillinica non oltre quest'età (1-3).

Secondo i dati disponibili, vi è **indicazione assoluta alla profilassi antibiotica nei primi cinque anni** di vita. Uno studio condotto su bambini oltre quest'età non ha rilevato un aumento del rischio di infezione pneumococcica alla sospensione del trattamento (14). Probabili cause di tale riduzione del rischio dopo quest'età sono il raggiungimento della maturità immunitaria, deficitaria nei primi anni di vita e la minore incidenza dell'infezione da pneumococco, che si attesta tipicamente nei primi cinque anni di vita e soprattutto nei primi due anni. Rimane ancora una certa perplessità riguardo alla possibile insorgenza di ceppi di pneumococco resistenti alla penicillina e al suo significato nella genesi di malattie invasive nei soggetti che hanno continuato la profilassi penicillinica oltre il quinto anno di vita (15). E' stato dimostrato che l'introduzione del vaccino coniugato nella popolazione con SCD ha prodotto una notevole riduzione nel tasso di malattie invasive da pneumococco, assolutamente non paragonabile all'effetto prodotto dalle precedenti modalità di prevenzione disponibili, rappresentate dal vaccino polisaccaridico e dalla profilassi penicillinica (16). Dunque l'assenza di un apparente beneficio nel continuare la profilassi penicillinica oltre i cinque anni (14), l'evidenza che la malattia pneumococcica invasiva viene controllata essenzialmente dall'immunizzazione con vaccino coniugato piuttosto che dalla profilassi antibiotica (16), in associazione alla riduzione della colonizzazione naso-faringea di ceppi multifarmaco-resistenti indotta dal vaccino coniugato (17) sono elementi rassicuranti riguardo alla riduzione del rischio infettivo nei bambini più grandi, ma ad oggi non vengono ritenuti sufficienti a porre indicazione alla sospensione della profilassi antibiotica al raggiungimento dei cinque anni d'età. Permane l'indicazione a continuare la profilassi antibiotica per tutta la vita, ma anche in questo caso le raccomandazioni dei diversi gruppi di esperti, in assenza di studi clinici risolutivi, sono fortemente discordanti (4,5,7-9).

La decisione di continuare la terapia profilattica può essere supportata da valutazioni specifiche riguardanti il singolo caso in esame: un precedente episodio di batteriemia espone ad un rischio maggiore di sviluppare un secondo e un terzo episodio, identificando una sottopopolazione, nei soggetti con la malattia, più suscettibile alle infezioni ricorrenti (11).

Il maggiore riscontro di infezioni pneumococciche invasive (batteriemia, sepsi, meningite) ad un'età media di 22 mesi, anche in soggetti che effettuano profilassi penicillinica (18), deve mantenere sempre molto alto il livello di attenzione nei confronti di sintomi infettivi in bambini di età inferiore a due anni, soprattutto con genotipo SS e le pratiche di

profilassi, seppur correttamente eseguite, non devono generare un senso di eccessiva sicurezza. Tuttavia va sottolineato che tale incidenza è stata rilevata prima dell'introduzione del vaccino antipneumococcico coniugato.

La terapia profilattica a lungo termine provoca **problemi di compliance**, che possono venire limitati, ma non annullati, da **informazioni chiare sul beneficio della profilassi** e sul rischio della mancata esecuzione della stessa, dal coinvolgimento dei genitori nella gestione della malattia e della cura del proprio bambino (19).

Raccomandazioni

- | | |
|---|----------|
| ◆ La profilassi penicillinica è fortemente raccomandata per tutti i bambini affetti da SCD (SS e S-β th) fino ai 6 anni di età | A |
| ◆ La profilassi penicillinica viene raccomandata in maniera prudenziale anche ai soggetti con genotipo SC, non essendo stati prodotti studi che indichino la sicurezza del mancato ricorso alla profilassi in queste forme | C |
| ◆ La profilassi andrebbe fatta con penicillina orale , ma dal momento che essa non è in commercio in Italia, si possono usare gli schemi alternativi descritti in tabella I o la formulazione parenterale. | C |
| ◆ Iniziare la profilassi antibiotica tra il II e il III mese di vita nei bambini che hanno avuto diagnosi neonatale di SCD (SS e S-β th) | A |
| ◆ In Italia, in cui non è previsto lo screening neonatale, il pediatra che segue un neonato ad alto rischio di SCD (per provenienza geografica, familiarità per emoglobinopatia) dovrebbe accertare la presenza della malattia, anche in assenza di sintomi, e prescrivere la profilassi penicillinica entro il terzo mese | B |
| ◆ E' controverso se sia necessario continuare la profilassi penicillinica oltre i 5 anni, anche se è certamente più prudente raccomandare il proseguimento della profilassi per tutta la vita | C |
| ◆ La terapia profilattica a lungo termine provoca problemi di compliance , che possono venire limitati, ma non annullati, da informazioni chiare sul beneficio della profilassi e sul rischio della mancata esecuzione della stessa, dal coinvolgimento dei genitori nella gestione della malattia e della cura del proprio bambino | C |

Bibliografia

1. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, Zarkowsky H, Vichinsky E, Iyer R, Lobel JS, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. N Engl J Med. 1986;314:1593-9. (P-I).
2. John AB, Ramlal A, Jackson H, Maude GH, Sharma AW, Serjeant GR. Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease. Br Med J 1984;288:1567-70 (P-II).
3. Hirst C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD003427.
4. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and the treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. BMJ 1996;312:430-434.
5. Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Clin Med 2002;2:440-3.
6. Price VE, Dutta S, Blanchette VS, Butchart S, Kirby M, Langer JC, Ford-Jones EL. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. Pediatr Blood Cancer 2006;46:597-603.
7. Price VE, Blanchette VS, Ford-Jones EL. The prevention and management of infections in children with asplenia or hyposplenia. Infect Dis Clin N Am 2007;697-710.
8. Infectious Diseases and Immunization Committee Cps. Prevention and Therapy of bacterial infections for children with asplenia or hyposplenia. Paediatr Child Health 1999;4:417-21.

9. Spelman D, Buttery J, Daley A, Isaacs D, Jennens I, Kakakios A, Lawrence R, Roberts S, Torda A, Watson DA, Woolley I, Anderson T, Street A; Australasian Society for Infectious Diseases. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. *Int Med J.*2008;38:349–356.
10. Lane PA, O'Connell JL, Lear JL, Rogers ZR, Woods GM, Hassell KL, Wethers DL, Luckey DW, Buchanan GR. Functional asplenia in hemoglobin SC disease. *Blood* 1995;85:2238-2244 **(A-III)**.
11. Magnus SA, Hambleton IR, Moosdeen F, Serjeant GR Recurrent infections in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1999;80:537–541 **(A-IV)**.
12. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood.* 2004;103:4023-4027. **(P-III)**.
13. Rogers ZR, Buchanan GR, Bacteriemia in children with sickle cell hemoglobin C disease and sickle beta+ thalassemia: is prophylactic penicillin necessary? *J Pediatr* 1995;127:348-54 **(P-IV)**.
14. Falletta JM, Woods GM, Verter JI, Buchanan GR, Pegelow CH, Iyer RV, Miller ST, Holbrook CT, Kinney TR, Vichinsky E, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. *J Pediatr.* 1995;127:685-90 **(P-I)**.
15. Woods GM, Jorgensen JH, Waclawiw MA, Reid C, Wang W, Pegelow CH, Rogers ZR, Iyer RV, Holbrook CT, Kinney TR, Vichinsky E, DeBaun MR, Grossman NJ, Thomas MD, Falletta JM. Influence of penicillin prophylaxis on antimicrobial resistance in nasopharyngeal *S. pneumoniae* among children with sickle cell anemia. The Ancillary Nasopharyngeal Culture Study of Prophylactic Penicillin Study II. *J Pediatr Hematol Oncol.*1997;19:327- 33. **(P-III)**.
16. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, Arbogast PG, Mitchel EF, Wang WC, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:1428–33. **(P-III)**.
17. Dogan R, Klugman KP. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis.*2008;8:785-95.
18. Hord J, Byrd R, Stowe L, Windsor B, Smith-Whitley K. *Streptococcus pneumoniae* sepsis and meningitis during the penicillin prophylaxis era in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(6):470-2 **(P-IV)**.
19. Berkovitch M, Papadouris D, Shaw D, Onuaha N, Dias C, Olivieri NF. Trying to improve compliance with prophylactic penicillin therapy in children with sickle cell disease. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:605-607. **(P-II)**.

6b. VACCINAZIONE ANTI- PNEUMOCOCCO

Il vaccino coniugato eptavalente (PCV7) contro alcuni sierotipi pneumococcici, utilizzato da qualche anno nell'immunizzazione precoce dei lattanti affetti dalla malattia, ha mostrato maggiore immunogenicità e ha indotto una netta riduzione delle infezioni pneumococciche invasive rispetto al precedente vaccino polisaccaridico (23PS), il cui uso è consigliato solo dopo i due anni di vita e solo dopo immunizzazione con il vaccino coniugato.

E' stato dimostrato che nei bambini con SCD SS di età inferiore a 5 anni, l'immunizzazione con il PCV7 ha prodotto una notevole riduzione delle malattie invasive da pneumococco, indicando che l'immunizzazione con tale vaccino è estremamente efficace anche in questa popolazione ad alto rischio (1-4). Come tutti i vaccini coniugati, il PCV7 determina una risposta immunitaria, cellula T-dipendente, caratterizzata dallo sviluppo di un'immunità protettiva, anche nei primi mesi di vita e induce memoria immunologica; entrambi questi aspetti mancano dopo l'uso di vaccini polisaccaridici non coniugati, come il 23PS (5-7). Il vaccino eptavalente ha il vantaggio di prevenire la colonizzazione naso-faringea da parte dei sierotipi in esso contenuti, riducendo in tal modo la trasmissione dell'agente patogeno nella comunità (8). La principale preoccupazione successiva all'introduzione del PCV7 è il "fenomeno del rimpiazzamento", con colonizzazione naso-faringea e incremento delle infezioni invasive sostenute da sierotipi non contenuti nel vaccino (9,10).

Il vaccino coniugato ha dimostrato un effetto decisivo sulla prevalenza dei ceppi di pneumococco resistenti alla penicillina, con intensa riduzione sia della resistenza di basso grado che di quella di grado elevato, progressivamente più evidente anno dopo anno. Tuttavia dati pubblicati recentemente hanno rilevato un aumento dei ceppi non suscettibili alla penicillina nel periodo 2003-2005, dopo un'iniziale riduzione del tasso di penicillina-resistenza rilevato nel periodo 1998-2003. Sebbene si tratti di dati provenienti dai sistemi di sorveglianza epidemiologica americana, non direttamente applicabili alla nostra realtà, non possiamo non tenerne conto (11). Tuttavia sono necessarie ulteriori ricerche nella popolazione con SCD, nella quale è stato rilevato un maggior numero di portatori naso-faringei di pneumococchi multifarmacoresistenti nei soggetti sottoposti a profilassi penicillinica (12).

Nel nostro Paese, soprattutto al di sotto dei 2 anni d'età, l'89% dei casi di malattia invasiva risulta causato da sierotipi contenuti nel vaccino eptavalente, confermando in tal modo la sua adeguatezza anche alla realtà italiana (13).

La recente commercializzazione del vaccino antipneumococcico 13-valente (PCV13), contenente 6 sierotipi aggiuntivi consente di ampliare l'immunizzazione. In particolare, il **PCV-13 contiene i sierotipi pneumococcici che causano più frequentemente malattia invasiva**; sono state dimostrate sicurezza ed efficacia non inferiori al PCV7 (14) con il vantaggio di conferire protezione verso 6 sierotipi aggiuntivi, in particolare verso il sierotipo 19A, il cui isolamento tra i bambini di età inferiore a 5 anni è notevolmente incrementato negli Stati Uniti (15) ed anche in Italia (16) ed è spesso associato a preoccupanti fenomeni di antibioticoresistenza.

Tutti i bambini con SCD vanno sottoposti a profilassi vaccinale a partire dall'età di due mesi di vita; i bambini nati pretermine devono ricevere la vaccinazione al raggiungimento dell'età cronologica di otto settimane, corretta per l'età gestazionale. La vaccinazione può essere eseguita contemporaneamente alle altre vaccinazioni previste per l'età, usando siringhe e sedi di iniezioni diverse.

In Italia il programma vaccinale utilizzato oggi per il PCV13 è uguale a quello stabilito per il precedente vaccino eptavalente e prevede la schedula 2+1 (17).

E' stato dimostrato che la somministrazione di tre dosi a bambini sani, induce una buona risposta immunologica, con titoli anticorpali paragonabili a quelli ottenuti con lo schema a 4 dosi (14), che tuttavia è ancora quello raccomandato nei bambini ad alto rischio. In Italia è stato adottato nella popolazione di bambini sani lo schema a tre dosi senza

significativa perdita di efficacia (18), ma non esistono, ad oggi, studi che dimostrino la pari efficacia di tale schema nella popolazione ad alto rischio.

I bambini con SCD rappresentano un gruppo ad elevato rischio di infezioni invasive da pneumococco già dai primi mesi di vita e, in attesa di indicazioni diverse e in accordo con i maggiori organi competenti in materia (19-21), si raccomanda di:

- offrire a tutti i bambini con nuova diagnosi di SCD il nuovo vaccino PCV13 secondo lo schema vaccinale previsto per i bambini ad alto rischio (Tabella II);
- completare il programma vaccinale antipneumococcico con PCV13 in tutti i bambini con SCD, operando lo switch al nuovo vaccino in qualsiasi momento del programma vaccinale in corso (Tabella III);
- offrire 1 dose di recupero di PCV13 a bambini che hanno già terminato il ciclo vaccinale con PCV7;
- offrire vaccinazione con 23PS dopo i 2 anni d'età e dopo aver eseguito il ciclo con PCV13 previsto per l'età.

In tutti i bambini, anche in quelli che hanno più di cinque anni, negli adolescenti e negli adulti va sempre raccomandata una **prima somministrazione del vaccino coniugato seguita dal 23PS**, mentre **è sconsigliato eseguire alla prima immunizzazione il vaccino polisaccaridico non coniugato** anche se il soggetto ha più di 2 anni (1,22).

Tabella II. Schema vaccinale con PCV13

Fascia di età	Immunizzazione iniziale	Primo richiamo	Secondo richiamo	Richiami successivi	
2-6 mesi	3 dosi di PCV13, a distanza di almeno 8 settimane	1 dose di PCV13 a 12-15 mesi	1 dose di 23PS dopo 2 anni di vita e almeno 6-8 settimane dall'ultima dose	1 dose di 23PS dopo 3-5 anni dall'ultima dose	C
7-11 mesi	2 dosi di PCV13, a distanza di almeno 8 settimane	1 dose di PCV13 a 12-15 mesi	1 dose di 23PS dopo 2 anni di vita e almeno 6-8 settimane dall'ultima dose	1 dose di 23PS dopo 3-5 anni dall'ultima dose	
1-6 anni	2 dosi di PCV13 a distanza di almeno 8 settimane		1 dose di 23PS dopo 2 anni di vita e almeno 6-8 settimane dall'ultima dose	1 dose di 23PS almeno 3-5 anni dopo l'ultima dose	C

Tabella III: Schema vaccinale di completamento con PCV13

Fascia di età	Stato vaccinale	Vaccinazione raccomandata
2- 11 mesi	1- 3 dosi di PCV7	Completare il ciclo vaccinale con PCV13 + 1 dose di 23PS a distanza di almeno 2 mesi + 1 dose di 23PS dopo 3-5 anni
12- 23 mesi	1 dose di PCV7 prima dei 12 mesi	2 dosi di PCV13 + 1 dose di 23PS a distanza di almeno 2 mesi + 1 dose di 23PS dopo 3-5 anni
	2-3 dosi di PCV7 prima i 12 mesi	1 dose di PCV13 + 1 dose di 23PS a distanza di almeno 2 mesi + 1 dose di 23PS dopo 3-5 anni
	1 dose di PCV7 dopo i 12 mesi	1 dose di PCV13 + 1 dose di 23PS a distanza di almeno 2 mesi + 1 dose di 23PS dopo 3-5 anni
	4 dosi o ciclo vaccinale completo appropriato per l'età	1 dose di PCV13 + 1 dose di 23PS a distanza di almeno 2 mesi + 1 dose di 23PS dopo 3-5 anni
2- 6 anni	<3 dosi PCV7 o nessuna vaccinazione	2 dosi di PCV13 + 1 dose di 23PS a distanza di almeno 2 mesi + 1 dose di 23PS dopo 3-5 anni
	3 dosi di PCV7	1 dose di PCV13 + 1 dose di 23PS a distanza di almeno 2 mesi + 1 dose di 23PS dopo 3-5 anni
	4 dosi o ciclo vaccinale completo appropriato per l'età	1 dose di PCV13 + 1 dose di 23PS a distanza di almeno 2 mesi + 1 dose di 23PS dopo 3-5 anni
6- 18 anni	1 o più dosi di PCV7 o nessuna vaccinazione	1 dose di PCV13 + 1 dose di 23PS a distanza di almeno 2 mesi + 1 dose di 23PS dopo 5 anni

La vaccinazione va eseguita appena possibile, secondo lo schema vaccinale previsto, per il suo effetto sulla riduzione di infezioni pneumococciche invasive non solo nei bambini sani ma anche nei pazienti con SCD (3,4,11).

Si ipotizza che l'uso del vaccino polisaccaridico 23PS, utilizzato come richiamo dopo il vaccino coniugato PCV7, possa indurre soppressione delle cellule B o induzione di cellule T soppressorie di lunga durata. Questo dato è stato estrapolato da uno studio condotto su una popolazione anziana e non è direttamente adattabile ai bambini ad alto rischio di infezioni invasive da pneumococco (23). Ad oggi si continua a raccomandare il richiamo con vaccino polisaccaridico, dopo il ciclo con vaccino coniugato, in attesa che ulteriori studi chiariscano il migliore schema vaccinale.

E' dibattuto il numero di dosi di richiamo dei vaccini anti-pneumococcici. Nei soggetti ad alto rischio, alcuni Autori raccomandano il richiamo con il vaccino PS23 dopo 3 anni dalla prima dose se il bambino ha un'età inferiore a 10 anni, mentre se il bambino ha più di 10 anni, è raccomandata una sola dose di richiamo con il vaccino polisaccaridico dopo 5 anni dalla prima dose (24-29). Altri Autori raccomandano la rivaccinazione con PS23 ogni 5 anni (30-33) (tab. IV). La possibile iporesponsività a ripetute dosi di vaccino polisaccaridico fa sorgere dubbi circa l'efficacia e la sicurezza della rivaccinazione ogni 5 anni (34,35), ma ad oggi, non sono disponibili dati definitivi in merito.

Tabella IV. Raccomandazione per il richiamo con vaccino polisaccaridico PS23

Gruppi proponenti	Età	Raccomandazione
ACIP CDC 2006 (24,25)	< 10 anni	una sola dose di PS23 dopo 3 anni dalla prima dose
Sickle Cell Disease Care Consortium 2001 (26)	> 10 anni	una sola dose di PS23 dopo 5 anni dalla prima dose
National Institutes of Health 2002 (27), AAP 2002 (28)		
Sickle Cell Advisory Committee 2002 (29)		
British Committee for Standards in Haematology 2002 (30)		rivaccinazione con PS23 ogni 5 anni
Public Health Agency of Canada 2006 (31)		
Sickle Cell Society 2006 e 2008 (32,33)		

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar™), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2000; 106(2Pt1): 362-6.
2. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003; 348:1737–46. (P-III).
3. Adamkiewicz TV, Silk BJ, Howgate J, Baughman W, Strayhorn G, Sullivan K, Farley MM. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease in the first decade of life. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):562-9. (P-III).
4. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, Arbogast PG, Mitchel EF, Wang WC, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:1428–33. (P-III).
5. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis*. 1992; 165(Suppl 1):49–52.
6. WHO position paper - Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. *WER* 2007;82:93-104.
7. Black S, France EK, Isaacman D, Bracken L, Lewis E, Hansen J, Fireman B, Austrian R, Graepel J, Gray S, Klein NP. Surveillance for invasive pneumococcal disease during 2000-2005 in a population of children who received 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Sep;26(9):771-7. (P-III).
8. Haber M, Barskey A, Baughman W, Barker L, Whitney CG, Shaw KM, Orenstein W, Stephens DS. Herd immunity and pneumococcal conjugate vaccine: a quantitative model. *Vaccine*. 2007;25:5390-8. (P-IV).
9. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, Jackson D, Thomas A, Beall B, Lynfield R, Reingold A, Farley MM, Whitney CG. . Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Inf Dis*. 2007; 196:1346–54. (A-III).
10. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Inf Dis*. 2008; 46:174–82. (P-III).
11. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, Farley MM, Jorgensen JH, Lexau CA, Petit S, Reingold A, Schaffner W, Thomas A, Whitney CG, Harrison LH. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2009; 360:244-256. (P-III).
12. Woods GM, Jorgensen JH, Wacławski MA, Reid C, Wang W, Pegelow CH, Rogers ZR, Iyer RV, Holbrook CT, Kinney TR, Vichinsky E, DeBaun MR, Grossman NJ, Thomas MD, Falletta JM. Influence of penicillin prophylaxis on antimicrobial resistance in nasopharyngeal *S. pneumoniae* among children

- with sickle cell anemia. The Ancillary Nasopharyngeal Culture Study of Prophylactic Penicillin Study II. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19:327- 33. (P-III).
13. Piano Nazionale Vaccini (aggiornamento 2005). Ministero della Salute. Commissione Vaccini.
 14. Food and Drug Administration. Prevnar 13: clinical review of new product license application. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2010. Available at <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm>.
 15. Moore MR, Gertz RE, Woodbury RL, et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* 19A in the United States 2005. *J Infect Dis* 2008;197:1016-27.
 16. Pantosti A. Le infezioni invasive da pneumococco e il sistema di sorveglianza: l'esperienza dell'Istituto Superiore di Sanità/Ministero della Salute (CCM). 43° Congresso Nazionale Siti. Bari, ottobre 2008.
 17. Piano Nazionale Vaccini. Indicazioni in merito alle vaccinazioni antimeningococco C ed antipneumococco in età pediatrica. Lettera circolare del Ministero della Salute, Dipartimento della Prevenzione e della Comunicazione, 20 aprile 2006.
 18. Esposito S, Tansey S, Thompson A et al. Safety and immunologic non-inferiority of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine compared to 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine given as a 3-dose series with routine vaccines in healthy children in Italy. Poster ESPID Conference, Bruxelles, maggio 2009.
 19. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):186-90.
 20. Nuorti JP, Whitney CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2010 Dec 10;59(RR-11):1-18.
 21. Ministero della salute. Circolare n. 11 del 19 novembre 2001. Available at: <http://www.ministerosalute.it/promozione/malattie/documenti/Pneumo2001.doc>. [Last access: Jan 2012].
 22. De Roux A, Lode HM, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Inf Dis*. 2008; 46:1015–23 (A-II).
 23. Musher DM, et al. Initial e subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumonia. *J Infect Dis*. 2008;198:1019-1027. (A-III).
 24. Kroger AT, Atkins WL, Marcuse EK, Pickering LK. General recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1-48.
 25. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule- United States, October 2007- September 2008. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5641a7.htm?s_cid=mm5641a7_e
 26. Sickle Cell Disease Care Consortium. Sickle cell disease in children and adolescents: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and care paths and protocols for management of acute and chronic complications. 2001.
 27. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Division of Blood Diseases and Resources. The management of Sickle Cell Disease. NIH publication no. 02-2117 revised 2002 (fourth edition).
 28. American Academy of Pediatrics. Section on Hematology/Oncology. Committee on Genetics. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2002; 109: 526-525.
 29. The Sickle Cell Advisory Committee (SCAC) of the Genetic Network of New York, Puerto Rico and the Virgin Islands (GENES). Guidelines for the treatment of people with sickle cell disease. 2002.
 30. Davies JM, Barnes R, Milligan D. British Committee for Standards in Haematology. Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002; 2:440-443.
 31. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide 2006 (7th edn.). http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/pdf/cig-gci-2006_e.pdf.
 32. NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme in partnership with the Sickle Cell Society. Sickle cell disease in childhood. Standard e guidelines for clinical care. 2007.
 33. Sickle Cell Society. Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK. 2008.
 34. Nicol KL. Revaccination of high- risk adult with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Jama* 1999;281: 280-281.
 35. Jackson LA, Benson P, Sneller V-P, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999;281:243-8. (A-III).

6c. VACCINAZIONE ANTIMENINGOCOCCICA

Il vaccino antimeningococcico coniugato va raccomandato nei bambini con SCD, che dovrebbero essere vaccinati precocemente.

In Italia la vaccinazione dei nuovi nati prevede lo schema di tre dosi a 3, 5 e 13 mesi d'età. Oltre il primo anno, negli adolescenti e negli adulti basta una sola dose (1) (tab V). Si raccomanda l'uso del vaccino coniugato in tutti i bambini e gli adolescenti non vaccinati precedentemente (2). I soggetti che hanno ricevuto il vaccino polisaccaridico non coniugato devono comunque ricevere una dose di vaccino coniugato con un intervallo di almeno tre anni tra le due somministrazioni (2, 3).

Tabella V. Schema vaccinale anti-meningococco proposto in Italia

Fascia di età	Immunizzazione indicata
< 1 anno	3 dosi di vaccino coniugato per il meningococco C
1-2 anni, adolescenti e adulti	1 dose di vaccino coniugato N.B. l'ACIP raccomanda 2 dosi a distanza di 2 mesi con vaccino coniugato quadrivalente
> 2 anni	1 dose per i soggetti che si recano in zone endemiche per i sierogruppi A, Y, W135 (in aggiunta al coniugato)

Il Meningococcal Vaccine Work Group dell'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practice) raccomanda, nei soggetti con asplenia anatomica o funzionale, un ciclo vaccinale composto da 2 dosi, eseguite a distanza di 2 mesi l'una dall'altra (4). E' prevista la rivaccinazione dopo 3 anni per i bambini vaccinati prima dei 6 anni d'età, dopo 5 anni per i bambini vaccinati a partire dai 7 anni d'età. L'ACIP inoltre prevede che tutti i soggetti ad alto rischio per infezioni meningococciche gravi ricevano una dose di richiamo ogni 5 anni (5), in considerazione dei dati che dimostrano una riduzione degli anticorpi battericidi per il meningococco, molto più rapida e marcata nei soggetti asplenic rispetto ai soggetti sani (6).

I soggetti tra 16 e 21 anni sono particolarmente a rischio per malattia invasiva da meningococco; per tale ragione è tanto più importante proteggere adeguatamente i soggetti asplenic in questa fascia d'età.

L'ACIP raccomanda la vaccinazione con vaccino coniugato quadrivalente (MCV4) in tutti i soggetti tra 11 e 13 anni, e recentemente ha stabilito la necessità di somministrare una dose di richiamo a tutti gli individui, anche senza fattori di rischio per malattia invasiva, 5 anni dopo la prima dose, tra i 16 e i 18 anni, confermando l'importanza di proteggere questa fascia d'età che presenta rischio elevato di infezione anche tra i soggetti sani (7). Risulta dunque necessario raggiungere una completa copertura vaccinale tra gli 11 e i 18 anni d'età, vaccinando gli adolescenti non protetti e prescrivendo le dosi di richiamo in coloro che hanno eseguito il ciclo vaccinale precedentemente. Questo risulta fondamentale tra i soggetti asplenic, perché sembra che il vaccino anti-meningococcico non riesca a promuovere fenomeni di immunità di gregge, ma sia protettivo solo per coloro che ricevono il vaccino e non riduca l'incidenza di malattia tra i soggetti non vaccinati, a differenza di quanto accade con il vaccino anti-pneumococcico e anti-*Haemophilus influenzae* tipo B.

L'MCV4 non è in commercio in Italia, ma si suggerisce di adattare tali indicazioni anche per l'uso del vaccino coniugato contro il sierogruppo C disponibile in Italia, appena saranno disponibili dati sugli effetti della dose di richiamo del suddetto vaccino, mentre non sono stati osservati eventi avversi rilevanti nei soggetti che sono stati rivaccinati con MCV4 (Sanofi Pasteur, dati non pubblicati, 2009).

Raccomandazioni

- ◆ **Il vaccino antimeningococcico coniugato va raccomandato nei bambini con SCD**, che dovrebbero essere vaccinati precocemente **C**
 - ◆ Si raccomanda l'uso del vaccino coniugato in tutti i bambini e gli adolescenti non vaccinati precedentemente, secondo lo schema della tab. IV **C**
 - ◆ E' opportuno fare un richiamo dopo 3 anni se il bambino è stato vaccinato prima dei 6 anni d'età, oppure dopo 5 anni se la prima vaccinazione è stata somministrata dopo i 7 anni d'età. **C**
 - ◆ E' opportuno fare un richiamo ogni 5 anni con vaccino coniugato, in considerazione dei dati che dimostrano una maggiore riduzione degli anticorpi battericidi nei soggetti splenectomizzati e dell'indicazione dell'ACIP's Meningococcal Vaccine Work Group ad effettuare ogni 5 anni il richiamo con il vaccino coniugato se il soggetto adulto ha asplenia anatomica o funzionale. **C**
- Particolare attenzione va posta nell'eseguire le dosi di richiamo tra i 12 anni e i 18 anni, in considerazione del secondo picco di infezione in questa fascia d'età, anche tra i soggetti sani, e dell'efficacia del vaccino coniugato quando eseguito tra gli adolescenti affetti da asplenia.

Bibliografia

1. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Ministero della Salute. Commissione Vaccini.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. MMWR 2005 / 54(RR-7).
3. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for Use of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MCV4) in Children Aged 2--10 Years at Increased Risk for Invasive Meningococcal Disease. MMWR 2007 / 56(48).
4. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60:72-76.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. MMWR 2009 / 58 (37); 1042-1043.
6. Balmer P, Falconer M, McDonald P et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. Infect Immunol 72: 332-7, 2004. **(A-III)**.
7. Hitt E. ACIP recommends meningococcal booster dose. Medscape Medical News. October 28, 2010. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/731392> Accessed January 2011.

6d. VACCINAZIONE ANTI *Haemophilus Influenzae* tipo b

Tutti i bambini con SCD devono essere vaccinati contro l'*Haemophilus Influenzae* (Hib), perché essi sono sottoposti ad un maggior rischio di malattia invasiva ed è stata dimostrata l'immunogenicità di tale vaccino anche nei soggetti con asplenia anatomica o funzionale (1,2).

In Italia il vaccino contro l'Hib è stato inserito nel calendario vaccinale nel 1999, mentre il vaccino esavalente è stato inserito nel 2004 e da allora tutti i nuovi nati ricevono questa vaccinazione. La schema vaccinale italiano prevede 3 dosi a 3- 5- 11/13 mesi d'età (3).

I soggetti con asplenia anatomica o funzionale che abbiano completato il ciclo primario come previsto dal calendario vaccinale non necessitano di ulteriori dosi. I soggetti tra 12 e 59 mesi che non sono stati vaccinati o che hanno ricevuto una sola dose di vaccino devono ricevere 2 dosi di un vaccino coniugato ad almeno 2 mesi di distanza l'una dall'altra; se invece hanno ricevuto 2 dosi di vaccino prima dei 12 mesi è sufficiente che ne ricevano una sola. Nei bambini >5 anni, negli adolescenti e negli adulti non vaccinati va somministrata 1 sola dose di vaccino coniugato (4).

Raccomandazioni

- ♦ Tutti i bambini con SCD devono essere vaccinati contro l'*Haemophilus Influenzae* **B**

Bibliografia

1. Kaplan SL, Duckett T, Mahoney DH et al. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide- tetanus protein conjugate vaccine in children with sickle hemoglobinopathy or malignancies, and after systemic *Haemophilus influenzae* type b infection. J Pediatr 120: 367-70, 1992. **(P-III)**.
2. Cimaz R, Mensi C, D'Angelo E et al. Safety and immunogenicity of a conjugate vaccine against *Haemophilus influenzae* type b in splenectomized and non splenectomized patients with Cooley anemia. J Infect Dis 183: 1819-21, 2001. **(A-IV)**.
3. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Ministero della Salute. Commissione Vaccini.
4. Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni. Seconda Edizione. Capitolo 21; 517- 550, 2005.

6e .VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE

La vaccinazione anti influenzata è raccomandata (1-3); sono disponibili anche dati italiani sull'importanza della prevenzione dell'influenza nella SCD (1-4).

Raccomandazioni

- ♦ **La vaccinazione annuale contro il virus dell'influenza va raccomandata** **C**
nei pazienti con SCD per ridurre il rischio, la gravità e le complicanze della SCD

Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. MMWR 2007;56(No. RR-6).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. MMWR 2008 / 57(No. RR-7).
3. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Ministero della Salute. Commissione Vaccini.
4. Colombatti R, Perrotta S, Masera N, Palazzi G, Notarangelo LD, Pusiol A, Bonetto E, De Zen L, Nocerino A, Samperi P, Russo-Mancuso G, Sainati L. Lessons learned from the H1N1 pandemic: the need to improve systematic vaccination in Sick Cell Disease children. A multi center survey in Italy Vaccine. 2011;29:1126-8.

6f. VACCINAZIONE ANTIEPATITE

La falcizzazione intraepatica, il sovraccarico di ferro trasfusionale e il rischio infettivo correlato alle trasfusioni sono elementi che possono contribuire in varia misura alla disfunzione epatica nei pazienti con SCD. Per tali ragioni **è raccomandabile proteggere i soggetti con SCD contro il virus B**. La vaccinazione contro l'epatite B è inserita nei protocolli vaccinali per l'infanzia e si dovrebbe provvedere ad immunizzare gli adulti affetti da SCD non protetti.

E' ragionevole consigliare la vaccinazione contro il virus epatitico A nelle regioni ad alta frequenza di infezione.

Raccomandazioni

- | | |
|---|----------|
| ◆ Il vaccino contro l'epatite B è raccomandato . La vaccinazione è inserita nei protocolli vaccinali per l'infanzia e si dovrebbe provvedere ad immunizzare gli adulti affetti da SCD non protetti. | C |
| ◆ Si raccomanda l'uso del vaccino contro il virus epatitico A nelle regioni ad alta frequenza di infezione | C |

Bibliografia

1. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Ministero della Salute. Commissione Vaccini.

6g. VACCINAZIONE CONTRO LA SALMONELLA

Infezioni invasive da salmonella sono più frequenti nei bambini con SCD che negli adulti, con maggiore incidenza di batteriemia e sepsi (1). Sono disponibili diversi vaccini contro la salmonella, tuttavia l'immunizzazione della popolazione drepanocitica non è comunemente raccomandata, per l'assenza di studi in merito (2). Questo gruppo di pazienti potrebbe giovare dell'utilizzo di tali vaccini, al fine di ridurre morbidità e mortalità per questa infezione, che rimane una delle malattie più diffuse in Italia. Sono necessari dati più precisi per poter raccomandare questa vaccinazione (3).

Bibliografia

1. Wright J, Thomas P, Serjeant GR. Septicemia caused by salmonella infection: An overlooked complication of sickle cell disease. J Pediatr. 1997;130:394-9. **(P-IV)**
2. Keitel WA, Bond NL, Zahradnik IM et al. Clinical and serological responses following primary and booster immunization with Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccines. Vaccine 1994;12:195-9. **(A-II)**.
3. Odey FA, Okomo U, Oyo-Ita A. Vaccines for preventing invasive salmonella infections in people with sickle cell disease. (Protocol) Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD006975. DOI: 10.1002/14651858.CD006975.

6h. GESTIONE DELLA FEBBRE

Introduzione

Tutti coloro che gestiscono bambini con SCD (pediatri, ematologi, medici di pronto soccorso, genitori) devono essere consapevoli che **la febbre è un'emergenza medica** che va valutata e trattata nel più breve tempo possibile (1). Valutazione ritardata e terapia inadeguata degli episodi infettivi rappresentano da sempre una causa importante e prevenibile di morbidità e mortalità nella SCD (2). A tal proposito si precisa che **ogni paziente, con diagnosi conosciuta di SCD che giunge ad un Pronto Soccorso, deve essere valutato sempre come Codice Giallo**.

E' necessario un corretto inquadramento della malattia febbrile acuta, con l'intento di **riconoscere le infezioni gravi**, che richiedono ricovero e stretto controllo clinico per la loro potenziale evolutività, distinguendole da condizioni febbrili che possono essere gestite con più tranquillità, anche al domicilio, dopo attenta valutazione clinico-laboratoristica (3, 4). Infatti eventi febbrili minori sono comuni nella popolazione pediatrica, anche nei soggetti con SCD, ma il rischio di infezioni gravi, potenzialmente mortali, richiede in questi pazienti una gestione aggressiva della malattia febbrile acuta. Pertanto di grande utilità pratica e decisionale risulta la stratificazione del rischio di infezioni gravi; i bambini ad alto rischio richiedono ricovero immediato, contatto con gli specialisti del centro che ha in cura il bambino, monitoraggio delle funzioni vitali e terapia aggressiva.

Descrizione degli interventi

Ogni paziente con temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, all'esordio della febbre, deve eseguire esame emocromocitometrico completo, emocoltura, somministrazione endovenosa di antibiotici ed eventualmente altri esami strumentali, in base alla sintomatologia clinica (3, 4).

Tabella VI. Caratteristiche cliniche utili per la valutazione del rischio di infezione grave nel paziente febbrile

	Alto rischio (uno o più dei seguenti parametri)	Rischio standard (tutti i seguenti parametri)
Condizioni generali	compromesse	Stabili
Temperatura	$\geq 40^{\circ}\text{C}$	$\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ e $< 40^{\circ}\text{C}$
Tempo di refill	Aumentato	Normale
Stato di idratazione	disidratazione e/o scarsa assunzione di fluidi e/o oliguria	Normale
ACS	Si	No
Storia precedente di sepsi o infezione invasiva	Si	No
Allergia a penicillina e cefalosporine	Si	No
Pressione arteriosa	ipotensione	Normale
Hb	$< 5\text{g/dl}$	riduzione $\leq 2\text{ g/dl}$ rispetto a basale
Globuli bianchi	$\geq 30.000/\text{mmc}$ oppure $< 5.000/\text{mmc}$	valore basale
Piastrine	$< 100.000/\text{mmc}$	Normali

Qualunque medico si trovi a gestire una malattia febbrile acuta in un bambino con SCD dovrebbe avere a disposizione informazioni sulle condizioni basali del paziente, per poter inquadrare i segni e i sintomi di nuova insorgenza, indicativi di gravità della malattia in atto.

E' richiesto esame clinico immediato riservato al paziente febbrile con SCD che si reca in pronto soccorso o in qualsiasi altra struttura, con **valutazione del rischio infettivo** secondo l'eventuale presenza dei fattori riportati in tab.VI (3,4).

La presenza di segni di disfunzione d'organo come tosse, dispnea e dolore toracico, dolore e distensione addominale, vomito, diarrea, aumento delle dimensioni della milza, segni neurologici, anche se transitori, sono ulteriori indici di gravità che, quando associati a febbre, vanno indagati con estrema attenzione e trattati con aggressività.

Gestione del bambino ad alto rischio di infezione grave

La gestione della malattia febbrile acuta nei pazienti ad **alto rischio infettivo richiede il ricovero ospedaliero**, durante il quale è necessario predisporre il monitoraggio delle funzioni vitali, monitoraggio della saturazione dell'ossigeno, valutazione giornaliera del peso e monitoraggio cardio-polmonare se necessario (tab. VII). Se non ancora previsti, eseguire esame emocromocitometrico e conta reticolocitaria ogni giorno fino alla normalizzazione in riferimento ai dati basali del paziente, emocultura, test di funzionalità renale ed epatica, gruppo sanguigno e prove crociate, Rx torace se sono presenti sintomi respiratori, tosse, dolore toracico o addominale. Vanno considerati altri esami colturali in base al quadro clinico. La terapia consiste nel mantenimento di una corretta idratazione che va modulata in base al bilancio idrico (*vedi anche cap.5*), alla persistenza e grado della febbre, senza eccedere nella somministrazione di liquidi che potrebbe aggravare i sintomi respiratori. L'antibioticoterapia empirica prevede la somministrazione endovenosa di una **cefalosporina di III generazione** ad ampio spettro e va iniziata il prima possibile dall'esordio della sintomatologia, subito dopo l'inquadramento del bambino febbrile e prima del risultato delle indagini colturali e degli esami strumentali. Se è presente un quadro compatibile con ACS aggiungere un **macrolide**. Se il decorso della malattia è particolarmente grave o ci sono segni e sintomi di interessamento del sistema nervoso centrale aggiungere **vancomicina**. Somministrare paracetamolo o ibuprofene se non coesistono controindicazioni (disfunzione renale, gastrite, ulcere gastriche, coagulopatia).

Tabella VII. Interventi indicati nel paziente ospedalizzato per febbre con alto rischio infettivo

- monitoraggio funzioni vitali, saturazione O₂, cardio-polmonare, peso
- emocromo e reticolociti fino al raggiungimento dei valori basali
- emocultura, ed altri esami colturali in base al quadro clinico
- funzionalità renale ed epatica
- gruppo sanguigno, tipizzazione degli antigeni minori e prove crociate
- Rx torace se sono presenti sintomi respiratori, tosse, dolore toracico o addominale
- trasfusione di emazie se indicato (*vedi cap. 21*).
- antibioticoterapia empirica con una **cefalosporina di III generazione** per via e.v.
- se è presente un quadro di ACS aggiungere un macrolide (*vedi cap.8*).
- se il decorso della malattia è particolarmente grave o ci sono segni e sintomi di interessamento del sistema nervoso centrale aggiungere vancomicina
- corretta idratazione che va modulata in base al bilancio idrico
- paracetamolo o ibuprofene come antipiretici
- analgesia (sezione dettagliata)
- somministrazione di ossigeno per mantenere la saturazione $\geq 96\%$

Il dolore, se presente, **va trattato** in base alla sua gravità (*vedi cap. 5*). Considerare la somministrazione di ossigeno con maschera facciale o cannule nasali per mantenere la saturazione $\geq 96\%$ o almeno pari al valore basale del paziente. Considerare la trasfusione di emazie concentrate se le condizioni cliniche del paziente lo richiedono (*vedi cap.21*). **Sospendere la somministrazione di idrossiurea e la terapia ferrochelante** in corso di febbre e malattie infettive. Alla dimissione va programmato un controllo clinico successivo a breve termine e rafforzata l'attenzione sull'importanza della **profilassi penicillinica**, che **va riconsiderata se era stata interrotta** per il raggiungimento del quinto anno di vita ed è stata documentata batteriemia pneumococcica durante il ricovero (**C**) (5, 6). Una flow chart schematica è riportata nella fig.1.

Gestione del bambino a rischio standard di infezione grave

Se il bambino non ha nessuno dei segni e sintomi indicativi di alto rischio di infezione grave, dopo un' accurata e completa valutazione clinica, se l'esame emocromocitometrico non mostra anomalie, non c'è alcun interessamento d'organo, non c'è storia di precedenti infezioni gravi (tab.VI), dopo prelievo per emocoltura, va somministrata per via endovenosa **una dose di ceftriaxone** e il paziente va tenuto **in osservazione** per almeno le tre ore successive, con rilievi ripetuti dei parametri vitali. Se la sintomatologia lo richiede, si devono prelevare campioni per altri esami colturali, prima di somministrare l'antibiotico. Se vi sono sintomi respiratori va eseguito Rx torace.

Se il bambino risulta in buone condizioni generali, i suoi parametri sono stabili, i genitori sono affidabili e in grado di controllare le condizioni generali del paziente e hanno rapido accesso alla struttura ospedaliera in caso di peggioramento, **si può gestire l'evento febbrile al domicilio**. Il paziente sarà sottoposto a controllo clinico ed eventualmente laboratoristico con rivalutazione dell'esame emocromocitometrico, il giorno successivo, quando praticherà la seconda somministrazione di ceftriaxone (3). E' stato anche proposto lo schema di trattamento con la prima dose di ceftriaxone ev all'esordio della malattia, seguita da terapia antibiotica con una cefalosporina orale per cinque giorni al domicilio. In ogni caso si deve prevedere un controllo clinico ed eventualmente laboratoristico a 24 ore dall'esordio della malattia, anche al domicilio, attraverso il coinvolgimento attivo del pediatra curante che possa accertarsi della compliance alla terapia e della stabilità delle condizioni cliniche (4). Una flow chart riassuntiva è riportata nella fig.2.

Risulta evidente che la corretta gestione dell'episodio febbrile nella SCD necessita di un'accurata valutazione del rischio della gravità dell'infezione, per contenere i costi di inutili ricoveri che pesano anche sulla vita del paziente e della sua famiglia ma soprattutto per saper riconoscere prontamente malattie gravi che richiedono particolare attenzione da parte del personale sanitario.

Infezioni specifiche

Anche la presenza di segni di infezione localizzata, come otite o faringotonsillite, impone un'attenta valutazione clinica del bambino febbrile, con ricerca di segni di infezione invasiva. Se non coesistono segni di infezione grave, va comunque somministrata una dose di ceftriaxone parenterale e la successiva terapia antibiotica sarà decisa in base al tipo e alla localizzazione dell'infezione (5).

Se la febbre si associa a dolore e/o tumefazione ossea o versamento articolare si devono sospettare osteomielite o artrite settica, che nei soggetti con SCD sono causate maggiormente da *Salmonella* spp.e in minor misura da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* (*vedi cap. 9*).

Se la febbre si associa a dolori addominali e il paziente è in terapia ferrochelante con desferoxamina, sospendere immediatamente la somministrazione del farmaco ed escludere una infezione da *Yersinia Enterocolitica*.

Sono stati descritti casi di febbre associata a dolori addominali e aumento del volume della milza. In questo caso va considerata nella diagnostica differenziale oltre agli eventi patogenetici più frequenti (crisi vaso-occlusive, sequestro splenico, episodi gastroenteritici) anche l'ascesso splenico, che andrebbe indagato con l'ecografia addominale e se necessario con la TC. Il patogeno più frequentemente isolato è stato la *Salmonella* spp. Sebbene raro, l'ascesso splenico va considerato in quei pazienti che hanno splenomegalia e che si presentano con episodi ricorrenti di febbre e dolore addominale attribuiti, nella maggior parte dei casi, a crisi vaso-occlusive. Batteriemia e sepsi sono fattori predisponenti allo sviluppo dell'ascesso splenico. La terapia antibiotica attiva sulla *Salmonella* e la splenectomia sono il trattamento previsto in questi casi. (7).

Raccomandazioni

- | | |
|---|------------|
| ◆ La febbre è un'emergenza medica che va valutata e trattata nel più breve tempo possibile | C |
| ◆ Ogni paziente con temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, va indirizzato in una struttura che abbia la possibilità di gestire la potenziale emergenza ematologica ed infettiva per eseguire emocromo, emocoltura, somministrazione endovenosa di antibiotici ed eventualmente altri esami strumentali, in base alla sintomatologia clinica | B |
| ◆ Ogni paziente dovrebbe essere fornito di una scheda riassuntiva delle sue condizioni basali, in modo che la situazione clinica di emergenza possa essere opportunamente confrontata con quella basale, abituale del paziente | C |
| ◆ Il paziente con febbre deve essere "stratificato" per il rischio di infezione grave secondo i parametri riportati in tabella V | A/B |
| ◆ La gestione della malattia febbrile acuta nei pazienti ad alto rischio di infezione grave richiede il ricovero ospedaliero con gli interventi riportati in tabella VI | C |
| ◆ L'antibioticoterapia empirica prevede la somministrazione endovenosa di una cefalosporina di III generazione ad ampio spettro e va iniziata il prima possibile. Se è presente un quadro di ACS aggiungere un macrolide. Se il decorso della malattia è particolarmente grave o ci sono segni e sintomi di interessamento del sistema nervoso centrale aggiungere vancomicina. | C |
| ◆ Utilizzare terapia di supporto (idratazione, terapia analgesica, somministrazione di ossigeno, trasfusione etc) secondo le necessità cliniche | C |
| ◆ In corso di febbre e malattie infettive, sospendere la somministrazione di idrossiurea e la terapia ferrochelante | C |
| ◆ In assenza di indicatori di alto rischio di infezioni gravi, è indicata una dose di ceftriaxone e.v.; il paziente va tenuto in osservazione per le tre ore seguenti, e quindi eventualmente mandato a casa, con rivalutazione il giorno successivo, quando praticherà la seconda somministrazione di ceftriaxone. In alternativa, dopo la prima dose di ceftriaxone ev all'esordio della malattia, si può continuare con una cefalosporina orale per almeno 5 gg, sempre con controllo clinico eventualmente anche da parte del pediatra curante. | B |
| ◆ Anche una infezione localizzata, come otite o faringotonsillite, impone attenta valutazione clinica per escludere infezione invasiva; va comunque somministrata una dose di ceftriaxone parenterale e la successiva terapia antibiotica sarà decisa in base al tipo e alla localizzazione dell'infezione. | C |
| ◆ Prendere sempre in considerazione la possibilità di osteomielite o artrite settica, infezione intestinale da <i>Yersinia</i> , ascesso splenico, tutte infezioni che richiedono trattamenti specifici (<i>vedi testo</i>) | |

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics, Section on Hematology/Oncology Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Sickle Cell Disease. *Pediatrics*. 2002;109(3).
2. Vichinsky E, Rust D, Lubin B. A possible disparity between standard of care and delivery of care in sickle cell disease, as assessed from sickle cell centers. *Int J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;6:189–197.
3. Wilimas JA, Flynn PM, Harris S, Day SW, Smith R, Chesney PJ, Rodman JH, Eguiguren JM, Fairclough DL, Wang WC. A randomized study of outpatient treatment with ceftriaxone for selected febrile children with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1993;329:472-6 **(P-I)**.
4. Williams LL, Wang WC, et al. Outpatient therapy with ceftriaxone and oral cefixime for selected febrile children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996;18:257-261 **(P-III)**.
5. Sickle Cell Disease Care Consortium. Sickle cell disease in children and adolescents: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and care paths and protocols for management of acute and chronic complication. 2001.
6. Platt OS. The febrile child with sickle cell disease: A pediatrician's quandary. *J Pediatr*. 1997;130:693-4.
7. Al-Salem AH. Indications and complications of splenectomy for children with sickle cell disease. *J Pediatr Surg*. 2006;41:1909-15.

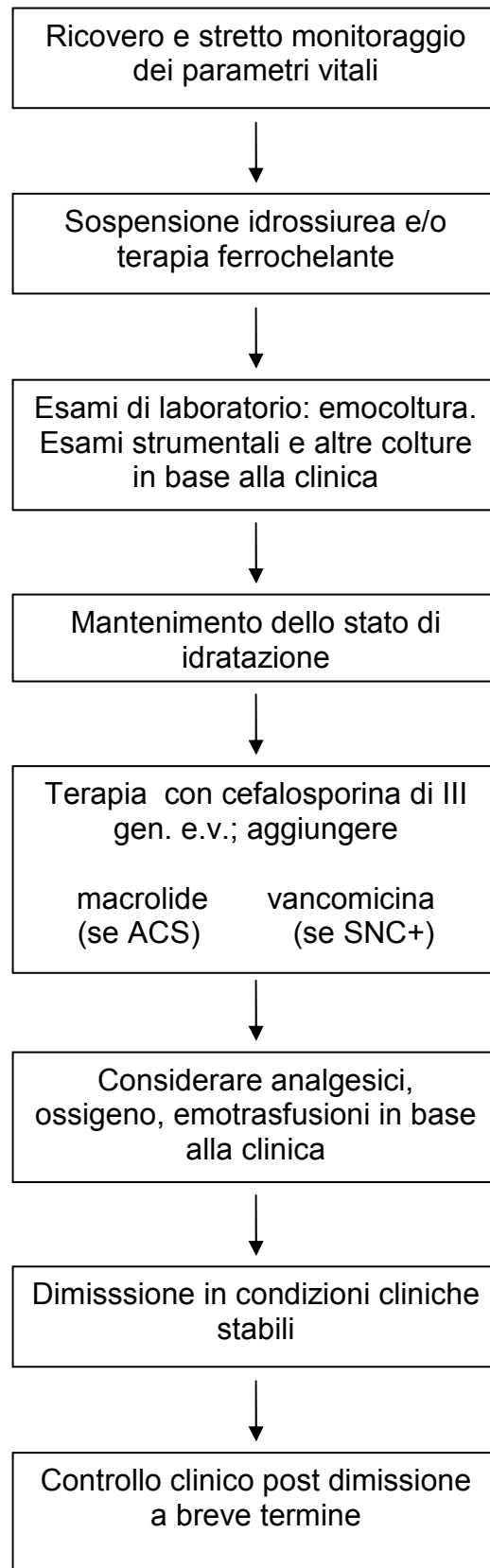


Figura 1. Gestione del paziente febbrile ad alto rischio di infezione grave

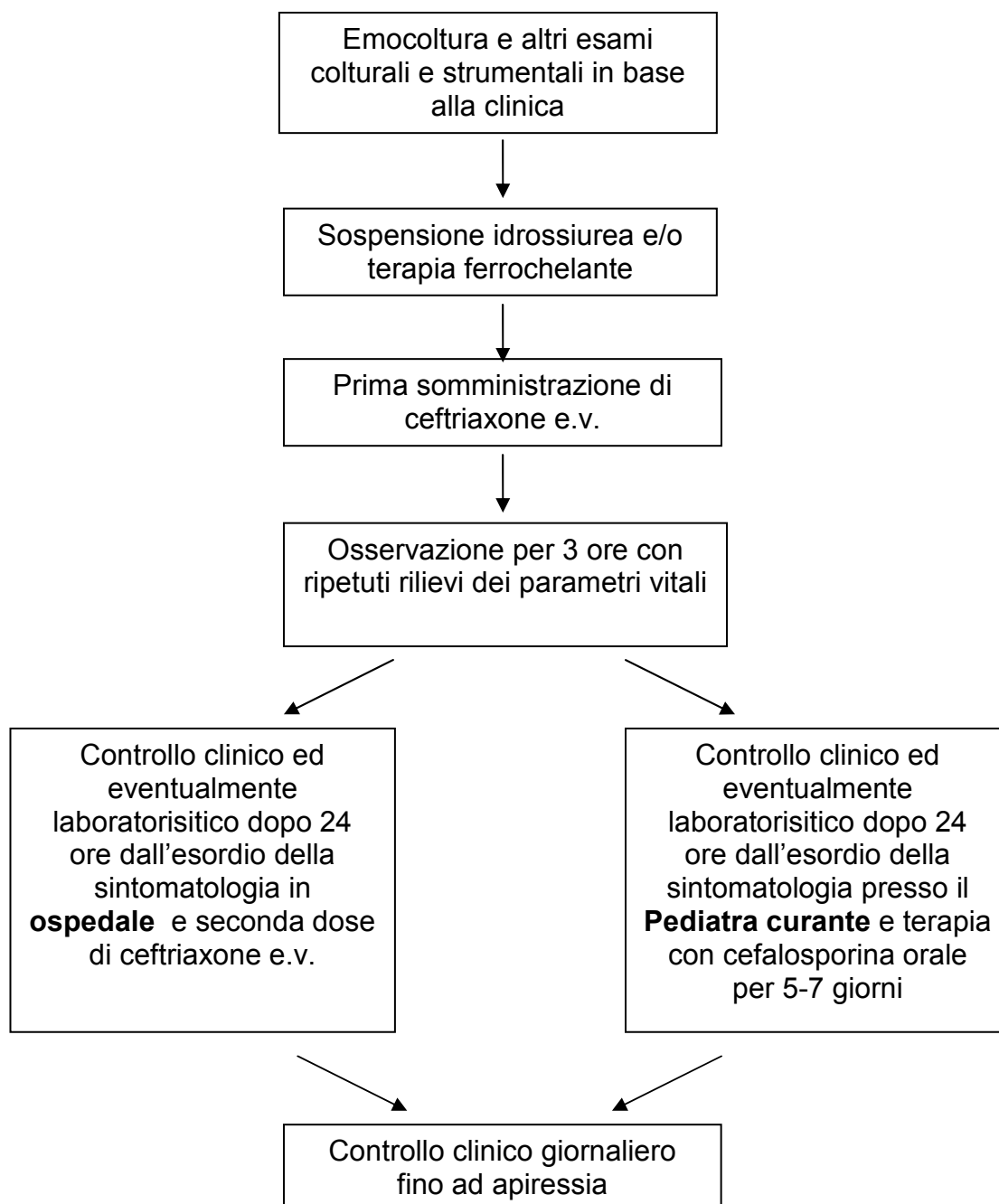


Figura 2. Gestione del paziente febbrile a rischio standard di infezione grave

7. EVENTI CEREBROVASCOLARI

Introduzione

Gli eventi cerebrovascolari rappresentano una delle maggiori complicanze della SCD con frequenza molto più elevata rispetto alla popolazione pediatrica generale: un bambino con SCD presenta rispetto ad un coetaneo sano un rischio aumentato di circa 300 volte di stroke sintomatico (stroke ischemico in circa 85% dei casi; stroke emorragico in una minoranza di casi); il rischio di infarto cerebrale silente è aumentato di circa 400 volte (1,2). In particolare il Cooperative Study of Sickle cell Disease (CSSCD), studio multicentrico disegnato per definire la storia naturale della SCD in USA, ha documentato:

- entro i 18 anni di età, un'incidenza cumulativa di stroke sintomatico dell'11% e una prevalenza di infarti silenti del 17-35 % (3-6)
- entro i 45 anni di età, un'incidenza cumulativa di stroke del 24%
- maggior incidenza dello stroke nei soggetti con SCD SS; minor incidenza negli altri genotipi di SCD (2).

L'incidenza dello stroke ischemico è maggiore nella prima decade di vita, con un'incidenza pari a 0.85% per anno nella fascia di età compresa tra i 2 e 5 anni di vita (2).

Dati su altre popolazioni sono meno accurati, ma sovrapponibili (French Study Group); dati su pazienti africani in Africa riportano una minore frequenza (7,8).

Definizione e descrizione delle varie forme

Stroke ischemico (AIS, arterial ischemic stroke): sindrome neurologica acuta dovuta ad occlusione vascolare in cui i sintomi neurologici durano oltre le 24 ore, caratterizzata dalla presenza di un deficit neurologico riferibile al territorio di perfusione di una arteria e dalla evidenza neuroradiologica di una lesione ischemica. Le emazie falciformi contribuiscono alla patogenesi dello stroke mediante vasocclusione, anomala aderenza all'endotelio vascolare e mediante l'emolisi, con conseguenti meccanismi di attivazione endoteliale, stato ipercoagulativo, alterazioni del tono vasomotorio; si verifica inoltre uno stato pro-infiammatorio con aumentata adesione leucocitaria e aggregazione piastrinica e conseguente stenosi delle grandi arterie (9).

In caso di vasculopatia i soggetti si presentano con un deficit acuto da infarto ischemico nel territorio dell'arteria coinvolta; le arterie più frequentemente interessate sono la **cerebrale media** ed il **tratto terminale della carotide interna**; meno frequente l'interessamento delle altre arterie intracraniche. Alcuni pazienti presentano una vasculopatia progressiva con sviluppo di vasi collaterali o sindrome moyamoya. Piccoli infarti sono invece molto comuni e interessano tipicamente i gangli della base e la materia bianca profonda a livello del circolo anteriore; occasionalmente è possibile lo sviluppo di trombosi dei seni cerebrali o sindrome dell'arteria spinale anteriore.

Tabella I. Manifestazioni cliniche in relazione alla sede

Sintomi	Territorio vascolare
Convulsioni, afasia, emianopsia	Arteria cerebrale media
Emiparesi	Arteria cerebrale anteriore
	Arteria carotide interna
Vertigini, nistagmo, opistotono, disturbi del respiro, disturbi del sensorio, vomito, atassia, tremori	Arteria basilare
Segni cerebellari, episodi aspecifici (febbre, vomito), cefalea, alterazioni del sensorio, segni focali (emiparesi), deficit motori	Arteria cerebellare

Infarto silente: alterata immagine alla RM con segnale iperintenso in T2 consistente con aspetto di ischemia o infarto e di dimensioni superiori ai 3 mm di diametro, **in assenza di storia o reperto clinico di deficit neurologico** focale della durata di oltre 24 ore.

Circa **il 17-35% dei bambini con SCD ha riscontro RM di lesioni cerebrali silenti** soprattutto a livello frontale e parietale corticale, subcorticale e border-zone (3-6,10). Le lesioni sembrano correlate con gliosi focale, con microinfarti ed emorragie focali perivascolari, ed evidenza microscopica di dilatazione ed occlusione da parte di emazie falcemiche delle piccole arteriole precapillari. **La presenza di infarti silenti è importante** perché **associata con il deterioramento delle funzioni cognitive** e con effetto su linguaggio e apprendimento (*vedi cap. 25*); inoltre esiste evidenza che **il rischio di stroke clinico è aumentato** in presenza di infarti silenti (da una frequenza di 0.5% a circa 1-2% per anno) (11-13). Infatti bambini con SCD SS e infarto silente hanno aumentato rischio di stroke manifesto (0.9/100 pazienti-anno) e di ulteriori infarti silenti (7.1/100 paz/anno) (13). Dati emersi dall'analisi della popolazione dello STOP II indicano che la sospensione della terapia trasfusionale cronica, nei bambini ad alto rischio di stroke aumenta il rischio di infarti silenti (14).

Attacco ischemico transitorio (TIA): deficit neurologico acuto focale o diffuso transitorio, di durata inferiore alle 24 ore, riferibile ad un territorio di distribuzione arteriosa, in un paziente in cui la RM non mostra segni di ischemia, ma la storia clinica e le indagini cliniche e strumentali suggeriscono una origine cerebrovascolare. Si fa presente che è una diagnosi difficile in età pediatrica, specie nei bambini piccoli; inoltre le crisi dolorose possono mimare emiparesi o paraparesi.

Stroke emorragico: comprende l'**emorragia subaracnoidea (SAH)** e, più raramente, l'**emorragia intracerebrale (ICH)**; mentre lo stroke ischemico predomina nel bambino, lo **stroke emorragico compare maggiormente in età adulta**; è mortale nel 25% dei casi. Può avvenire nel contesto di una trombosi venosa e dopo rottura di aneurismi in genere alla biforcazione dei vasi maggiori, particolarmente nel circolo vertebrobasilare, oppure dei fragili vasi moyamoya (15); l'emorragia intraventricolare è rara ma può avvenire se i vasi moyamoya sono vicini alla parete ventricolare. Sono riportati ematomi epidurali in assenza di traumi, collegati ad aree ossee ipervascolarizzate (15-18).

Tabella II. Caratteristiche distintive dello stroke ischemico ed emorragico

Stroke	Ischemico	Emorragico
Picco incidenza	2-5 anni	20-29 anni
Presentazione clinica	Emiparesi Afasia Deficit sensitivi Disturbi visivi	Cefalea grave Alterazioni della coscienza Coma Convulsioni Sincope
RM, reperti più frequenti	Infarti arteria carotide interna distale, arteria cerebrale media	Emorragia sub aracnoidea Emorragia intracerebrale
Angio-RM	Stenosi, occlusione grandi arterie intracerebrali Moya Moya gr 1-3	Dilatazioni aneurismatiche Moya Moya con collaterali gr 4-6
Screening	TCD	?
Profilassi secondaria	Terapia trasfusionale cronica TMO allogenico	Rivascolarizzazione Trasfusioni?

7a. Stroke ischemico

Fattori di rischio

I principali fattori di rischio specifici di un primo evento stroke includono: l'elevata velocità di flusso vascolare determinata mediante doppler transcranico (TCD) (*vedi sotto*), bassi valori di Hb, iperleucocitosi, ipertensione arteriosa, infarti cerebrali silenti, storia positiva per ACS, ipossiemia notturna (19-24). Inoltre esiste una predisposizione familiare allo stroke nei pazienti drepanocitici (25,26), e sono stati identificati alcuni geni associati a rischio aumentato di stroke (27-31). Un elenco dei fattori di rischio segnalati è riportato in tab III.

Tabella III. Fattori di rischio di primo evento stroke

Fattori clinici	Dati di laboratorio e strumentali
Età 2-8 anni	Aumentata velocità del flusso cerebrale al TCD (<i>vedi sotto</i>)
Fratello con stroke	Hb steady state <7,5 g/dl con elevata reticolocitosi
Meningite batterica	Hb 2 g/dl < livello basale
	Leucocitosi > 15.000 e neutrofili > 8.000
ACS grave	Piastrine > 450.000
Anemia acuta	Hb F < 13 % a 24 mesi
Episodi convulsivi ripetuti	Aplotipo CAR su cromosoma 11
Ipertensione sistolica	Reperti RM compatibili con pregressi infarti silenti
Ipossiemia notturna	
Sequestro splenico	
Priapismo	

Bisogna comunque considerare anche altre possibili eziologie che possono causare stroke nei bambini in generale, e che nel bambino con SCD diventano fattori predisponenti (quali cardiopatie, altre vasculopatie, coagulopatie e infezioni) (32). Il ruolo dei fattori protrombotici acquisiti e congeniti è controverso; è stata riportata una associazione con elevati livelli di anticorpi antifosfolipidi, omocisteina, fattore VIII, lipoproteina(a) e deficit di proteina C e proteina S (33).

Prevenzione primaria

Il fattore critico che si è rivelato una delle principali innovazioni nella cura della SCD è l'impiego del doppler transcranico (TCD) per l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di stroke (19,34-42). In bambini normali la velocità nell'arteria cerebrale media è di 90 cm/sec; in bambini SCD è più alta a causa dell'anemia è circa 130-140 cm/sec. Oltre 200 cm/sec il rischio di stroke aumenta da 1% a 10-13% per anno (34). Valori di 170-200 cm/sec indicano un rischio intermedio. **L'identificazione mediante TCD dei pazienti ad alto rischio ha dato l'opportunità di prevenzione primaria dello stroke** in bambini con SCD. Nello studio Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP I Trial) i bambini tra 2 e 16 anni con Hb SS o Hb S-βth e TCD alterato furono randomizzati tra regime trasfusionale cronico e standard care (nessun trattamento specifico). L'incidenza di stroke fu inferiore all'1% nel gruppo avviato a regime trasfusionale cronico contro il 10% nel gruppo standard care, con una **riduzione del rischio del 92%**. Lo studio è stato interrotto prima della conclusione programmata per l'evidente beneficio del regime trasfusionale cronico (34). A questo studio è seguito un "Clinical alert" dell'NIH che

raccomandava di eseguire a tutti i bambini con SCD lo screening con TCD per l'identificazione dei bambini ad elevato rischio, per i quali indicava il trattamento con regime trasfusionale cronico.

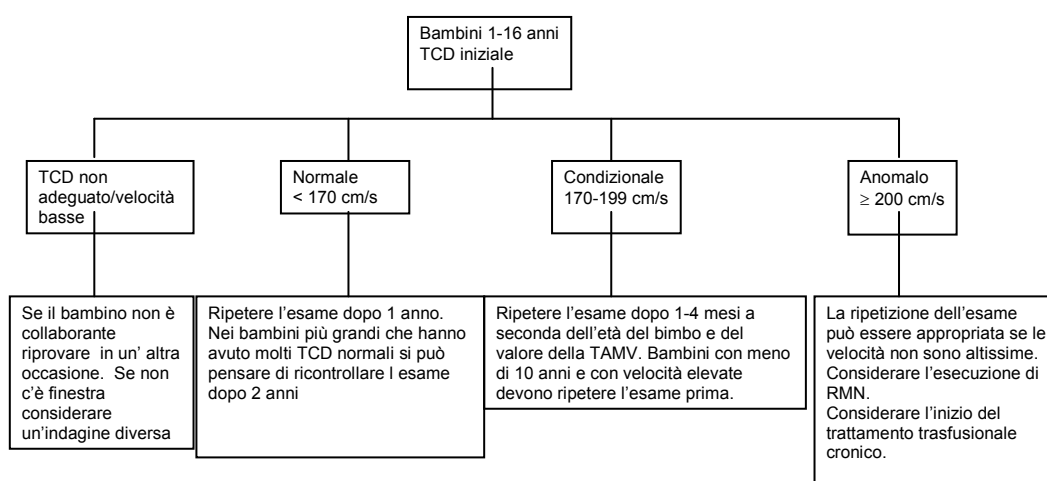
Le esperienze con l'impiego dell'idrossiurea in prevenzione primaria suggeriscono un suo possibile ruolo protettivo (43-44). E' in corso uno studio randomizzato per la valutazione del ruolo dell'idrossiurea come terapia alternativa per la prevenzione primaria dello stroke nei bambini con SCD e rischio elevato (NIH Twitch trial <http://clinicaltrial.gov>).

TCD (Trans cranial doppler), è una tecnica non invasiva e riproducibile che permette di identificare restringimenti delle arterie intracraniche mediante riscontro di un pattern di alta velocità di flusso. Alte velocità indicano sia elevato flusso cerebrale (aumento diffuso di velocità) che un'area di ridotto diametro arterioso o stenosi (aumento focale di velocità). La tecnica TCD semplice è una sonografia doppler bidirezionale ad onda pulsata che utilizza un fascio ultrasonico da 2 MHz in grado di attraversare la teca cranica in punti detti finestre e che misura velocità e direzione del flusso ematico nel tratto prossimale delle arterie della base cranica; la lettura è data in cm/sec. La velocità considerata è la TAMV "time averaged mean maximum velocity".

I principali limiti del TCD sono l'operatore-dipendenza, la necessità di esperienza per l'esecuzione e la interpretazione dei dati e dell'applicazione di un protocollo specifico, la identificazione solo di alcuni vasi cerebrali.

TCCD (transcranial color doppler) permette la visualizzazione dei vasi intracranici, facilitandone l'individuazione dei vasi, documentando l'anatomia vascolare, la presenza di eventuali collaterali o tortuosità. Il TCCD, disponibile in quasi tutti i servizi, radiologie sembra essere in grado di sostituire il TCD nello screening dei pazienti a rischio di stroke utilizzando appropriati valori per la definizione delle diverse categorie di rischio, anche se le evidenze disponibili non sono ancora sufficienti (36).

Entrambe le metodiche possono essere utilizzate per lo screening dello stroke nei pazienti con SCD. Con entrambe, i pazienti vengono stratificati in fasce di rischio sulla base dei valori di TAMV rilevati a livello del tratto terminale dell'arteria carotide interna e della arteria cerebrale media (figg. 1 e 2); per l'attribuzione della categoria viene considerata la massima velocità registrata: i valori soglia sembrano essere diversi nelle due metodiche, essendo nel TCCD circa il 15% inferiori, studi recenti sembrano dimostrare che il miglioramento della metodica di imaging, possa ridurre questa differenza al 10% o meno; ulteriori studi potrebbero in futuro annullare la differenza delle soglie per le due metodiche o modificarle. Sono stati proposti valori soglia diversi nelle due metodiche, sono in corso studi allo scopo di confermare la necessità di utilizzare soglie diverse per le due metodiche. E' in studio, e non è ancora stabilito, il ruolo della rilevazione della velocità di flusso a livello delle altre grandi arterie cerebrali (cerebrale anteriore, posteriore e tronco basilare).



La velocità considerata è la TAMV. Valutata mediante TCD non-imaging.

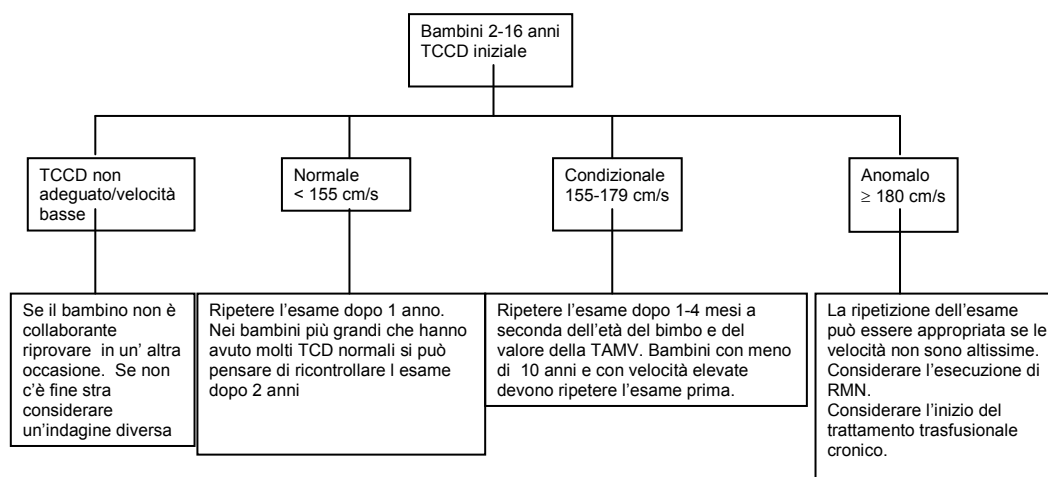
La rilevazione riguarda le arterie cerebrali, in particolare il tratto distale dell'arteria carotide interna e/o della arteria cerebrale media.

Quando ci sono misure diverse scegliere il valore più elevato (anche monolaterale) per l'algoritmo decisionale.

TCD ripetutamente inadeguati possono indicare stenosi gravi, si consiglia di eseguire RMN e angio RMN

Nella decisione di ogni singolo paziente la valutazione della specifica situazione clinica può superare questo algoritmo

Figura 1. TCD (non imaging). Algoritmo decisionale per lo screening dei pazienti ad elevato rischio di stroke. Raccomandazioni UK 2009



La velocità considerata è la (TAMV). Valutata mediante TCCD oTCD imaging, **La validazione delle soglie è in corso.**

La rilevazione riguarda il tratto distale dell'arteria carotide interna e/o della arteria cerebrale media.

Quando ci sono misure diverse scegliere il valore più elevato (anche monolaterale) per l'algoritmo decisionale.

TCCD ripetutamente inadeguati possono indicare stenosi gravi, si consiglia di eseguire RMN e angio RMN

Nella decisione di ogni singolo paziente la valutazione della specifica situazione clinica può superare questo algoritmo

Figura 2. TCCD (imaging). Algoritmo decisionale per lo screening dei pazienti ad elevato rischio di stroke. **Raccomandazioni UK 2008**

Raccomandazioni per la prevenzione primaria

- ◆ L'utilizzo del TCD è raccomandato in tutti i bambini SCD almeno una volta all'anno e almeno dai 2 ai 16 anni, ma deve essere eseguito seguendo un preciso protocollo da personale opportunamente formato e addestrato al fine di ottenere risultati attendibili e riproducibili **A**
- ◆ Se il test è normale si raccomanda la ripetizione dopo 12 mesi; se il test è tra 170-200 cm/sec (rischio condizionale) va ripetuto entro 3 mesi, soprattutto se il bambino ha meno di 6 anni **C**
- ◆ I soggetti con TCD > 200 cm/sec devono ripetere un secondo test e se confermato patologico è raccomandato il programma trasfusionale (vedi cap. 21) **A**
- ◆ Nei pazienti con TCD anomalo si raccomanda anche l'esecuzione di indagine RMN e angioRM per eventuale riscontro di lesioni cerebrali **C**
- ◆ Se flusso troppo basso, significativa asimmetria tra i 2 lati, TCD non valutabile o se TCD non eseguibile si consiglia eseguire RMN e angioRM **C**
- ◆ ILTCCD (imaging) può essere utilizzato al posto del TCD, le velocità soglia per la stratificazione del rischio sono attualmente più basse, ma in corso di valutazione **C**

Gestione dell'episodio acuto

Il paziente drepanocitico con stroke dovrebbe essere condotto in ambiente dove sia presente multidisciplinarietà e competenza pediatrica (45-49). Obiettivi primari nella gestione del paziente drepanocitico con sospetto di stroke sono:

- Rapida identificazione della sintomatologia clinica (tab. II) con stabilizzazione del paziente ove necessario.
- Diagnosi differenziale con patologie concomitanti che possano mimare lo stroke
- Avvio della terapia mirata: **il trattamento è prioritario e non va ritardato**. Il principio base del trattamento dello stroke è migliorare l'apporto di ossigeno al cervello, obiettivo che deve essere raggiunto rapidamente mediante somministrazione di ossigeno o trasfusione (21).
- Diagnostica laboratoristica e strumentale per la conferma clinica ed etiologica. Secondo le raccomandazioni del Pediatric Stroke Working Group (46) va inclusa la valutazione delle principali condizioni di ipercoagulabilità sia congenite che acquisite (32,33,51).

Diagnosi

- ◆ Dopo l'iniziale valutazione e stabilizzazione del paziente è necessario **eseguire urgentemente una TC cerebrale senza contrasto** al fine di escludere una emorragia o altre eziologie non ischemiche (50).
- ◆ Documentare la durata della sintomatologia acuta, qualsiasi pregresso sintomo o trauma neurologico, e i referti di precedenti indagini neuroradiologiche.
- ◆ La TC in caso di lesioni ischemiche può essere completamente negativa nella fase iniziale (meno di 3 ore) del paziente con stroke, deve quindi essere seguita da RM.
- ◆ **La RM è l'esame di elezione in grado di svelare precocemente la lesione** utilizzando sequenze più sensibili rispetto alla sequenza routinaria come DWI e ADC (52). A meno che la diagnosi sia ancora in dubbio, tale esame va eseguito una volta instaurato il trattamento.
- ◆ L'angio-RM visualizza le arterie e permette di diagnosticare aneurismi e occlusioni dei grossi vasi, non richiede contrasto e dovrebbe essere sempre associato alla RM (53-54).
L'angio-RM cervicale deve sempre essere richiesta al fine di evidenziare lesioni dell'arteria carotide quali la dissecazione, che richiedono trattamento anticoagulante in fase acuta (55).
Lo studio del distretto venoso si impone qualora le indagini precedenti risultino negative.

Terapia

- ◆ Considerare il monitoraggio cardiorespiratorio per le prime 24 ore e fino alla stabilizzazione clinica. Monitoraggio segni vitali e check neurologico ogni 2 ore.
- ◆ Trattare qualsiasi grado di ipertemia in quanto la febbre aumenta il metabolismo cerebrale.
- ◆ Trattare l'ipossiemia con supplementazione (mediante cannula nasale o maschera faciale) mantenendo una saturazione di $O_2 > 96\%$; la causa di una nuova o aumentata richiesta va immediatamente indagata.
- ◆ Trattare l'ipotensione e mantenere la normoglicemia. Trattare le convulsioni se presenti, ma una profilassi anticonvulsiva in assenza di sintomatologia non è raccomandata.
- ◆ Si raccomanda una **eritrocitoferesi (EEX) automatica o manuale** con target di Hb 10 g/dl e HbS < 30%; **non trasfondere mai in acuto con Hb >10 e/o Ht > 30% ma eseguire una EEX** (vedi cap. 21)
- ◆ **Se Hb < 9 g/dl eseguire con urgenza una trasfusione semplice**, non superando 10 ml/Kg per singola trasfusione (ripetibile dopo 2-3 ore dal termine della trasfusione) e comunque non superando i 10 gr/dl di Hb.(vedi cap. 21)
- ◆ Si raccomanda una idratazione di mantenimento o una reidratazione per integrare eventuali perdite; una iperidratazione non è indicata. (vedi cap. 5)
- ◆ **L'uso di corticosteroidi non è raccomandato** e può avere effetti collaterali: aumento leucociti, alterazione coagulativa, aumento pressione sistemica, aumento glicemia (vedi cap. 5)
- ◆ Il trattamento anticoagulante con eparina a basso peso molecolare è indicato solo in caso di stroke ischemico ad eziologia tromboembolica, nella dissecazione e nella trombosi dei seni venosi
- ◆ **La trombolisi al momento non è raccomandata** per lo stroke **in età pediatrica**. (Si rimanda a linee guida CHEST, SPREAD e SIP-SIMEUP)

Prevenzione secondaria

Il rischio di recidiva è elevato, e massimo nei 2-3 anni dopo l'evento iniziale; uno studio di singolo centro riporta una **frequenza di recidiva nel 41%** dei pazienti e più comune in quelli con sindrome moyamoya (56); una iniziale EEX dopo un primo stroke sembra più efficace nel prevenire una recidiva rispetto alla semplice trasfusione (57). Studi non controllati, usando un regime trasfusionale cronico con target di HbS < 30 %, hanno documentato una riduzione di frequenza (13,3%) della recidiva; tuttavia si riscontra un alto rischio di recidiva subito dopo la sospensione (2.2-6.4 eventi per 100 pazienti-anno) (58,59). **La durata della terapia trasfusionale nei soggetti a rischio non è ad oggi ancora stabilita**. Peraltro lo studio STOP II ha dimostrato che non è sicuro sospendere la terapia trasfusionale neppure nei pazienti che hanno trasfuso per almeno 30 mesi, normalizzato le velocità di flusso al TCD e che non presentano evidenza di stenosi all'angioRMN (60).

Uno studio prospettico di singolo centro ha dimostrato che il **trattamento con idrossiurea può essere efficace** nella prevenzione secondaria dello stroke, se la sospensione del regime trasfusionale avviene dopo almeno 6 mesi di terapia con idrossiurea, tempo necessario per raggiungere la massima efficacia; l'associazione di flebotomie seriate ha determinato inoltre completa risoluzione del sovraccarico marziale, documentata biotpicamente (61,62). Tuttavia, lo studio randomizzato SWICHT (Stroke

with Transfusion changing to Hydrossyurea), disegnato proprio sulla base di questi risultati incoraggianti sul ruolo dell'HU in prevenzione secondaria, ha confrontato l'uso della terapia con HU associata a flebotomie rispetto alla terapia "standard" con trasfusioni e ferro-chelazione, nei pazienti con pregresso stroke trasfusi da almeno 18 mesi. Lo studio ha dimostrato **la superiorità del regime trasfusionale nella prevenzione secondaria dello stroke rispetto all'HU** (0 vs 10%) e la equivalenza delle flebotomie e della chelazione con deferasirox per il controllo del sovraccarico marziale (63).

I dati disponibili al momento indicano quindi che la prevenzione secondaria va fatta in prima battuta con un regime trasfusionale cronico; tuttavia il regime trasfusionale, seppure efficace nel prevenire la ricorrenza di stroke, non previene la progressione della patologia neuro vascolare in termini sia di numero che di dimensioni degli infarti silenti, come indicato recentemente da uno studio retrospettivo su 22 bambini con SCD e stroke con lungo follow-up (64). Pertanto, si può prevedere che in futuro saranno valutate nuove strategie di gestione dello stroke nella SCD, basate su approcci complementari (idrossiurea, misure anti-infiammatorie, modulazione della produzione di Hb fetale) (65). Il trapianto di cellule staminali emopoietiche da familiare compatibile è indicato in caso di pregresso stroke ischemico (*vedi cap. 24*) (66-67).

Raccomandazioni per la prevenzione secondaria

- ◆ **Regolari emotrasfusioni** dovrebbero essere effettuate ogni 3-6 settimane per mantenere i livelli di **Hb S < 30%** e l'Hb pre-trasfusionale tra 9-10 g/dl; il trattamento va proseguito almeno per 5 anni **C**
- ◆ **Dopo 3 anni**, un regime trasfusionale meno intenso, ma in grado di mantenere livelli di **Hb S <50%**, può essere sufficiente per prevenire un nuovo ictus **C**
- ◆ Nei pazienti in cui non è possibile effettuare regolari trasfusioni di sangue a causa di allo immunizzazione, formazione di autoanticorpi, mancanza di un accesso vascolare, mancata compliance alla trasfusione o chelazione, va considerato il trattamento con idrossiurea (*vedi cap. 20*) **C**
- ◆ In caso di moyamoya la terapia trasfusionale non previene il rischio di stroke e può essere indicato intervento di rivascolarizzazione
- ◆ I bambini con SCD in cui si è verificato un ictus ischemico dovrebbero afferire a un centro specialistico per valutare l'opportunità di un TCSE (*vedi cap. 24*) **C**

7b. STROKE EMORRAGICO

Descrizione

Emorragia subaracnoidea (SAH): relativamente frequente, spesso sono presenti aneurismi, o malformazioni arterovenose (MAV) per cui **è indicata indagine diagnostica con angiografia per il rischio di risanguinamento** soprattutto degli aneurismi. Dato il rischio di sickling si raccomanda di rinviare tale esame dopo la riduzione della % di HbS al 30%.

Emorragia intraparenchimale: la causa può essere una MAV, meno probabile un aneurisma; può essere associata con vasculopatia di un grosso vaso, specie se presente una formazione moyamoya. Per la definizione diagnostica è indicata l'angiografia.

Emorragia intraventricolare: non è frequente, ma può riscontrarsi in caso di rottura nello spazio ventricolare di fragili vasi moyamoya adiacenti alla parete ventricolare. In tal caso esiste il rischio di idrocefalo acuto e morte se il flusso ventricolare è ostruito. Indicata, dopo stabilizzazione, l'angiografia.

Fattori di rischio

Fattori di rischio sono risultati l'ipertensione arteriosa, il pregresso uso di corticosteroidi e trasfusione recente, a causa dell'incremento dell'ematocrito e della conseguente iperviscosità (67).

Nel gruppo di pazienti sorvegliati prospetticamente mediante TCD, meno del 20% ha avuto uno stroke emorragico; **il TCD è risultato meno efficace nel predire l'evento emorragico**.

Raccomandazioni prevenzione primaria

♦ Controllo dell' ipertensione	C
♦ Cautela nell' uso dei corticosteroidi	C
♦ Modalità trasfusionale a basso e graduale incremento di Hb	C

Diagnosi clinica

La presentazione clinica di uno stroke emorragico in genere è drammatica (cefalea intensa, vomito, sopore o coma); ma può presentarsi anche come emiparesi in caso di sanguinamento intraparenchimale.

Necessaria rapida e attenta valutazione onde escludere meningite, sepsi, ipossemia, intossicazione da farmaci, o altre alterazioni metaboliche. E' raccomandato eseguire lo screening coagulativo completo per escludere coagulopatia emorragica associata.

Diagnosi neuroradiologica: eseguire una **TC senza contrasto** prima possibile.

Trattamento e profilassi secondaria

Emorragia sub aracnoidea Il trattamento iniziale è la stabilizzazione in terapia intensiva e l'idratazione; anche se non esistono studi controllati, è raccomandata la riduzione dell'HbS a meno del 30% e la tempestiva valutazione neurochirurgica.

Emorragia intraventricolare o intraparenchimale. L'approccio iniziale dipende dalla sede ed estensione del sanguinamento. Controllo medico della pressione intracranica; in caso di ematoma va considerata la rimozione chirurgica. Importante evitare l'ipotensione. Eventuali aneurismi vanno trattati chirurgicamente o con embolizzazione; queste procedure riducono il rischio di recidiva.

La trasfusione cronica è raccomandata in casi di vasculopatia grave o aneurismi non suscettibili di correzione chirurgica.

Raccomandazioni

- ◆ Mantenere l'Hb intorno a 10 g% e Hb S < 30%. C
- ◆ Tempestiva valutazione neurochirurgia C
- ◆ In caso di aneurismi, considerare il trattamento chirurgico per ridurre il rischio di recidiva C
- ◆ La trasfusione cronica è raccomandata in casi di vasculopatia grave o aneurismi non suscettibili di correzione chirurgica C

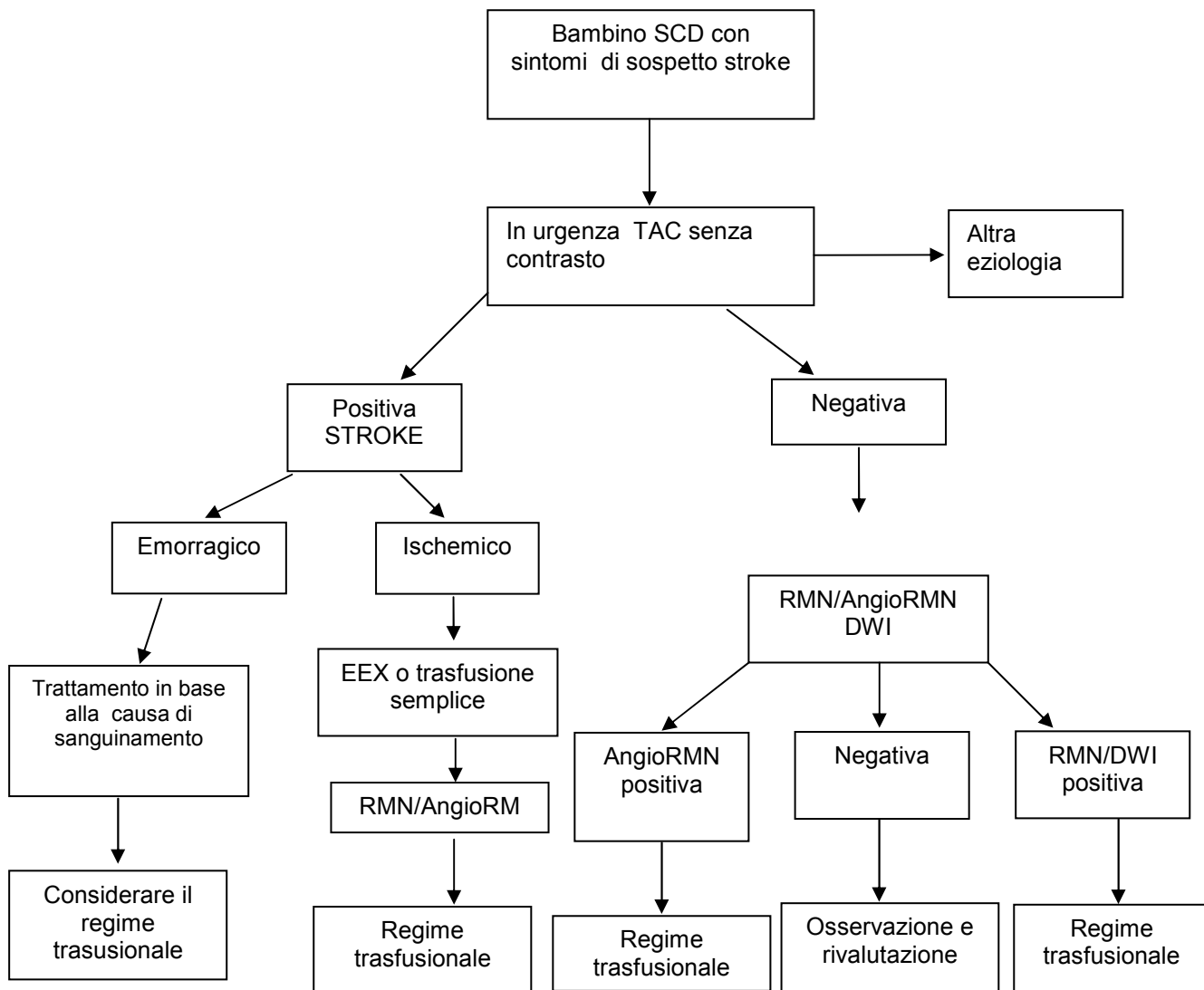


Figura 3. Algoritmo diagnostico per la gestione dello stroke nei bambini con SCD

Bibliografia

1. Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, Wityk R, Stern BJ, Price TR, Macko RF, Johnson C, Sloan MA, Buchholz D. Stroke in children and sickle-cell disease: Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*. 1998;51:169–176.
2. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moehr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91:288–294.
3. Moser FG, Miller ST, Bello JA, Pegelow CH, Zimmerman RA, Wang WC, Ohene-Frempong K, Schwartz A, Vichinsky EP, Gallagher D, Kinney TR. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:965–72 (P-V)
4. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, Wang WC, Bello JA, Miller ST, Vichinsky EP, DeBaun MR, Guarini L, Zimmerman RA, Younkin DP, Gallagher DM, Kinney TR. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood*. 2002;99:3014–8 (P-V)
5. Steen RG, Emudianughe T, Hankins GM, Wynn LW, Wang WC, Xiong X, Helton KJ. Brain imaging findings in pediatric patients with sickle cell disease. *Radiology*. 2003;228:216–25 (P-V).
6. Kwiatkowski JL, Zimmerman RA, Pollock AN, Seto W, Smith-Whitley K, Shults J, Blackwood-Chirchir A, Ohene-Frempong K. Silent infarcts in young children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2009;146:300–5 (P-V).
7. Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais P, Bégue P, Belloy M, Benkerrou M, Ducrocq R, Maier-Redelsperger M, de Montalembert M, Quinet B, Elion J, Feingold J, Girot R. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. French Study Group on Sickle Cell Disease. *Eur J Haematol*. 2000;65:155–64.
8. Makani J. Stroke in sickle cell disease in Africa: case report. *East Afr Med J* 2004; 81: 657–659
9. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol*. 2006;5:501–512.
10. Kinney TR, Sleeper LA, Wang WC, Zimmerman RA, Pegelow CH, Ohene-Frempong K, Wethers DL, Bello JA, Vichinsky EP, Moser FG, Gallagher DM, DeBaun MR, Platt OS, Miller ST. Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1999;103:640–645
11. DeBaun MR, Schatz J, Siegel MJ, Koby M, Craft S, Resar L, Chu JY, Launius G, Dadash-Zadeh M, Lee RB, Noetzel M. Cognitive screening examinations for silent cerebral infarcts in sickle cell disease. *Neurology* 1998;50:1678–1682
12. Hogan AM *et al.* An exploratory study of physiological correlates of neurodevelopmental delay in infants with sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 2006; 132: 99–107
13. Miller ST, Macklin EA, Pegelow CH, *et al.* Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr* 2001; 139:385–390.
14. Abboud MR, Yim E, Musallam KM, Adams RJ; STOP II Study Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions increases the risk of silent brain infarction in children with sickle cell disease: data from STOP II. *Blood*. 2011;118:894–8 (P-II)
15. Kirkham FJ and DeBaun MR Stroke in children with sickle cell disease. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6: 357–375
16. Henderson JN *et al.* Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and silent cerebral infarcts are associated with acute chest syndrome in sickle cell disease. *Blood* 2003; 101: 415–419
17. Preul MC *et al.* Intracranial aneurysms and sickle cell anemia: multiplicity and propensity for the vertebrobasilar territory. *Neurosurgery* 1998; 42: 971–977
18. Stockman JA *et al.* Occlusion of large cerebral vessels in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1972; 287: 846–849
19. Adams RJ, McKie VC, Carl EM *et al.* Long term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Ann Neurol* 1997; 42:699–704.
20. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, *et al.* Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342:83–89.
21. DeBaun MR, Derdeyn CP, McKinstry RC III. Etiology of strokes in children with sickle cell anemia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006; 12:192–199.
22. Powars DR. Beta S gene-cluster haplotypes in sickle cell anemia: clinical and hematologic features. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5:475–493
23. Sarnaik SA, Ballas SK. Molecular characteristics of pediatric patients with sickle cell anemia and stroke. *Am J Hematol* 2001; 67:179–182.
24. Hsu LL, Miller ST, Wright E, *et al.* Alpha thalassemia is associated with decreased risk of abnormal transcranial Doppler ultrasonography in children with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:622–628
25. Driscoll MC, Hurllet A, Styles L, *et al.* Stroke risk in siblings with sickle cell anemia. *Blood* 2003; 101:2401–2404.
26. Kwiatkowski JL, Hunter JV, Smith-Whitley K, *et al.* Transcranial Doppler ultrasonography in siblings with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003; 121:932–937

27. Hoppe C, Klitz W, Noble J, et al. Distinct HLA associations by stroke subtype in children with sickle cell anemia. *Blood* 2003; 101:2865–2869.
28. Taylor JG, Tang DC, Savage SA, et al. Variants in the VCAM1 gene and risk for symptomatic stroke in sickle cell disease. *Blood* 2002; 100:4303–4309.
29. Sebastiani P, Ramoni MF, Nolan V, et al. Genetic dissection and prognostic modeling of overt stroke in sickle cell anemia. *Nat Genet* 2005; 37:435–440 .
30. Meschia JF, Pankratz VS. Defining stroke risks in sickle cell anemia. *Nat Genet* 2005; 37:340–341 .
31. Hoppe C, Klitz W, Noble J, et al. Distinct HLA associations by stroke subtype in children with sickle cell anemia. *Blood* 2003; 101:2865–2869.
32. Dowling MM, Quinn CT, Zora RR and Journeycake JM Stroke in sickle cell anemia:alternative etiologies *Pediatr Neurol* 2009, 41: 124–126.
33. Westerman MP, green D, Gilman-Sachs A et al. Antiphospholipid antibodies, protein C and S, and coagulation changes in sickle cell disease. *J Lab Clin Med* 1999;134:352–362.
34. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339:5–11.
35. Adams RJ, Nichols FT, Aaslid R, et al. Cerebral vessel stenosis in sickle cell disease: criteria for detection by transcranial Doppler. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12:277–282,
36. Neish AS, Blews DE, Simms CA et al. Screening for stroke in sickle cell anemia: comparison of transcranial Doppler imaging and non imaging US techniques. *Radiology* 2002;3:709-714.
37. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005; 353:2769–2778. **P-II**
38. Fullerton HJ, Adams RJ, Zhao S, Johnston SC. Declining stroke rates in Californian children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 104:336–339.
39. Fullerton HJ, Gardner M, Adams RJ, et al. Obstacles to primary stroke prevention in children with sickle cell disease. *Neurology* 2006; 67:1098–1099.
40. Bernaudin F, Verlhac S, Coic L, et al. Long-term follow-up of pediatric sickle cell disease patients with abnormal high velocities on transcranial Doppler. *Pediatr Radiol* 2005; 35:242–248.
41. Lee MT, Piomelli S, Granger S, et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia STOP: extended follow-up and final results. *Blood* 2006; 108:847–852. **P-I**
42. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood* 2004; 103:3689–3694.
43. Gulbis B, Haberman D, Dufour D, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood* 2005; 105:2685–2690. **P-V**
44. Kratovil T, Bulas D, Driscoll MC, et al. Hydroxyurea therapy lowers TCD velocities in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:894–900.
45. Kirkham FJ Therapy insight: stroke risk and its management in patients with sickle cell disease *Nature Clinical Practice Neurology* 2007;3:264-78 **Review.**
46. The Royal College of Physicians, Paediatric Stroke Working Group. Stroke in childhood-Clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation. 2004. Accessed May 2008.
47. Roach ES, Golomb MR, Adams R et al Management of stroke in infants and children, AHA scientific statement *Stroke* 2008
48. National Pre-hospital Guidelines Group, Royal College of Physicians. The recognition and emergency management of suspected stroke and TIA guidelines supplement. June 2006
49. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) Consensus on science treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: Pediatric basic and advanced life support. The international Committee on Resuscitation. *Pediatrics* 2006; 117: e955-e977.
50. Atkinson DS. Computed tomography of pediatric stroke. *Semin Ultrasound CT RMN* 2006;27:207-218.
51. Barnes C, deVeber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thrombosis Research* 2006; 118:67-74.
52. Gadian DG, Calamante F, Kirkham FJ, et al. A. Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging in childhood stroke. *J Child Neurol* 2000; 15: 279-283.
53. Wiznitzer M *et al.* Diagnosis of cerebrovascular disease in sickle cell anemia by magnetic resonance angiography. *J Pediatr* 1990;117: 551–555
54. Kandeel AY *et al.* Comparison of magnetic resonance angiography and conventional angiography in sickle cell disease: clinical significance and reliability. *Neuroradiology* 1996; 38: 409–416
55. Telfer PT, Evanson J, Butler P, Hemmaway C, Abdulla C, Gadong N, Whitmarsh S, Kaya B, Kirkham FJ. Cervical carotid artery disease in sickle cell anemia: clinical and radiological features. *Blood*. 2011;118:6192-9. (AP-V)
56. Dobson SR *et al* Moyamoya syndrome in childhood SCD: a predictive factor for recurrent cerebrovascular events *Blood* 99:3144-50, 2002
57. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatrics* 2006;149(5):710-2.
58. Wilimas J *et al.* Efficacy of transfusion therapy for one to two years in patients with sickle cell disease and cerebrovascular accidents. *J Pediatr* 1980; 96: 205–208

59. Pegelow CH *et al*. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. J Pediatr 1995; 126: 896–899
60. Scothorn DJ, Price C, Schwartz D, et al. Risk of recurrent stroke in children with sickle cell disease receiving blood transfusion therapy for at least five years after initial stroke. J Pediatr 2002; 140:348–354 **P-V**
61. DeBaun MR. Hydroxyurea as secondary prevention for stroke in children with sickle cell anemia. J Pediatr 2005;147: 560–561
62. Ware RE, Zimmerman SA, Sylvestre PB, Mortier NA, et al. Prevention of secondary stroke and resolution of transfusional iron overload in children with sickle cell anemia using hydroxyurea and phlebotomy. J Pediatr 2004; 145:346–352.
63. Ware RE, Helms RW; for the SWiTCH Investigators. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH). Blood. 2012 Apr 26;119(17):3925-3932. Epub 2012 Feb 7 (**P-II**)
64. Bishop S, Matheus MG, Abboud MR et al. Effect of chronic transfusion therapy on progression of neurovascular pathology in pediatric patients with sickle cell anemia Blood Cells, Molecules and Diseases 47, 125-28,2011
65. Verduzco LA and Nathan DG. Sickle cell disease and stroke Blood 2009;114:5117-5125
66. Walters MC *et al* Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report: multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. Blood 2000; 95: 1918–1924
67. Steen RG *et al* Improved cerebrovascular patency following therapy in patients with sickle cell disease: initial results in 4 patients who received HLA-identical hematopoietic stem cell allografts. Ann Neurol 2001; 9: 222–229

8. MANIFESTAZIONI POLMONARI

8a. ACUTE CHEST SYNDROME (ACS)

Definizione

L'ACS viene definita come comparsa di un nuovo infiltrato all'Rx torace in associazione con una delle seguenti: febbre, dispnea, dolore toracico, desaturazione (1-4).

Descrizione

L'ACS rappresenta la seconda causa di ricovero per pazienti con SCD ed **una delle principali cause di mortalità** (1,3). In un numero significativo di pazienti l'ACS insorge durante un ricovero per altre cause. L'eziologia è multifattoriale ed i processi fisiopatologici con cui si instaura il danno durante l'ACS sono anch'essi diversificati con differente peso dei vari fattori a seconda dell'età, come si evince dalla tabella I (1,4).

Nei bambini al di sotto dei quattro anni **le infezioni respiratorie** con febbre sono predominanti (*Mycoplasma pneumoniae*, *Clamidia pneumoniae*, VRS, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *E.coli* tra i più frequenti), mentre nei giovani adulti **le VOC** sono prevalenti. Si è osservata una correlazione tra presenza di asma e ricorrenza di episodi di ACS senza però che sia stato stabilito un definitivo nesso causale tra le due. Soprattutto nei bambini esiste importante stagionalità, con maggiore incidenza durante l'inverno.

Esiste una notevole variabilità del quadro di presentazione clinica e di evoluzione dell'ACS a seconda dell'età, ma anche a seconda degli individui. In genere la modalità di presentazione di sintomi e segni del primo episodio di ACS si ripete nello stesso paziente agli episodi successivi. La gravità negli adulti è maggiore.

Il quadro clinico nei bambini può evolvere in senso peggiorativo anche in poche ore. Il reperto radiologico può essere negativo all'inizio; pertanto, in caso di sintomatologia respiratoria in peggioramento, è opportuno ripeterlo a distanza di 24 ore.

Tabella I. Fattori Eziopatogenetici

Causa	Età
Infezioni	Bambini
Vasocclusione Polmonare o Ischemia/infarto	Adulti
Embolia Grassosa	Adulti
Formazione di trombi/disfunzione endoteliale	Adulti
Edema polmonare (iperidratazione, oppioidi, danno vascolare polmonare)	Bambini/Adulti
Ipoventilazione/atelettasie e ipomobilità (per crisi dolorose o infarti costali; oppioidi)	Bambini/Adulti
Broncocostrizione/Asma	Bambini/Adulti

(adattato da Quinn CT, The Acute Chest syndrome of SCD, J Pediatr 1999; 135:416-22)

Diagnosi

La sintomatologia clinica è variabile, variando i fattori eziologici con l'età. La febbre può essere o meno presente, associata a dolore toracico, tosse, difficoltà respiratoria, ipossia. L'obiettività può essere completamente negativa nei bambini al di sotto dei tre anni. Inoltre, dato che può insorgere durante ricoveri per altri motivi (febbre, crisi dolorose), è opportuno prestare attenzione all'insorgenza di sintomi e segni di ACS ogni giorno.

Il quadro radiografico mostra addensamenti prevalentemente ai lobi superiori o medi. Gli esami di laboratorio sono aspecifici, anche se si osserva in genere un calo dell'emoglobina ed un aumento dei globuli bianchi.

Tabella II. Caratteristiche cliniche più frequenti per fasce di età

Bambini	Adolescenti/Adulti
Stagionalità (prevalentemente inverno)	Spesso in seguito a crisi dolorose in altre sedi
Spesso con febbre, tosse	Spesso con dolore toracico, dispnea, tosse produttiva
Reperti obiettivi assenti o limitati a wheezing/crepitii	Reperti obiettivi presenti
Addensamenti al lobo superiore e medio	Addensamenti al lobo inferiore o multilobari
Batteremia e viremia comuni	Non isolati organismi
Mortalità minore	Elevata mortalità

(adattato da J Wright ACS in SCD, in Practical Management of Haemoglobinopathies, Blackwell Publishing 2004)

Tabella III. Analisi da eseguire alla diagnosi

Rx torace e saturazione O ₂ percutanea
Emocromo con formula, reticolociti, PCR, emogasanalisi da confrontare con valori basali
Elettroliti, funzionalità renale ed epatica
Emocoltura ed altri esami colturali
Sierologie virali (incluso <i>Mycoplasma</i>)

Monitoraggio

I pazienti con ACS devono essere ricoverati. I parametri vitali (PA, Sat O₂, FC, FR) vanno monitorizzati ogni 2-4 ore fino a miglioramento clinico.

Rx Torace da ripetere entro 24-48 ore e successivamente ad intervalli di 24-48 ore in assenza di miglioramento clinico

Emocromo con formula, reticolociti, PCR, emogasanalisi da ripetere quotidianamente

Elettroliti, funzionalità renale ed epatica da ripetere in base alla necessità

Terapia

Ossigeno

La saturazione di O₂ andrebbe mantenuta attorno al 96-98%, anche se alcuni studi suggeriscono la necessità di somministrare O₂ solo in caso di alterazione della PO₂ all'emogasanalisi e non di riduzione della saturazione di O₂ alla misurazione transcutanea. E' importante comunque valutare riduzioni della SatO₂ rispetto ai valori basali. Anche nei pazienti con livelli basali bassi, la SatO₂ va mantenuta a livelli più elevati.

Idratazione

E' necessario mantenere una idratazione adeguata ponendo tuttavia particolare attenzione ad **evitare l'iperidratazione** perché pazienti con ACS hanno facilità al sovraccarico di liquidi e all'edema polmonare. Se il paziente è in buone condizioni generali ed in grado di idratarsi per os non è necessaria l'idratazione ev. Altrimenti è consigliabile reintegrare le perdite di liquidi + 2/3 del mantenimento (*vedi anche cap.4*).

Analgesia

Il dolore va ben controllato ponendo tuttavia attenzione ad evitare l'eccessiva sedazione da narcotici che causa ipoventilazione che riduce lo scambio di ossigeno peggiorando l'ACS. **Gli oppiacei possono essere utilizzati** (*vedi cap. 5*).

Trasfusione

Gli obiettivi della trasfusione sono prevalentemente quelli di migliorare il trasporto di ossigeno e diminuire la % di HbS. Dai vari studi, anche se nessuno randomizzato, si evince come la componente più importante della terapia trasfusionale nell'ACS sia la precocità della trasfusione piuttosto che il volume di sangue da trasfondere o il target di HbS (16-19). **Trasfusioni eseguite precocemente migliorano la prognosi**, accelerano la risoluzione dell'episodio, diminuendo il tempo di permanenza in ospedale. L'optimum sarebbe l'EEX che permettere di raggiungere bassi livelli di HbS senza aumentare la viscosità, ma la trasfusione semplice si è dimostrata comunque efficace.

Obiettivo è mantenere l'emoglobina attorno ai 9-10 gr/dL.

Durante episodi gravi di ACS o per decadimento delle condizioni generali, peggioramento del quadro polmonare o dell'ipossia o in caso di Hb superiore a 9 gr/dl, è raccomandata l'EEX (*vedi cap. 21*).

Antibiotici

Devono essere somministrati sempre, anche in assenza di febbre o di accertata causa infettiva, dato il rischio di sovrainfezione di zone ischemiche che è sempre presente. E' preferibile come **prima scelta l'associazione ceftriaxone (o cefotaxime) + macrolide**. Valutare l'opportunità di aggiungere vancomicina (o antibiotici attivi contro i gram+ meticillino-resistenti) in base al quadro clinico.

Incentive spirometry

E' indicata sia come prevenzione dell'ACS durante condizioni che limitano la mobilità e riducono le escursioni respiratorie (ricoveri per crisi dolorose toraciche, immobilizzazione

a letto per crisi dolorose in altre sedi, periodi post-operatori), che durante il trattamento dell'ACS (*allegato A*).

Broncodilatatori

La fase acuta dell'ACS è associata ad importanti riduzioni della FEV1 (6). Circa il 20% dei pazienti dimostra aumento della FEV1 dopo trattamento con broncodilatatore durante ACS. E' consigliato l'uso di broncodilatatori per via inalatoria sin dall'inizio, in caso di anamnesi positiva per wheezing, se l'ACS si presenta con wheezing, oppure in caso di calo progressivo della saturazione di O₂ o per peggioramento del quadro clinico anche in assenza di wheezing.

Steroidi

Non è indicato di per sé l'uso degli steroidi in corso di ACS. L'uso del desametasone (0.3 mg/kg x 4 dosi) ha dimostrato di ridurre la durata della febbre, dell'ossigenodipendenza, del dolore e del ricovero in bambini in cui il motivo iniziale dell'ingresso era l'ACS. Tuttavia studi successivi hanno mostrato un maggior tasso di reospedalizzazione per crisi dolorose dopo la dimissione per ACS in bambini trattati con desametasone (o metilprednisolone). L'effetto "benefico" del desametasone in termini di riduzione della durata della febbre, dell'ossigenodipendenza, del dolore e del ricovero non è stata valutata per episodi di ACS insorgenti dopo altra sintomatologia (crisi dolorose, interventi chirurgici,etc). (22-27)

Idrossiurea

Non è un trattamento da usare nell'episodio acuto di ACS, bensì è indicata nella prevenzione secondaria dell'ACS. Va sospesa durante l'episodio acuto se il paziente la sta assumendo (*vedi cap. 20*) (28-29).

Ossido Nitrico (NO)

E' ancora sperimentale e sono descritti casi di pazienti con ACS, non rispondenti ad altri trattamenti, che hanno avuto beneficio dalla somministrazione di NO (30-31).

Trasferimento in terapia intensiva

I pazienti con ACS **possono peggiorare improvvisamente e rapidamente**. Circa il 10% dei pazienti con ACS necessita di supporto ventilatorio meccanico.

In caso di peggioramento clinico è opportuno considerare il trasferimento presso la Terapia Intensiva. I seguenti fattori possono aiutare nella decisione:

- diminuzione progressiva della saturazione di O₂
- aumento della necessità di O₂ oltre i 6 L/min per mantenere saturazioni del 98% o incapacità di raggiungere tali livelli
- aumento della tachipnea-dispnea
- peggioramento del dolore
- peggioramento del quadro radiografico
- diminuzione del livello di coscienza

Complicazioni

In corso di ACS grave possono insorgere complicanze neurologiche (convulsioni, stroke, sindrome da leucoencefalopatia posteriore) (6,8).

Ripetuti episodi di ACS possono portare ad un deficit polmonare restrittivo cronico con ipertensione polmonare.

Prevenzione Secondaria

La terapia con idrossiurea è indicata dopo uno o più episodi di ACS. Per indicazioni più dettagliate vedi cap 20.

Il regime trasfusionale cronico è indicato in caso di mancata risposta all'idrossiurea. Per indicazioni più dettagliate vedi cap 21.

Raccomandazioni

- | | |
|---|----------|
| ◆ L'ACS è una manifestazione grave e pertanto il paziente va ricoverato | C |
| ◆ L'inquadramento diagnostico iniziale e il monitoraggio raccomandati sono quelli riportati nelle tab III e IV | C |
| ◆ I provvedimenti terapeutici utili sono: somministrazione di O ₂ , idratazione, analgesia, trasfusione precoce, broncodilatatori (soprattutto se è presente wheezing) | C |
| ◆ La terapia antibiotica è sempre indicata. E' preferibile come prima scelta l'associazione Ceftriaxone (o Cefotaxime) + Macrolide, valutando l'opportunità di aggiungere un antibiotico anti stafilococcico | C |
| ◆ L'uso della "incentive spirometry" è indicato nel trattamento dell'ACS. E' altresì efficace per prevenire l'insorgenza dell'ACS in tutte le condizioni in cui la mobilità toracica sia ridotta (crisi dolorose toraciche, immobilizzazione a letto etc) | A |
| ◆ Occorre prevedere un tempestivo trasferimento in Terapia Intensiva a causa di improvviso peggioramento del quadro clinico, con necessità di supporto ventilatorio nel 10% dei casi | C |
| ◆ L'uso degli steroidi è, al momento, controverso | C |
| ◆ L'uso dell'ossido nitrico è ancora sperimentale | C |
| ◆ L'uso dell'idrossiurea è indicato nella prevenzione secondaria dell'ACS | A |

Bibliografia

1. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, Vera JC, Levy PS. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*. 1994;84:643-9 (**PA-III**).
2. Vichinsky E, Williams R, Das M, Earles AN, Lewis N, Adler A, McQuitty J. Pulmonary fat embolism: a distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood*. 1994;83:3107-12 (**P-III**).
3. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*. 1997;89:1787-92 (**PA-III**).
4. Stuart MJ, Setty BN. Sickle cell acute chest syndrome: pathogenesis and rationale for treatment. *Blood*. 1999;94:1555-60 (**PA-III**).
5. Morris C, Vichinsky E, Styles L. Clinician assessment for acute chest syndrome in febrile patients with sickle cell disease: is it accurate enough? *Ann Emerg Med*. 1999;34:64-9. (**P-V**).
6. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Nickerson B, Orringer E, McKie V, Bellevue R, Daeschner C, Mancini EA. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1855-65 (**PA-III**).
7. Rucknagel DL. The role of rib infarcts in the acute chest syndrome of sickle cell diseases. *Pediatr Pathol Mol Med*. 2001;20:137-54.
8. Henderson JN, Noetzel MJ, McKinstry RC, White DA, Armstrong M, DeBaun MR. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and silent cerebral infarcts are associated with severe acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood*. 2003;101:415-9 (**P-V**).
9. Dean D, Neumayr L, Kelly DM, Ballas SK, Kleman K, Robertson S, Iyer RV, Ware RE, Koshy M, Rackoff WR, Pegelow CH, Waldron P, Benjamin L, Vichinsky E. Acute Chest Syndrome Study Group. Chlamydia pneumoniae and acute chest syndrome in patients with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:46-55 (**P-III**).
10. Neumayr L, Lennette E, Kelly D, Earles A, Embury S, Groncy P, Grossi M, Grover R, McMahon L, Swerdlow P, Waldron P, Vichinsky E. Mycoplasma disease and acute chest syndrome in sickle cell disease. *Pediatrics*. 2003;112:87-95 (**PA-III**).

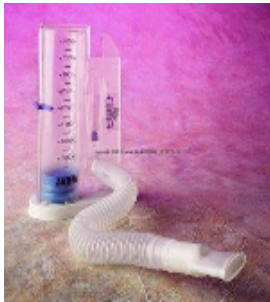
11. Kopecky EA, Jacobson S, Joshi P, Koren G. Systemic exposure to morphine and the risk of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75:140-6 (P-II).
12. Buchanan ID, Woodward M, Reed GW. Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45:716-24 (P-V).
13. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, Rafferty GF, Broughton S, Rees D, Thein SL, Greenough A. Impact of acute chest syndrome on lung function of children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2006;149:17-22 (P-III).
14. Quinn CT, Buchanan GR. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr.* 1999;135:416-22.
15. Wright J. Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease, in *Practical Management of Haemoglobinopathies*, Blackwell Publishing 2004
16. Styles LA, Abboud M, Larkin S, Lo M, Kuypers FA. Transfusion prevents acute chest syndrome predicted by elevated secretory phospholipase A2. *Br J Haematol.* 2007;136:343-4 (PA-II).
17. Hankins J, Jeng M, Harris S, Li CS, Liu T, Wang W. Chronic transfusion therapy for children with sickle cell disease and recurrent acute chest syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27:158-61 (P-V).
18. Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD, Styles L, Adams RJ; STOP Investigators. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr.* 2001;139:785-9 (P-I).
19. Emre U, Miller ST, Gutierrez M, Steiner P, Rao SP, Rao M. Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr.* 1995;127:901-4 (P-V).
20. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med.* 1995;333:699-703 (PA-I).
21. Hsu LL, Batts BK, Rau JL. Positive expiratory pressure device acceptance by hospitalized children with sickle cell disease is comparable to incentive spirometry. *Respir Care.* 2005;50:624-7 (P-I).
22. Griffin TC, McIntire D, Buchanan GR. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescents with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1994;330:733-7 (P-II).
23. Bernini JC, Rogers ZR, Sandler ES, Reisch JS, Quinn CT, Buchanan GR. Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood.* 1998;92:3082-9 (P-II).
24. Bernaudin F, Strunk RC, Kamdem A, Arnaud C, An P, Torres M, Delacourt C, DeBaun MR. Asthma is associated with acute chest syndrome, but not with an increased rate of hospitalization for pain among children in France with sickle cell anemia: a retrospective cohort study. *Haematologica.* 2008;93:1917-8 (P-IV).
25. Darbari DS, Castro O, Taylor JG 6th, Fasano R, Rehm J, Gordeuk VR, Minniti CP. Severe vaso-occlusive episodes associated with use of systemic corticosteroids in patients with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc.* 2008;100:948-51 (P-IV).
26. Isakoff MS, Lillo JA, Hagstrom JN. A single-institution experience with treatment of severe acute chest syndrome: lack of rebound pain with dexamethasone plus transfusion therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30:322-5 (P-V).
27. Strouse JJ, Takemoto CM, Keefer JR, Kato GJ, Casella JF. Corticosteroids and increased risk of readmission after acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:1006-12 (PA-V).
28. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahon RP, Bonds DR. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* 1995;332:1317-22 (A-I).
29. Singh SA, Koumbourlis AC, Aygun B. Resolution of chronic hypoxemia in pediatric sickle cell patients after treatment with hydroxyurea. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:1258-60 (P-V).
30. Al Hajeri A, Serjeant GR, Fedorowicz Z. Inhaled nitric oxide for acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD006957.
31. Creagh-Brown BC, Griffiths MJ, Evans TW. Bench-to-bedside review: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *Crit Care.* 2009;13:221.

Allegato A

“Incentive spirometry”

L'incentive spirometry è un metodo semplice utilizzato per stimolare la respirazione volontaria profonda mediante uno spirometro portatile. In tal modo si riducono le atelettasie ed il consolidamento polmonare (20-21).

Le modalità che si sono dimostrate efficaci sono di 10 atti inspiratori massimali ogni 2 ore durante il giorno e, quando i pazienti sono svegli, anche durante la notte, con strumenti adeguati all'età.



8b. ASMA

Definizione

Gli articoli pubblicati su "asma" comprendono nel termine il broncospasmo e wheezing. In particolare, i dati epidemiologici si riferiscono per lo più a percentuali di asma (sia come incidenza che come prevalenza totale). Quindi utilizzeremo il termine di asma.

Cenni epidemiologici

E' stata osservata una prevalenza di asma nei pazienti con SCD maggiore che nella popolazione normale (30-70% verso 20%) (1-2). La presenza di asma e di wheezing inoltre aumentano il rischio di mortalità in pazienti con SCD (3-4). E' stata dimostrata una associazione tra la presenza di iperreattività bronchiale e insorgenza di ACS (5-12): bambini con SCD e asma hanno **maggior frequenza di episodi di ACS e/o VOC**. L'asma rappresenta inoltre un fattore di rischio per secondo ricovero precoce dopo una dimissione ospedaliera (13). Sembra quindi che l'asma sia un fattore aggiuntivo che aggrava alcune manifestazioni della SCD; pertanto, se trattato in maniera opportunamente aggressiva, sia durante l'episodio acuto che durante i periodi intercritici, si riducono anche quelle manifestazioni acute della SCD aggravate dall'asma. Spesso in un paziente con SCD è difficile distinguere sin dall'inizio la sintomatologia di una crisi asmatica da quella di un iniziale ACS.

Monitoraggio della funzionalità polmonare su base annuale

- Valutazione della SatO₂
- Screening clinico per asma (domande su sintomi suggestivi per asma)
- Spirometria (inclusi volume polmonari e diffusion capacity corretti per emoglobina)
- Misurazione della reattività bronchiale mediante test di reattività con broncodilatatore quando indicato

Terapia della crisi acuta di asma

Si possono seguire le stesse Linee Guida per il trattamento dell'accesso asmatico in pazienti senza SCD, con alcuni accorgimenti: il trattamento dell'episodio asmatico nel paziente con SCD deve essere particolarmente aggressivo.

E' prevista una osservazione clinica stretta durante la crisi asmatica. Molti centri gestiscono la crisi asmatica nei pazienti con SCD in regime di ricovero. Il ricovero è comunque raccomandato se la crisi asmatica è tale da richiedere steroidi per via sistemica (anche per os).

Molti raccomandano l'esecuzione di Rx torace durante le crisi asmatiche vista l'associazione tra broncospasmo e ACS. Se la crisi asmatica avviene in presenza di febbre la radiografia del torace deve essere eseguita.

Provvedimenti terapeutici indicati:

- Somministrazione di Ossigeno
- Broncodilatatori (salbutamolo, ipratropio bromuro)
- Cortisonici inalatori
- Cortisonici sistemici durante crisi gravi (da scalare lentamente durante due settimane per evitare il ricorrenza delle crisi dolorose) (14-15)

Terapia cronica di asma persistente

Si possono seguire le stesse Linee Guida per la gestione cronica dell'asma in pazienti senza SCD, con alcuni accorgimenti: il monitoraggio deve essere particolarmente stretto.

Provvedimenti terapeutici indicati:

- Inibitori dei leucotrieni
- Cortisonici inalatori
- Broncodilatatori

Raccomandazioni

- | | |
|--|----------|
| ◆ Il broncospasmo rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo favorente l'insorgenza di ACS o crisi dolorose vaso-occlusive | B |
| ◆ E' raccomandato un monitoraggio annuale della funzionalità polmonare (valutazione clinico-anamnestica accurata, spirometria, Sat O2) | C |
| ◆ Il trattamento della crisi asmatica acuta, così come il trattamento cronico dell'asma non differisce qualitativamente da quello usualmente indicato nei pazienti asmatici senza SCD; è tuttavia raccomandato un atteggiamento terapeutico aggressivo per minimizzare il più possibile le manifestazioni cliniche dell'asma | C |

Bibliografia

1. Morris CR. Asthma management: reinventing the wheel in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2009;84:234-41.
2. Caboot JB, Allen JL. Pulmonary complications of sickle cell disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20:279-87.
3. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with increased mortality in individuals with sickle cell anemia. *Haematologica.* 2007;92:1115-8 (**PA-V**).
4. Cohen RT, Madadi A, Blinder MA, DeBaun MR, Strunk RC, Field JJ. Recurrent, severe wheezing is associated with morbidity and mortality in adults with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2011 Sep;86(9):756-61 (**A-IV**).
5. Sylvester KP, Patey RA, Rafferty GF, Rees D, Thein SL, Greenough A. Airway hyperresponsiveness and acute chest syndrome in children with sickle cell anemia. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:272-6 (**P-III**).
6. Sylvester KP, Patey RA, Broughton S, Rafferty GF, Rees D, Thein SL, Greenough A. Temporal relationship of asthma to acute chest syndrome in sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:103-6 (**P-III**).
7. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia. *Blood.* 2006;108:2923-7 (**P-III**).
8. Bryant R. Asthma in the pediatric sickle cell patient with acute chest syndrome. *J Pediatr Health Care.* 2005;19:157-62 (**P-V**).
9. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome. *Thorax.* 2005;60:206-10 (**P-III**).
10. Nordness ME, Lynn J, Zacharisen MC, Scott PJ, Kelly KJ. Asthma is a risk factor for acute chest syndrome and cerebral vascular accidents in children with sickle cell disease. *Clin Mol Allergy.* 2005;3:2 (**P-III**).
11. Boyd JH, Moinuddin A, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma and acute chest in sickle-cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:229-32 (**P-IV**).
12. Bernaudin F, Strunk RC, Kamdem A, Arnaud C, An P, Torres M, Delacourt C, DeBaun MR. Asthma is associated with acute chest syndrome, but not with an increased rate of hospitalization for pain among children in France with sickle cell anemia: a retrospective cohort study. *Haematologica.* 2008;93:1917-8 (**P-IV**).
13. Frei-Jones MJ, Field JJ, DeBaun MR. Risk factors for hospital readmission within 30 days: a new quality measure for children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:481-5 (**P-III**).
14. Strouse JJ, Takemoto CM, Keefer JR, Kato GJ, Casella JF. Corticosteroids and increased risk of readmission after acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:1006-12 (**P-V**).
15. Couillard S, Benkerrou M, Girot R, Brousse V, Ferster A, Bader-Meunier B. Steroid treatment in children with sickle-cell disease. *Haematologica.* 2007;92:425-6 (**P-V**).

8c. OSTRUZIONE NASALE, APNEA NOTTURNA

Definizione

L'apnea ostruttiva notturna è definita come un **disordine della respirazione durante il sonno** caratterizzato da prolungata ostruzione delle vie aeree (parziale o completa) che altera la normale ventilazione e il normale ritmo del sonno (1).

Descrizione

Bambini con SCD presentano maggior incidenza di ipertrofia adenoidea ed apnea ostruttiva rispetto alla popolazione normale (2-3). Presentano inoltre aumentata frequenza di anomalie del sonno rispetto alla popolazione normale, anche in assenza di apnea notturna, correlate a basse saturazioni di ossigeno durante la notte (4).

A parità di ostruzione delle vie aeree e di apnea ostruttiva notturna, i bambini con SCD mostrano maggior desaturazione notturna ed ipercapnia rispetto ai controlli sani (5).

La bassa saturazione durante la notte in bambini con SCD è associata ad aumentata frequenza di crisi dolorose vaso-occlusive (6), ad aumentata probabilità di stoke e deficit cognitivi (7), aumento dei disturbi del sonno (4-5) e ad ipertrofia ventricolare sinistra con disfunzione diastolica (8).

Una bassa saturazione di O₂ durante il giorno correla con una bassa saturazione durante la notte e con presenza di apnea notturna (3), pertanto la valutazione della prima rappresenta un primo screening accurato per sospettare la presenza di apnea notturna.

L'adenoidectomia e la tonsillectomia rappresentano un'opzione terapeutica documentata per ridurre tonsilliti frequenti ed apnea ostruttiva notturna con conseguente minor incidenza di crisi dolorose vaso-occlusive (2).

Recenti studi mostrano inoltre come in presenza di basse saturazioni di ossigeno durante la notte non dovute ad apnea ostruttiva, l'utilizzo di auto-adjusting positive airway pressure (CPAP) e/o la somministrazione notturna di O₂ (9), portano a migliorare i livelli basali di O₂, ridurre le crisi dolorose e al miglioramento di alcune funzioni cognitive.

Sintomi

La presenza di apnea notturna in bambini con SCD può manifestarsi con diversa sintomatologia: russamento notturno, sonnolenza durante il giorno, anomalie del comportamento (dall'aggressività, all'iperattività, all'astenia), problemi disciplinari, difficoltà di apprendimento, cefalea mattutina e frequenti infezioni delle vie respiratorie. Durante la notte possono inoltre essere presenti: improvvisi risvegli notturni, sudorazione notturna, incubi frequenti, enuresi.

Raccomandazioni

- | | |
|--|----------|
| ◆ Accurata anamnesi per la presenza di sintomi di russamento, apnea, ipertrofia tonsillare e adenoidea almeno una volta l'anno | C |
| ◆ Misurazione della SatO ₂ in aria ambiente allo steady-state almeno una volta l'anno | C |
| ◆ In caso di SatO ₂ persistentemente <95% in condizioni di pieno benessere eseguire misurazione notturna della SatO ₂ e polisonnografia | C |
| ◆ In caso di SatO ₂ notturna <95% procedere con valutazione complessiva per apnea notturna (ORL), vasculopatia cerebrale, funzionalità polmonare e cardiaca | C |
| ◆ In caso di documentata ipertrofia adenoidea, è consigliata adenoidectomia | C |
| ◆ In caso di SatO ₂ notturna <95% senza apnea ostruttiva, valutare l'utilizzo notturno di CPAP e/o somministrazione di O ₂ | A |

Bibliografia

1. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:16-30.
2. Warriar R, Chauhan A, Athale U. Tonsillectomy and adenoidectomy for obstructive sleep apnea in sickle cell anemia. *Indian J Pediatr*. 2010;77:669-72 (P-V).
3. Spivey JF, Uong EC, Strunk R, Boslaugh SE, DeBaun MR. Low daytime pulse oximetry reading is associated with nocturnal desaturation and obstructive sleep apnea in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:359-62 (P-V).
4. Needleman JP, Franco ME, Varlotta L, Reber-Brodecki D, Bauer N, Dampier C, Allen JL. Mechanisms of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*. 1999;28:418-22 (P-V).
5. Kaleyias J, Mostofi N, Grant M, Coleman C, Luck L, Dampier C, Kothare SV. Severity of obstructive sleep apnea in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30:659-65 (P-III).
6. Hargrave DR, Wade A, Evans JP, Hewes DK, Kirkham FJ. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. *Blood*. 2003;101:846-8 (P-V).
7. Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet*. 2001;357:1656-9 (P-V).
8. Johnson MC, Kirkham FJ, Redline S, Rosen CL, Yan Y, Roberts I, Gruenwald J, Marek J, DeBaun MR. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children with sickle cell disease are related to asleep and waking oxygen desaturation. *Blood*. 2010;116:16-21 (P-V).
9. Marshall MJ, Bucks RS, Hogan AM, Hambleton IR, Height SE, Dick MC, Kirkham FJ, Rees DC. Auto-adjusting positive airway pressure in children with sickle cell anemia: results of a phase I randomized controlled trial. *Haematologica*. 2009;94:1006-10 (P-I).

8d. IPERTENSIONE POLMONARE

Definizione

E' definita come una pressione media in arteria polmonare maggiore di 25 mmHg. Tale valore è stato dimostrato corrispondere ad un valore di Tricuspidal Velocity-Jet (TRV-J) superiore a 2,8 m/sec. Valori di pressione media in arteria polmonare di 21-25 mmHg, o di TRV-J di 2,5 m/sec sono definiti "borderline"(1).

Descrizione

L'ipertensione polmonare (IPP) è una complicanza che insorge frequentemente nelle anemie emolitiche (2-5).

Più del 30% degli adulti con SCD è affetto da valori elevati di TRV-J, documentati a livello ecocardiografico e studi preliminari indicano percentuali altrettanto elevate nei bambini (6-14). Recentemente si è evidenziato come solo in una minima parte dei pazienti, l'aumento del TRV-J corrisponda ad un effettiva IPP documentata al cateterismo cardiaco (14). Ciononostante, pazienti adulti con IPP hanno una mortalità del 40% a 40 mesi di follow-up e **l'IPP sembra rappresentare una frequente causa di morte in giovani adulti** con SCD (6-7). Esiste una correlazione tra ricorrenza di ACS, asma e sviluppo di ipertensione polmonare (7-11). La reale età di insorgenza di IPP in età pediatrica così come il suo decorso e le indicazioni al trattamento sono ancora poco noti. In genere in età pediatrica non sono ancora presenti segni clinici di IPP che viene documentata unicamente mediante cateterismo cardiaco o a livello ecocardiografico mediante misurazione della TRV-J, metodica già validata in numerosi studi, ma la diagnosi richiede cateterismo cardiaco. Sembra comunque che la presenza di valori elevati di TRV-J possa identificare un sottogruppo di bambini con SCD a maggior rischio di sviluppare una vasculopatia sistemica (16-17-18).

Negli Stati Uniti, è stata utilizzata con beneficio in alcuni gruppi di pazienti pediatrici ed adulti l'idrossiurea in pazienti con due misurazioni consecutive di TRV-J superiore a 2,6-2,7 m/sec (9-19).

Per i pazienti adulti sintomatici sono stati usati con un certo beneficio il Bosentan (20). L'uso del Sildenafil, per ora, non si è dimostrato efficace (21).

Raccomandazioni

- ◆ Ecocardiogramma con misurazione annuale del TRV-J a partire dagli 8-10 anni di età. In caso di TRV-J >2,5 m/sec è opportuno ripetere un controllo entro 6 mesi **C**
- ◆ L'atteggiamento adottato negli USA prevede il trattamento ottimale delle condizioni associate alla IPP (asma, apnee notturne, anemia, etc) **C**

Bibliografia

1. Nef HM, Mollmann H, Hamm C, Grimminger F, Ghofrani HA Updated classification and management of pulmonary hypertension. *Hear*. 2010; 96:552-559.
2. El-Beshlawy A, Youssry I, El-Saidi S, El Accaoui R, Mansi Y, Makhoulf A, Taher A. Pulmonary hypertension in beta-thalassemia major and the role of L-carnitine therapy. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25:734-43 **(A-III)**.
3. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2254-65.
4. Connor P, Veys P, Amrolia P, Haworth S, Ashworth M, Moledina S. Pulmonary hypertension in children with Evans syndrome. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25:93-8 **(P-V)**.

5. Barnett CF, Hsue PY, Machado RF. Pulmonary hypertension: an increasingly recognized complication of hereditary hemolytic anemias and HIV infection. *JAMA*. 2008;299:324-31.
6. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350:886-95 (A-III).
7. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010;115:3447-52
8. Minniti CP, Sable C, Campbell A, Rana S, Ensing G, Dham N, Onyekwere O, Nouraie M, Kato GJ, Gladwin MT, Castro OL, Gordeuk VR. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. *Haematologica*. 2009;94:340-7 (P-III).
9. Pashankar FD, Carbonella J, Bazzi-Asaad A, Friedman A. Longitudinal follow up of elevated pulmonary artery pressures in children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2009;144:736-41 (P-V).
10. Pashankar FD, Carbonella J, Bazzi-Asaad A, Friedman A. Prevalence and risk factors of elevated pulmonary artery pressures in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2008;121:777-82 (P-V).
11. Hagar RW, Michlitsch JG, Gardner J, Vichinsky EP, Morris CR. Clinical differences between children and adults with pulmonary hypertension and sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2008;140:104-12 (P-V).
12. Onyekwere OC, Campbell A, Teshome M, Onyeagoro S, Sylvan C, Akintilo A, Hutchinson S, Ensing G, Gaskin P, Kato G, Rana S, Kwagyan J, Gordeuk V, Williams J, Castro O. Pulmonary hypertension in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Cardiol*. 2008;29:309-12 (P-V).
13. Ambrusko SJ, Gunawardena S, Sakara A, Windsor B, Lanford L, Michelson P, Krishnamurti L. Elevation of tricuspid regurgitant jet velocity, a marker for pulmonary hypertension in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:907-13 (P-V).
14. Colombatti R, Maschietto N, Varotto E, Grison A, Grazzina N, Meneghello L, Teso S, Carli M, Milanese O, Sainati L. Pulmonary hypertension in sickle cell disease children under 10 years of age. *Br J Haematol*. 2010;150:601-9 (P-III).
15. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, Habibi A, Bennani S, Savale L, Adnot S, Maitre B, Yaïci A, Hajji L, O'Callaghan DS, Clerson P, Girot R, Galacteros F, Simonneau G. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2011;365:44-53 (A-III).
16. Morris CR. Vascular risk assessment in patients with sickle cell disease. *Haematologica*. 2011;96:1-5. (Review)
17. Hassell KL. Pulmonary hypertension, tricuspid regurgitant velocity screening, and the nitric oxide pathway. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:419-26 (Review)
18. Heibel RP. Reconstructing sickle cell disease: a data-based analysis of the "hyperhemolysis paradigm" for pulmonary hypertension from the perspective of evidence-based medicine. *Am J Hematol*. 2011;86:123-54 (Review)
19. Olnes M, Chi A, Haney C, May R, Minniti C, Taylor J 6th, Kato GJ. Improvement in hemolysis and pulmonary arterial systolic pressure in adult patients with sickle cell disease during treatment with hydroxyurea. *Am J Hematol*. 2009;84:530-2 (A-IV)
20. Minniti CP, Machado RF, Coles WA, Sachdev V, Gladwin MT, Kato GJ. Endothelin receptor antagonists for pulmonary hypertension in adult patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2009 Dec;147(5):737-43. (A-I)
21. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, Hassell KL, Kato GJ, Gordeuk VR, Gibbs JS, Little JA, Schraufnagel DE, Krishnamurti L, Girgis RE, Morris CR, Rosenzweig EB, Badesch DB, Lanzkron S, Onyekwere O, Castro OL, Sachdev V, Waclawiw MA, Woolson R, Goldsmith JC, Gladwin MT; Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood*. 2011; 118(4):855-864

9. MANIFESTAZIONI OSTEO-ARTICOLARI

Introduzione

Il coinvolgimento dell'osso è molto frequente nella SCD e va dalle forme acute come le crisi dolorose vaso occlusive fino alla disabilità cronica della necrosi avascolare.

In ragione dell'anemia cronica si producono nel tempo alcune modificazioni ossee quali l'iperplasia del midollo osseo, la persistenza del midollo rosso e, occasionalmente, emopoiesi extramidollare.

Nei bambini con SCD, il midollo rosso o emopoietico, si estende a tutte le ossa. Con l'età recede dalle piccole ossa delle estremità ma persiste in caviglie, polsi e ossa lunghe, contrariamente a quello che succede normalmente (nell'adulto sano il midollo rosso persiste solo nello scheletro assiale mentre il restante midollo viene sostituito da midollo giallo o grasso). Lo stimolo emopoietico porta a espansione dello spazio midollare e assottigliamento della corticale ossea, che può risultare in fratture patologiche. Da questo processo inoltre può risultare un'osteopenia, visibile alle radiografie. A livello delle vertebre l'assottigliamento della corticale e l'ammorbidimento dell'osso producono una deformità a lente biconcava che può portare a lungo andare a crolli vertebrali e conseguente cifosi. L'emopoiesi extramidollare è piuttosto rara e può manifestarsi a livello epatico o della milza, più raramente in altre sedi (1).

Le principali complicanze ossee che si osservano nella SCD sono: gli infarti ossei (che si manifestano con la crisi vaso-occlusiva o la dattilite), l'osteomielite e l'artrite settica, e la necrosi avascolare ossea (2).

Bibliografia

1. Ejindu VC, Hine AL, Mashayekhi M, Shorvon PJ, Misra RR. Musculoskeletal manifestation of sickle cell disease. *RadioGraphics* 2007; 27: 1005-1021.
2. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2005; 129: 482-490 (AP-V).

9a. SINDROME MANI-PIEDI (DATTILITE)

Descrizione

Nei bambini sotto i 7 anni, e in particolare sotto i 2 anni, le VOC si localizzano spesso nelle piccole ossa di mani e piedi: **dattilite** (1). La sindrome mani- piedi può essere la prima manifestazione di malattia nel lattante mentre il 25-45% dei bambini con SCD omozigote presenta una dattilite entro i 2 anni di vita (2). Essa si presenta con edema dei tessuti molli di una o più dita delle mani e dei piedi, che appaiono tumefatti, iperemici, caldi, e dolenti (1).

Questa sindrome è legata alla falcizzazione dei globuli rossi che produce infarti trombo-embolici a livello delle piccole ossa di mani e piedi, che nei bambini piccoli contengono ancora midollo osseo emopoietico (1,3). Istologicamente infatti si osserva un infarto esteso del midollo, delle trabecole midollari, e dello strato interno della corticale ossea, con formazione di nuovo tessuto periostale (4). Tali alterazioni sono identificabili anche all'esame radiologico, ove si può osservare precocemente l'edema dei tessuti molli e la reazione sub periostale. Nell'arco di 10 giorni si rendono inoltre evidenti assottigliamento della corticale, depositi intramidollari irregolari multipli, aree puntiformi di lisi e formazione di nuovo osso periostale, che conferiscono all'osso un aspetto "tarlato". Le piccole ossa possono inoltre diventare di forma rettangolare. Molto raramente l'interessamento delle epifisi porta a fusione prematura e all'accorciamento delle dita (1,5).

L'edema e l'arrossamento si risolvono in una settimana circa, mentre le alterazioni radiologiche si normalizzano in 1-2 mesi (1).

Non sempre è facile differenziare la sindrome mani-piedi dall'osteomielite poiché anche la dattilite può associarsi a febbre e leucocitosi (descritti diversi casi in letteratura di osteomielite da salmonella che si presentava con sindrome mani-piedi) (4,6-8). Un'indicazione utile può essere quella di considerare l'osteomielite nei casi in cui si abbia una spiccata leucocitosi neutrofila (>10.000 neutrofili/mmc), un esame colturale positivo, o nei casi che non si risolvano entro pochi giorni con la terapia conservativa.

Diversi studi hanno correlato l'insorgenza precoce, cioè entro 6 mesi, di dattilite, che in genere si accompagna a livelli più bassi di HbF e una più alta conta reticolocitaria (2) ad una prognosi peggiore, con maggior incidenza di complicanze gravi quali stroke e ACS, che si verificano ad un'età più precoce (9-12). Altri studi retrospettivi più recenti tuttavia hanno smentito che l'insorgenza precoce di dattilite sia correlata a una prognosi peggiore, mostrando che di fatto i pazienti considerati ad alto rischio secondo questi criteri non avevano presentato eventi avversi maggiori (13). Lo studio BABY-HUG, randomizzato in doppio cieco in bambini di età media di 13 mesi, dimostra che l'idrossiurea (HU) è molto efficace nel ridurre l'incidenza di dattilite ed indica un ruolo di tale terapia nella prevenzione di questa manifestazione (14).

Terapia

Essendo la sindrome auto-limitante la terapia, di supporto, si basa essenzialmente su:

- Idratazione (*vedi cap. 5*)
- Analgesia (*vedi cap. 5*) (C)
- Terapia antibiotica, indicata in presenza di febbre (*vedi cap. 6*) o sospetto di osteomielite (1,5,6) (*vedi paragrafo seguente*) (C)
- Prevenzione: la terapia con HU è in grado di far diminuire l'incidenza di questa manifestazione (14) (*vedi cap.20*).

Bibliografia

1. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. Br J Haematol 2005; 129: 482-490 (AP-V).
2. Stevens MC, Padwick M, Serjeant GR. Observations on the natural history of dactylitis in homozygous sickle cell disease. Clin Pediatr (Phila) 1981; 20:311-7 (P-V).

3. Onuba O. Bone disorders in sickle-cell disease. *Int Orthop* 1993; 17:397-9 **(AP-V)**.
4. Espinosa GA. Hand-foot roentgen findings in sickle cell anemia. *J Nat Med Assoc* 1979; 71:171-173 **(AP-V)**.
5. Babhulkar SS, Pande K, Babhulkar S. The hand-foot syndrome in sickle-cell haemoglobinopathy. *J Bone Joint Surg [Br]* 1995; 77-B:310-2 **(P-V)**.
6. Noonan WJ. Salmonella osteomyelitis presenting as "hand-foot syndrome" in sickle-cell disease. *BMJ* 1982; 284:1464-1465 **(P-V)**.
7. Greene WB, McMillan CW. Salmonella osteomyelitis and hand-foot syndrome in a child with sickle-cell disease. *J Pediatr Orthop* 1987; 7:716-8 **(P-V)**.
8. Bennett OM. Salmonella osteomyelitis and the hand-foot syndrome in sickle-cell disease. *J Pediatr Orthop* 1992; 12:534-8 **(P-V)**.
9. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood* 1995; 86: 776-783 **(P-V)**.
10. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342:83-9 **(P-III)**.

9b. OSTEOMIELE

Descrizione

L'osteomielite (acuta e cronica) è una delle più frequenti complicanze infettive nei pazienti affetti da SCD. La prevalenza varia dal 12 al 17%, con maggior incidenza sotto i 20 anni di età. La patogenesi è correlata al danno vascolare dovuto all'impilamento dei globuli rossi ma sembrano implicati anche fattori genetici. Uno studio recente ha infatti mostrato che alcuni specifici aplotipi dell'HLA modificano il rischio di osteomielite nei pazienti con SCD (1).

Gli organismi più frequentemente responsabili dell'infezione sono le **salmonelle** (non *typhi*), lo ***Staphylococcus aureus*** e la ***Pseudomonas aeruginosa***, con alcune differenze geografiche (salmonelle più frequenti in USA e Europa, stafilococchi e pseudomonas più frequenti nell'Africa sub-Sahariana e nel Medio Oriente) (1,2).

Nei bambini con SCD l'osteomielite interessa più frequentemente le ossa lunghe, in ordine omero, tibia, femore, perone, radio e ulna. Le ossa corte più frequentemente coinvolte sono metacarpo e falangi. In un quarto dei casi l'interessamento è multifocale (3).

La diagnosi precoce e accurata di osteomielite nei pazienti con SCD è essenziale perché il trattamento precoce dell'infezione può evitare la distruzione ossea e le deformità, ed è quindi importante cercare di differenziarla se possibile dalla crisi vaso-occlusiva/infarto osseo.

I segni clinici in questo caso non aiutano perché il dolore, la febbre e l'edema locale possono essere presenti sia nell'osteomielite sia nell'infarto osseo (tab I). Uno studio caso-controllo ha messo in evidenza che il numero di giorni di febbre e dolore prima del ricovero, l'edema dell'arto e la localizzazione unica sono fattori predittivi indipendenti di osteomielite, ma non sono specifici. Gli esami di laboratorio e le radiografie standard sono aspecifici (4,6). L'**esame colturale** da biopsia ossea rimane l'unico metodo sicuro per avere una diagnosi di certezza, anche se non in tutti i casi si riesce a isolare l'agente eziologico (6). Tuttavia essendo un esame invasivo e che andrebbe eseguito prima dell'avvio della terapia antibiotica, per evitare falsi negativi, spesso si ricorre alle indagini radiologiche per cercare di differenziare le due condizioni.

L'ecografia ha il vantaggio di essere rapida, non invasiva e la sensibilità nell'individuare un'area affetta da osteomielite è discreta (74%) ma è un esame poco specifico (7); tuttavia è utile in quanto permette di visualizzare nelle sedi interessate le raccolte subperiostali sulle quali eseguire un aspirato a scopo diagnostico: in caso di osteomielite c'è in genere una raccolta purulenta e l'ecografia può guidare l'inserimento di un catetere di drenaggio, mentre in caso di infarto osseo è possibile trovare una raccolta di sangue (8).

La scintigrafia con Tecnezio marcato (^{99m}Tc) e con Gallio marcato (^{67}Ga) in sequenza sono di maggior aiuto per identificare i casi di osteomielite, anche se si sono verificati sia falsi positivi sia falsi negativi (9): le aree di infezione mostrano una captazione ossea più intensa con il ^{67}Ga che con il ^{99m}Tc (10); nei primi giorni dopo l'infarto si osserva generalmente una ridotta captazione midollare con il ^{99m}Tc (8,11,12,13).

Attualmente però l'indagine di prima scelta è la **RMN**. L'alterazione di segnale nelle sequenze T1-saturate per grasso senza mezzo di contrasto è diagnostica per un infarto osseo; alla base vi è il fatto che gli infarti acuti sono dovuti al sequestro di globuli rossi nel midollo osseo. L'enhancement con mezzo di contrasto invece aiuta nella diagnosi di osteomielite, in quanto si possono osservare delle immagini peculiari (8). Immagini di difetti della corticale, raccolte fluide nei tessuti molli adiacenti e enhancement di contrasto midollare sono suggestivi di infezione (14).

Vi sono anche singole segnalazioni sull'utilizzo della PET in alcuni casi in cui le altre metodiche di immagini si erano rivelate inadeguate (15).

Dato clinico	Infarto midollare	Osteomielite
Dolore, febbre, tumefazione, iperemia/indici di flogosi	presenti	presenti
Sedi interessate	tutte	in genere singola con prevalenza: omero, tibia femore
Incidenza	frequente	rara
Tempi di risoluzione	5 gg; < 1-2 settimane	> 2 settimane
Colture (sangue, versamento, biopsia)	sempre negative	possono essere positive (Salmonella, St. Aureus, Gram -, Pseudomonas)
Ecografia	spesso negativa	interessamento parti molli, sollevamento periostio
Scintigrafia (Tecnecio + Gallio)	ipercaptazione midollo	ipercaptazione osso
RMN	sequenze T1 fat-saturated	enhancement con Gadolinio
Trattamento	antibiotico di copertura	antibiotico per 6 settimane

Terapia

Non vi sono studi clinici che dimostrino la superiorità di un antibiotico rispetto a un altro né che attestino la durata della terapia endovenosa (1).

La terapia antibiotica empirica comune dovrà quindi prevedere un'associazione di antibiotici che copra i principali agenti patogeni, salmonelle e *Staphylococcus aureus* (tenendo conto però di *Pseudomonas spp.* nei casi acquisiti in Africa o medio Oriente). Il regime migliore alla luce delle evidenze della letteratura è quello che prevede l'associazione di Oxacillina (150 mg/Kg/die in 4 dosi) + Cefotaxime (150-200 mg/Kg in 3 dosi) (o Ceftazidime 100 mg/Kg/die in 3 dosi, se si sospetta *Pseudomonas spp.*) che vanno somministrati per 2-3 settimane per via endovenosa, dal momento che i pazienti sono maggiormente a rischio di complicazioni (16,17,18,19) (C). In caso di buona risposta e di evoluzione favorevole si può proseguire la terapia per via orale con Flucloxacillina 50 mg/Kg/dose per 3-4 dosi/die oppure Amoxicillina+clavulanico 50 mg (AMOXI)/Kg/die in 3 dosi (20,21) per altre 2-3 settimane, per un totale di 6 settimane.

Raccomandazioni

- ♦ La diagnosi precoce e accurata di osteomielite nei pazienti con SCD è essenziale perché il trattamento precoce dell'infezione può evitare la distruzione ossea e le deformità C
- ♦ L'osteomielite va considerata sempre nei casi di dolore osseo. Per la diagnosi differenziale vs. VOC considerare la tabella I C
- ♦ La terapia antibiotica empirica deve fornire copertura verso salmonelle e *Staphylococcus aureus*; oxacillina + cefalosporina III generaz e.v. per 2-3 sett; a seguire flucloxacillina ovv amoxicillina + clavulanato per os per un totale di 6 settimane C

Bibliografia

1. Martí-Carvajal AJ, Agreda-Pérez LH, Cortés-Jofré M. Antibiotics for treating osteomyelitis in people with sickle cell disease. The Cochrane Library 2009, (4).
2. Akakpo-Numado GK, Gnassingbé K, Boume MA, Songne B, Tekou H. Current bacterial causes of osteomyelitis in children with sickle cell disease. *Santé* 2008;18:67-70.
3. Akakpo-Numado GK, Gnassingbé K, Abalo A, Boume MA, et al. Locations of osteomyelitis in children with sickle-cell disease at Tokoin teaching hospital (Togo). *Pediatr Surg Int* 2009;25:723-6.
4. Huo MH, Friedlaender GE, Marsh JS. Orthopaedic manifestations of Sickle-Cell Disease. *Yale Jr Biol Med* 1990;63:195-207.
5. Chambers JB, Forsythe DA, Bertrand SL, Iwinski HJ, Stefllik DE. Retrospective review of osteoarticular infections in a pediatric sickle cell age group. *J Pediatr Orthop* 2000; 20(5): 682-5.
6. Berger E, Saunders N, Wang L, Freidman JN. Sickle cell disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:251-255.
7. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br Journal Haematol* 2005; 129: 482-490.
8. Ejindu VC, Hine AL, Mashayekhi M, Shorvon PJ, Misra RR. Musculoskeletal manifestation of sickle cell disease. *RadioGraphics* 2007;27:1005-1021.
9. Rifai A, Nyman R. Scintigraphy and ultrasonography in differentiating osteomyelitis from bone infarction in sickle-cell disease. *Acta Radiol* 1997;38:139-43.
10. Kahn CE, Ryan JW, Hatfield MK, Martin WB. Combined bone marrow and gallium imaging. Differentiation of osteomyelitis and infarction in sickle-cell hemoglobinopathy. *Clin Nucl Med* 1988;13:443-9.
11. Skaggs DL, Kim SK, Greene NW, Harris D, Miller JH. Differentiation between bone infarction and acute osteomyelitis in children with sickle-cell disease with use of sequential radionuclide bone-marrow and bone scans. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A:1810-3.
12. Alavi A, Bond JP, Kuhl DE, Creech RH. Scan detection of bone marrow infarcts in sickle cell disorders. *J Nucl Med* 1974; 15(11): 1003-1007.
13. Burke TS, Tatum JL, Fratkin MJ, Baker K. radionuclide bone imaging findings in recurrent calvarial infarction in sickle cell disease. *J Nucl Med* 1988; 29: 411-413.
14. Jain R, Sawhnwey S, Rizvi SG. Acute bone crises in sickle cell disease: the T1 fat-saturated sequence in differentiation of acute bone infarcts from acute osteomyelitis. *Clin Radiol* 2008;63:59-70.
15. Witjes MJH, Berghuis-Bergsman, Phan TTH. Positron emission tomography scans for distinguishing between osteomyelitis and infarction in sickle cell disease. *Br J Hematol* 2006;133:212-214.
16. Stengel D, Bauwens K, Sehoul J, Ekkernkamp A, Porzolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:175-188.
17. Zimmerli W. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med* 2010;362:1022-1029.
18. Vinod MB, Matussek J, Curtis N, Graham HK, Carapetis JR. Duration of antibiotics in children with osteomyelitis and septic arthritis. *J Paediatr Child Health* 2002;38:363-7. **(P-IV)**
19. Jagodzinski NA, Kanwar R, Graham K, Bache CE. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop* 2009; 29(5): 518-25. **(P-IV)**
20. Le Saux N, Howard A, Barrowman NJ, Gaboury I, Sampson M et al. Shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence responses rates for children with acute hematogenous osteomyelitis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2002;14:2-6.

9c. NECROSI AVASCOLARE

La necrosi avascolare dell'osso (AVN) è un fenomeno che si può realizzare in tutti i distretti, anche se quelli maggiormente interessati sono la testa del femore e la testa dell'omero. L'osteonecrosi della testa del femore è sicuramente più rilevante dal punto di vista clinico sia perché il carico cui è sottoposto il segmento osteo-articolare dell'anca favorisce maggiormente l'evoluzione sfavorevole, sia perché l'impotenza funzionale che impedisce la deambulazione ha una ricaduta più consistente sulla qualità di vita.

Il meccanismo patogenetico principale trova fondamento nei ben noti fenomeni vaso-occlusivi tipici della SCD, che, interessando, tra gli altri, anche il tessuto osseo, portano a ipoafflusso sanguigno, infarto e necrosi.

Cenni epidemiologici

La prevalenza dell'osteonecrosi è molto difficile da valutare in quanto gli studi esistenti riguardano pochi pazienti e si basano su differenti metodi di rilevazione (Rx tradizionale, RM ecc)

In uno studio retrospettivo condotto su 416 pazienti con SCD, la ricerca di necrosi avascolari della testa del femore mediante Rx tradizionale ha dato esito positivo in 66 (15.9%), con un picco di incidenza nella fascia di età compreso tra 21 e 30 anni (1).

L'uso della RM dà una prevalenza maggiore: in uno studio retrospettivo, 17 pazienti su 35 studiati sono risultati positivi per osteonecrosi della testa del femore (48.6%), con una netta maggiore incidenza nei maschi (82%) (2).

I dati riguardanti l'età pediatrica (6-17 anni) riportano una prevalenza del 27% (3, 4).

Fattori di rischio

Sono maggiormente colpiti i pazienti con un elevato numero di crisi dolorose (3,5,6,7).

E' stato riportato un ruolo favorente la AVN di alcuni parametri quali alto ematocrito, bassa HbF, coesistenza di alfa talassemia (3, 8, 9).

Negli ultimi anni è stata ricercata la possibile spiegazione della patogenesi della AVN in una particolare tendenza verso la trombofilia (7).

Controverso il ruolo del gene MTHFR (metilene-tetraidrofolato reductasi). Uno studio del 2001 ha trovato una correlazione tra la mutazione C677T con la AVN (10), ma lavori successivi, anche più estensivi (mutazione C677T del gene MTHFR e mutazione C1565T del gene della glicoproteina IIIa, Fattore V Leiden, allele G20210A della protrombina, allele HPA-5b della Glicoproteina IIb/IIIa della membrana piastrinica) non hanno confermato tale associazione (11-13).

Anche la ricerca di polimorfismi HLA non ha dato risultati significativi (14).

Diagnosi e stadiazione

La diagnosi nei casi che presentano evidenti alterazioni radiografiche non presenta difficoltà, ma **un riconoscimento precoce è essenziale per arrestare il processo e contenere il danno.**

Sono stati proposti metodi più sensibili, quale la scintigrafia con Tecnezio, ma soprattutto la **RM è attualmente considerata la tecnica più idonea** per riconoscere precocemente le zone necrotiche prima che la matrice ossea, visibile all'Rx, venga interessata.

La stadiazione più utilizzata è quella proposta da Ficat (15), che si basa sulle caratteristiche radiologiche:

stadio 0: nessuna evidenza di AVN,

stadio I: nessuna evidenza radiologica, con segni presenti alla RM

stadio II: presenza di segni sclerotici e/o cistici nella testa del femore

stadio III: aree di appiattimento della testa del femore

stadio IV: collasso della testa del femore e presenza di alterazioni articolari.

Non sempre c'è correlazione tra entità del danno anatomico rilevabile alla radiografia ed impedimento funzionale e quindi qualità di vita (16). Una classificazione che tenga conto anche del grado di impotenza funzionale e che è ampiamente usata dagli specialisti ortopedici è quella proposta da Harris (17). Una scala di valutazione specifica per l'osteonecrosi nella SCD, che tiene conto di diversi parametri, sia obiettivi che subiettivi, progettata appositamente per pazienti più giovani, affetti da una malattia cronica di base, maggiormente esposti alle complicanze delle terapie chirurgiche è stata proposta recentemente, "Children's Hospital Oakland Hip Evaluation Scale" (CHOHES) (18).

Prognosi

Se non trattata, la AVN di solito evolve verso una fase sintomatica con dolore e impotenza funzionale di vario grado ed infine verso il collasso dell'epifisi interessata (4, 19, 20)

La diagnosi precoce sembra essere il più importante fattore in grado influenzare positivamente l'evoluzione. Infatti una terapia conservativa è attuabile con arresto dell'evoluzione sfavorevole solo nelle prime fasi (21). Viceversa negli stadi avanzati è indicata la terapia chirurgica che è gravata di per se di complicanze e che comunque espone al rischio di ricorrenza.

Prevenzione

Non ci sono evidenze circa l'efficacia di trattamenti quali l'idrossiurea e il regime trasfusionale nella prevenzione primaria e secondaria di questa manifestazione.

Terapia

Per quanto riguarda l'osteonecrosi della testa del femore, le terapie disponibili di tipo conservativo sono: trattamento del dolore, fisioterapia, riposo (22). Le terapie chirurgiche maggiormente utilizzate sono la cosiddetta "core decompression" e la artroplastica.

La core decompression consiste nella rimozione di una zona centrale di tessuto osseo interessato dalla necrosi, con lo scopo di ridurre la pressione intraossea all'interno della testa del femore e impedirne quindi il collasso e favorire la riparazione del tessuto osseo danneggiato. Questa procedura viene considerata efficace, soprattutto nei primi stadi della malattia (23).

Uno studio prospettico del 2006 ha messo a confronto pazienti trattati con la fisioterapia e pazienti trattati con core decompression seguita da fisioterapia; dopo un follow up di 3 anni non è stata rilevata alcuna differenza in termini di sopravvivenza dell'anca e di miglioramento globale valutato secondo l'Harris hip score (24). Viceversa in un recente studio prospettico del 2009 viene segnalata in maniera significativa l'efficacia del trattamento con la core decompression in termini sia di miglioramento della sintomatologia dolorosa che in termini di evoluzione secondo il Koo and Kim index (25).

L'artroplastica è sicuramente in grado indurre un miglioramento sia in termini di sintomatologia che di alterazioni radiologiche. Purtroppo la procedura è gravata di complicazioni nell'immediato periodo operatorio dovute soprattutto alla SCD stessa, con una elevata frequenza di complicazioni gravi (ACS, VOC, anemizzazione etc), stimata intorno al 25-30% (19,26). Inoltre anche l'incidenza di complicanze più strettamente ortopediche, oltreché infettive, che richiedono a distanza un secondo intervento o una revisione chirurgica è elevata, tra il 31 e il 63%; anche se uno studio retrospettivo più recente riporta una incidenza del 13%, decisamente inferiore (19), probabilmente da mettere in relazione al miglioramento e delle tecniche chirurgiche e della gestione generale di questi pazienti negli ultimi anni.

Non sono disponibili studi randomizzati che mettano a confronto le terapie conservative verso quelle chirurgiche (27).

I dati disponibili sulla terapia chirurgica della artroplastica omerale sono ancora minori e indicano un esito a distanza ancora più incerto, soprattutto in termini di miglioramento della sintomatologia dolorosa (28).

Tabella II. Terapia dell'osteonecrosi della testa del femore

Conservativa	Chirurgica
Trattamento del dolore	Core decompression
Fisioterapia	Artroplastica
Scarico/riposo	

Raccomandazioni

- ◆ Prevedere durante le visite di controllo un approfondimento anamnestico volto a cogliere gli eventuali segni clinici iniziali di sintomi riferibili alle patologie osteo-articolari (dolore, impotenza etc); qualora affiori il sospetto clinico di un'affezione osteo-articolare, eseguire la RMN C
- ◆ Offrire al paziente un approccio multidisciplinare che preveda l'intervento di una equipe (pediatra ematologo, ortopedico, fisioterapista, psicologo etc) competente ed esperienze nella gestione della SCD C

Bibliografia

1. Akinyoola AL, Adediran IA, Asaleye CM. Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease in Nigeria: a retrospective study. Niger Postgrad Med J. 2007;14: 217-20 (A-V).
2. Marouf R, Gupta R, Haider MZ, Al-Wazzan H, Adekile AD. Avascular necrosis of the femoral head in adult Kuwaiti sickle cell disease patients. Acta Haematol. 2003;110:11-5 (A-V).
3. Adekile AD, Gupta R, Yacoub F, Sinan T, Al-Bloushi M, , Haider MZ. Avascular necrosis of the hip in children with sickle cell disease and high Hb F: magnetic resonance imaging findings and influence of alpha-thalassemia trait. Acta Haematol. 2001;105:27-31 (P-III).
4. Gupta R, Adekile AD MRI follow-up and natural history of avascular necrosis of the femoral head in Kuwaiti children with sickle cell disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2004;26:351-3 (P-V).
5. David HG, Bridgman S, Davies SC, Hine AL, Emery RJH. The shoulder in sickle-cell Disease. J Bone Joint Surg. 1993;75-B:538-45.
6. van Beers EJ, van Tuijn CFJ, Mac Gillavry MR, van der Giessen A, Schnog JJB, and Biemond BJ on behalf of the CURAMA study group. Sickle cell disease-related organ damage occurs irrespective of pain rate: implications for clinical practice. Haematologica 2008;93: 757-60 (A-III).
7. Akinyoola AL, Adediran IA, Asaleye CM, Bolarinwa AR. Risk factors for osteonecrosis of the femoral head in patients with sickle cell disease. Int Orthop. 2009;33:923-6 (A-III).
8. Hawker H, Neilson H, HayesRJ, Serjeant GR. Haematological factors associated with avascular necrosis of the femoral head in homozygous sickle cell disease. Br J Haematol. 1982;50:29-34 (A-III).
9. Mukisi-Mukaza M, Elbaz A, Samuel-Leborgne Y, Keclad L, Le Turdu-Chicot C, Christophe-Duchange E, Merault G. Prevalence, clinical features, and risk factors of osteonecrosis of the femoral head among adults with sickle cell disease. Orthopedics 2000;23:357-363 (A-V).
10. Kutlar A, Kutlar F, Turker I, Tural C The methylene tetrahydrofolate reductase (C677T) mutation as a potential risk factor for avascular necrosis in sickle cell disease. Hemoglobin. 2001;25:213-7 (A-III).
11. Zimmerman SA, Ware RE. Inherited DNA mutations contributing to thrombotic complications in patients with sickle cell disease. Am J Hematol. 1998;59:267-72 (AP-III).
12. Moreira Neto F, Lourenco DM, Noguti MAE, Morelli VM, Gil ICP, Beltrão ACS, Figueiredo MS. The clinical impact of MTHFR polymorphism on the vascular complications of sickle cell disease. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2006;39:1291-1295 (A-III).
13. Castro V, Alberto FL, Costa RN, Lepikson-Neto J, Gualandro SF, Figueiredo MS, Annichino-Bizzacchi JM, Saad ST, Costa FF. Polymorphism of the human platelet antigen-5 system is a risk factor for occlusive vascular complications in patients with sickle cell anemia. Vox Sang. 2004;87:118-23 (A-III).

14. Adekile A, Haider MZ, Marouf R, Adekile AD. HLA-DRB1 Alleles in Hb SS Patients With Avascular Necrosis of the Femoral Head. *Am J Hematol* 2005;79:8-10 **(AP-III)**.
15. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br.* 1985;67:3-9.
16. Schmitt-Sody M, Kirchhoff C, Mayer W, Goebel M, Jansson V. Avascular necrosis of the femoral head: inter- and intraobserver variations of Ficat and ARCO classifications. *Int Orthop.* 2008;32:283-7 **(A-III)**.
17. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 1969;51:737-55.
18. Aguilar CM, Neumayr LD, Eggleston BE, Earles AN, Robertson SM, Jergesen HE, Stulberg BN, Vichinsky EP. Clinical evaluation of avascular necrosis in patients with sickle cell disease: Children's Hospital Oakland Hip Evaluation Scale-a modification of the Harris Hip Score. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:1369-75 **(AP-III)**.
19. Hernigou P, Habibi A, Bachir D, Galacteros F. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:2563-4 **(A-V)**.
20. Hernigou P, Galacteros F, Bachir D, Goutallier D. Deformities of the hip in adults who have sickle-cell disease and had avascular necrosis in childhood. A natural history of fifty-two patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1991;73:81-92 **(A-V)**.
21. Sadat-Ali M. Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease. An integrated classification. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;290:200-5.
22. Bodhise PB, Dejoie M, Brandon Z, Simpkins S, Ballas SK. Non-pharmacologic management of sickle cell pain. *Hematology.* 2004;9:235-7.
23. Styles LA, Vichinsky EP. Core decompression in avascular necrosis of the hip in sickle-cell disease. *Am J Hematol.* 1996;52:103-7 **(AP-V)**.
24. Neumayr LD, Aguilar C, Earles AN, Jergesen HE, Haberkern CM, Kammen BF, Nancarrow PA, Padua E, Milet M, Stulberg BN, Williams RA, Orringer EP, Graber N, Robertson SM, Vichinsky EP; National Osteonecrosis Trial in Sickle Cell Anemia Study Group. Physical therapy alone compared with core decompression and physical therapy for femoral head osteonecrosis in sickle cell disease. Results of a multicenter study at a mean of three years after treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:2563-4 **(AP-II)**.
25. Mukisi-Mukaza M, Manicom O, Alexis C, Bashoun K, Donkerwolcke M, Burny F. Treatment of sickle cell disease's hip necrosis by core decompression: a prospective case-control study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2009 Nov;95(7):498-504. Epub 2009 Oct 3. **(A-III)**.
26. Vichinsky EP, Neumayr L, Haberkern CM, Earles AN, Eckman J, Koshy M, and Black DM. The perioperative complication rate of orthopaedic surgery in sickle cell disease: report of the National Sickle Cell Surgery Study Group. *Am J Hematol* 1999;62:129-138 **(A-V)**.
27. Martí-Carvajal A, Dunlop R, Agreda-Perez L. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;18:CD004344.
28. Lau MW, Blinder MA, Williams K, Galatz LM. Shoulder arthroplasty in sickle cell patients with humeral head avascular necrosis. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007;16:129-34 **(A-V)**.

10. SINDROMI DA SEQUESTRO

Le sindromi da sequestro sono causate dall'intrappolamento e distruzione delle emazie specie all'interno dei sinusoidi splenici ed epatici. **Il sequestro nel bambino è di solito splenico, nell'adulto è più frequente il sequestro epatico.**

10a. SEQUESTRO SPLENICO ACUTO

Costituisce un'importante causa di morbidità e mortalità del bambino con SCD (1,2).

Si caratterizza per la rapida anemizzazione (riduzione del livello dell'emoglobina di almeno 2 g/dl), associato ad improvvisa splenomegalia (incremento di almeno 2 cm) rispetto ai valori basali e a segni di attiva ematopoiesi (reticolociti elevati) (3).

Il sequestro splenico **nella maggior parte dei casi insorge in pazienti affetti da HbSS o S-β⁰th**; in questi pazienti è stato descritto in una percentuale variabile dal 7 al 30% dei casi, in età compresa tra i 3 mesi e i 5 anni (4). Più raramente insorge in bambini affetti da HbSC e HbS-β⁺th manifestandosi di solito, in questi pazienti, in età più avanzata. Sono descritti episodi di sequestro splenico in adulti, la maggior parte affetti da HbSC o HbS-β⁺th (5, 6).

Talora è associato ad infezione virale (7) e batterica (8); può essere associato ad un episodio di ACS. Il sequestro splenico può essere associato a crisi aplastica transitoria da parvovirus B19; in questo caso alla caratteristica reticolocitosi si sostituisce la reticolocitopenia (9).

Le manifestazioni cliniche del sequestro splenico sono conseguenza del **collasso cardiocircolatorio dovuto all'ipovolemia improvvisa**, dello shock e del rapido ingrandimento della milza.

La mortalità è elevata, dal 7 al 30% dopo il primo episodio (8, 10). **Il rischio di ricorrenza è elevato**, in più della metà dei pazienti, e in questi pazienti la mortalità è ancora più alta (11). In circa un terzo dei pazienti, dopo una crisi di sequestro splenico acuto, residua ipersplenismo cronico (12). E' stato dimostrato che la diagnosi precoce di SCD mediante lo screening neonatale e la successiva adeguata informazione dei genitori, educandoli alla palpazione della milza, determina il precoce riconoscimento del sequestro splenico; il conseguente tempestivo inizio di trattamento ha determinato una significativa riduzione della mortalità (8, 13).

Prevenzione primaria

- ◆ Si raccomanda il precoce riconoscimento della SCD affinché ogni genitore venga istruito sulla modalità di palpazione della milza e al riconoscimento precoce dei sintomi e segni di sequestro splenico in modo che il bambino possa arrivare rapidamente ad essere trattato **B**

Criteri diagnostici (tutti i tre criteri devono essere soddisfatti)

- Rapida anemizzazione, ↓Hb (≥2 g/dl) o ↓Hct (≥ 20%) rispetto ai valori basali
- Reticolocitosi (aumento del 25% dei valori basali)
- Splenomegalia rapidamente crescente (↑ ≥ 2cm, rispetto ai valori basali)

Caratteristiche cliniche

- Pallore, astenia, tachicardia

- Distensione addominale e dolore quadrante superiore sinistro
- Spesso segni di shock e collasso acuto
- Spesso associato ad infezioni virali o batteriche
- Talora piastrinopenia ($\leq 150.000/dl$)
- Spesso febbre
- Insorgenza nei lattanti e bambini piccoli (prescolari); nei pazienti HbSC e HbS β^+ è più tardiva
- Elevata mortalità: il bambino può morire prima di arrivare in ospedale

Approccio diagnostico in urgenza

Il sequestro è un'emergenza clinica, la cui diagnosi è clinico-ematologica, basata su:

- Anamnesi (eventuali precedenti episodi)
- Recupero dai documenti del paziente delle dimensioni della milza, dei valori dell'emocromo e dei reticolociti in condizioni basali
- Emocromo e Reticolociti
- Emocoltura
- Sierologia virale per parvovirus B19, eventualmente ricerca genoma virale (*vedi cap. 13*)

Trattamento dell'episodio acuto

Il trattamento del sequestro splenico deve essere immediato e mirato alla correzione dell'ipovolemia mediante emo-trasfusione. Poiché l'evento può essere fatale in poche ore, è essenziale che la trasfusione venga eseguita in assoluta emergenza. E' necessario fare attenzione a non "sovra-trasfondere". Infatti la trasfusione induce la regressione del sequestro con mobilizzazione delle emazie dalla milza e loro rimessa in circolo. Il livello di emoglobina può quindi aumentare in modo più cospicuo di quanto non sia ipotizzabile sulla base della quantità di emazie trasfuse. Si raccomanda monitoraggio clinico del paziente con valutazione delle dimensioni della milza ed inoltre la ripetizione dell'emocromo ogni 4-6 ore, anche in pazienti con condizioni cliniche stabili. La splenectomia è indicata solo nei casi non responsivi al trattamento trasfusionale.

Tabella I. Trattamento indicato in acuto; parametri da ricontrollare

Reperimento accesso venoso stabile	C
Supporto in emergenza (trattamento dell'eventuale shock)	C
Trasfusione d'emergenza (top-up)	C
Monitorare condizioni del paziente e dimensioni della milza frequentemente	C
Antibiotici a largo spettro per coprire pneumococco ed <i>haemophilus</i> : Ceftriaxone ev o Cefotaxime ev se febbre	C
Ripetere l'emocromo dopo 4-6 ore	C
Alla dimissione i genitori devono dimostrare di saper palpare la milza e di saper riconoscere i primi segnali di sequestro splenico	B

Prevenzione secondaria

La probabilità di ricorrenza dopo un episodio di sequestro splenico è elevata, frequente nei mesi successivi (11), con intervalli sempre più brevi tra le crisi (8). Le recidive tendono ad essere sempre più gravi. La possibilità di prevenire successivi episodi è quindi l'obiettivo del trattamento. Due sono le opzioni terapeutiche in uso, anche se le

indicazioni non sono ancora chiaramente definite: il regime trasfusionale cronico e la splenectomia. E' comunque in discussione quando sia necessario iniziare un eventuale trattamento e quale preferire per la mancanza di studi con risultati significativi a supporto (14). Per le indicazioni alla splenectomia vedi cap. 23.

Regime trasfusionale cronico

Il regime trasfusionale cronico secondo alcuni studi sembra essere efficace ad evitare il rischio di recidiva, anche se si osserva una ripresa del rischio al momento della sospensione del trattamento, spostando ad un'età più avanzata il rischio di ricomparsa di sequestro splenico (12,15). Alcuni hanno proposto il regime trasfusionale come trattamento temporaneo nei bambini più piccoli allo scopo di procrastinare l'intervento di splenectomia, che sarebbe raccomandata invece nei bambini sopra i 5 anni già dopo il primo episodio (16). Altri studi concludono che il regime trasfusionale cronico, anche mantenendo il livello di HbS sotto il 30%, è inefficace a prevenire le recidive (10).

Splenectomia

Anche la splenectomia, completa o parziale, è utilizzata per prevenire gli episodi di sequestro splenico acuto. La più importante limitazione è il rischio di infezione (*vedi cap. 23*).

Educazione

E' stato dimostrato che lo screening neonatale e la successiva adeguata informazione dei genitori dei malati identificati, educandoli alla palpazione della milza, determina il precoce riconoscimento del sequestro splenico; il conseguente più tempestivo inizio di trattamento ha determinato una significativa riduzione della mortalità (8, 13). Le raccomandazioni in uso attualmente negli Stati Uniti ed in Inghilterra (17,18) sono quelle elencate nella seguente tabella

Raccomandazioni per la prevenzione secondaria del sequestro splenico acuto e dell'ipersplenismo

◆ I genitori devono essere istruiti sulla modalità di palpazione della milza e al riconoscimento precoce dei sintomi e segni di sequestro splenico in modo che il bambino arrivi rapidamente ad essere trattato	B
◆ Dopo un episodio di sequestro splenico acuto grave, il paziente dovrebbe essere sottoposto a splenectomia o essere posto in regime trasfusionale cronico	C
◆ I pazienti con età < 2 anni che abbiano avuto un episodio di sequestro splenico grave dovrebbero essere posti in un regime trasfusionale cronico, che mantenga il livello di Hb S sotto il 30% fino al compimento dei 2 anni, quando dovrebbe essere considerata la splenectomia	C

10b. SEQUESTRO SPLENICO CRONICO (O IPERSPLENISMO)

Si definisce come clearance inappropriata di elementi ematici non senescenti da parte di una milza di volume aumentato. (3).

Ha insorgenza graduale e può far seguito ad uno o più episodi di sequestro acuto (12).

Criteri diagnostici (tutti i tre criteri devono essere soddisfatti)

- Splenomegalia (> 2 cm dall'arco costale)
- Citopenia di una o più linee in assenza di insufficienza midollare
 - Anemia (Hb inferiore al 20% del valore di base)
 - Piastrinopenia (PLT < 150000/mm³)
 - Leucopenia (GB < al 20% del valore di base o GB < i valori normali per età)
- Assenza di segni di citopenia autoimmune

Raccomandazioni

- ◆ Tutti i pazienti con ipersplenismo dovrebbero essere considerati per la splenectomia C

10c. SEQUESTRO EPATICO

Causato da sequestro dei globuli rossi all'interno dei sinusoidi epatici, con conseguente epatomegalia e riduzione del livello di emoglobina. Può insorgere isolatamente o in associazione al sequestro splenico. Sono stati descritti casi associati ad infezioni virali o batteriche (19). Può mimare il quadro clinico di presentazione della colecistite acuta o dell'epatite acuta, seppur di solito presenti un incremento modesto delle transaminasi e gli enzimi pancreatici siano nella norma (20,21).

Il sequestro epatico è di solito meno grave di quello splenico, in quanto il fegato è meno distensibile e quindi il volume di sangue sequestrato raramente è sufficiente ad indurre collasso cardio-circolatorio. Può causare insufficienza epatica e colestasi intraepatica, la quale è a sua volta responsabile di un'ulteriore riduzione della funzionalità epatica, specialmente riguardo la funzione di sintesi proteica; le forme più gravi di colestasi intraepatica o epatopatia acuta sono associate a tendenza a recidivare ed elevata mortalità (22).

Criteri diagnostici (tutti i tre criteri devono essere soddisfatti)

- Rapida anemia, \downarrow Hb (≥ 2 g/dl) o \downarrow Hct ($\geq 20\%$) rispetto ai valori basali
- Reticolocitosi (aumento del 25% dei valori basali)
- Epatomegalia (incremento di almeno 3 cm per i bambini e 5 cm per gli adulti rispetto alla situazione di base)

Caratteristiche cliniche

- Distensione addominale con dolore all'ipocondrio destro
- Epatomegalia ed epatalgia
- Talvolta incremento dell'ittero, di solito bilirubinemia tot. < 15 mg/dl
- Di solito \uparrow delle transaminasi
- Collasso; meno frequente ed improvviso che nel sequestro splenico

Approccio diagnostico

La diagnosi è clinica ed ematochimica; è necessario escludere altre cause di epatopatia e di iperbilirubinemia (emolisi, epatite, ostruzione biliare...). Le prove emogeniche sono indicate, nel sospetto di un'insufficienza epatica, ai fini di un'eventuale correzione terapeutica. La biopsia epatica non sembra dare informazioni significative e in alcuni casi può essere controindicata (22, 23).

Tabella II. Approccio diagnostico al sequestro epatico

Esame obiettivo completo	C
Emocromo, coagulazione completa, bilirubinemia, transaminasi	C
Ecografia addominale e/o TC addominale	C
La biopsia epatica non è indicata, può essere controindicata	C

Terapia di supporto	C
Può essere necessario trasfusione urgente (top-up)	C
Trasfondere piccole quantità di emazie, attenzione all'iperviscosità	C
Perferibile l'EEXi specialmente nel sospetto di colestasi/epatopatia acuta	C
Possibile associazione ad infezioni, spesso da salmonella, quindi la ciprofloxacina ev è l'antibiotico di scelta	C
Se il paziente diventa tachipnoico, sviluppa segni di compromissione polmonare, cianosi, eseguire gas arterioso e trattare come un ACS	C

Bibliografia

1. Mancini EA, Culbertson DE, Yang YM, Gardner TM, Powell R, Haynes J Jr, Shah AK, Mankad VN; Investigators of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol* 2003;123:359-365. (A-P-V)
2. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, Pegelow CH, Vichinsky E. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative study of sickle cell disease. *Blood*. 1995;86:776-783. (P-IV)
3. Ballas SK, Lieff S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, Johnson CS, Rogers ZR, Smith-Whitley K, Wang WC, Telen MJ; Investigators, Comprehensive Sickle Cell Centers. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010;85:6-13.
4. Neonato MG, Guilloud-Bataille M, Beauvais P, Bégué P, Belloy M, Benkerrou M, Ducrocq R, Maier-Redelsperger M, de Montalembert M, Quinet B, Elion J, Feingold J, Girot R. Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. *Eur J Haematol*. 2000;65:155-164. (P-IV)
5. Koduri PR, Nathan S. Acute splenic sequestration crisis in adult with HbSC disease: a report of nine cases. *Ann Hematol*. 2006;85:239-243. (A-V)
6. Tsirikas S, Sialevis K, Tsochatzis E, Deutsch M, Vassilopoulos D, Vgontza N, Archimandritis AJ. Acute splenic sequestration crisis in an adult patient with β -thalassemia sickle cell disease: a life-threatening complication. *Ann Hematol*. 2008;87:499-500.
7. Mallouh AA, Qudah A. Acute splenic sequestration together with aplastic crisis caused by parvovirus B19 in patients with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1993;122:593-595.
8. Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr*. 1985;107:201-6. (P-IV)
9. Yates AM, Hankins JS, Mortier NA, Aygun B, Ware RE. Simultaneous acute splenic sequestration and transient aplastic crisis in children with sickle cell disease. *Pediatric Blood Cancer*. 2009;53:479-481.
10. Kinney TR, Ware RE, Schultz WH, Filston HC. Long-term management of splenic sequestration in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1990;117:194-199. (P-V)
11. Rezende PV, Viana MB, Murao M, Chaves AC, Ribeiro AC. Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85:163-169. (P-V)
12. Topley JM, Rogers DW, Stevens MC, Serjeant GR. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 1981;56:765-9. (P-IV)
13. Powell RW, Levine GL, Yang YM, Mankad VN. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: early detection and treatment. *J Pediatr Surg*. 1992;27:215-9. (P-V)
14. Owusu-Ofori S, Riddington C. Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD003425.
15. Rao S, Gooden S. Splenic sequestration in sickle cell disease: role of transfusion therapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1985;7:298-301. (P-V)
16. Grover R, Wethers DL. Management of acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease. *J Assoc Acad Minor Phys*. 1990;1:67-70. (P-V)
17. National Health System (NHS) Antenatal and Newborn Screening Programs Sickle Cell Disease in Childhood, Standard and Guidelines for clinical care. Detailed guidance (Oct 2008) <http://sct.screening.nhs.uk/cms.php?folder=2493>
18. National Institute of Health (NIH), National Heart, Lung and Blood Institute The Management of Sickle Cell Disease. http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc_mngt.pdf
19. Ahmed N, Chizhevsky V. Acute hepatic sequestration associated with pneumococcal infection in a 5-year-old boy with sickle beta degrees-thalassemia: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:720-4.
20. Hatton CS, Bunch C, Weatherall DJ. Hepatic sequestration in sickle cell anaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290:744-5. (A-V)

21. Hernández P, Dorticós E, Espinosa E, González X, Svarch E. Clinical features of hepatic sequestration in sickle cell anaemia. *Haematologia (Budap)*. 1989;22:169-74.
22. Ahn H, Li CS, Wang W. Sickle cell hepatopathy: clinical presentation, treatment and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:184-190.
23. Zakaria N, Knisely A, Portmann B, Mieli-Vergani G, Wendon J, Arya R, Devlin J. Acute sickle cell hepatopathy represents a potential contraindication for percutaneous liver biopsy. *Blood*. 2003; 101:101-103. **(AP-V)**

11. PRIAPISMO

Descrizione

Il priapismo della SCD è un priapismo ischemico a basso flusso o veno-occlusivo, dovuto a falcizzazione delle emazie nei corpi cavernosi, favorito dalla relativa acidità dei corpi cavernosi durante l'erezione o l'ipoventilazione del sonno notturno, o da modesti traumi con i rapporti sessuali o la masturbazione. Può associarsi a VOC e infezioni. Frequentemente compare intorno alle 4.00 del mattino o al risveglio, a causa di erezioni o ipoventilazione durante il sonno notturno. Il rischio è stato correlato a più alti livelli di HbS (1) e a più bassi livelli di HbF (2), ma sembra soprattutto legato al grado di emolisi, probabilmente attraverso una deplezione da parte dell'emoglobina libera dell'ossido nitrico, il cui ruolo nella funzione erettile è molto importante (3). La deplezione di ossido nitrico porta ad una ridotta espressione di altre molecole regolatrici, tra cui la fosfodiesterasi tipo-5 (4). Alcuni polimorfismi genetici sono associati ad una maggiore frequenza di priapismo (5). In genere nei pazienti più giovani il priapismo è limitato ai corpi cavernosi (priapismo bicorporale), mentre negli adulti sono interessati anche i corpi spongiosi (priapismo tricorporale), con tendenza ad avere episodi più prolungati ed una probabilità superiore al 50% di diventare impotenti (6). Alcuni casi sono stati descritti in soggetti eterozigoti (7).

Il priapismo da SCD può essere breve oppure prolungato, o anche ripresentarsi frequentemente. In base a queste caratteristiche, sono state descritte quattro forme principali di priapismo, che possono richiedere trattamento

- **Singoli episodi di priapismo** di durata media intorno a 2 ore (alcuni si risolvono anche dopo 30 minuti)
- **Priapismo acuto protratto**, di durata superiore a 3 ore, con dolore medio-grave, e ritenzione urinaria di entità tale da richiedere il cateterismo; dopo circa 6 ore compaiono ischemia ed acidosi.
- **Priapismo “a singhiozzo”, stuttering priapism** con episodi che durano da pochi minuti ad alcune ore, che possono ripresentarsi per mesi a distanza di pochi giorni, prima di interrompersi bruscamente o trasformarsi in un priapismo prolungato, nel 28% dei casi (8). In altri casi gli episodi si presentano nel corso degli anni senza fasi di riacutizzazione.
- **Priapismo cronico**, un indurimento indolente che può persistere per anni, talvolta associato a riacutizzazioni dolorose

E' riportato in tutti i gruppi di età, ma di solito esordisce tra i 5 e i 35 anni, con due picchi di incidenza a 5-10 anni e a 20-50 anni (9). Circa la metà dei pazienti presenta episodi ricorrenti, da 2 a 50 o più.

Una indagine con questionario su pazienti di età inferiore a 20 anni (media 10 anni) ha identificato un'incidenza del 27,5%, che sale al 47% nel gruppo di età compresa tra 13 e 20 anni (10), con una probabilità attuariale di avere almeno un episodio di priapismo dell'89%; il numero medio di episodi per paziente era 15,7 (ma il 52% ha presentato un singolo episodio), con una durata media di 125 minuti. Ciononostante solo il 7% dei maschi che non hanno sofferto in precedenza di priapismo sa che questa può essere una complicanza della SCD (9).

Una disfunzione sessuale è stata riportata nel 46% dei pazienti con storia di priapismo (7), e può essere dovuta ad episodi sia prolungati che ricorrenti (“stuttering”). Le varie casistiche pubblicate indicano che il 10-50% degli adulti con SCD e storia di priapismo dichiara di essere impotente.

Il rischio di impotenza è correlato alla durata del priapismo e ad una età più giovane al primo episodio (11). In genere i soggetti giovani con priapismo bicorporale hanno un minor rischio di sviluppare una disfunzione sessuale, mentre gli adulti con priapismo tricorporale (che cioè coinvolge anche la spongiosa) tendono ad avere episodi più prolungati ed una probabilità superiore al 50% di diventare impotenti (12).

Vari esami diagnostici sono stati utilizzati allo scopo di definire meglio i fattori prognostici (Ecodoppler, RM, scintigrafia con tecnezio, misurazione della pressione dei corpi cavernosi, elettroforesi Hb, emogas), ma nessuno di essi si è dimostrato utile nel singolo paziente.

Si ipotizza che il priapismo “a singhiozzo” sia provocato da insufficienti livelli di fosfodiesterasi tipo-5 nei corpi cavernosi, con conseguente deficitaria degradazione del cGMP, i cui picchi producono le normali erezioni notturne (13).

Trattamento

Lo scopo del trattamento è quello di minimizzare il dolore prolungato, e di prevenire l'impotenza o le altre complicanze gravi.

I pazienti riferiscono che la minzione, gli analgesici, un moderato esercizio, l'eiaculazione, un bagno o una doccia calda possono terminare alcuni episodi (14). Queste misure, assieme all'applicazione di calore locale (borse d'acqua calda, impacchi), sembrano efficaci nel trattamento della maggior parte degli episodi, che sono di breve durata (tab. I).

Vanno utilizzati analgesici commisurati al grado di dolore (ad esempio paracetamolo/codeina a domicilio, morfina nei pazienti ricoverati), secondo lo schema utilizzato per le altre crisi dolorose vaso-occlusive (*vedi cap. 5*).

Tabella I. Trattamento a domicilio

- | | |
|--|----------|
| • Molti episodi possono essere interrotti da minzione, analgesici, moderato esercizio, bagno o doccia calda . | C |
| • Applicare calore (borse d'acqua calda, impacchi) | B |
| • Evitare ghiaccio o impacchi freddi che potrebbero far precipitare VOC nei territori adiacenti | C |

Ogni paziente, con diagnosi conosciuta di SCD che giunge ad un Pronto Soccorso, deve essere valutato sempre come Codice Giallo. La terapia medica specifica viene consigliata per gli episodi che non si risolvono rapidamente, orientativamente entro 4 ore (15) e quindi preferibilmente dopo circa 2 d'ore.

Sono state utilizzate varie terapie, ma non esistono studi clinici controllati che possano orientare la scelta e non è stato raggiunto alcun consenso. I trattamenti restano controversi, e spesso variano da un centro all'altro (16) (tab.II). Tra quelli proposti vi sono:

- Idratazione orale o endovenosa
- Alcalinizzazione
- Ossigenoterapia

Per nessuna di queste misure, peraltro mai studiate con accuratezza, è stata dimostrata l'efficacia sulla risoluzione di un episodio di priapismo, né è dimostrato che esse siano efficaci per gli episodi protratti. In particolare l'ossigenoterapia non si è mai dimostrata efficace nel paziente non ipotesico. Ciononostante molte linee guida raccomandano idratazione parenterale (Sickle Cell Disease Care Consortium: 10 cc/kg bolo per un'ora, poi 1-1,5 volte velocità di mantenimento) e ossigenoterapia a mantenere la $pO_2 \geq 96\%$.

Nei casi protratti può essere fatto un tentativo di risoluzione con uno dei seguenti farmaci:

- Farmaci β -adrenergici, come l'adrenalina (la fenilefrina non è disponibile in Italia se non in forma oftalmologica): inducono vasocostrizione delle arterie trabecolari dei

corpi cavernosi, forzando la fuoriuscita del sangue, e possono pertanto favorire la detumescenza (17).

- Vasodilatatori: idralazina, (i β -agonisti come la terbutalina, sono disponibili in Italia solo in forma inalatoria): determinano rilasciamento dei vasi cavernosi, il che potrebbe consentire la fuoriuscita delle cellule falcizzate e quindi la detumescenza (18).

Il trattamento dell'ansia con benzodiazepine non si è mai dimostrato efficace nella risoluzione del turgore, ma non è controindicato.

Se non si osserva nessuna risoluzione entro 6 ore vanno considerati i seguenti trattamenti.

Irrigazione con farmaci adrenergici (allegato A)

L'iniezione di adrenalina nei corpi cavernosi fu utilizzata per la prima volta nel 1988 in un paziente con schizofrenia e priapismo (19). Successivamente Molina et al. descrissero l'efficacia di una soluzione 1:1000.000 per il trattamento del priapismo in 18 pazienti, 6 dei quali con SCD (20). In una serie di 15 bambini di età compresa tra 4 e 18 anni, trattati a Dallas per 39 episodi di priapismo di durata superiore a 4 ore con aspirazione di sangue dai corpi cavernosi ed irrigazione con adrenalina 1:1000.000, si è osservata detumescenza in <1 minuto in 37 episodi (95% efficacia), ed in 13 pazienti, senza effetti collaterali (21). L'irrigazione si è dimostrata efficace se eseguita entro 12 ore, anche in età pediatrica, ed è praticamente priva di effetti collaterali (salvo la formazione in alcuni casi di un piccolo ematoma). Nell'esperienza degli autori senza l'immediata somministrazione dell'adrenalina si osservava rapidamente un nuovo riempimento dei vasi. Non è chiaro però quanto l'adrenalina aggiunga al trattamento, perché la sola aspirazione si è dimostrata ugualmente efficace in un piccolo numero di casi (22).

L'American Urologic Association raccomanda l'uso della fenilefrina (che però non è in commercio in Italia) per tutte le forme di priapismo, incluse quelle da emoglobinopatie (23).

Negli adulti è stata utilizzata anche l'etilefrina, alla dose di 6 mg non diluita nella parte laterale di ciascun corpo cavernoso (24).

Trasfusioni

L'**eritrocitoferesi** (EEX) si è dimostrata efficace nel risolvere il priapismo entro poche ore in alcuni casi, (25,26) ma non in tutti (27) e comunque il tempo necessario ad ottenere un effetto è superiore alle 6 ore entro le quali attualmente si ritiene vada risolta l'ischemia. Inoltre si è talvolta associata a complicazioni neurologiche (la sindrome ASPEN: associazione di SCD, EEX, priapismo, eventi neurologici descritta in passato era verosimilmente legata al sovraccarico più che all'EEX) (28,29). Sono state utilizzate anche trasfusioni singole, anche se la loro efficacia è imprevedibile (30,31).

Una metanalisi degli studi pubblicati non mostra alcun vantaggio nelle trasfusioni (32) che per di più possono ritardare il ricorso ad altre misure più efficaci (12). Ciononostante sono comunque incluse da molte linee guida nel trattamento del priapismo (Sickle Cell Disease Care Consortium: EEX per portare Hb a 10 g/dl o HbS <30%, oppure trasfusione semplice se Hb <6-7 g/dl da considerare fortemente in caso di mancata detumescenza dopo 12 ore). (vedi cap. 21)

Chirurgia

In caso di priapismo grave e refrattario si può ricorrere ad **interventi di shunt** (di solito dai corpi cavernosi al glande o alla safena), molto spesso però accompagnati da una elevata percentuale di fallimenti e di complicazioni locali, con deformità, fistole e impotenza (33). Per questo motivo la maggior parte degli urologi limita le procedure chirurgiche ai casi che persistono dopo l'utilizzo di misure meno invasive, anche se non è chiaro però quanto di queste complicanze dipenda dalla procedura e quanto dal priapismo in sé.

L'intervento più conservativo è la procedura di Winter o una sua variante, attraverso la creazione di una fistola tra il glande e i corpi cavernosi, inserendo un ago attraverso il

glande (34). La compressione intermittente dei corpi cavernosi con un bracciale per la pressione è essenziale per limitarne il nuovo riempimento.

Nei casi intrattabili si può arrivare fino all'impianto penieno.

Tabella II. Trattamento ospedaliero da effettuare in assenza di risoluzione entro 2 ore

- | | |
|---|----------|
| • Accurata anamnesi con particolare attenzione alla durata dell'episodio attuale, ai sintomi associati, alla storia di episodi ricorrenti. | C |
| • Digiuno per eventuale sedazione | C |
| • Esami di laboratorio (in particolare emocromo con indici di emolisi, esami per eventuale sedazione), valutazione di segni clinici di problemi concomitanti | C |
| • In caso di dolore intenso, terapia antidolorifica adeguata | |
| • Idratazione a volume di mantenimento (<i>vedi cap. 5</i>), più eventuali perdite, e, se necessario, ossigenoterapia a mantenere la $pO_2 \geq 96\%$ | C |
| • Non indicare trasfusioni nella fase iniziale , di non provata efficacia e che potrebbero far ritardare ulteriori misure | C |
| • Se l'episodio non si risolve entro 4 ore, consultare urologo | C |
| • La procedura più efficace per risolvere un priapismo prolungato è l'aspirazione seguita da irrigazione con un farmaco adrenergico (adrenalina), da eseguire entro 6-12 ore dall'inizio dell'episodio (o prima se il paziente è già in profilassi per priapismo ricorrente), e ripetibile varie volte | B |
| • Eventualmente considerare EEX in caso di mancata detumescenza dopo 6-12 ore | C |
| • In caso di mancata risoluzione entro 24 ore, intervento chirurgico di shunt. | B |

Prevenzione

Per la prevenzione degli episodi ricorrenti di priapismo sono state utilizzate sia trasfusioni che terapie mediche (tab. III). I farmaci impiegati sono numerosi, ma per gran parte di essi esistono solo descrizioni sporadiche.

Consigli comportamentali

1. **Vasocostrittori prima di addormentarsi:** negli Stati Uniti è largamente utilizzata la pseudoefedrina, suggerita anche dal Sick Cell Disease Care Consortium (30 mg PO <10 anni, 60 mg PO >10 anni la sera); in Italia è in commercio solo come prodotto di associazione con una dose molto bassa di pseudoefedrina. In alternativa potrebbe essere utilizzata l'etilefrina alla dose di 0,5 mg/kg (35). Uno studio comparativo tra i due farmaci negli adulti (completato però solo dal 59% dei casi arruolati) non ha dimostrato differenze né nel numero degli attacchi né nella entità del dolore; nessun paziente ha dovuto ricevere terapia interventistica (36).
2. **Trattamento ormonale** (analoghi del GnRH, stilbestrolo, antiandrogeni) (37,38): lo stilbestrolo, largamente utilizzato in Giamaica, è l'unico farmaco per il quale esista uno studio randomizzato, ma su un numero molto piccolo di pazienti (39). Inoltre non è più in commercio in Italia.
3. **Idrossiurea:** **consigliata dalle linee guida**, anche se i casi pubblicati sono pochi. In cinque pazienti con storia di priapismo recidivante trattati con idrossiurea dopo la risoluzione di un episodio acuto, gli episodi sono scomparsi due mesi dopo il raggiungimento della dose di 25-30 mg/kg. Nei due casi in cui la terapia è stata sospesa, gli episodi sono ricomparsi, per regredire alla ripresa della terapia (40). In due casi trattati con antiandrogeni, l'idrossiurea era risultata in precedenza

inefficace.

4. **Trasfusioni croniche:** visto l'elevato rischio di impotenza, in alcuni centri in caso di priapismo ricorrente viene iniziato un programma di trasfusioni croniche con lo stesso schema usato per gli eventi ischemici cerebrali (*vedi cap. 21*). Questi programmi dovrebbero avere comunque una durata limitata, di 6-12 mesi (41).
5. **Sildenafil:** inibisce la 5-fosfodiesterasi dei corpi cavernosi, producendo usualmente un aumento dell'afflusso di sangue e favorendo così l'erezione. Ma poiché il priapismo della SCD è un priapismo ischemico a basso flusso (ed essendo presente nel priapismo una disregolazione della 5-fosfodiesterasi) (42) c'è una base per giustificare l'efficacia (43). E' stato in effetti utilizzato in alcuni pazienti con SCD e priapismo ricorrente a dosi che non influenzano la normale capacità erettile (25 mg/die incrementati fino a 50) con **buoni risultati** (44,45). I casi pubblicati sono però tutti adulti. E' stato inoltre descritto un possibile aumento della frequenza delle crisi vaso-occlusive (46)
6. **Finasteride:** inibitore della 5 α -reduttasi utilizzato per l'iperplasia prostatica e l'alopecia androgenica. E' stato utilizzato in una casistica di 56 pazienti, molti dei quali giovani (15-35 anni, età media 16 anni), alla dose di 5 o 3 mg/die con **buoni risultati** (46% non ulteriori episodi, 46% riduzione del numero degli episodi) (47).

Tabella III. Prevenzione degli episodi ricorrenti

- | | |
|--|------------|
| ◆ Gli episodi ricorrenti (ad esempio più di 2 episodi al mese o più di 4 all'anno) possono essere prevenuti evitando i fattori scatenanti e svuotando frequentemente la vescica. | C |
| ◆ Importante informare i pazienti della possibile insorgenza di priapismo e dei comportamenti per prevenirlo | |
| ◆ Nei casi in cui sia necessaria una profilassi farmacologica possono essere utilizzati vasocostrittori (Etilefrina 0,5 mg/kg/die in 1-2 dosi) o analoghi del GnRH (Triptorelina o Leuprorelina mensile) | B |
| ◆ I farmaci per i quali esiste la maggiore esperienza, come il dietilstilbestrolo o la pseudoefedrina, non sono disponibili in Italia | A/B |
| ◆ Possibile indicazione per l'idrossiurea | B |
| ◆ Nei casi non responsivi agli trattamenti può essere valutato l'uso delle trasfusioni croniche | C |

Raccomandazioni

- | | |
|--|----------|
| ◆ Il priapismo è spesso una emergenza urologica | |
| ◆ Alcune misure palliative, utilizzabili a domicilio, riportate nella tab I, sono sufficienti nella maggior parte degli episodi che sono di breve durata (10). | B |
| ◆ Qualora l'episodio non si risolva entro 2 ore, è indicato che il paziente si rechi in ospedale per il trattamento descritto in tabella II | |
| ◆ Per la prevenzione degli episodi ricorrenti sono disponibili diverse opzioni, riportate in tabella III | |

Bibliografia

1. Adedeji MO, Onuora VC, Ukoli FA. Hematological parameters associated with priapism in Nigerian patients with homozygous sickle cell disease. *J Trop Med Hyg* 1988;91:157–9.
2. Al-Awamy B, Taha SA, Naeem MA. Priapism in association with sickle cell anemia in Saudi Arabia. *Acta Haematol* 1985;73:181–2.
3. Nolan V. G., Wyszynski D. F., Farrer L. A., Steinberg M. H. Hemolysis-associated priapism in sickle cell disease. *Blood*. 2005;106:326-3267 **(AP-V)**
4. Crane GM, Bennett NE Jr. Priapism in sickle cell anemia: emerging mechanistic understanding and better preventative strategies. *Anemia*. Volume 2011 (2011), Article ID 297364.
5. Elliott L, Ashley-Koch AE, De Castro L, Jonassaint J, Price J, Ataga KI, Levesque MC, Brice Weinberg J, Eckman JR, Orringer EP, Vance JM, Telen MJ. Genetic polymorphisms associated with priapism in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2007;137:262-267.
6. Sharpsteen JR Jr, Powars D, Johnson C, Rogers ZR, Williams WD, Posch RJ. Multisystem damage associated with tricipital priapism in sickle cell disease. *Am J Med*. 1993;94:289-95.
7. Birnbaum BF, Pinzone JJ. Sickle cell trait and priapism: a case report and review of the literature. *Cases J*. 2008;1:429
8. Emond AM, Holman R, Hayes RJ, Serjeant GR. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med*. 1980;140:1434-7. **(AP-V)**
9. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, Retik AB, Darracott Vaughan EJr, Wein AJ editor(s). *Campbell's Urology*. 7th Edition. Vol. 2, Philadelphia: W.B. Saunders, 1998:1155–80.
10. Mantadakis E, Cavender JD, Rogers ZR, Ewalt DH, Buchanan GR. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anaemia. *Journal of Paediatric Hematology/Oncology*. 1999;21:518–22. **(P-V)**
11. Chakrabarty A, Upadhyay J, Dhabuwalla CB, et al. Priapism associated with sickle cell hemoglobinopathy in children: long-term effects on potency. *J Urol*. 1996;155:1419–23.
12. Sharpsteen JR Jr, Powars D, Johnson C, Rogers ZR, Williams WD, Posch RJ. Multisystem damage associated with tricipital priapism in sickle cell disease. *Am J Med*. 1993 ;94:289-95.
13. Broderick GA. Priapism and Sickle-Cell Anemia: Diagnosis and Nonsurgical Therapy. *J Sex Med*. 2011 Jun 23. [Epub ahead of print]
14. Fowler Jr JE, Koshy M, Strub M, et al. Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae. *J Urol* 1991;145:65–8.
15. Rogers ZR. Priapism in Sickle Cell Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2005;19:917-28.
16. Chinegwundoh FI, Anie KA. Treatments for priapism in boys and men with sickle cell disease. *Cochrane Review*
17. Powars DR, Johnson CS. Priapism. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:1363–72.
18. Shantha TR, Finnerty DP, Rodriguez AP. Treatment of persistent penile erection and priapism using terbutaline. *J Urol* 1989;141:1427–9. **(A-V)**
19. Sayer J, Parsons CL. Successful treatment of priapism with intracorporeal epinephrine. *J Urol*. 1988;140:827
20. Molina L, Bejany D, Lynne CM, Politano VA. Diluted epinephrine solution for the treatment of priapism. *J Urol*. 1989;141:1127-1128
21. Mantadakis E, Ewalt DH, Cavender JD, et al. Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. *Blood* 2000;95:78–82.
22. Boyle ET Jr, Oesterling JE. Priapism: simple method to prevent retumescence following initial decompression. *J Urol*. 1990;143:933-935
23. Priapism AUA. Guideline on the management of priapism. American Urological Association education and research. Available at: <http://www.auanet.org/guidelines/priapism.cfm>. Accessed April 1, 2005.
24. Virag R, Bachir D, Lee K, Galacteros F. Preventive treatment of priapism in sickle cell disease with oral and self-administered intracavernous injection of etilefrine. *Urology* 1996;47, 777-781
25. Rifkind S, Waisman J, Thompson R, Goldfinger D. RBC exchange pheresis for priapism in sickle cell disease. *JAMA*. 1979 ;242:2317-8. **(A-V)**
26. Walker EM Jr, Mitchum EN, Rous SN, Glassman AB, Cannon A, McInnes BK III. Automated erythrocytapheresis for relief of priapism in sickle cell hemoglobinopathies. *J Urol*. 1983;130:912-916 **(A-V)**
27. McCarthy LJ, Vattuone J, Weidner J, Skipworth E, Fernandez C, Jackson L, Rothenberger S, Waxman D, Miraglia C, Porcu P, Danielson CF. Do automated red cell exchanges relieve priapism in patients with sickle cell anemia? *Ther Apher*. 2000;4:256-8. **(A-V)**
28. Rackoff WR, Ohene-Frempong K, Month S, Scott JP, Neahring B, Cohen AR. Neurologic events after partial exchange transfusion for priapism in sickle cell disease. *J Pediatr*. 1992;120:882-885 **(P-V)**
29. Siegel JF, Rich MA, Brock WA. Association of sickle cell disease, priapism, exchange transfusion and neurological events: ASPEN syndrome. *J Urol*. 1993;150:1480-1482
30. Seeler RA. Priapism in children with sickle cell anemia: successful management with liberal red cell transfusions. *Clin Pediatr*. 1971;10:418-419 **(P-V)**
31. Seeler RA. Intensive transfusion therapy in boys with sickle cell anemia. *J Urol*. 1973;110:360-361

32. Merritt AL, Haiman C, Henderson SO. Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism. *CJEM*. 2006;8:119-22
33. Snyder GB, Wilson CA. Surgical management of priapism and its sequelae in sickle cell disease. *South Ed J*. 1966;59:1393-1396.
34. Noe HN, Wilimas J, Jerkins GR. Surgical management of priapism in children with sickle cell anemia. *J Urol*. 1981;126:770-1.
35. Okpala et al. Etilefrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. *Br J Haematol* 2002;118; 918-921
36. Olujohungbe AB, Adeyoju A, Yardumian A, Akinyanju O, Morris J, Westerdale N, Akenova Y, Kehinde MO, Anie K, Howard J, Brooks A, Davis VA, Khoriatry AI. A prospective diary study of stuttering priapism in adolescents and young men with sickle cell anemia: report of an international randomized control trial - the priapism in sickle cell study. *J Androl*. 2011 Jul-Aug;32(4):375-82
37. Cavender JD, Rogers ZR, Ewalt DH, Buchanan GR. Leuprolide therapy prevents recurrent priapism in adolescents with sickle cell anemia. In: Proceedings of the 21st Annual Meeting of the National Sickle Cell Disease Program; 1996; Abstract 024a.
38. Levine LA, Guss SP. Gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia-associated priapism. *J Urol*. 1993;150:475-7.
39. Serjeant GR, de Ceulaer K, Maude GH. Stilboestrol and stuttering priapism in homozygous sickle cell disease. *Lancet*. 1985;2:1274-12 (**AP-II**)
40. Saad ST, Lajolo C, Gilli S, Marques Júnior JF, Lima CS, Costa FF, Arruda VR. Follow-up of sickle cell disease patients with priapism treated by hydroxyurea. *Am J Hematol*. 2004 ;77:45-9.
41. The management of sickle cell disease. National Institutes of Health
42. Champion HC, Bivalacqua TJ, Takimoto E, Kass DA, Burnett AL. Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:1661-6.
43. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology* 2006;67:1043-8.
44. Bialecki ES, Bridges KR. Sildenafil relieves priapism in patients with sickle cell disease. *Am J Med*. 2002;113:252
45. Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Feasibility of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in a pharmacologic prevention program for recurrent priapism. *J Sex Med*. 2006;3:1077-84
46. Lane A, Deveras R. Potential risks of chronic sildenafil use for priapism in sickle cell disease. *J Sex Med*. 2011;8:3193-5
47. Saad S, Lajolo C, Gilli S, Marques JF, Jr., Lima CS, Costa FF, Arruda VR. Treatment of Recurrent Priapism in Sickle Cell Anemia With Finasteride: A New Approach. *Urology* 2009; 74,1054-1057

Aspirazione e irrigazione

- Far intervenire l'urologo
- Preparare la parte laterale del pene con iodio-povidone, ed infiltrare sottocute circa 0,5 ml di lidocaina 1% nella superficie laterale, poi più profondamente nella tunica albuginea.
- Inserire un ago 23 gauge nei corpi cavernosi, ed aspirare quanto più sangue possibile in una siringa da 10 ml attraverso un tre vie. Inviare il campione in laboratorio per la determinazione di pO₂, pCO₂, e pH
- Inserire nel tre vie un'altra siringa da 10 ml contenente una soluzione diluita di adrenalina. L'adrenalina va preparata diluendo 1 ml della soluzione 1:1000 in 1000 ml di soluzione fisiologica, ottenendo una soluzione 1:1000.000
- I corpi cavernosi sono irrigati con una quantità fino a 10 ml, mentre altro sangue viene aspirato con l'altra siringa, fino a detumescenza.
- L'ago va rimosso e va applicata una forte pressione per 5 minuti (cronometrati) per impedire la formazione di un ematoma.
- Può essere necessario ripetere cicli di aspirazione ed irrigazione ogni 5 minuti anche per un'ora, prima di dichiarare fallita la procedura.
- Ricordare che il pene può essere molto edematoso, ma l'obiettivo finale della procedura è di far sparire la rigidità, e ridurre la tumefazione a meno del 50%.

Riferimento bibliografico

Rogers ZR. Priapism in Sick Cell Disease. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2005; 19:917-28

12. DISTURBI ENDOCRINI, NUTRIZIONALI E METABOLICI

Introduzione

Nella SCD vengono descritte diverse alterazioni metaboliche ad endocrinologiche, dovute principalmente alla malattia stessa e agli effetti delle VOC; più raramente le alterazioni endocrinologiche sono dovute alle complicanze della terapia trasfusionale cronica (depositi di ferro), in analogia a quello che si osserva nella talassemia, ma l'entità del fenomeno è molto ridotta. Secondo i dati presenti in letteratura, l'incidenza cumulativa di questi disturbi è elevata (fino a un quarto dei pazienti presenta ritardo di crescita e pubertà ritardata). Va comunque segnalato che la maggior parte degli studi, anche osservazionali, è stata condotta in paesi del Sud-Centro America (Brasile, Giamaica) e dell'Africa (Nigeria, Egitto). Tali dati infatti non sembrano completamente riferibili alla nostra esperienza, dove le condizioni igieniche e alimentari ottimali probabilmente contribuiscono a una minore incidenza di alcuni disturbi.

Confrontati con soggetti sani di controllo, tuttavia, anche i bambini con SCD che vivono nei paesi industrializzati hanno comunque una crescita alterata, un ritardo nella maturazione scheletrica, e valori significativamente inferiori di z-score per peso, altezza, circonferenza del braccio, piega tricipitale (grasso e area muscolare) (1). Tali dati indicano scarsi depositi di grasso ma anche consumo muscolare e bassi depositi proteici. La gran parte delle modificazioni della composizione corporea nei bambini e negli adolescenti con SCD sono dovuti alla combinazione di carenza di fattori nutrizionali e di aumentate richieste dovute a uno stato ipermetabolico, che si traduce in un aumento della spesa energetica a riposo (2).

I fattori che contribuiscono maggiormente a creare queste alterazioni includono una diminuzione dell'appetito e quindi dell'introito calorico, e un aumento della spesa energetica dovuto ad un midollo iperattivo e all'ipermetabolismo, a sua volta effetto della malattia cronica, dell'anemia, dell'aumentato lavoro cardiaco in condizioni basali, dell'aumentata eritropoiesi, del maggior turnover proteico, dello stato infiammatorio e ossidativo, delle trasfusioni (3-6).

Contrariamente a ciò che si osserva nei bambini e negli adolescenti, nelle donne adulte con SCD si osserva invece un aumento sproporzionato del grasso corporeo. E' verosimile che deficit nutrizionali nell'infanzia predispongano a un'eccessiva adiposità nelle età più avanzate (2).

Deficit di micronutrienti, acido folico, zinco

Nella SCD si osserva una carenza di zinco, acido folico e vitamine, in particolar modo vitamina A, B12, C, E e D, mentre la cupremia è in genere più elevata (7-10).

Lo zinco è un elemento essenziale, cofattore di molti enzimi coinvolti in processi biochimici fondamentali per mantenere l'integrità cutanea, l'immunità, la formazione di osso e la crescita e lo sviluppo tissutale. La carenza di zinco si traduce in immunodepressione, alterazione del gusto, scarsa capacità di guarigione delle ferite, ritardo di crescita, ritardo puberale, perdita di peso e incapacità di adattamento al buio (11-13).

L'apporto raccomandato di zinco (LARN) secondo la Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU, 1996) nei bambini sani è variabile in base all'età e al sesso, e verrebbe coperto da una normale alimentazione che comprenda carne, pesce, latte e derivati, cereali:

Nella SCD, tuttavia, il deficit di zinco non sembra di per sé correlato a un inadeguato apporto nutrizionale quanto piuttosto a fattori come l'aumentata escrezione urinaria di zinco, l'emolisi cronica intravascolare e il malassorbimento di zinco (12). **E' verosimile quindi che i fabbisogni nei bambini con SCD siano maggiori, e stimabili in circa 15 mg al giorno.** La supplementazione di 10-15 mg di zinco in bambini con deficit di zinco

induce un aumento dei livelli di testosterone e della crescita staturale (11,14). Il dosaggio plasmatico dello zinco riesce a individuare precocemente un deficit di questo micronutriente ma anche bambini con zinchemia normale potrebbero giovare di una supplementazione, in particolare se affetti da ritardo di crescita o puberale (14). Inoltre la supplementazione con zinco sembrerebbe in grado di diminuire l'incidenza di infezioni (15).

Tabella I. Fabbisogni giornalieri di zinco nelle varie fasce di età nei soggetti normali

Sesso/Età	Fabbisogno giornaliero – LARN
1-3 anni	4 mg
4-6 anni	6 mg
7-10 anni	7 mg
Maschi 11-17 anni	9 mg
Maschi >17 anni	10 mg
Femmine 11-14 anni	9 mg
Femmine > 15 anni	7 mg

I fattori di rischio per il deficit di vitamina D includono un'inadeguata esposizione al sole, malassorbimento intestinale, disturbi epatici o renali, e ridotto introito di latte e latticini. Poiché il deficit di vitamina D si associa a dolori muscolo-scheletrico diffusi che possono essere confusi o sovrapposti al dolore osseo da crisi vaso-occlusiva, è imperativo valutare routinariamente e correggere eventuali deficit di vitamina D.

I pazienti con SCD hanno una emivita eritrocitaria ridotta. Di conseguenza ci si può aspettare che i bambini abbiano un'aumentata richiesta di folati rispetto ai coetanei sani. Infatti andando a dosare l'acido folico eritrocitario e plasmatico si osservano spesso valori ridotti, in particolare nei soggetti HbSS, che generalmente si traducono in una anemia megaloblastica (16,17). Altre volte però si può osservare solo un aumento inversamente proporzionale dei valori ematici di omocisteina, che a sua volta può predisporre ad eventi trombotici (18). La supplementazione con folati non solo permette di mantenere un'eritropoiesi efficace con livelli di emoglobina normali ma permette anche di ridurre i livelli plasmatici di omocisteina. Pertanto **è in uso una supplementazione quotidiana con acido folico 1 mg/die per os** (19), considerando che più della metà dei pazienti non ha un adeguato introito di folati con il cibo, soprattutto nei paesi dove non vi sono cibi fortificati come negli Stati Uniti. Negli adulti con SCD e omocisteinemia (circa il 20%) tuttavia la supplementazione con acido folico non porta a una diminuzione dei livelli di omocisteina. Vi sono verosimilmente altri fattori alla base dell'aumento dei livelli di questo aminoacido e sono necessari ulteriori studi per valutarne l'influenza nell'insorgenza di eventi trombotici nei pazienti con SCD (20). Va inoltre considerato che vi sono dei lavori che correlano la supplementazione con acido folico alla predisposizione a gravidanze gemellari (21). Rimane quindi da stabilire quanto a lungo proseguire nel tempo con la supplementazione di acido folico.

Il deficit di vitamina B12 è invece più raro alle nostre latitudini ma va comunque tenuto in considerazione ed escluso mediante un dosaggio plasmatico (16,22).

Scarsa crescita

La **scarsa crescita** è il disturbo endocrino che più frequentemente si osserva nella SCD. I bambini con SCD infatti presentano altezza, velocità di crescita, peso e BMI significativamente minori rispetto a soggetti sani di stessa età, sesso, razza (1).

I due terzi dei bambini con SCD presentano uno o più valori di peso, altezza e BMI < al 5° percentile (23). I valori medi di deviazione standard dell'altezza e della velocità di crescita dei bambini con SCD sono paragonabili a quelli dei bambini con ritardo di crescita costituzionale ma sono più alti di quelli dei bambini con deficit di GH. Allo stesso modo l'età scheletrica risulta ritardata in maniera uguale nei bambini con SCD, talassemia e ritardo di crescita costituzionale ma è meno marcata di quanto si osserva nel deficit di GH (24,25).

Rispetto ai controlli sani lo spurt di crescita negli adolescenti con SCD SS è ritardato di circa 1.4 anni, senza differenze di sesso. L'età del picco della velocità di crescita è ritardato di 1.6 anni. Tuttavia globalmente la crescita è la stessa tanto che all'età di 18 anni non vi sono differenze nell'altezza raggiunta.

Nei pazienti con SCD eterozigote, invece, non si osservano differenze nei pattern di crescita rispetto alla popolazione sana (26).

Alla base della scarsa crescita vi è un meccanismo multifattoriale che comprende una funzionalità endocrina alterata, una nutrizione sub ottimale, un deficit di zinco, un aumento del metabolismo basale, la mancanza di spurt puberale dovuta al ritardo della pubertà e l'ipogonadismo. Un'elevata concentrazione di HbF è associata con una maggior crescita staturale nei maschi ma questo effetto non si osserva nelle femmine.

Inoltre nei bambini con SCD è stata osservata un'anormalità dell'asse GH-IGF-1- IGF-BP3 (27,28). I bambini con SCD di bassa statura infatti hanno concentrazioni di IGF-1 significativamente diminuite rispetto ai bambini con bassa statura costituzionale. La scarsa sintesi di IGF-1 può dipendere da un difetto primitivo dell'asse ma anche alla malnutrizione, relativa anche allo stato ipermetabolico di questi pazienti. In alcuni casi tuttavia vi è un vero e proprio deficit di sintesi dell'ormone della crescita dovuto verosimilmente a un insulto vascolare ipofisario nel corso delle VOC. In questi casi è possibile individuare alle immagini neuroradiologiche un'immagine di sella vuota ("empty sella") totale o parziale (29,30). Questi pazienti si giovano di un trattamento ormonale sostitutivo (31) (C). Durante il trattamento vanno attentamente valutati i livelli di zinco in quanto un'eventuale carenza di questo micronutriente potrebbe non consentire una crescita adeguata mentre una supplementazione aggiuntiva (fino a 1 mg/kg/die) porterebbe ad un aumento della velocità di crescita (9) (B).

Pubertà ritardata e insufficienza gonadica

Nei bambini con SCD si osserva spesso un ritardo puberale di circa 2 anni sia nei maschi sia nelle femmine (l'età media del menarca spontaneo è a 13.2 anni) (16). Tale dato si traduce in un ritardo della crescita che si esacerba nell'adolescenza. Tuttavia vi è successivamente un recupero visto che negli adulti si raggiunge in genere una normale maturazione sessuale (32), e l'età media alla prima gravidanza è la stessa dei controlli (33). La differenza rispetto ai controlli sani è maggiore per le femmine omozigoti SS, rispetto a quelle eterozigoti SC (34). Si osservano inoltre cicli mestruali più corti, con maggior incidenza di menorragia e dismenorrea (35).

I maschi con SCD e pubertà ritardata hanno un volume testicolare e concentrazioni di testosterone significativamente minori. In una certa percentuale di casi si osserva un estremo ritardo nello sviluppo (assenza di spurt puberale e di sviluppo sessuale all'età di 16 anni). In circa la metà di questi pazienti si osserva un'insufficienza gonadica (36). In altri casi si osserva un deficit primitivo di gonadotropine legato ad alterazioni dell'asse ipotalamo/ipofisi. Infatti studi biochimici hanno dimostrato bassi livelli di testosterone e diidrotosterone e livelli variabili di FSH e LH, significativamente minori nei pazienti omozigoti SS rispetto agli eterozigoti.

L'eziologia dell'ipogonadismo nell'SCD non è completamente chiarita. In alcuni casi vi è una insufficienza testicolare primitiva vera e propria che sembra dovuta ad anomalie

strutturali, che potrebbero essere conseguenza di un'ipossia tessutale cronica associata all'anemia cronica e di crisi falcemiche locali con vaso-occlusione e infarti. In questi casi lo spermioγραμμα mostra una diminuzione della conta spermatica, della densità spermatica, e riduzione degli indici di qualità del seme rispetto a soggetti fertili e sani di controllo.

Insufficienza surrenalica

Le ghiandole surrenali nei pazienti con SCD sono piuttosto vulnerabili ad insulti vascolari dovuti a emorragie e trombosi. In aggiunta, i depositi di ferro possono contribuire alla disfunzione dell'asse ipofisi- surrene.

I bambini con SCD omozigote (SS) hanno livelli di cortisolo più bassi rispetto a bambini sani o eterozigoti. I bambini con iposurrenalismo subclinico possono restare asintomatici finché non incorrono in una situazione di stress (es. crisi vaso-occlusiva) che può slatentizzare l'insufficienza surrenalica fino a una vera e propria crisi addisoniana. Particolare attenzione quindi va posta nel ricercare i segni di insufficienza surrenalica durante le VOC, in special modo se c'è una compromissione emodinamica.

Osteopenia/osteoporosi

Nei pazienti con SCD si osserva una bassa densità della massa ossea (BMD) sia in età pediatrica sia negli adulti ma ad un'età più precoce rispetto la popolazione generale (in media circa 30 anni), che interessa entrambi i sessi (37,38). Il 70-80% degli adulti ha una bassa BMD e circa il 13% viene classificato come osteoporotico (39).

Il rachide lombare sembra essere particolarmente suscettibile a modificazioni osteoporotiche (40).

La genesi dell'osteopenia è multifattoriale ed è legata allo stato nutrizionale (basso BMI, basse concentrazioni ematiche di zinco, bassi livelli di emoglobina, carenze nutrizionali di calcio e vitamina D), allo stato ormonale (sesso maschile, ritardo puberale, bassi livelli di estradiolo e nelle donne di testosterone) (41), allo stato metabolico (microinfarti ossei dovuti alle ripetute crisi falcemiche, malattia cronica con immobilizzazione).

Nonostante vi siano chiare evidenze di un'osteopenia pervasiva nei pazienti con SCD mancano tuttavia dati relativi al rischio di frattura e all'effetto di eventuali trattamenti curativi.

Diabete

Alcuni disturbi endocrini che si riscontrano nei pazienti affetti da SCD sono esclusivamente legati ai depositi di ferro, e quindi effetto di un regime trasfusionale cronico, mentre non sono correlati all'SCD tout-court. E' questo l'esempio del diabete. Fattori predittivi per lo sviluppo di sovraccarico di ferro, e quindi di endocrinopatie correlate, sono la lunga durata della malattia e il numero delle trasfusioni (2) e infatti va sottolineato che la maggior parte dei disturbi endocrini associati alle emoglobinopatie sono stati riportati in pazienti con talassemia, piuttosto che con SCD.

Di fatto l'esperienza clinica **nei paesi tropicali** con alta incidenza di SCD, pur non disponendo di dati di popolazione, indica che **il diabete tipo 1 e tipo 2 sono un'evenienza piuttosto rara**, anzi vi sarebbe quasi un effetto protettivo, verosimilmente legato al basso BMI, all'ipermetabolismo e forse anche a fattori genetici.

Diversa è invece la situazione nei paesi occidentali dove vengono più frequentemente utilizzate le trasfusioni per mitigare gli effetti dell'anemia. Il carico di ferro che si verifica in seguito alle trasfusioni ripetute infatti può portare a un danno delle β -cellule e a una diminuita produzione di insulina, con risultati che possono andare dall'intolleranza al glucosio al diabete franco. **In Canada, USA e Regno Unito il diabete mellito interessa circa il 2% dei pazienti con SCD.** Nell'analisi statistica i fattori che correlano statisticamente con lo sviluppo del diabete sono la durata delle trasfusioni e l'età a cui i soggetti hanno iniziato il programma trasfusionale. **Per ogni 10 anni di uso di**

trasfusioni, i soggetti con SCD trasfusi hanno un rischio di sviluppare il diabete 2.5 volte superiore (mentre i pazienti con talassemia hanno un rischio doppio).

Nel monitoraggio del diabete nei pazienti con SCD l'emoglobina glicosilata (HbA1c) non riflette accuratamente il controllo glicemico nei 3 mesi precedenti, verosimilmente perché l'emoglobina contenuta nei globuli rossi non ha il tempo di essere glicosilata prima che questi vengano rimossi dal circolo (la vita media dei globuli rossi nei pazienti con SCD è accorciata a 10-14 giorni rispetto ai 120 normali). Per tale motivo **si consiglia il monitoraggio dei livelli sierici di fruttosamina**, che riflette il controllo glicemico delle 2-3 settimane precedenti.

Nei pazienti con SCD l'ipotiroidismo è raro e non è indicata una valutazione specifica della funzionalità tiroidea (42,43).

Raccomandazioni

- ◆ La supplementazione con zinco per os al dosaggio di 10-15 mg /die è indicata nei bambini con livelli bassi di zinchemia **B**
- ◆ La supplementazione con zinco per os al dosaggio di 10-15 mg /die è altresì indicata nei bambini, seppur con livelli normali di zinchemia, che presentino ritardo di crescita **C**
- ◆ E' indicato valutare routinariamente e correggere eventuali deficit di vitamina D, poiché il deficit di vitamina D si associa a dolori muscolo-scheletrico diffusi che possono essere confusi o sovrapposti al dolore osseo da crisi vaso-occlusiva
- ◆ Nei bambini è indicata una supplementazione quotidiana con acido folico 1 mg/die per os **C**
- ◆ Un eventuale scarso accrescimento va indagato opportunamente; ci sono casi di carenza dell'ormone della crescita che vanno riconosciuti e trattati con terapia sostitutiva specifica **C**
- ◆ Nel monitoraggio del diabete nei pazienti con SCD si consiglia il monitoraggio dei livelli sierici di fruttosamina, che riflette il controllo glicemico delle 2-3 settimane precedenti, in quanto l'emoglobina glicosilata (HbA1c), a causa della ridotta emivita dei globuli rossi non riflette il controllo glicemico.

Bibliografia

1. Barden EM, Kawchak DA, Ohen-Frempong K, Stallings VA, Zemel BS. Body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:218-25.
2. Smiley D, Dagogo-Jack S, Umpierrez G. Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metabol* 2008; 4: 102-109.
3. Selman EK, Haymond MW, Bayne E, Sager BK, Wiisanen A et al. Protein and energy metabolism in prepubertal children with sickle cell anemia. *Pediatr Res* 1996; 40: 34-40.
4. Hibbert JM, Creary MS, Gee BE, Buchanan ID, Quarshie A, Hsu LL. Erythropoiesis and myocardial requirements contribute to hypermetabolism of childhood sickle cell anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 680-7.
5. Buchowski MS, de la Fuente FA, Flakoll PJ, Chen KY, Turner EA. Increased bone turnover is associated with protein and Energy metabolism in adolescents with sickle cell anemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280:E518-E527.
6. Hermatz P, Heyman MB, Cunningham J, Lee PDK, Styles L et al. Effects of red blood cell transfusion on resting energy expenditure in adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 127-131.
7. Ray D, Deshmukh P, Goswami K, Garg N. Antioxidant vitamin levels in sickle cell disorders. *Natl Med J India* 2007; 20: 11-3.
8. Hasanato RM. Zinc and antioxidant vitamin deficiency in patients with severe sickle cell anemia. *Ann Saudi Med* 2006; 26: 17-21.

9. Finan AC, Elmer MA, Sasanow SR, McKinney S, Russel MO, Gill FM. Nutritional factors and growth in children with sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1988; 142: 237-40.
10. Oliveira PM, Pova LC, Oliveira MH, Pfeiffer WC. Study of zinc and growth hormone in sickle cell disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14:773-9.
11. Şiklar Z, Tuna C, Dallar Y, Tanyer G. Zinc deficiency: a contributing factor of short stature in growth hormone deficient children. *J Trop Pediatr* 2003; 187-188. EPIII
12. Phebus CK, Maciak BJ, Gloninger MF, Paul HS. Zinc status of children with sickle cell disease: relationship to poor growth. *Am J Hematol* 1988; 29: 67-73.
13. Leonard MB, Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Plasma zinc status, growth, and maturation in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1998; 132: 467-71.
14. Fung EB, Kawchak DA, Zemel DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Plasma zinc is an insensitive predictor of zinc status: use of plasma zinc in children with sickle cell disease. *Nutr Clin Pract* 2002; 17: 365-72.
15. Bao B, Prasad AS, Beck FW, Snell D, Suneja A et al. Zinc supplementation decreases oxidative stress, incidence of infection, and generation of inflammatory cytokines in sickle cell disease patients. *Transl Res* 2008; 152: 67-80.
16. Kennedy TS, Fung EB, Kawchack DA, Zemel BS, Ohene-Frempong K et al. Red blood cell folate and serum vitamin B12 status in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(3): 165-9.
17. Liu YK. Folic acid deficiency in sickle cell anemia. *Scand J Hematol* 1975; 14(1):71-9.
18. Van der Dijs FP, Schnog JJ, Brouwer DA, Velvis HJ, van der Berg GA et al. Elevated homocysteine levels indicate suboptimal folate status in pediatric sickle cell patients. *Am J Hematol* 1998; 59(3): 192-8.
19. Van der Dijs FP, Fokkema MR, Dijk-Brouwer DA, Niessink B, van der Wal TI et al. Optimization of folic acid, vitamin B(12), and vitamin B(6) supplements in pediatric patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2002; 69(4): 239-46. EPIV
20. Dhar M, Bellevue R, Brar S, Carmel R. Mild hyperhomocysteinemia in adult patients with sickle cell disease: a common finding unrelated to folate and cobalamine status. *Am J Hematol* 2004; 76(2): 114-20.
21. Ballas SK, Baxter JK, Riddick G. Folate supplementation and twinning in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2006; 81:296-297.
22. Dhar M, Bellevue R, Carmel R. Pernicious anemia with neuropsychiatric dysfunction in a patient with sickle cell anemia treated with folate supplementation. *N Engl J Med* 2003; 348. 2204-2207.
23. Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Schall JI, Stallings VA. Effects of delayed pubertal development, nutritional status, and disease severity on longitudinal patterns of growth failure in children with sickle cell disease. *Pediatr Res* 2007; 61: 607-13.
24. Soliman AT, ElZalabany M, Amer M, Ansari BM. Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassemia major and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Ped* 1999; 45: 23-30.
25. Thomas PW, Singhal A, Hemmings-Kelly M, Serjeant GR. Height and weight references curves for homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 2000; 82: 204-208.
26. Singhal A, Thomas P, Cook R, Wierenga K, Serjeant G. Delayed adolescent growth in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1994; 71: 404-408.
27. Loporini SM, Bendit I, Manhani R, Bracco OL, Manzella L, Giannella-Neto D. Growth hormone and insulin-like growth factor 1 axis and growth of children with different sickle cell anemia haplotypes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 357-363.
28. Collett-Solberg PF, Fleenor D, Schultz WH, Ware RE. Short stature in children with sickle cell anemia correlates with alterations in the IGF-1 axis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 211-8.
29. Soliman AT, Darwish A, Mohammed SH, Bassiony MR, el Banna N, Asfour M. Circulating growth hormone (GH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and free thyroxine, GH response to clonidine provocation and CT scanning of the hypothalamic-pituitary area in children with sickle cell disease. *J Trop Pediatr* 1995; 41: 285-9.
30. Soliman AT, el Banna N, alSalmi I, De Silva V, Craig A, Asfour M. Growth hormone secretion and circulating insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF binding protein-3 concentrations in children with sickle cell disease. *Metabolism* 1997; 46:1241-5.
31. Nunlee-Bland G, Rana SR, Houston-Yu PE, Odonkor W. Growth hormone deficiency in patients with sickle cell disease and growth failure. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 601-6. EPV
32. Zago MA, Kerbaux J, Souza HM, Figueiredo MS, Costa FF et al. Growth and sexual maturation of Brazilian patients with sickle cell diseases. *Trop Geogr Med* 1992; 44: 317-21.
33. Serjeant GR, Hambleton I, Thame M. Fecundity and pregnancy outcome in a cohort with sickle cell-haemoglobin C disease followed from birth. *BJOG* 2005; 112: 1308-14.
34. Serjeant GR, Singhal A, Hambleton IR. Sickle cell disease and age at menarche in Jamaican girls: observations from a cohort study. *Arch Dis Child* 2001; 85: 375-378.
35. Samuels-Reid J, Scott RB. Characteristics of menstruation in sickle cell disease. *Fertil Steril* 1985; 43: 139-41.
36. Singhal A, Gabay L, Serjeant GR. Testosterone deficiency and extreme retardation of puberty in homozygous sickle- cell disease. *West Indian Med J* 1995; 44:20-3.

37. Buison AM, Kawchak DA, Schall JI, Ohene-Frempong K, Stallings VA, et al. Bone area and bone mineral content deficits in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2005; 116: 943-949.
38. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Moktan S, Bellevue R. Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Hematol* 2007; 136: 666-672.
39. Miller RG, Segal JB, Ashar BH, Leung S, Ahmed S et al. High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2006; 81: 236-241.
40. Sadat-Ali M, Al Elq AH. Sickle cell anemia: is it a cause for secondary osteoporosis? *West Afr J Med* 2007; 26: 134-7.
41. Sadat-Ali M, Al-Elq A, Sultan O, Al-Turki H. Secondary osteoporosis due to sickle cell anemia: do sex steroids play a role? *Indian J Med Sci* 2008; 62: 193-198.
42. Phillips G Jr, Becker B, Keller VA, Hartman J 4th. Hypothyroidism in adults with sickle cell anemia. *Am J Med* 1992; 92: 567-70.
43. Evliaoğlu N, Kiliç Y, Sargin O. Thyroid functions in mild and severe forms of sickle cell disease. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 460-3.

PROPOSTA PER LA DIAGNOSI E IL FOLLOW-UP DEI DISTURBI NUTRIZIONALI ED ENDOCRINOLOGICI

- Valutazione semestrale dei seguenti parametri:
 - Altezza
 - Peso
 - velocità di crescita (con particolare attenzione al periodo pre-puberale)
 - sviluppo puberale (se indicato per età): Tanner, volume testicolare
 - apporti nutrizionali
- Ricercare eventuali carenze di vitamine A, B12, E, D, zinco, folati e correggere eventuali deficit nutrizionali.
 - Nei bambini con deficit di zinco o con scarsa crescita o ritardo puberale supplementazione con almeno 10 - 15 mg al giorno; anche bambini con zinchemia normale potrebbero giovare di una supplementazione.
 - Utile supplementazione con folati 1 mg/die o 7.5 mg/settimana.
- Nei bambini nei quali si riscontra un ritardo di crescita valutare l'età ossea.
- Se il ritardo di crescita fosse marcato avviare indagini per eventuale deficit di GH
- In caso di deficit di GH scarsamente responsivo alla terapia sostitutiva avviare supplementazione di zinco.
- Se si osserva un ritardo puberale valutare se esso coincide o meno con un ritardo di crescita; se vi è un ritardo puberale significativo o non coincidente con un ritardo di crescita è indicata la valutazione dell'asse ipofisi/gonadi allo scopo di avviare eventualmente una terapia sostitutiva
- In casi di regime trasfusionale cronico:
- Valutazione depositi di ferro (ferritina, ecc., vedi sezione dedicata)
- Dosaggio della glicemia a digiuno. Se si riscontrano valori alterati:
 - Eseguire curva glicemica, dosaggio fruttosamina

Se si riscontra un quadro di diabete, eseguire monitoraggio mediante fruttosamina e non HbA1c

13. CRISI APLASTICHE

Descrizione

Le crisi ipo-aplastiche midollari fanno parte della storia naturale di tutte le anemie emolitiche e quindi anche della SCD.

Nei pazienti affetti da SCD, com'è noto, il tempo di sopravvivenza degli eritrociti è ridotto anche nelle fasi di benessere e, se interviene una crisi aplastica, può insorgere una depressione temporanea della funzione midollare e questa può evolvere in modo grave.

La condizione morbosa è caratterizzata da una rapida discesa dei valori dell'emoglobina che può raggiungere anche i 2-3 g/dl e da una reticolocitopenia marcata con valori di reticolociti $<1\%$ o $< 10000/\text{mm}^3$. La reticolocitopenia inizia mediamente 5 giorni dopo l'avvenuto contagio e continua per circa 7-10 giorni e l'esacerbazione dell'anemia interviene subito dopo la reticolocitopenia.

La crisi aplastica può essere causata da vari stimoli di natura prevalentemente infettiva, specie virale e soprattutto in conseguenza di un'infezione da **Parvovirus B19** (PV B19) che pertanto tende ad essere una significativa causa di morbidità. (1, 2)

La diagnosi di infezione da PV B19 è confermata, oltre che dal riscontro diretto del genoma virale nei pochi eritroblasti displastici midollari e/o nel sangue periferico, anche dalla presenza degli anticorpi IgM anti Parvovirus B19 contestuali all'aplasia eritroide e questo evento è riscontrabile nella maggioranza dei casi.

La diagnosi è inoltre anche possibile con il riscontro di anticorpi IgG anti Parvovirus B19 nel mese successivo alla crisi aplastica in pazienti precedentemente negativi.

L'aplasia eritroide è il risultato della citotossicità diretta del Parvovirus B19 sui precursori eritroidi midollari sebbene in una minoranza dei casi (15-25%) anche altri precursori mieloidi possono essere interessati con conseguente riscontro di neutropenia e/o piastrinopenia e queste possono complicare considerevolmente il quadro clinico.

L'immunità conferita dall'infezione è considerata permanente e ciò protegge in maniera piena da crisi aplastiche dovute al PV B19.

In caso di un'infezione documentata da PV B19 una particolare attenzione va posta ai soggetti con SCD non immuni dall'infezione da PV B19 che sono a contatto con il paziente infetto (spesso fratelli con SCD) perché hanno la possibilità di poter contrarre l'infezione con conseguente possibile crisi aplastica.

Nei pazienti con SCD l'infezione da PV B19 ha un'incidenza non precisamente valutata.

In un importante studio epidemiologico (3) essa è stata rilevata in circa 10-15 casi/anno per 100 bambini con SCD, è più frequente nella fascia di età tra i 5 e i 10 anni e non mostra una particolare predilezione di sesso o genotipo della emoglobinopatia.

Da notare anche come il 35-40% circa di infezioni documentate da PV B19 può decorrere senza particolari complicanze nei pazienti con SCD mentre il 60% circa delle infezioni documentate si può complicare con una crisi aplastica transitoria.

Oltre ai segni dell'anemia possono essere presenti, in larga parte dei pazienti, contestualmente alla crisi aplastica, sintomi quali febbre (80-90% dei casi), e dolori tipo cefalea, artralgie, mialgie e rash cutanei (60-70%).

A volte **la crisi aplastica può complicarsi** con il sequestro acuto splenico o epatico, la ACS, la glomerulonefrite, la meningoencefalite o lo stroke che possono rendere la condizione morbosa generale particolarmente grave (4-9).

Raccomandazioni

- ◆ Le crisi aplastiche richiedono, nella maggior parte dei casi, di un ricovero in Ospedale **C**
- ◆ Tra gli esami di laboratorio vanno eseguiti in particolare l'emocromo, i reticolociti, la ricerca di anticorpi anti PV B19, la ricerca del DNA virale e altri test infettivologici standard **C**
- ◆ La trasfusione di emazie concentrate va effettuata se il paziente ha anemia sintomatica con segni clinici di scompenso (tachicardia, tachipnea, dispnea, affaticamento) o calo di Hb $\geq 2\text{g\%}$ rispetto al valore abituale per il paziente e con valore assoluto Hb $\leq 5\text{gr\%}$ (*vedi cap 21*) **C**
- ◆ La trasfusione di emazie concentrate è altresì indicata quando il paziente ha un calo significativo di Hb (calo $>3\text{gr/dl}$ rispetto al valore basale) e non ha segni di recupero emopoietico (reticolociti $< 1\%$ o $< 10000 \text{ mm}^3$, assenza di eritroblasti nel sangue periferico): si suppone che la ripresa midollare non avvenga prima dei 7-10gg e quindi la trasfusione è opportuna per prevenire lo scompenso cardiaco (*vedi cap 21*) **C**
- ◆ L'emocromo e i reticolociti vanno controllati fino alla ripresa ematologica **C**
- ◆ Va sempre consigliato al paziente un certo isolamento evitando i contatti con i fratelli affetti da SCD e non immuni verso il PV B19 e con le donne ai primi mesi di gravidanza **C**
- ◆ Non sembrano utili al momento (pochi e sporadici segnalazioni in letteratura) trattamenti alternativi al regime trasfusionale quali quelli con alte dosi di Immunoglobuline, eritropoietina o steroidi. (10, 11) **C**
- ◆ La terapia con idrossiurea va sospesa in corso di crisi aplastica (*vedi cap 20*) **C**

Bibliografia

1. Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, Davis LR, White JM, Stroud CE, Murtaza L.. Parvovirus infections and ipoplastic crisis in sickle cell anemia. Lancet 1981; 1: 664-665 **(P-V)**
2. Serjeant GR, Topley JM, Mason K, Serjeant BE, Pattison JR, Jones SE, Mohamed R. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anemia associated with parvovirus like agent. Lancet 1981; 2: 595-597 **(P-IV)**
3. Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiatkowski J, Cecil R, Cecil T, Cnaan A, Ohene-Frempong K. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease Blood 2004; 103: 422-427 **(P-IV)**
4. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, Pegelow CH, Vichinsky E. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Blood 1995; 86: 776-783 **(P-V)**
5. Mallouh AA, Qudah A. Acute splenic sequestration together with aplastic crisis caused by parvovirus B19 in patients with sickle cell disease. J Pediatr. 1993; 122: 593-595 **(P-V)**.
6. Koduri PR, Patel AR, Pinar H. Acute hepatic sequestration caused parvovirus B19 infection in a patient with sickle cell anemia. Am J Hematol. 1994; 47: 250-251 **(A-V)**.
7. Lowenthal EA, Wells A, Emanuel PD, Player R, Prchal JT. Sickle cell acute chest syndrome associated with parvovirus B19 infection: case series and review. Am J Hematol. 1996; 51: 207-213 **(P-V)**
8. Tolaymat A, Al Mousily F, MacWilliam K, Lammert N, Freeman B. Parvovirus glomerulonephritis in a patient with sickle cell disease. Pediatr Nephrol 1999; 13: 340-342 **(P-V)**
9. Wierenga KJ, Serjeant BE, Serjeant GR. Cerebrovascular complications and parvovirus infections in homozygous sickle cell disease. J Pediatr 2001; 139: 438-442 **(P-V)**
10. Lascari AD, Pearce JM. Use of gamma globulin and erythropoietin in a sickle cell aplastic crisis. Clin Pediatr 1994; 33: 117-119 **(P-V)**.
11. Brown KE, Young NS, Alving BM, Barbosa LH. Parvovirus B19: Implications for transfusion medicine. Summary of a workshop. Transfusion 2001; 41: 130-135

14. MANIFESTAZIONI OCULARI

Descrizione

Le complicanze oculari nella SCD sono state ben documentate: alcune non rivestono alcun significato clinico mentre altre sono particolarmente gravi.

Le complicanze oculari più gravi si riscontrano **più comunemente nella doppia eterozigosi Hb S/C** (40%) rispetto alla drepanocitosi omozigote (20%) ed alla talassodrepanocitosi (5%) (1,2). I soggetti più a rischio di sviluppare alterazioni gravi sono quelli con alto ematocrito e bassi livelli di Hb F.

Le manifestazioni oculari possono essere suddivise in due gruppi in base alla presenza/assenza dei processi di neovascolarizzazione a livello della retina. La distinzione è clinicamente rilevante in quanto la proliferazione di nuovi vasi sanguigni a livello retinico è alla base degli eventi che evolvono verso l'emorragia del vitreo e il distacco della retina.

Le lesioni non proliferative che si possono osservare nella SCD sono le ectasie congiuntivali, la retinite pigmentosa, atrofia dell'iride e raramente hanno conseguenze sulla funzione visiva. L'occlusione dell'arteria centrale della retina con conseguente ischemia maculare è una rara complicanza che può portare a cecità i pazienti con SCD e che per la prima volta è stata descritta nel 1970 e da allora fino ad oggi ne sono stati descritti pochi casi (17 casi). I pochi casi descritti sono stati trattati precocemente mediante EEX per impedire l'instaurarsi di danni permanenti e successivo regime trasfusionale per circa sei mesi. (3-7)

La complicanza più grave è **la retinopatia proliferativa**, caratterizzata dalla proliferazione neovascolare a livello retinico.

La proliferazione segue la cascata di eventi che hanno origine dalla vaso-occlusione e dalla conseguente ischemia delle zone periferiche della retina. Si presuppone che i ripetuti fenomeni ischemici a livello arteriolare possano attivare i processi di angiogenesi attraverso la produzione endogena del fattore di crescita vascolare endoteliale, e il fattore di crescita dei fibroblasti.(8,9)

Goldberg ha definito cinque fasi della retinopatia proliferativa (10). Nella fase I, si osserva un'occlusione arteriolare periferica. Nella fase II, si verifica un rimodellamento vascolare al confine tra vasi perfusi e non perfusi con la formazione di anastomosi artero-venosi. Nella fase III si verifica, la neo-vascolarizzazione preretinica assumendo una forma simile al flabellum Gorgonia un invertebrato marino, comunemente noto come il "sea fan." La fase IV è definita dalla presenza dell'emorragia del vitreo, e la fase V dal distacco di retina.

Anche se le complicanze retiniche possono manifestarsi già a partire dai 20 mesi di età (11), più comunemente si osservano tra i 15 ei 30 anni di età (12). I processi occlusivi della periferia retinica, pur iniziando in età precoce, non sempre evolvono verso la fase proliferativa; le emorragie sono comunque poco frequenti rispetto all'estensione della retinopatia.

La diagnosi di retinopatia proliferativa viene fatta mediante l'esame del fondo oculare seguito dall'esame fluorangiografico. L'obiettivo terapeutico è il trattamento precoce al fine di indurre la regressione del tessuto neovascolare (fase III) prima che si abbia il sanguinamento (fase IV) e il distacco di retina (fase V). Le tecniche più usate per indurre l'involuzione delle lesioni neovascolari sono la diatermia, la crioterapia e la fotocoagulazione con il laser. Di tutti questi metodi la fotocoagulazione con il laser ha il minor numero di effetti collaterali. Quando si instaura un'emorragia del corpo vitreo che non guarisce entro 3-6 mesi o coesiste un distacco di retina, l'intervento chirurgico diventa indispensabile.

Sebbene la moderna microchirurgia sia in grado di migliorare la visione per molti pazienti con retinopatia avanzata, va sottolineato che la chirurgia comporta un significativo rischio intra e postoperatorio con la comparsa di gravi complicanze oculari quali ischemia, emorragia, ed aumento della pressione oculare (13). Pertanto deve essere considerato

un intervento di chirurgia maggiore e come tale valgono le stesse raccomandazioni previste per tutti gli interventi chirurgici (*vedi cap. 19*).

Al momento non esistono studi controllati che dimostrino la validità di una prevenzione primaria o secondaria mediante l'attuazione di un regolare regime trasfusionale o la terapia con idrossiurea, sebbene sia possibile prevedere una buona efficacia a lungo termine di tali trattamenti.

Infine un cenno alle possibili conseguenze di un trauma oculare: la composizione dell'umor acqueo favorisce la formazione di falci che possono occludere le vie di deflusso e causare un aumento della pressione intra-oculare con conseguente riduzione della perfusione del nervo ottico e della retina, con conseguente occlusione dell'arteria retinica e atrofia del nervo ottico.

Raccomandazioni

- ◆ Visita oculistica completa a scadenza annuale anche per i pazienti asintomatici C
- ◆ Visita oculistica urgente in caso di trauma oculare per tutti i pazienti, anche portatori di trait HbS per escludere la presenza di ischemia retinica o ipoema C

Bibliografia

1. Clarkson JG. The ocular manifestations of sickle cell disease: a prevalence and natural history study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1992;90:481-504 (AP-I).
2. Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, Lois N, Serjeant GR, Bird AC. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: Observations from a cohort study. *Ophthalmology* 2005;112:1869-1875 (AP-IV).
3. Liem, RI, Calamaras, DM, Chhabra, MS, Files B, Minniti, CP and Thompson AA. Sudden Onset Blindness in Sickle Cell Disease Due to Retinal Artery Occlusion. *Pediatr Blood Cancer* 2008 50(3):624-7 (A-V).
4. Goldberg MF, Galinos S, Lee CB, Stevens T, Woolf MB. Macular ischemia and infarction in sickling. *Invest Ophthalmol* 1973;12:633-635.
5. Knapp JW. Isolated macular infarction in sickle cell (SS) disease. *Am J Ophthalmol* 1972;73:857-859 (A-V).
6. Stevens TS, Busse B, Lee CB, Woolf MB, Galinos SO, Goldberg MF. Sickling hemoglobinopathies; macular and perimacular vascular abnormalities. *Arch Ophthalmol* 1974;92:455-463 (A-V).
7. Witkin AJ, Rogers AH, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS. Optical coherence tomography demonstration of macular infarction in sickle cell retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2006;124:746-747 (A-V).
8. Cao J, Mathews MK, McLeod DS, Merges C, Hjelmeland LM, Luty GA. Angiogenic factors in human proliferative sickle cell retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1999;83:838-46 (A-III).
9. Aiello LP. Clinical implications of vascular growth factors in proliferative retinopathies. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8:19-31
10. Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1971;71:649-55.
11. McLeod DS, Goldberg MF, Luty GA. Dual perspective analysis of vascular formations in sickle retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1234-45 (AP-V).
12. Condon PI, Serjeant GR. Photocoagulation in proliferative sickle retinopathy: results of a 5 year study. *Br J Ophthalmol* 1980;64:832-40 (AP-III).
13. Rednam KR, Jampol LM, Goldberg MF. Scatter retinal photocoagulation for proliferative sickle cell retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1982;93:594-9 (A-V).

15. MANIFESTAZIONI RENALI E IPERTENSIONE ARTERIOSA

15a. MANIFESTAZIONI RENALI

Introduzione

La SCD è una patologia multiorgano. Il rene è particolarmente sensibile ai fenomeni vasocclusivi e alla conseguente ipossia in quanto il suo fabbisogno di ossigeno è estremamente elevato (1,2). I meccanismi che stanno alla base delle complicanze renali sono in parte direttamente correlabili alla falcizzazione (vasocclusione, danno ischemico e perdita di nefroni), in parte favoriti da particolari condizioni predisponenti renali, quali l'ambiente acido e ipertonico della midollare (2). L'interessamento renale nella SCD è frequente anche se difficilmente quantizzabile in quanto le alterazioni renali possono essere completamente asintomatiche (3).

La compromissione renale comprende uno spettro molto ampio di alterazioni strutturali e funzionali che interessano l'intera lunghezza del nefrone, dal glomerulo alla papilla, e che si traducono in diversi fenomeni clinici e alterazioni funzionali (iperfiltrazione glomerulare, ematuria, difetto di concentrazione delle urine con ipostenuria, alterazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base, deficit tubulari, alterazioni glomerulari con possibile evoluzione verso l'insufficienza renale cronica) (1,2,4,5).

Ematuria

L'ematuria è una delle complicanze renali più frequenti potendo interessare anche soggetti eterozigoti per emoglobina S (*vedi cap.27*) (1,6,7). Il sanguinamento è generalmente secondario ai fenomeni vasocclusivi a carico dei vasi della midollare renale con conseguente stravasamento oppure a necrosi della papilla renale. Può decorrere senza dolore ed è quasi sempre unilaterale (più frequentemente a sinistra) (7). La presenza di dolore accompagnato ad ematuria rende la diagnosi di semplice falcizzazione meno probabile e dovrebbe indurre ad ampliare la diagnostica differenziale (1,2). Inoltre, le segnalazioni in letteratura di aumentata incidenza di carcinoma renale in pazienti affetti da malattia drepanocitica, la necessità di trattare prontamente le infezioni urinarie in pazienti con malattia drepanocitica, e la possibilità che l'ematuria sia secondaria ad altra patologia, deve indurre cautela nell'etichettare come secondaria alla malattia la comparsa di tale segno in questi pazienti (1,8,9). In una recente review sugli aspetti renali della malattia drepanocitica si raccomanda l'esecuzione di accertamenti ematochimici e strumentali adeguati ad effettuare una diagnostica differenziale ampia (5). **L'ematuria dovuta a falcizzazione è generalmente una condizione autolimitantesi** che richiede esclusivamente un atteggiamento conservativo. Il trattamento consiste nel riposo a letto e nell'assicurare un'adeguata idratazione per mantenere un corretto flusso urinario (1,2,10). Alcuni autori suggeriscono la somministrazione di liquidi ipotonici, al fine di evitare la ritenzione di sodio e il sovraccarico di circolo (2). In letteratura sono segnalati trattamenti farmacologici di supporto (diuretici, acido ϵ -aminocaproico, vasopressina, alcalinizzazione delle urine) con risultati variabili (1,2,6,11). L'utilizzo di acido ϵ -aminocaproico potrebbe inoltre favorire la formazione di coaguli con conseguente ostruzione delle vie urinarie. Per trattamenti accessori, si ritiene pertanto utile consulenza specifica nefrologica. La nefrectomia andrebbe riservata esclusivamente a casi di emorragie irrefrenabili e potenzialmente fatali (1).

- ◆ L'ematuria è una possibile complicanza della SCD, secondaria a fenomeni vasocclusivi a carico del microcircolo renale o a necrosi della papilla. Tuttavia, data la possibile coesistenza di altre condizioni (infezioni delle vie urinarie, calcoli, carcinoma renale, patologie autoimmuni) si raccomanda di eseguire una completa diagnostica differenziale secondo protocolli in uso presso i singoli centri C
- ◆ In caso di ematuria secondaria a falcizzazione si raccomandano: il riposo a letto, al fine di evitare la progressione di eventuali coaguli lungo le vie urinarie, un'adeguata idratazione e un accurato bilancio idrico. C
- ◆ Il ricorso a trattamenti di supporto (vasopressina, acido ϵ -aminocaproico, alcalinizzazione delle urine) è segnalato in letteratura, ma la loro efficacia non è provata. Pertanto, il loro utilizzo non può essere raccomandato ma va valutato caso per caso a seconda delle condizioni del paziente e del decorso clinico C

Complicanze da alterazioni tubulari: ipostenuria, enuresi, alterazioni dell'equilibrio acido-base e degli elettroliti.

L'ipostenuria è la più frequente anomalia urinaria in corso di SCD ed è dovuta all'incapacità di concentrare massimalmente le urine. Tale difetto si riscontra precocemente; anche se la patogenesi non è del tutto chiara, essa sembra correlata all'aumento del flusso renale oltre che alla progressiva perdita dei nefroni iuxtamollari (1,2,5). I soggetti affetti da SCD presentano una osmolarità urinaria dopo privazione notturna considerevolmente più bassa rispetto ai soggetti normali (1,2,12). L'incapacità di concentrare massimalmente le urine riguarda anche i soggetti eterozigoti per Hb S, in modo variabile e a seconda della percentuale di Hb S presente (*vedi cap.27*), la quale dipende a sua volta dal genotipo α (1,13). Il difetto di concentrazione urinaria può comportare un aumentato rischio di disidratazione qualora non sia garantito un sufficiente apporto di liquidi (1,2,10). L'ipostenuria della SCD non è sensibile alla desmopressina (1). La capacità di concentrare le urine è stata recentemente misurata in una popolazione pediatrica (185 soggetti) affetta da malattia drepanocitica di età compresa tra 7,5 e 17,9 mesi (14). Tale popolazione è la medesima arruolata dello studio BABY-HUG, studio prospettico in doppio cieco sull'efficacia dell'idrossiurea nella prevenzione del danno d'organo splenico e renale (15). La valutazione della funzionalità renale all'atto dell'arruolamento nel trial ha mostrato che il 77,2% dei bambini era in grado di concentrare le urine e che l'osmolarità urinaria correlava con la clearance effettuata con ^{99}Tc -DTPA ($p=0.029$) e con l'azotemia ($p<0,0001$) ma non con l'osmolarità sierica, l'età, il sesso, il peso, l'altezza e la creatinina sierica. I bambini con osmolarità urinaria > 500 presentavano inoltre una percentuale di emoglobina fetale più elevata ($p=0,014$). Alla fine del trial durato due anni, non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto concerne la capacità di concentrare le urine nei due gruppi trattati con idrossiurea o placebo, anche se è stata evidenziata una tendenza a mantenere un'osmolarità urinaria e un peso specifico urinario più elevati nel gruppo trattato con idrossiurea rispetto al placebo (15).

L'enuresi è una condizione frequente in età pediatrica in soggetti sani, riguardando il 15% dei bambini a 5 anni e il 3% di ragazzi di 15 aa (16). Tuttavia, dato il difetto di concentrazione urinaria, essa è più frequente nella SCD ma, come nei soggetti normali, può risolversi spontaneamente. Inoltre, è riportata un'aumentata frequenza di enuresi in soggetti sani con ostruzione nasale e russamento notturno. In alcuni pazienti, il trattamento dell'ostruzione con CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), apparecchi

dentari o adeno-tonsillektomia si è dimostrata efficace nella risoluzione dell'enuresi (17). I protocolli di cura dei pazienti con SCD ed enuresi sono sovrapponibili a quelli impiegati nei soggetti sani, anche se la risposta può essere inferiore. Esistono inoltre in letteratura delle specifiche raccomandazioni che sottolineano la necessità di informare i genitori (e i pazienti stessi se di età adeguata) della possibile insorgenza di enuresi, sui possibili trattamenti (comportamentali o farmacologici, senza però ridurre l'apporto idrico), sulla necessità di segnalare eventuali apnee notturne e di inviare a visita specialistica nefrologica i bambini con enuresi di età superiore a 7 anni in casi di mancata risposta ai trattamenti comportamentali o farmacologici (16,18).

Difetti di acidificazione delle urine e della escrezione di potassio sono descritti in pazienti con SCD ma essi hanno raramente conseguenze cliniche. Pertanto, tali alterazioni tubulari non necessitano di trattamento in condizioni cliniche stabili e a patto che la funzione renale sia entro limiti di norma. Tuttavia, viene suggerita cautela nell'utilizzo di ACE inibitori, beta bloccanti e diuretici risparmiatori di potassio per il rischio di iperpotassiemia (1,2,10).

I pazienti con SCD presentano un'aumentata funzione secretoria del tubulo prossimale. (1,2) Anche tale condizione non ha rilevanza clinica in condizioni normali, ma l'aumento dell'escrezione della **creatinina** rende tale parametro **non del tutto affidabile** nella valutazione della funzione renale in pazienti con SCD. Per tale motivo, alcuni autori suggeriscono la valutazione della cistatina C sierica come marker di funzionalità renale (19,20).

Raccomandazioni

- ◆ I pazienti con SCD presentano un difetto di concentrazione urinaria che può comportare un aumentato rischio di disidratazione in caso di deprivazione d'acqua o di ipovolemia. Si raccomanda pertanto di **incoraggiare l'assunzione di liquidi per bocca** e di trattare prontamente i pazienti con vomito o diarrea persistente **C**
- ◆ L'enuresi è una condizione più frequente nei pazienti affetti da SCD rispetto alla popolazione pediatrica. Si raccomanda di informare i genitori (e i pazienti stessi, se di età adeguata) della possibile insorgenza dell'enuresi, di impiegare i protocolli terapeutici in uso presso i singoli centri **senza** però **ridurre l'apporto di liquidi**, di valutare e documentare l'eventuale coesistenza di fenomeni ostruttivi notturni con apnea, di inviare il paziente > 7 anni a visita specialistica in caso di fallimento dei trattamenti standard. **C**
- ◆ I pazienti con SCD presentano alterazioni dell'equilibrio acido-base e dell'escrezione di potassio clinicamente non rilevanti in condizioni normali. Si raccomanda di valutare opportunamente l'eventuale somministrazione di ACE inibitori, β -bloccanti e diuretici risparmiatori di potassio per il rischio di iperpotassiemia **C**

Proteinuria e insufficienza renale

La nefropatia da difetto glomerulare in corso di malattia drepanocitica è caratterizzata da iperfiltrazione, presente anche in bambini al di sotto dei due anni di vita, e proteinuria (micro/macroalbuminuria) che può rendersi manifesta in età pediatrica e condurre ad insufficienza renale (5,15). Il danno glomerulare è la conseguenza di processi vasocclusivi ripetuti che conducono a danno ischemico e a perdita di nefroni (1,2).

L'iperfiltrazione è secondaria ad ipertrofia dei glomeruli e ad aumento della superficie filtrante, ma anche l'ipossia del microambiente (con aumentata produzione di prostaglandine) e l'anemia cronica sembrano contribuire al suo instaurarsi nella malattia drepanocitica (4,5). E' inoltre verosimile, ma non certo, che l'interessamento renale in corso di malattia drepanocitica sia rappresentato da un danno progressivo che vede l'iperfiltrazione come danno più precoce, a cui segue la proteinuria fino all'insufficienza renale (4). La proteinuria franca è generalmente preceduta dalla comparsa di **microalbuminuria**, che rappresenta **il segno più precoce di danno glomerulare**, la quale può rimanere a lungo asintomatica senza pertanto accompagnarsi a segni laboratoristici di insufficienza renale (21). Dal punto di vista anatomo-patologico, l'aspetto più tipico è dato dalla glomerulo-sclerosi segmentaria focale (22). La prevalenza della proteinuria asintomatica in corso di malattia drepanocitica è variabile a seconda degli studi e della fascia di età considerata ed è compresa tra 6,2% e 28% dei soggetti affetti (23-25); essa è stata peraltro riscontrata anche in età estremamente precoci (3 anni) (21). Sebbene la microalbuminuria venga considerata l'esame di scelta per la valutazione del danno glomerulare iniziale, alcuni autori, in un recente lavoro pediatrico, suggeriscono di estendere la valutazione alla proteinuria totale e alla escrezione urinaria di IgG in quanto il solo dato della microalbuminuria potrebbe dare falsi negativi, valutando solo il danno glomerulare e non quello tubulare; gli stessi autori suggeriscono di valutare con cautela la ricerca della proteinuria effettuata attraverso lo stick urine poichè lo stesso può essere falsamente negativo per la stessa ragione (21). Anche la valutazione della creatinina come indice di funzionalità renale non è del tutto attendibile in quanto, a causa dell'aumentata escrezione tubulare propria della SCD, si possono avere valori sierici falsamente ridotti di creatinina (1,2,19,20). L'insufficienza renale è riportata essere pari a 4-18% di pazienti affetti da SCD e la frequenza è in parte correlabile al genotipo; gli aplotipi del centro Africa (Bantu, Camerun) sembrano associarsi più frequentemente all'interessamento renale anche se tale dato è discusso, così come la coesistenza di una delezione a carico dei geni α globinici sembra avere un effetto protettivo (1). Per quanto riguarda la percentuale di progressione del danno renale, esistono pochi studi recenti al riguardo. Dati storici stabiliscono che il 40% dei pazienti omozigoti per emoglobina S con proteinuria nel range nefrosico sviluppa una insufficienza renale cronica (26). Un recente studio retrospettivo pediatrico e di giovani adulti (periodo di osservazione pari a 20 mesi circa) ha evidenziato come su 38 pazienti con proteinuria, il 10,5% ha avuto un peggioramento della stessa e della funzione renale nel periodo indicato (25). Per quanto riguarda il trattamento del danno glomerulare precoce, non ci sono dati sufficienti a stabilire quale sia la cura ottimale. Tuttavia, l'utilizzo di ACE inibitori si è dimostrato in grado di ridurre o negativizzare la proteinuria, sia pure in casistiche piccole e con follow up breve (24,27). Non ci sono al momento dati che stabiliscano con certezza se un trattamento trasfusionale cronico sia in grado di modificare l'evoluzione del danno renale (2,27,28); tuttavia, la presenza di insufficienza renale cronica, soprattutto se associata ad anemia, può secondo alcuni autori rappresentare un'indicazione alla trasfusione (semplice o EEX) (29,30). Il recente trial in doppio cieco idrossiurea versus placebo in pazienti pediatriche non ha inoltre dimostrato differenze nei due gruppi relativamente all'aumento dell'iperfiltrazione valutata all'ingresso e alla fine dello studio stesso (2 anni) (15). Il riscontro di danno glomerulare anche precoce suggerisce l'opportunità di procedere a screening renale seriato; **l'esame delle urine dovrebbe essere effettuato routinariamente** (3,18,21). I pazienti con proteinuria persistente dovrebbero essere valutati con la quantificazione della proteinuria su urine delle 24 ore, eventualmente seguita da consulenza nefrologica (3,10,16,18,21,23). E' inoltre raccomandata la rilevazione della pressione arteriosa almeno 1 volta all'anno (10,12). Si ricorda inoltre che l'utilizzo di alcuni chelanti del ferro (deferioxamina) è controindicato in casi di insufficienza renale grave.

Raccomandazioni

- ◆ Si raccomanda di eseguire routinariamente una valutazione della funzione renale con esame urine almeno una volta all'anno dai 3 anni e, successivamente, a seconda degli esiti degli esami; la valutazione della creatinina non è affidabile nella SCD e andrebbe sempre associata alla valutazione della Cistatina C sierica C
- ◆ L'esame urine andrebbe eseguito per la ricerca della microalbuminuria, della escrezione di IgG e della della proteinuria totale. In caso di proteinuria persistente, è indicata valutazione quantitativa e qualitativa della proteinuria C
- ◆ La terapia elettiva in caso di proteinuria non è ancora ben stabilita. Sembra che l'utilizzo di ACE inibitori possa comportare un beneficio sebbene sia opportuno valutare sempre i livelli serici di potassio C

15b. IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'ipertensione è rara nei pazienti affetti da SCD (2-6%) (2). Potenziali meccanismi che possono giustificare una più bassa prevalenza di ipertensione sistemica nei pazienti affetti da SCD rispetto alla popolazione generale sono: ischemia della midollare renale con conseguente difetto di concentrazione tubulare distale e ipostenuria, indice di massa corporea più bassa, diversa elasticità delle arterie (31). Tuttavia, il riscontro di valori pressori più elevati in pazienti affetti da SCD rispetto a pazienti talassemici a parità di anemia, nonché l'associazione tra incidenti cerebro-vascolari e valori pressori più elevati (sia pure entro limiti considerati di normalità per la popolazione generale) suggeriscono l'opportunità di stabilire parametri pressori di normalità specifici per i pazienti affetti da SCD (31,32). Inoltre, valori pressori "borderline" potrebbero definire, in questi pazienti affetti, una condizione di ipertensione sistemica relativa associata ad un aumentato rischio di sviluppo di ipertensione polmonare e/o di patologia renale (31-34). Non esistono al momento studi che permettano di stabilire se il trattamento anti-ipertensivo sia in grado di prevenire la comparsa di ipertensione polmonare e/o di insufficienza renale (31-34). Le indicazioni reperite in letteratura raccomandano di valutare con attenzione i pazienti affetti da SCD dal punto di vista pressorio e di considerare un trattamento anti-ipertensivo qualora la PA sistolica superi di 20 mmHg e quella diastolica di 10 mmHg i propri valori di riferimento (10). In caso di danno d'organo già evidente (cardio-vascolare e/o renale) il trattamento può essere iniziato a valori pressori borderline. Un trattamento può essere inoltre indicato a valori pressori ancora più bassi quando è presente una proteinuria > 1g/die (10).

Raccomandazioni

- ◆ Si raccomanda la rilevazione pressoria annualmente e/o in occasione dei controlli previsti, tenendo conto anche dei valori pressori pregressi relativi a ciascun paziente. Indicazioni per un trattamento anti-ipertensivo sono: PA sistolica eccedente di 20 mmHg e PA diastolica eccedente di 10 mmHg i valori di riferimento; danno d'organo evidente; proteinuria > 1g/die. C

Bibliografia

1. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. Am J Hematol. 2000; 63:205-11
2. Schlinman JI. Sickle cell nephropathy in: "Pediatric Nephrology." 5° edizione, 2004. Lippincot Williams e Wilkins. 917-27
3. SCAC. Guidelines for the treatment of people with sickle cell disease. 2002, pg.81-82
4. Hirschberg R. Glomerular Hyperfiltration in Sickle cell Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:748-9 (Review)
5. Sharpe CC, Thein SL. Sickle cell nephropathy - a practical approach. British Journal of Haematology . 2011;155:287-97 (Review)
6. Oksenbender E, Bourbigot B, Desbazeille F, Droz D, Choquet C, Girot R, Jungers P. Recurrent hematuria in four white patients with sickle cell trait. J Urol. 1984;132:1201-3 (A-V).
7. Osegbe DN. Hematuria and sickle cell disease. A report of 12 cases and review of the literature. Trop Geograph Med. 1990;42:22-7 (A-V).
8. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma: the seventh sickle cell nephropathy. Am J Surg Path. 1995;19:1-11 (PA-V).
9. Gatalica Z, Lilleberg SL, Monzon FA et al. Renal medullary carcinoma: histopathologic phenotype associated with diverse genotypes. Hum Pathol 2011;42:1979-88 (A-V)
10. The management of sickle cell disease. NIH publication 02-2117, 2002, 4th edition, pg 123-127.
11. Immergut MA, Stevenson T. The use of epsilon aminocaproic acid in the control of hematuria associated with hemoglobinopathies. J Urol. 1965;93:110 (A-V).

12. Allon M, Lawson L, Eckman J, Delaney V, Bourke E. Effects of non steroidal antiinflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. *Kidney Int* 1988;34:500-6 (A-V).
13. Gupta AK, Kirchner KA, Nicholson R, Adams JG 3rd, Schechter AN, Noguchi CT, Steinberg MH. Effects of alfa thalassemia and sickle polymerization tendency on the urine-concentrating defect of individuals with sickle cell trait. *J Clin Invest*. 1991;88:1963-8 (A-III).
14. Miller ST, Wang WC, Iyer R, Rana S et al. Urine Concentrating Ability in infants with Sickle Cell Disease. Baseline Data from the Phase III Trial of Hydroxyurea (BABY HUG). *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54:265-68 (P-IV)
15. Wang CW, Ware RE et al. A multicenter randomized controlled trial of Hydroxyurea (Hydroxycarbamide) in very young children with sickle cell anaemia. *Lancet* 2011;377:1663-72 (P-I)
16. Dick M. NHS Antenatal and newborn Screening Program. Sickle cell disease in childhood. Standard guidelines for clinical care.
17. UK forum on Hemoglobin Disorders, 2007 (revised), pag 3-61 www.nhs.uk/sickleandthal.
18. Brooks LJ, Topol HI. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr* 2003;142:515-18 (P-IV).
19. American Academy of Pediatrics. Health Supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2002;109:526-35
20. Alvarez V, Zilleruelo G, Wright D, Montane B, Lopez Mitnik G. Serum cystatin levels in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:533-7 (P-III).
21. Marouf R, Mojiminiyi O, Abdella N, Kortom M, Al Wazzan H. Comparison of renal function markers in Kuwaiti patients with sickle cell disease. *J Clin Pathol*. 2006;59:345-51 (PA-V).
22. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, Orringer E, Johnson A, Jennette JC. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Eng J Med*. 1992;326:910-15 (A-V).
23. Marsenic O, Couloures KG, Wiley JM. Proteinuria in children with Sickle cell disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:715-20 (P-IV).
24. Wigfall DR, Ware RE, Burchinal MR, Kinnet TH, Foreman JW. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell diseases. *J Pediatr*. 2000;136:749-53 (P-V).
25. McKie Kt, Hanevold CD, Hernandez C, Waller JL, Ortiz L, McKie KM. Prevalence, prevention and treatment of microalbuminuria and proteinuria in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:140-4 (P-V).
26. Alvarez O, Lopez-Mitnik G, Zilleruelo G. Short-term follow up of patients with sickle cell disease and albuminuria. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:1236-9 (PA-V).
27. Powers DR, Ellist-Mills DD, Chan L, Niland J, Hiti AL, Opas LM, Johnson C. Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course and mortality. *Am Intern Med*. 1991;115:614-20
28. Fitzhugh CD, Wigfall DR, Ware RE. Enalapril and hydroxyurea therapy for children with sickle nephropathy. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:982-5 (P-V).
29. Alvarez O, Montane B, Lopez G, Wilkinson J, Miller T. Early blood transfusions protect against microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47:71-6 (P-V).
30. Therapeutic Challenges in childhood sickle cell disease part 1: Current and future treatment options. *British Journal of Haematology*. 2003;120:725-36
31. Wahl S, Quirolo KC. Current issues in blood transfusion for sickle cell disease. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:15-21
32. Gordeuk V R, Sachdev V et al. Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. *Am J Hematol*. 2008;83:15-8 (A-V).
33. Pegelow CH, Colangelo L et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: Risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med*. 1997;102:171-7 (AP-IV).
34. Becton LJ, Kalpathi RV, Rackoff E, Disco D, Orak JK, Jackson SM, Shatat IF. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:1505-11 (P-III).

16. ULCERE CUTANEE

Cenni epidemiologici

L'incidenza delle ulcere è molto variabile nelle diverse popolazioni; la più alta prevalenza è riportata in Giamaica, dove il 75% dei pazienti di età superiore a 30 anni ha ulcere malleolari (1); la più bassa in Arabia Saudita (2). Negli Stati Uniti la prevalenza è stata stimata al 25% (3).

L'età gioca un ruolo fondamentale nell'incidenza delle ulcere; è riportata un'incidenza di 3.1 eventi/100 persone/anno sotto i 10 anni, contro 19.2 eventi/100 persone/anno per età superiori a 50 anni (3). Un effetto simile dell'età è descritto anche in Giamaica (1) ed in Africa (4).

Fattori che influenzano la prevalenza sono il genotipo emoglobinico (SS>S/thal), (α tal \downarrow), (HbF \downarrow), livelli di Hb (anemia \uparrow), il sesso (M>F), il livello socio-economico (1, 3, 5).

Descrizione

Le ulcere cutanee costituiscono una complicazione piuttosto invalidante in quanto causano dolore, impotenza funzionale, difficoltà sul piano sociale e richiedono cure mediche prolungate. Dal momento che sono spesso resistenti al trattamento e ricorrenti, costituiscono un problema di difficile soluzione sia per il paziente che per l'equipe di cura. La patogenesi non è del tutto chiara; sono stati chiamati in causa, come possibili meccanismi patogenetici: difetto di flusso nel microcircolo conseguente alla ridotta deformabilità delle emazie, meccanismo comune ad altre anemie emolitiche costituzionali (6) con conseguente ipossia/ischemia (7,8), traumi, anche insulti minimi, come il grattamento per puntura di insetto, (5), insufficienza venosa (5, 9, 10).

Le ulcere si presentano come una depressione con margine liscio e leggermente rilevato, spesso circondato da tessuto edematoso, pigmentato; ci può essere essudazione, crosta e granulazione alla base; le dimensioni, la profondità, l'aspetto dei margini variano in funzione della cronicità, della possibile sovrapposizione batterica, dell'eventuale terapia. Si manifestano inizialmente come indurimento ed iperpigmentazione cui segue erosione dell'epidermide; talvolta sono conseguenti a traumi anche minimi (piccole ferite, punture di insetto), che invece di guarire evolvono in erosioni sempre più vaste e profonde. **La sede tipica è quella malleolare**, più raramente la regione tibiale o il dorso del piede; le ulcere possono essere singole o multiple, spesso bilaterali, possono guarire rapidamente o avere un andamento torpido, anche di anni. Di solito sono piuttosto dolorose e spesso si accompagnano a segni di infiammazione locale e adenite satellite. **L'infezione batterica secondaria è quasi costante**, causata da comuni patogeni quali stafilococco, *Pseudomonas* spp, *Streptococcus* spp. etc (2, 11-12).

Terapia

Per quanto riguarda il trattamento delle ulcere cutanee, ci sono pochi studi clinici controllati; il numero dei pazienti studiati è esiguo e spesso non sono stati effettuati studi atti a confermare i risultati su casistiche adeguate. Alcune scelte terapeutiche vengono proposte sulla scorta di quanto viene considerato efficace in altre condizioni cliniche più comuni (ustioni, stasi venosa, diabete mellito), comunque seguendo spesso la consuetudine, più che l'evidenza.

I provvedimenti riportati nella tab I vengono considerati terapia standard delle ulcere (2, 11-16):

Tabella I. Trattamenti indicati nelle ulcere cutanee

Prevenzione	Igiene	Igiene generale e locale Evitare l'uso di calze in fibra sintetica	C C
	Riduzione della stasi venosa	Evitare la stazione eretta prolungata Privilegiare l'uso di calze elastiche ai primi segni di insufficienza venosa	C C
	Prevenire i traumi	Scegliere calzature idonee che non provochino ferite Prevenire le punture di insetto (bonifiche ambientali, zanzariere, repellenti etc)	C C
Trattamento locale	Detersione	Detersione delicata dell'ulcera Curettage chirurgico	C C
	Riduzione della stasi venosa	Bendaggi elastici e calze di supporto Riposo a letto con elevazione delle gambe	C C
	Miglioramento del trofismo	Bende all'ossido di zinco Fasciature di idrocolloide Antibiotici topici Innesto di cute	C C B C
Trattamento generale		Sali di zinco per via orale Antibiotici per via generale	B C

Non sono stati pubblicati studi atti a valutare l'efficacia dei vari tipi di terapia convenzionale, né casistiche che dimostrino l'efficacia delle trasfusioni o che valutino l'efficacia del trapianto cutaneo rispetto alla terapia convenzionale; quasi sempre il confronto viene fatto tra prima e dopo il trattamento nel singolo paziente. Nel valutare i diversi approcci chirurgici, occorre sottolineare che un certo periodo di permanenza a letto fa parte dei regimi post-operatori e che spesso le ulcere guariscono con il solo riposo a letto.

Per quanto riguarda le evidenze disponibili, uno studio riporta un effetto favorevole della terapia orale con solfato zinco (220 mg x 3 somministrazioni/die) sulla guarigione delle ulcere in soggetti adulti (17).

Anche l'uso di antibiotici per via topica si è dimostrato utile nel favorire la guarigione delle ulcere (66% più piccole a 8 settimane) (18).

Uno studio randomizzato mostra l'utilità del GM-CSF, come fattore di crescita in grado di stimolare la ripresa del trofismo tissutale, nelle ulcere croniche di pazienti non drepanocitici (19). E' descritta anche la possibilità di una buona risposta con l'uso topico del GM-CSF anche in pazienti con SCD (20-22); è stato sollevato qualche dubbio circa la possibilità che l'infiltrazione perilesionale del fattore di crescita possa scatenare una crisi vaso-occlusiva, per cui il GM-CSF è stato anche utilizzato in soluzione come medicazione sull'ulcera stessa, evitando l'infiltrazione perilesionale, cui consegue, inevitabilmente, un assorbimento sistemico (21-22).

Uno dei migliori risultati è stato ottenuto con l'uso di un gel sintetico, RGD-peptide, come supporto atto a facilitare la ricrescita cellulare, con medicazioni settimanali per 10 settimane; il gruppo trattato mostrava una diminuzione della superficie dell'ulcera del 54.4% contro il 19% del gruppo di controllo (23). Purtroppo a questo studio pilota non è seguito un uso più ampio che potesse confermare l'efficacia di questo materiale, che, oltretutto, non viene più prodotto.

L'uso del gel piastrinico come applicazione topica di un preparato da concentrato piastrinico o di un fattore di crescita ottenuto con tecnica ricombinate è stato descritto soprattutto nelle ulcere diabetiche con risultati promettenti, ma non ci sono segnalazioni del suo uso nelle ulcere della SCD (24-26). L'efficacia della terapia iperbarica, anch'essa mai segnalata nella SCD, è controversa pure nelle ulcere diabetiche (27).

Dal momento che le ulcere malleolari sono meno frequenti nei pazienti con alti livelli di HbF, sembra esserci un'indicazione all'uso di farmaci che facciano aumentare l'HbF circolante. E' stato infatti utilizzato con successo il butirrato di arginina in due pazienti (28). **L'uso dell'idrossiurea invece rimane controverso**: infatti il suo uso è stato considerato responsabile dell'insorgenza di ulcere malleolari in pazienti con SCD e non (29-32), ulcere che guariscono con la semplice sospensione della terapia con HU (33). Per quanto riguarda più in particolare la SCD, le ulcere in corso di terapia con HU sono comparse in pazienti affetti da una forma clinica più grave di malattia, che avevano già avuto in passato ulcere malleolari prima di iniziare l'assunzione del farmaco (34-35); l'HU avrebbe quindi soltanto un ruolo con-causale. L'insorgenza di ulcere in corso di HU è comunque evenienza infrequente nei bambini (36). D'altra parte sono anche descritte esperienze in cui l'uso dell'HU in adulti con talassemia intermedia è stata associata ad un miglioramento clinico delle ulcere malleolari (37).

Raccomandazioni

- | | |
|---|---|
| ◆ La prevenzione è particolarmente importante | |
| ◆ Non ci sono evidenze riguardo i vari approcci terapeutici tali da consentire di enunciare dei provvedimenti specifici | |
| ◆ Le terapie consigliate sono quelle "convenzionali" descritte in tabella | C |
| ◆ L'uso dell'idrossiurea è, al momento, controverso | C |

Bibliografia

1. Serjeant GR. Leg ulceration in sickle cell anemia. Arch Intern Med 1974;33:690-694.
2. Phillips G, Eckman JR, Hebbel RP: Leg ulcers and myofascial syndromes. In Embury SH, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg MH (eds): Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice. New York, Raven Press, 1994, p 682.
3. Koshy M, Entsuah R, Koranda A, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. Blood 1989;74:1403-1408.
4. Konotey-Ahulu FID. The sickle cell diseases: Clinical manifestations including the sickle crisis. Arch Intern Med 1979;133:611-619.
5. Cumming V, King L, Fraser R, Serjeant G, Reid M. Venous incompetence, poverty and lactate dehydrogenase in Jamaica are important predictors of leg ulceration in sickle cell anaemia. Br J Haematol. 2008;142:119-25.
6. Peachey RD. Leg ulceration and haemolytic anaemia: an hypothesis. Br J Dermatol. 1978;98:245-9.
7. Norris SL, Gober JR, Haywood LJ, Halls J, Boswell W, Colletti P, Terk M. Altered muscle metabolism shown by magnetic resonance spectroscopy in sickle cell disease with leg ulcers. Magn Reson Imaging. 1993;11:119-23.
8. Letter [No authors listed]. Leg ulceration and abnormalities of calf blood flow in sickle-cell anemia. Eur J Haematol. 1991;46:188-90.
9. Mohan JS, Vigilance JE, Marshall JM, Hambleton IR, Reid HL, Serjeant GR. Abnormal venous function in patients with homozygous sickle cell (SS) disease and chronic leg ulcers. Clin Sci (Lond). 2000;98:667-72. (A-V)

10. Clare A, FitzHenley M, Harris J, Hambleton I, Serjeant GR. Chronic leg ulceration in homozygous sickle cell disease: the role of venous incompetence. *Br J Haematol.* 2002;119:567-71. (A-III)
11. Eckman JR. Leg ulcers in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10:1333-44.
12. Serjeant GR, Serjeant BE. *Sickle Cell Disease* pp 228-239, Oxford University Press New York 2001.
13. Schilirò G, Samperi P. *Clinica e Terapia della Malattia Drepanocitica.* Pp 130-132, SEE Firenze 2002.
14. NIH. *The Management of Sickle cell Disease.* NIH PUBLICATION NO. 02-2117, 2002.
15. NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, Sickle Cell Society. *Sickle Cell Disease in Childhood. Detailed guidance. Standards and guidelines for clinical care,* 2006.
16. Fracchia E, Elkababri M, Cantello C, Gori A, Parthsch H, Forni GL. Venous-Like Leg Ulcers without Venous Insufficiency in Congenital Anemia: Successful Treatment Using Compression Bandages. *Dermatol Surg* 2010;36:1336–1340
17. Serjeant GR, Galloway RE, Gueri MC. Oral zinc sulphate in sickle-cell ulcers. *Lancet.* 1970;2:891-2. (A-II)
18. Baum KF, MacFarlane DE, Maude GH, Serjeant GR. Topical antibiotics in chronic sickle cell leg ulcers. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987;81:847-9. (A-II)
19. Da Costa RM, Ribeiro Jesus FM, Aniceto C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen.* 1999;7:17-25. (A-I)
20. Nokes T, Porter J, et al. Topical GM-CSF: a treatment for chronic sickle leg ulcers. *Br J Haematol.* 1990;74:abstract 276.
21. Pieters RC, Rojer RA, Saleh AW, Saleh AE, Duits AJ. Molgramostim to treat SS-sickle cell leg ulcers. *Lancet.* 1995;345:528. (A-V)
22. Méry L, Girot R, Aractingi S. Topical effectiveness of molgramostim (GM-CSF) in sickle cell leg ulcers. *Dermatology.* 2004;208:135-7. (A-V)
23. Wethers DL, Ramirez GM, Koshy M, Steinberg MH, Phillips G Jr, Siegel RS, Eckman JR, Prchal JT. Accelerated healing of chronic sickle-cell leg ulcers treated with RGD peptide matrix. *Blood* 1994;84:1775-9. (A-I)
24. Papanas N, Maltezos E. Becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Clin Interv Aging.* 2008;3:233-40.
25. Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, Moroni M, Carabelli A. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci.* 2004;30:145-51. (A-V)
26. Cervelli V, Gentile P, Grimaldi M. Regenerative surgery: use of fat grafting combined with platelet-rich plasma for chronic lower-extremity ulcers. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33:340-5. (A-V)
27. Berendt AR. Counterpoint: Hyperbaric Oxygen for Diabetic Foot Wounds Is Not Effective. *Clin Infect Dis* 2006;43:193–8.
28. Sher GD, Olivieri NF. Rapid healing of chronic leg ulcers during arginine butyrate therapy in patients with sickle cell disease and thalassemia. *Blood* 1994;84:2378-80. (A-V)
29. Sirieix ME, Debure C, Baudot N, Dubertret L, Roux ME, Morel P, Frances C, Loubeyres S, Beylot C, Lambert D, Humbert P, Gauthier O, Dandurand M, Guillot B, Vaillant L, Lorette G, Bonnetblanc JM, Lok C, Denoeux JP. Leg ulcers and hydroxyurea: forty-one cases. *Arch Dermatol.* 1999;135:818-20. (A-V)
30. Ruzzon E, Randi ML, Tezza F, Luzzatto G, Scandellari R, Fabris F. Leg ulcers in elderly on hydroxyurea: a single center experience in Ph- myeloproliferative disorders and review of literature. *Aging Clin Exp Res.* 2006;18:187-90.
31. Poros A, Nádasdy K. Leg ulcer in hydroxyurea-treated patients. *Haematologia* 2000;30(4):313-8.
32. Best PJ, Daoud MS, Pittelkow MR, et al. Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients. *Ann Intern Med* 1998;128:29-32. (A-V)
33. Saravu K, Velappan P, Lakshmi N, Shastri BA, Thomas J. Hydroxyurea induced perimalleolar ulcers. *J Korean Med Sci.* 2006;21:177-9.
34. Chaîne B, Neonato MG, Girot R, Aractingi S. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with sickle cell disease. *Arch Dermatol.* 2001;137:467-70 (A-V).
35. Mendpara S, Clair B, Raza M, Daitch L, Smith D, Kutlar A. Leg Ulcers among Patients with Sickle Cell Disease on Hydroxyurea Therapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004 104: Abstract 1676 (A-V).
36. De Montalembert M, Bégué P, Bernaudin F, Thuret I, Bachir D, Micheau M. Preliminary report of a toxicity study of hydroxyurea in sickle cell disease *Arc Dis Child* 1999;81:437-439 (P-V).
37. Gamberini MR, Fortini M, De Sanctis V. Healing of leg ulcers with hydroxyurea in thalassaemia intermedia patients with associated endocrine complications. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;2(Suppl 2):319-22 (A-V).

17. MANIFESTAZIONI ODONTO-STOMATOLOGICHE

Descrizione

Le manifestazioni orali della SCD non sono frequenti e fisiopatologicamente, possono essere ricondotte all'iperplasia eritroide ed alle crisi vaso-occlusive che interessano prevalentemente gli organi con un flusso ematico lento (1).

Le anomalie craniofaciali osservate in questi pazienti riguardano la **protusione bimascellare**, quale conseguenza dell'iperplasia eritroide e dei fattori circolatori, e l'**eccessiva crescita della mandibola**, particolarmente nelle sue dimensioni trasversali (2-4). L'iperplasia eritroide sarebbe responsabile anche dell'**alterata densità ossea** e delle anomalie trabecolari osservate radiologicamente (3,4).

L'**osteomielite**, sebbene sia più frequente nelle ossa lunghe, può interessare anche la mandibola, nella quale l'ischemia e la necrosi creano un campo fertile alla crescita di batteri che possono provenire sia dal legamento periodontale che attraverso il circolo ematico (5-7). I germi che più frequentemente sono stati isolati sono microrganismi di tipo misto o lo *stafilococco aureus*, in contrasto con l'osteomielite di altri distretti ossei dove il germe predominante è la *Salmonella* (7).

Nei pazienti con SCD è stato osservato con maggiore frequenza **dolore pulpitico**, ma soprattutto, **necrosi pulpare** a carico di denti sani, causata da episodi ischemici a carico della polpa dentale (8,9). L'**anestesia del nervo alveolare inferiore** sembrerebbe legata sempre all'occlusione dei vasi che accompagnano il nervo all'interno del canale mandibolare (10,11).

Le alterazioni istologiche a carico degli elementi dentari sono rappresentate dall'ipomineralizzazione dello smalto, dalla maggiore presenza delle strie di Retzius (aree estese di dentina interglobulare), dall'ipercementosi e calcificazioni simili a denticoli, dall'opacità intrinseca delle cuspidi dentali dovuta ad ipocalcificazione della matrice organica, durante la fase di mineralizzazione (12-14).

L'**incidenza delle malattie paradontali è più bassa** di quella osservata nella popolazione generale e ciò presumibilmente è legato alla regolare profilassi antibiotica a cui vengono sottoposti questi pazienti (15). Inoltre in età pediatrica la profilassi a lungo termine con la penicillina determina una minore bassa incidenza di carie. In età adulta invece l'incidenza di carie è equivalente a quella popolazione generale, probabilmente a causa della sospensione della profilassi antibiotica (16).

Nella tabella sono riportate le complicanze che possono essere riscontrate nei pazienti con SCD.

Raccomandazioni

- | | |
|---|----------|
| ◆ La prevenzione delle complicazioni odontoiatriche si fonda su: corretta igiene orale, controlli odontoiatrici annuali, tempestivo trattamento di tutte le infezioni orali con appropriata terapia antibiotica | |
| ◆ In generale le ricostruzioni sono preferibili all'estrazione; anche se non vi sono controindicazioni all'estrazioni dentali purchè siano il meno traumatiche possibili per il rischio di frattura della mandibola da osteopenia e osteoporosi, soprattutto se il paziente è in trattamento con bifosfonati (17,18). | C |
| ◆ Qualora si debba iniziare una terapia con bifosfonati, qualsiasi trattamento odontoiatrico in atto deve essere completato (17,18) | C |
| ◆ Non ci sono controindicazioni all'uso di anestetici locali con vasocostrittori (3,19). Fare attenzione all'ipossia durante l'uso del protossido di azoto o di sedativi (20) | C |
| ◆ I soggetti con trait non presentano nessun problema per il trattamento odontoiatrico di routine (20) | C |

Tabella I. Manifestazioni odontoiatriche correlate alla SCD

Alterazioni ossee	<p>Prominenza dell'osso zigomatico e parietale</p> <p>Pattern trabecolare grossolano: aspetto "a scaletta"</p> <p>Slargamento della diploe</p> <p>Orletto a spazzola</p> <p>Assottigliamento del bordo della mandibola</p> <p>Lesioni radio-opache della mandibola</p> <p>Osteopenia/osteoporosi</p> <p>Osteonecrosi</p> <p>Osteomielite</p>
Alterazioni dei denti	<p>Ritardo dell'eruzione</p> <p>Ipo-mineralizzazione della dentina</p> <p>Calcificazioni della polpa dentale</p> <p>Necrosi pulpare non correlata a specifica patologia dentale</p> <p>Alterazioni varie della struttura della dentina</p>
Varie	<p>Dolore facciale e/o dentale</p> <p>Neuropatie</p> <p>Malocclusione</p>

Bibliografia

1. Kelleher M, Bishop K, Briggs P. Oral complications associated with sickle cell anemia. A review and case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996;82:225-8 (**Review**)
2. Zuccato F, Almici C, Marchisio V, Platto L. Craniometric findings in sickle cell anemia. Arch Sci Med. 1978;135:461-470 (**A-V**)
3. Sanger RG, McTigue DJ. Sickle cell anemia: Its pathology and management. J Dent Handicap 1978;3:9-21 (**review**)
4. Alves PVM, Alves DKM, de Souza MMG, Torres SR. Orthodontic treatment of patients with sickle cell anemia. Angle Orthod 2006;76:269-73 (**Review**).
5. Patton LL, Brahim JS, Travis WD. Mandibular osteomyelitis in a patient with sickle cell anemia: report of case. J Amer Dent Assoc 1990;121:602-4.
6. Olaitan AA, Amuda JT, Adekeye EO. Osteomyelitis of the mandible in sickle cell disease. Br J Oral Maxillofac Surg. 1997;35:190-192 (**AP-V**)
7. Borle RM, Prasanth MC, Badjate SJ, Patel I. Sickle cell osteomyelitis of the maxilla : a case report. J Oral Maxillofac Surg 2001;59:1371-73.
8. Andrews CH, England MC, Kemp WB. Sickle cell anemia: an etiological factor in pulpal necrosis. J Endod 1983;9:249-42
9. Cox GM, Soni NN. Pathological effects of sickle cell anemia on the pulp. J Dent Child 1984;2:128-32.
10. Friedlander AH, Genser L, Swerdloff M. Mental nerve neuropathy: a complication of sickle cell crisis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1980; 49:15-7.
11. Gregory G, Olujuhunbe A. Mandibular nerve neuropathy in sickle cell disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 77:66-9.
12. Soni NN. Microradiographic study of dental tissues in sickle cell anemia. Arch Oral Biol 1966;11:561-64.
13. Taylor LB, Nowak AJ, Giller RH, Casamassimo PS. Sickle cell anemia: A review of dental concerns and a retrospective study of dental and bony changes. Spec Care Dent 1995;15:38-42 (**A-V**)
14. Okafor LA, Nonnoo DC, Ojehanon PI, Aikhionbare O. Oral and dental complications of sickle cell disease in Nigerians. Angiology 1986;9:672-5 (**A-III**).
15. Crawford JM. Periodontal disease in sickle cell subjects. J Periodontol 1988;59:164-9 (**A-III**).

16. Fukuda JT, Sonis AL, Platt OS, Kurth S. Acquisition of mutans streptococci and caries prevalence in pediatric sickle cell anemia patients receiving long-term antibiotic therapy. *Pediatr Dent* 2005;27:186-90. **(P-III)**.
17. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006;2:7-14.
18. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-68.
19. Duggal MS, Bedi R, Kinsey SE, Williams SA. The dental management of children with sickle cell disease and β -thalassemia: A review. *Int J Paediatr Dent* 1996;6:227-34 **(Review)**.
20. da Fonseca MA., Oueis HS, DDS, Casamassimo PS. Sickle Cell Anemia: A Review for the Pediatric Dentist *Pediatric Dentistry* 2007;29:159-69 **(Review)**.

18. GESTIONE DELLA GRAVIDANZA

Introduzione

Nonostante questa raccolta di raccomandazione sia rivolta all'età pediatrica, si è deciso di trattare il tema della gravidanza, sia perché appropriato per le giovanissime pazienti che anche in età adolescenziale possono andare incontro ad una gravidanza, sia per porre le basi per una continuità di trattamento anche nel paziente adulto.

Grazie ai progressi nella gestione della SCD registrati negli ultimi decenni, le pazienti affette godono di una miglior qualità di vita sia durante l'infanzia sia in età adulta, quando possono scegliere di affrontare una gravidanza. Tuttavia, in corso di gestazione si registra un aumentato rischio di complicanze sia legate alla patologia stessa, quali l'anemia, le VOC, le infezioni materne, la sepsi, sia di carattere ostetrico, quali la pre-eclampsia, il distacco placentare, le emorragie, il parto pretermine, la rottura prematura delle membrane, il ritardo di crescita intrauterina (IUGR), il basso peso alla nascita (LBW) e la mortalità perinatale (1-5). E' stato documentato come l'entità del rischio clinico dipenda sia dalla gravità dell'anemia sia dal genotipo materno; più specificamente, le pazienti con Hb SS sembrano presentare un aumentato rischio di complicanze (2,6). Inoltre, la frequenza di pregresse VOC è in genere predittiva del numero di crisi che si svilupperanno in corso di gravidanza, benché alcune pazienti presentino un'incidenza di episodi dolorosi superiore al previsto.

Nell'ambito della gestione multidisciplinare della patologia, in particolare gli avanzamenti nella medicina trasfusionale e nel trattamento neonatale, hanno portato ad una marcata riduzione della morbidità e della mortalità materna e perinatale (1,2,6,7).

L'impostazione del programma profilattico e/o terapeutico in gravidanza deve basarsi sulla valutazione del trattamento in atto prima del concepimento e dei fattori di rischio della paziente.

Counseling preconcezionale

- raccolta anamnestica dettagliata con particolare riferimento alla storia ostetrica pregressa
- **screening per la ricerca di talassemie ed emoglobinopatie nel partner** con determinazione del rischio di trasmissione della SCD (18)
- comunicazione della storia naturale della malattia durante la gravidanza, delle opzioni terapeutiche, della possibilità di effettuare diagnosi prenatale
- raccomandare l'assunzione di acido folico e la **sospensione dell'eventuale terapia con idrossiurea**, per il suo potenziale teratogeno, alcuni mesi prima del concepimento

Controlli clinici

Una prima valutazione è indicata al momento della diagnosi di gravidanza per un inquadramento clinico iniziale e per la **programmazione di uno schema di assistenza** da parte di un *team* multidisciplinare composto da ematologi, ostetrici, anestesisti e pediatri esperti nel trattamento della patologia (19,20) e dal medico curante della paziente.

I successivi controlli dovrebbero essere effettuati ogni 2 settimane; solo le pazienti a basso rischio possono essere valutate una volta al mese nel corso del primo trimestre, ogni 2 settimane nel corso del secondo trimestre ed ogni settimana nel corso del terzo trimestre.

Obiettivi dei controlli clinici sono:

- identificare i **segni precoci di complicanze** che possono richiedere un trattamento specifico in regime di ricovero ospedaliero, ambulatoriale o gestito dalla paziente al proprio domicilio

- monitorare le condizioni cliniche della paziente, ed in particolare:
 - la pressione arteriosa: monitorare più strettamente le pazienti che presentano livelli pressori superiori a 125/75 mmHg (20), specialmente se in associazione con edema e proteinuria
 - l'incremento ponderale in corso di gestazione, in quanto è stato dimostrato che un inadeguato incremento ponderale, così come un basso peso all'inizio della gravidanza, si associano ad un aumentato rischio di complicanze (21)
- sottolineare costantemente la necessità di un adeguato apporto nutrizionale e l'importanza di evitare i fattori precipitanti le VOC, quali l'esposizione al freddo, l'esercizio fisico intenso, la disidratazione e lo stress.

Le indagini di laboratorio iniziali indicate includono

- esame emocromocitometrico completo con conta reticulocitaria
- analisi qualitativa/quantitativa dell'emoglobina
- valutazione del quadro marziale (sideremia, TIBC, FEP)
- test di funzionalità epatica e renale
- esame completo delle urine
- sierologia per epatite A, B e C, HIV
- determinazione del gruppo ematico (se non effettuata in precedenza)

A tutti i successivi controlli dovrebbero essere monitorati i livelli emoglobinici, la percentuale di HbS ed il quadro marziale.

L'esecuzione di urinocoltura e tamponi cervico-vaginali è indicata a cadenza trimestrale (19,20).

È raccomandato effettuare controlli ecografici alla 12°, 20°, 28°, 32° e 36° settimana di gestazione; eventuali controlli aggiuntivi devono essere impostati sulla base dell'indicazione clinica. Uno studio doppler materno-fetale è indicato in caso di riscontro di IUGR.

È consigliabile una valutazione cardiotocografica a cadenza settimanale a partire dalla 32° settimana di gestazione.

Terapie da attuare nel corso della gestazione

Supplementazione aggiuntiva di acido folico: la dose standard di 1 mg al dì, somministrata routinariamente alle donne gravide sane, non è adeguata per le pazienti affette da anemie emolitiche; dovrebbero invece essere somministrati **4-5 mg al dì** a causa del continuo *turnover* delle emazie.

La somministrazione di **idrossiurea va sospesa** durante la gravidanza per il suo potenziale teratogeno. In base al decorso clinico è indicata l'eventuale sostituzione della terapia con idrossiurea con un regime trasfusionale

Terapia trasfusionale regolare

In pazienti non sottoposte a regime trasfusionale cronico al di fuori della gravidanza, **il ruolo delle trasfusioni profilattiche risulta controverso**, ed in particolare dell'EEX in corso di gestazione (3,7-15). Diversi studi hanno raggiunto conclusioni differenti: alcuni indicano che esse non modificano l'andamento della gravidanza (3,5,9,10), sebbene possano associarsi ad una riduzione del numero e dell'entità delle VOC, altri evidenziano invece come esse possano influenzare positivamente le condizioni materna e fetale (8,11-14). Un approccio realistico potrebbe essere quello di **evitare trasfusioni profilattiche di routine in caso di gravidanza singola non complicata**, ma di considerare questa opzione nelle pazienti che sviluppino complicanze gravi della SCD (ACS, anemia grave, numerosi eventi vaso-occlusivi), o che vengono classificate, sulla base dell'anamnesi (gravità della patologia, storia ostetrica pregressa, attuale gravidanza gemellare), come pazienti ad elevato rischio di complicanze (7,9,15). Queste ultime possono beneficiare del ricorso a trasfusioni precoci allo scopo di mantenere un livello di

emoglobina tra 9 e 10 g/dl in caso di emotrasfusioni semplici e tra 9 e 12 g/dl in caso di EEX. Le trasfusioni semplici di emazie concentrate possono essere effettuate solo in presenza di anemia moderata o grave; nei casi in cui ci sia indicazione a terapia trasfusionale ma non sia presente anemia, l'EEX costituisce la terapia di elezione, in grado di ridurre rapidamente la percentuale di emoglobina S mantenendo un equilibrio volumetrico senza aumentare la viscosità ematica e minimizzando il sovraccarico di ferro (*vedi cap.21*). Alcuni studi hanno evidenziato come il ricorso ad EEX profilattiche sia in genere ben tollerato dalla gestante e dal feto (10,12,13, 17). In particolare, questa procedura può portare benefici materni, come la riduzione del numero di ricoveri, del numero di trasfusioni e della necessità di terapie di supporto (11,16). Sono anche riportati vantaggi neonatali, quali una significativa riduzione del numero di parti pretermine, della prevalenza di LBW e del tasso di mortalità perinatale tra le pazienti sottoposte a trasfusioni periodiche (11).

In conclusione, nelle donne con forme gravi di malattia, ed in particolare nelle donne che non presentano significativa anemia, uno stretto monitoraggio materno-fetale in corso di gravidanza ed il ricorso ad EEX profilattiche o a trasfusioni periodiche possono garantire un esito favorevole sia per la madre sia per il feto, evitando ricoveri ripetuti e complicanze vaso-occlusive. Sarebbero tuttavia necessari studi cooperativi per definire il ruolo della terapia trasfusionale cronica periodica e dell'EEX in corso di gravidanza nelle pazienti ad alto rischio.

Terapia trasfusionale in acuto:

Trasfusioni di emazie concentrate fenotipicamente compatibili per antigeni maggiori e minori dovrebbero essere intraprese in caso di anemia significativa ($Hb \leq 8$ g/dL); obiettivo del trattamento è quello di ottenere livelli emoglobinici compresi tra 9 e 10 g/dl e di ridurre la percentuale di HbS intorno al 30% dell'emoglobina totale (*vedi cap.21*).

Considerare inoltre trasfusioni o EEX profilattiche in caso di complicanze (ACS, numerosi eventi vaso-occlusivi), e fattori di rischio aggiuntivi (storia ostetrica pregressa, attuale gravidanza gemellare), o dato anamnestico di frequenti VOC.

Gestione delle manifestazioni della SCD

Le complicanze cliniche, quali i sequestri splenici, l'epatopatia, l'anemia acuta e le VOC richiedono, durante la gravidanza, una valutazione ed un trattamento analoghi a quelli praticati al di fuori della gravidanza (7).

In particolare, in caso di crisi dolorosa, dovrebbero essere effettuate:

- rapida determinazione del livello di dolore
- pronta somministrazione di un'adeguata terapia analgesica (possono essere utilizzati oppioidi per via orale o per via parenterale, eventualmente in associazione ad analgesici non oppioidi)
- monitoraggio del livello di dolore e della frequenza respiratoria e modulazione del grado di analgesia e di sedazione fino alla completa risoluzione della sintomatologia.
- idratazione
- ossigeno-terapia se la saturazione di ossigeno è inferiore al 96% in aria ambiente

Va ricordato che le pazienti che sviluppino crisi in corso di gravidanza dovrebbero beneficiare di un piano terapeutico personalizzato.

In corso di gravidanza è indicato un atteggiamento precauzionale contro le eventuali infezioni:

- Ripresa di profilassi con penicillina (*vedi cap. 6*) qualora la paziente non la stesse già eseguendo
- Tempestiva terapia antibiotica a dosaggio pieno ed idratazione se complicanze infettiva

Travaglio e parto

- Le pazienti dovrebbero essere assistite al momento del travaglio e del parto in strutture di III livello in grado di gestire sia le complicanze della SCD sia le gravidanze ad alto rischio e dotate di unità operativa di terapia intensiva neonatale.
- In corso di travaglio è importante riscaldare la paziente, garantirle un'adeguata idratazione e ossigenazione (effettuare monitoraggio saturimetria ed eventualmente fornire ossigeno in maschera), prevenire l'acidosi e le infezioni.
- L'analgesia epidurale può garantire un eccellente controllo del dolore, riducendo lo stress materno ed è solitamente ben tollerata dalle pazienti (22).
- Durante il travaglio ed il parto, il monitoraggio cardiotocografico fetale continuo è utile per documentare situazioni di *distress*, che possono richiedere un espletamento immediato del parto.
- Il taglio cesareo di *routine* non è indicato per tutte le pazienti affette da SCD, e dovrebbe essere effettuato in presenza di indicazioni ostetriche (15,23).
- In caso di taglio cesareo elettivo l'analgesia epidurale o spinale è preferibile rispetto all'anestesia generale in quanto comporta un minor rischio di ipossia e complicanze polmonari peri-operatorie (24).
- Obiettivo delle eventuali trasfusioni in gravidanza è il mantenimento di livelli di emoglobina al momento del parto superiori a 8 g/dl.
- L'opportunità di effettuare una trasfusione prima del parto deve essere valutata in base al valore dell'emoglobina e in base alla presenza di fattori di rischio di sanguinamento.
- In caso di taglio cesareo c'è invece indicazione alla trasfusione pre-operatoria, trattandosi di intervento chirurgico addominale maggiore, allo scopo di portare il valore di Hb intorno ai 10 g/dl (*vedi cap. 21*).

Puerperio

Durante il puerperio, la paziente può necessitare di trasfusioni se ha subito una perdita ematica massiva.

È raccomandato uno stretto monitoraggio del periodo *post-partum*, con particolare attenzione alla prevenzione di:

1) tromboembolismo venoso:

- mobilitare il prima possibile la puerpera
- evitare la disidratazione
- iniziare la tromboprofilassi con eparina a basso peso molecolare 2 ore dopo un parto vaginale e 8 ore dopo un taglio cesareo
- se la donna ha catetere per epidurale l'inizio della tromboprofilassi deve essere distanziato 4-6 ore dall'inserzione o dalla rimozione del catetere, oppure il catetere deve essere rimosso 6 ore dopo l'ultima somministrazione del farmaco
- utilizzare le calze elastiche a compressione graduata

2) infezioni

indipendentemente dalla modalità del parto utilizzare una profilassi antibiotica con tridose di antibiotici ad ampio spettro es: sulbactam/ampicillina 2 g e.v. da iniziare dopo il clampaggio del funicolo

3) VOC

L'eventuale terapia con idrossiurea può essere nuovamente intrapresa al termine dell'allattamento

Contraccezione

I contraccettivi per uso orale o intramuscolare ed i metodi di barriera sono i metodi contraccettivi preferibili per le donne con SCD (25).

Riguardo all'uso dei contraccettivi orali è importante sottolineare che è preferibile la pillola progestinica in quanto gli estrogeni comportano un aumentato rischio di VOC ed di episodi trombo embolici. I limitati dati della letteratura suggeriscono che l'uso del depo-medrossiprogesterone rappresenta un efficace metodo anticoncezionale in quanto oltre a fornire una valida contraccezione può ridurre la frequenza delle crisi dolorose (26,27). Nelle pazienti trattate è stato infatti osservato un aumento dei livelli di emoglobina, di Hb F ed una riduzione dei reticolociti, dei livelli di bilirubina e del numero di cellule irreversibilmente falcizzate (ISCs) (28). I dispositivi intrauterini sono sconsigliati poiché possono essere causa di infezioni ricorrenti e metrorragie (29).

Bibliografia

1. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, Bonds D, Brown AK, Koshy M. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol.* 1996;87:199-204. (A-II)
2. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, Jamieson D. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1127-30. (A-III)
3. Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC. Pregnancy in sickle cell disease in the UK: results of a multicentre survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:947-51. (A-V)
4. Hassell K. Pregnancy and sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:903-16
5. Koshy M. Sickle cell disease and pregnancy. *Blood Rev* 1995;9:157-64
6. Powards DR, Sandhu M, Niland-Weiss J, Johnosn C, Bruce S, Manning PR. Pregnancy in sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 1986;67:217-28. (A-IV)
7. Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. British Committee for Standards in Hematology General Hematology Task Force by the Sickle cell Working Party. *Br J Haematol.* 2003;120:744-52.
8. Cunningham FG, Pritchard JA, Mason R. Pregnancy and sickle cell hemoglobinopathies: results with and without prophylactic transfusions. *Obstet Gynecol.* 1983;62:419-24. (A-IV)
9. Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med.* 1988;319:1447-52. (A-I/II)
10. Tuck SM, James CE, Brewster EM, Pearson TC, Studd JW. Prophylactic blood transfusion in maternal sickle cell syndromes. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94:121-5. (A-V)
11. Morrison JC, Morrison FS, Floyd RC, Roberts WE, Hess LW, Wiser WL. Use of continuous flow erythrocytapheresis in pregnant patients with sickle cell disease. *J Clin Apher.* 1991;6:224-9. (A-V)
12. Lee W, Werch J, Rokey R, Pivarnik J, Miller J. Physiologic observations of pregnant women undergoing prophylactic erythrocytapheresis for sickle cell disease. *Transfusion.* 1991;31:59-62. (A-V)
13. Morrison JC, Wiser L. The use of prophylactic partial exchange transfusion in pregnancies associated with sickle cell hemoglobinopathies. *Obstet Gynecol.* 1976;48:516-20. (A-V)
14. Morrison JC, Wiser WL. The effect of maternal partial exchange transfusion on the infants of patients with sickle cell anemia. *J Pediatr.* 1976;89:286-9. (A-III/IV)
15. Koshy M, Chisum D, Burd L, Orlina A, How H. Management of sickle cell anemia and pregnancy. *J Clin Apher* 1991;6:230-3. Erratum in: *J Clin Apher* 1992;7:221.
16. Key TC, Horger EO 3rd, Walker EM Jr, Mitchum EN. Automated erythrocytapheresis for sickle cell anemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138:731-7. (A-V)
17. Keeling MM, Lavery JP, Clemons AU, Schaefer RL, Blandford PD, Harris EA. Red cell exchange in the pregnancy complicated by a major hemoglobinopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138:185-8. (A-V)
18. Davies SC, Cronin E, Gill M, Greengross P, Hickman M, Normand C. Screening for sickle cell disease and thalassemia: a systematic review with supplementary research. *Health Technol Assess* 2000; 4: i-v, 1-99
19. The management of sickle cell disease. NIH Publication n° 02-2117, June 2002 (fourth edition)
20. Hemoglobinopathies in pregnancy. ACOG Practice Bulletin Number 78, January 2007
21. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Low maternal weight, failure to thrive in pregnancy, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1726-30 (A-III)
22. Finer P, Blair J, Rowe P. Epidural analgesia in the management of labor pain and sickle cell crisis-a case report. *Anesthesiology.* 1988;68:799-800. (A-V)
23. Rust OA, Perry KG. Pregnancy complicated by sickle hemoglobinopathy. *Clin Obstet Gynecol.* 1995; 38: 472-84.
24. Bridenbaugh PO, Kennedy WF Jr, (1980). Spinal, subarachnoid neural blockade. In Cousins MJ & Bridenbaugh PO (eds) *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, pp 146-175 Philadelphia: JB Lippincott
25. Freie HMP. Sickle cell disease and hormonal contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1983; 62:211-17

26. Manchikanti Gomez A, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in women with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD006261. DOI: 10.1002/14651858.CD006261.pub2
27. Legardy JK, Curtis KM Progestogen-only contraceptive use among women with sickle cell anemia: a systematic review Contraception. 2006 Feb;73:195-204. **(Review)**
28. De Ceulaer K, Gruber C, Hayes R, Serjeant GR Medroxyprogesterone acetate and homozygous sickle-cell disease. Lancet. 1982;2:229-31 **(A-III)**
29. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. The management of sickle cell disease. NIH Publication 2002, 02-2117. **(Linee Guida)**

19. PREPARAZIONE AD INTERVENTI CHIRURGICI ED ANESTESIA

Introduzione

I pazienti con SCD hanno un maggior rischio di complicanze perioperatorie rispetto ai soggetti sani. Nelle vecchie casistiche veniva riportata una incidenza di complicanze intorno al 50%, con una mortalità del 10% (1), mentre attualmente la frequenza sembra compresa tra il 7 e il 32%. Il Cooperative Study of Sickle Cell Disease, che ha analizzato 1079 interventi chirurgici in 717 pazienti, in gran parte trattati con trasfusioni preoperatorie (2), ha osservato complicanze correlate alla SCD nel 7,4% degli interventi, con una mortalità dell'1,1%, con 12 decessi postoperatori (9 dei quali da complicanze falcemiche) (3). E' stato suggerito che i bambini in terapia con idrossiurea abbiano un minor rischio di complicanze perioperatorie rispetto a quelli non trattati, ma si tratta di studi che includono numeri piccoli di pazienti e basati soprattutto sulle misure di prevenzione attuate in rapporto ai soggetti non trattati (4).

Fisiopatologia delle complicanze perioperatorie

In assenza di studi definitivi le teorie sulla patogenesi delle complicanze perioperatorie (che hanno grande rilievo nelle misure consigliate per prevenirle) sono basate su estrapolazioni dal modello fisiopatologico della malattia. Pertanto grande importanza viene attribuita all'ipossia, all'acidosi o all'ipotermia che possono complicare gli interventi chirurgici, condizioni che favoriscono la falcizzazione delle emazie, con conseguente vaso-occlusione e disfunzione d'organo. Il quadro può essere ulteriormente aggravato dalla depressione respiratoria associata con l'anestesia. Secondo una ipotesi alternativa però questi fattori avrebbero una importanza solo minore, e principale responsabile delle complicanze perioperatorie sarebbe piuttosto l'attivazione endoteliale, scatenata dallo stress chirurgico e da lesioni microvascolari, che provocherebbe soprattutto un aumento dell'adesività delle emazie (5).

Tipo di complicanze perioperatorie

Le complicanze perioperatorie possono essere specifiche (cioé direttamente correlate alla SCD) o non specifiche.

- Complicanze non specifiche
 - febbre,
 - infezioni,
 - emorragie,
 - trombosi,
 - embolie
 - decessi non direttamente correlabili alla SCD, sulla cui maggiore frequenza rispetto alla popolazione generale le opinioni sono contrastanti (2).
- Complicanze specifiche
 - Crisi dolorose, che rappresentano la più frequente complicanza specifica (6% degli interventi secondo i dati del Cooperative Study).
 - ACS, seconda in ordine di frequenza (2% degli interventi, con una incidenza che sale al 10-15% nelle procedure ortopediche e negli interventi intra-addominali). E' favorita dal dolore post-operatorio con conseguenti ipoventilazione e atelettasie. In genere compare dopo 2-3 giorni dall'intervento, ed è la più importante causa **di morte perioperatoria**.

Il rischio di complicanze varia da un paziente all'altro, ed appare correlato allo stato del paziente, all'attività della malattia, al danno cronico di organo ed al tipo di intervento chirurgico eseguito (6). Principali fattori sono:

1. Una storia di frequenti ricoveri ospedalieri per crisi dolorose o di malattia polmonare, che rappresenta un importante indicatore indipendente di rischio perioperatorio (7,8). La presenza di un preesistente danno polmonare è un ulteriore fattore di rischio (9).

2. Il Cooperative Study of Sickle Cell Disease ha rilevato una percentuale di eventi avversi dello 0% dopo adenoidotonsillektomia, del 2,9% dopo interventi sull'anca, del 3,9% dopo miringotomia, del 7,8% per la chirurgia addominale non ostetrica, del 16% per il taglio cesareo e l'isterectomia, e del 18,6% per dilatazione e curettage; non trattandosi però di uno studio prospettico, questi dati risentono fortemente del diverso tipo di preparazione preoperatoria (6).
3. Il rischio perioperatorio è uguale nei pazienti con HbSS e HbSC (6); probabilmente l'aplotipo arabo, che ha un decorso più benigno, ha una minore incidenza di complicanze. Non esistono dati sufficienti a confermare un minor rischio per i pazienti HbS β +
4. La percentuale di HbF non consente di prevedere con certezza il rischio di complicanze (9).
5. Le evidenze disponibili sembrano indicare che negli interventi sugli arti possono essere utilizzati lacci emostatici, purché vengano rispettate le misure preventive indicate per la malattia drepanocitica (10).

Misure di prevenzione

Nel periodo perioperatorio vanno evitate tutte le condizioni che possono precipitare la falcizzazione delle emazie; comuni raccomandazioni includono la prevenzione dell'ipossia, dell'ipotermia, dell'acidosi e l'idratazione più o meno aggressiva (11) (tab.I).

Tabella I. Misure preventive

- ◆ **Premedicazione, analgesici:** La premedicazione con ansiolitici e l'analgesia con oppiacei sono in genere utilizzate con estrema cautela, per il timore che possano indurre depressione respiratoria, ipossia e falcizzazione (3). Non esiste però alcuna evidenza in tal senso, e c'è il rischio di un'insufficiente copertura ansiolitica e analgesica senza significativa riduzione delle complicanze
- ◆ **Ipossia:** L'effetto dell'ipossia non è stato definito con precisione: non esiste nessun dato che mostri il ruolo dell'ipossia nello scatenare eventi falcemici perioperatori (9). Vista l'importanza che ha comunque la prevenzione dell'ipossia nella normale gestione anestesiológica, appare prudente la supplementazione di ossigeno per mantenere l'ossigenazione tissutale ai valori preoperatori. Non c'è alcuna evidenza sulla utilità della supplementazione di ossigeno in assenza di ipossia, ma è stato aneddoticamente riportato che la sua brusca sospensione possa scatenare una VOC (9).
- ◆ **Acidosi:** Il ruolo dell'acidosi nello scatenare la falcizzazione è stato osservato in vitro, ma mancano chiare conferme in vivo. Negli anni '60 e '70 è stata molto utilizzata l'alcalinizzazione con sodio bicarbonato, ma non essendone stato dimostrato alcun beneficio la pratica è stata interrotta (12,13)
- ◆ **Idratazione:** Allo stesso modo la disidratazione è considerata un fattore di scatenamento delle complicanze falcemiche, sulla base di osservazioni in vitro sull'effetto della disidratazione cellulare (14,15), ma nessuna osservazione clinica conferma questa assunzione, e non esistono studi sull'efficacia dell'idratazione aggressiva nel ridurre l'incidenza di complicanze falcemiche post-operatorie (11). Di fatto la deprivazione di acqua oppure l'uso di diuretici o di mezzi di contrasto iperosmolari in pazienti sottoposti ad interventi cardio o neurochirurgici non si associano a VOC, mentre l'iperidratazione non le evita (9)
- ◆ **Temperatura:** Il mantenimento della normotermia è ovviamente uno standard delle cure anestesiológicas, ma negli interventi cardiocirurgici o ortopedici su pazienti con malattia drepanocitica in cui è stata indotta ipotermia non è stata osservata una particolare frequenza di effetti collaterali. Non sembra pertanto che l'ipotermia sia controindicata nelle procedure chirurgiche che la richiedano (11)

La mobilitazione, il controllo del dolore, la “incentive spirometry” (vedi cap. 8), la fisioterapia ed un'attenta valutazione della funzionalità polmonare possono essere importanti ausili di prevenzione.

Trasfusioni preoperatorie

L'uso profilattico delle trasfusioni preoperatorie per prevenire le complicanze falcemiche divenne di largo uso in Nordamerica negli anni '70 e '80, nonostante l'assenza di studi controllati. Nel 1977 Lessins dimostrò in vitro che le VOC avvengono solo quando il livello di HbS eccede il 50% (14). Questa osservazione ha fornito una base razionale per l'utilizzo di una terapia trasfusionale preoperatoria nei pazienti con SCD, e le trasfusioni semplici sono state raccomandate da quasi tutti gli esperti in presenza di bassi livelli di emoglobina prima dell'intervento.

Nella pratica clinica corrente sono utilizzati diversi regimi, senza alcun consenso su quale sia il metodo migliore (15-20)

- **Regime “aggressivo”:** EEX oppure trasfusioni ripetute (una trasfusione alla settimana per 3-4 settimane) a portare la percentuale di HbS <30%
- **Regime “conservativo”:** Trasfusione semplice a portare l'Hb a 10 g/dl.

Esiste solo un lavoro randomizzato (8), oltre ad un abstract con casistica randomizzata citato da una Cochrane Review, che suggeriscono le seguenti conclusioni

- Il regime conservativo si associa allo stesso numero di complicanze rispetto al regime aggressivo.
- E' presumibile che la trasfusione preoperatoria sia più utile negli interventi chirurgici non minori.

Le trasfusioni possono essere eseguite subito prima della chirurgia, o anche 14 giorni prima, ma in genere a 24 ore dall'intervento per massimizzare il trasporto di ossigeno.

E' stato suggerito che le trasfusioni preoperatorie possano essere evitate in caso di interventi chirurgici minori (tab. II), ma i dati attualmente disponibili indicano che anche questi interventi possono essere seguiti da complicanze gravi. E' in corso un ampio studio del NIH per rispondere a questo quesito.

Di fatto una indagine tra 510 membri della Society for Pediatric Anesthesia negli Stati Uniti ha mostrato che il 64% non trasfonderebbe un paziente con malattia non grave che va incontro ad una procedura “minore” (ma il 10% non trasfonderebbe neppure un paziente con malattia grave che va incontro ad una chirurgia maggiore) (21)

Tabella II. Indicazioni trasfusionali nei vari tipi di interventi chirurgici

Tipo di intervento	Raccomandazione
Erniorrafia, miringotomia, fimosi	Forse possibile evitare trasfusioni preoperatorie B
Craniotomia, toracotomia, interventi ortopedici	Preferibile EEX a portare HbS < 30% e Hb intorno a 10 gr/dl C
Altri interventi	Singola trasfusione a portare Hb 10 g/dl o eritroexchange A

Raccomandazioni

- ◆ I pazienti con SCD presentano un elevato rischio di complicanze perioperatorie. Per questo motivo vanno accuratamente monitorati, prestando attenzione all'ossigenazione, all'idratazione (*vedi cap.5*), alla temperatura corporea e alla circolazione, tenendo sotto particolare controllo i siti di infusione, i gessi, le medicazioni C
- ◆ Non esiste alcuna evidenza che controindichi l'uso di ansiolitici prima dell'intervento o di una adeguata copertura analgesica, e non c'è nessun motivo di evitarne l'uso in caso di necessità (6) C
- ◆ Non c'è alcuna evidenza sulla utilità della supplementazione di ossigeno in assenza di ipossia nel periodo pre- e post-operatorio, anche se la brusca sospensione della sua supplementazione può scatenare una crisi vaso-occlusiva (9) B
- ◆ L'alcalinizzazione con sodio bicarbonato non ha dimostrato alcun beneficio (12) B
- ◆ Benché la disidratazione sia considerata un fattore di scatenamento delle complicanze falcemiche, non esistono studi sull'efficacia dell'idratazione aggressiva nel ridurre l'incidenza di complicanze falcemiche post-operatorie.
- ◆ Prima dell'intervento vanno eseguite una o più trasfusioni per ridurre il rischio di complicanze B
- ◆ Una singola trasfusione ha la stessa efficacia di regimi più aggressivi, associandosi ad un minor numero di complicanze trasfusionali (8), e sembra pertanto il regime da preferire perlomeno negli interventi a rischio non elevato A
- ◆ La trasfusione può essere eseguita diversi giorni prima della chirurgia, ma preferibilmente entro 24 ore C
- ◆ Il livello di Hb da raggiungere deve essere circa 10 g/dl (8) A
- ◆ Nei pazienti con Hb preoperatoria intorno a 10 g/dl, in assenza di chiare evidenze sulla necessità e modalità della preparazione trasfusionale per interventi chirurgici a rischio standard, si ritiene prudente eseguire EEX allo scopo di ridurre i livelli di HbS C
- ◆ Non esistono dati sufficienti ad indicare il regime trasfusionale da preferire negli interventi a rischio elevato (toracotomie, craniotomie, ecc.). Al momento sembra prudente consigliare in questi casi un regime trasfusionale più aggressivo, con trasfusioni ripetute o con EEX a portare la percentuale di HbS a valori $\leq 30\%$, ma dal momento che in alcuni casi non precedentemente preparati non è stata osservata una particolare incidenza di complicanze, in caso di urgenza l'intervento può essere eseguito ugualmente con una singola trasfusione preoperatoria C
- ◆ Nei pazienti con HbSC, in cui è stata osservata una maggiore incidenza di complicanze dopo interventi addominali (22), potrebbe essere raccomandata l'EEX per ridurre l'iperviscosità (23). B
- ◆ In alcune procedure minori, quali erniorrafie o timpanostomie, sembra possibile evitare le trasfusioni preoperatorie (24-25), ma dal momento che complicanze gravi sono state osservate anche dopo interventi minori non può ancora essere espressa una raccomandazione in tal senso. B
- ◆ Nei bambini cooperanti la terapia respiratoria (incentive spirometry, CPAP) può ridurre l'incidenza di complicanze polmonari (26). A

- ◆ Negli interventi addominali l'uso della tecnica laparoscopica non sembra chiaramente ridurre l'incidenza di complicanze (27), nonostante osservazioni precedenti che avevano portato a conclusioni diverse (28). B
- ◆ Tutte le decisioni terapeutiche devono tener conto della storia clinica del paziente e probabilmente del tipo di SCD, ma non esistono dati sufficienti a confermare un minor rischio per i pazienti HbSβ+.

Bibliografia

1. Flye MW, Silver D. Biliary tract disorders and sickle cell disease. *Surgery* 1972; 72:361-377.
2. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, Sleeper LA, Vichinsky E, Brown AK, Khakoo Y, Kinney TR. Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. *Blood* 1995; 86:3676-84 (III)
3. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330:1639-44 (V)
4. Firth P.G. Anaesthesia for peculiar cells—a century of sickle cell disease. *Br J Anaesth* 2005; 95: 287–99
5. Firth PG, Head CA. Sickle cell disease and anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101: 766–85
6. Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, Earles AN, Robertson SM, Black D, et al. Cholecystectomy in sickle cell anaemia patients: perioperative outcome of 364 cases from the National Preoperative Transfusion Study. *Blood* 1997;89:1533–42 (AP I)
7. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimes in the perioperative management of sickle cell disease. *N Engl J Medicine* 1995; 333(4):206–13 (AP I)
8. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 1021–30
9. Charache S. Preoperative transfusion in sickle cell anemia. *Am J Hematol* 1991; 38:156–7
10. Ho Ping Kong H, Alleyene GA. Acid–base status of adults with sickle-cell anaemia. *BMJ* 1969; 3: 271–3
11. Oduro KA, Searle JF. Anaesthesia in sickle-cell states: a plea for simplicity. *BMJ* 1972; 4: 596–8
12. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Eng J Med* 1997; 337: 762–69
13. Eaton WA, Hofrichter J. Hemoglobin S gelation and sickle cell disease. *Blood* 1987; 70: 1245–66
14. Lessins LS, Kurantsin-Mills J, Klug PP, et al. Determination of rheologically optimal mixtures of AA and SS erythrocytes. *Blood* 1977; 50(Suppl 1): 111 (III)
15. Bhattacharyya N, Wayne AS, Kevy SV, Shamberger RC. Perioperative management for cholecystectomy in sickle cell disease. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 72-5 (P V)
16. Cohen DE, Templeton JJ, Kauderer D. A survey of anesthesiologists' transfusion practices in sickle cell anemia. In: Program and abstracts of the Meeting of the American Academy of Pediatrics, Orlando, Fla.: March 10–12, 1989:14-16
17. Clarke HJ, Jinnah RH, Brooker AF, Michaelson JD. Total replacement of the hip for avascular necrosis in sickle cell disease. *J Bone Joint Surg Br* 1989; 71:465-70 (A V)
18. Sutton JP, Farrer JJ, Rodning CB. Surgical management of patients with sickle cell syndromes. In: Mankad VN, Moore RB, eds. *Sickle cell disease: pathophysiology, diagnosis, and management*. Westport, Conn.: Praeger, 1992:364-86.
19. Surgery and anesthesia. In: Charache S, Lubin B, Reid CD, eds. *Management and therapy of sickle cell disease*. Washington, D.C.: National Institutes of Health, 1992:49-50.
20. Transfusion. In: Charache S, Lubin B, Reid CD, eds. *Management and therapy of sickle cell disease*. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1992:25-8.
21. Al-Jaouni S, Al-Muhayawi S, Qari M, Nawas MA, Abdel-Razeq H. The safety of avoiding transfusion preoperatively in patients with sickle cell hemoglobinopathies [abstract]. *Blood* 2002; 100:21b (AP II)
22. Alwabari A, Parida L, Al-Salem AH. Laparoscopic splenectomy and/or cholecystectomy for children with sickle cell disease. *Pediatr Surg Int*. 2009; 25:417-21 (III)
23. National Institute of Health. The management of sickle cell disease
24. Griffin TC, Buchanan GR. Elective surgery in children with sickle cell disease without preoperative blood transfusion. *J Pediatr Surg* 1993;28:681-5 (P IV)

25. Leff DR, Kaura T, Agarwal T, Davies SC, Howard J, Chang AC. A nontransfusal perioperative management regimen for patients with sickle cell disease undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2007;21:1117-21
26. Wales PW, Carver E, Crawford MW, Kim PC. Acute chest syndrome after abdominal surgery in children with sickle cell disease: is a laparoscopic approach better? *J Pediatr Surg* 2001; **36**:718–721
27. Goers T, Panepinto J, Debaun M, Blinder M, Foglia R, Oldham KT, Field JJ. Laparoscopic versus open abdominal surgery in children with sickle cell disease is associated with a shorter hospital stay. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50:603-6 (P V)

20. TERAPIA CON IDROSSIUREA

Introduzione

E' noto che i livelli di Hb F sono uno dei fattori più importanti in grado di modificare l'espressione clinica della SCD. Elevati livelli di Hb F si associano a minore frequenza delle crisi dolorose, minor numero di episodi di ACS ed ad una ridotta mortalità precoce (1-3). Queste osservazioni cliniche ed epidemiologiche sono state supportate da studi in vitro i quali hanno dimostrato che gli alti livelli di Hb F inibiscono la polimerizzazione dell'Hb S mediante la formazione di molecole ibride ($\alpha_2\beta^S\gamma$), le quali si intercalano nei polimeri e ne interrompono l'accrescimento.

L'induzione farmacologica dell'Hb F è stata sperimentata usando farmaci mielosoppressivi, citochine e acidi grassi a catena corta. Tuttavia tra le varie molecole studiate, l'unica che si è dimostrata efficace e poco tossica è l'idrossiurea (HU), un inibitore della ribonucleotide reductasi, largamente usata nel trattamento delle sindromi mieloproliferative.

Meccanismo d'azione

L'HU ha un effetto pleiotropico, infatti oltre ad indurre la produzione di Hb F attraverso la citotossicità e l'incremento della produzione di eritropoietina, induce importanti variazioni anche a livello cellulare: riduce la disidratazione cellulare, migliora la deformabilità delle cellule contenenti Hb S e riduce l'espressione dei recettori di adesione VLA-4 e CD36 sui reticulociti (4-7). Inoltre l'HU attraverso la sua azione mielosoppressiva, provoca la riduzione dei neutrofili, piastrine e reticulociti e diminuendo anche la viscosità ematica migliora il flusso ematico e riduce l'adesione endoteliali (8,9).

E' stato osservato che la perossidazione dell'HU porta alla formazione di ossido nitrico, un potente vasodilatatore in grado di aumentare l'affinità dell'Hb S per l'ossigeno e quindi di diminuire il fenomeno della polimerizzazione (10). L'HU inoltre sembrerebbe favorire la formazione di metaemoglobina e ridurrebbe la formazione di deossi-Hb S (11).

Evidenze cliniche

L'efficacia clinica e la scarsa tossicità dell'HU è stata ampiamente dimostrata in numerosi studi clinici, primo tra tutti lo studio multicentrico a doppio cieco di Charache et al (12). Un totale di 299 pazienti che nell'ultimo anno avevano presentato almeno tre crisi dolorose è stato randomizzato per HU versus placebo. E' stata osservata una **riduzione dell'incidenza delle crisi dolorose** da una media di 4.5/anno a 2.5/anno ed una **riduzione significativa degli episodi di sindrome acuta polmonare** e del **fabbisogno trasfusionale**. Il follow-up di 233 pazienti eseguito per un massimo di 9 anni ha mostrato una riduzione della mortalità del 40% tra i pazienti trattati.

Tutti gli studi successivi (13-14) hanno confermato questi dati pertanto attualmente l'HU rappresenta una valida opzione terapeutica per molti pazienti con SCD.

Poiché l'HU è un farmaco citotossico e citostatico, inizialmente il suo uso in età pediatrica è stato ristretto solo ai bambini affetti da forme gravi di malattia per i quali gli effetti benefici controbilanciavano la possibile tossicità a lungo termine. Successivamente numerose sperimentazioni cliniche tra i quali lo studio multicentrico HUG-KIDS fase I/II hanno dimostrato che l'HU ha un'efficacia clinica ed una tossicità analoga a quella riscontrata negli adulti (15-24). In particolare il recente trial randomizzato in doppio cieco, BABY-HUG, ha dimostrato l'efficacia della terapia con HU in "infants" (età media 13.6 mesi), nel ridurre gli episodi di dattilite, di dolore e di ACS in una popolazione di pazienti, non selezionati in base alla gravità clinica della malattia. Lo studio ha anche confermato la sicurezza della somministrazione anche nei primi anni di vita (24).

Gli studi pediatrici hanno inoltre evidenziato altri potenziali benefici dell'HU quali la prevenzione del danno d'organo, il mantenimento della funzione splenica e il miglioramento dell'accrescimento, (22, 24-26).

Il più frequente effetto collaterale osservato è stata la mielotossicità, non associata ad infezioni. Tale tossicità è stata transitoria in quanto dopo la sospensione del trattamento si aveva una rapida ripresa di tutti i valori ematologici. Non è stato osservato nessun ritardo dell'accrescimento.

L'HU potrebbe avere anche un effetto sulla prevenzione dello stroke, che costituisce una delle complicazioni più gravi nei bambini con SCD e costituisce una importante causa di morbilità e mortalità. E' dimostrato che **l'HU fa diminuire la velocità di flusso al TCD** (trans cranial doppler) (24, 27-29), metodica attualmente considerata in grado di identificare i pazienti a rischio di sviluppare una complicazione cerebrovascolare anche in fase pre-clinica; la terapia con HU potrebbe quindi essere in grado di far diminuire il rischio di uno stroke, anche se non ci sono evidenze cliniche a supporto della sua efficacia come prevenzione primaria; un recente studio retrospettivo riporta i dati di RM e angio-RM cerebrale di 25 bambini studiati prima e dopo la terapia con HU, mostrando che nessuno ha presentato, dopo l'inizio della somministrazione di HU, progressione degli eventuali segni presenti prima della terapia, né tantomeno manifestazioni cliniche di ischemia (25).

L'HU è stata utilizzata con successo in prevenzione secondaria in quei pazienti che, avendo già avuto un episodio di stroke, e quindi sottoposti a regime trasfusionale, per ragioni varie non potevano più continuare la terapia trasfusionale (30,31). L'efficacia dell'HU, nel prevenire la ricorrenza di stroke, è stata stimata, in uno studio prospettico di singolo centro, equivalente a quella del regime trasfusionale cronico, particolarmente nei pazienti in cui il regime trasfusionale veniva sospeso solo dopo il raggiungimento della dose massimale di HU (30).

Tuttavia, lo studio randomizzato SWICTH (Stroke with Transfusion changing to Hydrossyurea), disegnato proprio sulla base di questi risultati incoraggianti sul ruolo dell'HU in prevenzione secondaria, ha confrontato l'uso della terapia con HU associata a flebotomie rispetto alla terapia "standard" con trasfusioni e ferro-chelazione, nei pazienti con pregresso stroke trasfusi da almeno 18 mesi. Lo studio ha dimostrato **la superiorità del regime trasfusionale nella prevenzione secondaria dello stroke rispetto all'HU** (0 vs 10%) e la equivalenza delle flebotomie e della chelazione con deferasirox per il controllo del sovraccarico marziale (32). I dati disponibili al momento indicano quindi che la prevenzione secondaria va fatta in prima battuta con un regime trasfusionale cronico.

Di fatto, nonostante le numerose evidenze di efficacia e tollerabilità del farmaco, il suo uso nella pratica clinica è ancora sottodimensionato, soprattutto a causa di eccessive preoccupazioni sui potenziali effetti collaterali da parte dei pazienti, non sempre adeguatamente e correttamente informati (33,34).

E' verosimile che in un futuro prossimo si aggiungano altre evidenze e che quindi le indicazioni all'uso dell'HU nei bambini con SCD possano diventare sempre più ampie (35).

Tossicità a breve termine

Gli effetti collaterali riportati con l'uso dell'HU sono rari; l'eventuale sospensione del farmaco avviene per mancanza di efficacia o di aderenza del paziente al regime terapeutico (36,37).

Il più frequente effetto collaterale dose-dipendente è **l'ipoplasia midollare**, reversibile alla sospensione del farmaco (38); questo effetto richiede un monitoraggio della crasi ematica durante la terapia e una sua eventuale modulazione (*vedi sotto*). Non sono stati segnalati casi di infezioni associati alla neutropenia indotta dall'HU.

Le reazioni cutanee includono: iperpigmentazione cutanea, soprattutto delle parti esposte alla luce solare, melanonichia, rash maculo-papuloso eritema e secchezza cutanea (39).

In corso di trattamento con HU è stata anche osservata la comparsa di ulcere cutanee (40-42). Il ruolo dell'HU nell'insorgenza delle ulcere non è chiaro, l'etiopatogenesi potrebbe essere multifattoriale. Uno dei meccanismi potrebbe essere l'iniziale atrofia cutanea favorita dall'effetto citotossico dell'HU (43).

Occasionalmente sono stati riportati disturbi gastroenterici che comprendono nausea e vomito (36), anche se in studi randomizzati questi effetti si presentano con la medesima frequenza sia con il farmaco che con il placebo (12).

L'HU viene escreta attraverso il rene e in alcuni casi è possibile osservare un aumento della creatinina. Durante il trattamento occorre quindi monitorare la funzione renale e nei casi di insufficienza renale è necessario ridurre la dose del farmaco (44).

Un altro effetto collaterale segnalato nei pazienti in trattamento con HU è la riduzione della produzione di sperma e ridotta motilità (45,46).

Tossicità a lungo termine

Fino ad oggi nei pazienti con malattie mieloproliferative in trattamento con HU non è stata dimostrata una maggiore incidenza di trasformazione leucemica rispetto a quella che si osserva nei pazienti non trattati (47).

Nei pazienti con SCD trattati con HU **il rischio leucemogeno è basso**. Uno studio sulle mutazioni del DNA acquisite in corso di terapia con HU evidenzia un basso potenziale mutageno della terapia con HU (48). Dati più recenti segnalano che i danni sul DNA sono maggiori nei soggetti trattati con dosi di HU superiori a 20 mg/kg e sono inversamente correlati alla durata del trattamento (49).

Fino ad oggi i casi di neoplasie insorte in soggetti con SCD in trattamento con HU segnalati in letteratura sono pochi (22,50-54) e in alcuni casi il trattamento con HU era iniziato da troppo poco tempo per correlarlo all'insorgenza della neoplasia.

Idrossiurea e gravidanza

Essendo l'HU un inibitore della sintesi del DNA, tutte le cellule ad elevato indice mitotico sono potenzialmente suscettibili alla sua azione. Studi sperimentali sugli animali hanno dimostrato che l'HU può indurre malformazioni del prodotto del concepimento (55,56) e che il danno è secondario alle lesioni indotte alle cellule endometriali (57).

Fino ad oggi in letteratura **non sono stati segnalati casi di malformazioni in neonati**, nati da donne che avevano assunto l'HU in gravidanza. Da una revisione dei dati della letteratura risulta che su 14 gravidanze insorte in corso di terapia con HU (due pazienti con SCD e 12 con malattie mieloproliferative) vi sono state 3 interruzioni volontarie, 1 interruzione alla 26° settimana per eclampsia e 10 parti regolari. In nessun caso è stata segnalata la nascita di feti o neonati malformati (58-62).

Sebbene queste informazioni siano incoraggianti, poiché non vi sono dati certi sull'innocuità dell'HU assunta in gravidanza, **la contraccezione deve essere sempre fatta**.

Occorre informare i pazienti, sia gli uomini che le donne, dei potenziali rischi dell'HU sul prodotto del concepimento e che qualora volessero iniziare una gravidanza sarà necessario sospendere il farmaco qualche mese prima.

Raccomandazioni

Indicazioni

Il trattamento con HU è indicato nei bambini, già dai primi mesi di vita, e nei giovani adulti, che presentano una o più di seguenti condizioni

- ◆ **Crisi dolorose ricorrenti** **A**
- ◆ **Sindrome acuta polmonare ricorrente** e/o un singolo episodio grave **A**
- ◆ **Dattilite** **A**
- ◆ **Ipertensione polmonare** **C**
- ◆ Anemia cronica sintomatica e/o grave **B**
- ◆ **Prevenzione primaria dello stroke** in pazienti con alta velocità di flusso al TCD (> 200 cm/sec) in cui il regime trasfusionale non sia attuabile **B**
- ◆ **Prevenzione secondaria dello stroke** nei pazienti in cui il regime trasfusionale non sia attuabile (allo immunizzazione, non-compliance al regime trasfusionale o alla terapia ferrochelante) **B**

Indicazioni controverse

- ◆ Priapismo ricorrente (*vedi cap.11*)
- ◆ Ulcere malleolari (*vedi cap.16*)

Controindicazioni

- ◆ Insufficienza renale (creatinina > 2 mg%)
- ◆ Epatopatia grave (epatiti acute, cirrosi)
- ◆ Grave depressione midollare (PMN < 2000/mmc e/o piastrine < 100.000/mmc)
- ◆ Gravidanza
- ◆ Ipersensibilità già nota verso il farmaco
- ◆ Donne e uomini in età fertile che non adoperano nessun metodo anticoncezionale

Modalità di impiego consigliato

Le raccomandazioni riassunte in questo capitolo sintetizzano 25 anni di esperienza con l'idrossiurea e non devono essere considerate un dogma ma dei suggerimenti. L'indicazione, la prescrizione e il monitoraggio della terapia con idrossiurea non può seguire regole rigide in quanto la risposta al trattamento è molto individuale.

E' opportuno documentare che i genitori del minore o il paziente se di età superiore ai 18 anni abbiano ricevuto informazioni complete sulle caratteristiche del farmaco e sugli eventuali effetti collaterali a breve ed a lungo termine. E' importante essere sicuri che il

soggetto e la famiglia abbiano compreso tutte le informazioni ricevute e che siano nelle condizioni di seguire tutte le raccomandazioni suggerite

Valutazione di base

- Visita clinica
- Emocromo con formula leucocitaria
- Reticolociti
- Quantizzazione delle varie frazioni emoglobiniche
- Test di funzionalità epatica e renale
- Livelli serici di B12 e di ac. Folico (la macrocitosi indotta dall'idrossiurea potrebbe mascherare una carenza di B12 o di ac. Folico)
- Sideremia, transferrina e FEP per escludere una carenza marziale mascherata dalla macrocitosi indotta dall'idrossiurea

Inizio del trattamento

- La dose iniziale dell'HU è di 10-20 mg/Kg/die per 6-8 settimane, in un'unica somministrazione indipendentemente dal pasto.
- controlli clinici ed ematologici: emocromo con formula leucocitaria, test di funzionalità epatica e renale ogni 2 settimane; dosaggio HbF ogni 6-8 settimane

Modalità di somministrazione

Si raccomanda una terapia continua per os in un'unica somministrazione giornaliera. Le capsule devono essere assunte con molta acqua senza masticare. La capsula non deve essere aperta pertanto qualora la dose giornaliera non possa essere somministrata correttamente (cps da 500 mg), la dose settimanale può essere distribuita nei vari giorni della settimana nel modo più appropriato

Proseguo del trattamento

L'aumento dell'MCV si osserva già dopo le prime settimane di trattamento e rappresenta il migliore segno di compliance al trattamento. L'aumento dell'Hb F è più tardivo e i valori massimi di Hb F si raggiungono dopo circa 6 mesi.

I parametri ematologici sono comunque indicativi in quanto l'efficacia della terapia va valutato in base al miglioramento clinico.

In assenza di risposta clinica ed ematologica bisogna incrementare la dose di 5mg/Kg/die ogni 4 settimane fino a un max di 35 mg/Kg/die.

Quando si raggiunge un dosaggio di idrossiurea terapeutico e non tossico i controlli clinici ed ematologici devono essere eseguiti ogni 6-8 settimane.

Valutazione della tossicità

Il trattamento deve essere temporaneamente sospeso in caso di mielosoppressione (tab. I) e ripreso dopo la risalita dei parametri al di sopra dei valori riportati in tab. II. Altre condizioni che impongono la sospensione del trattamento sono riportate in tab. III.

Tabella I. Condizioni ematologiche che impongono la sospensione della terapia

PMN	< 2.000/mmc
PLT	< 80.000/mmc
Reticolociti	< 80.000/mmc

Tabella II. Condizioni ematologiche che devono essere soddisfatte per la ripresa della terapia

PMN	> 3.000/mmc
PLT	> 150.000/mmc
Reticolociti	> 150.000/mmc

Tabella III. Indicazioni extra-ematologiche che impongono la sospensione della terapia

- ◆ Incremento del 50% del valore della creatinina rispetto al basale in due determinazioni ravvicinate
- ◆ Incremento del 200% del valore normale delle transaminasi
- ◆ Infezioni in atto, crisi aplastiche ed altre complicanze acute

Mancata risposta al trattamento

Considerare la incapacità biologica a rispondere al trattamento o la scarsa compliance del soggetto.

Sospendere il trattamento dopo aver raggiunto la max dose tollerata o 35 mg/Kg/die o 2500 mg/die per almeno 6 mesi senza soddisfacente risposta clinica.

Bibliografia

- Conley CL: Sick cell anemia – The first molecular disease, in Wintrobe M (ed): Blood, Pure and Eloquent. New York, NY, McGraw-Hill, 1980;319-371.
- Steinberg MH, Hsu H, Nagel RL. Et al. Gender and haplotype effects upon hematological manifestations of adult sickle cell anemia. Am.J.Hematol. 1995;48:175-181 (A-III).
- Charache S. Fetal hemoglobin, sickling, and sickle cell disease. Adv Pediatr. 1990;37:1-31.
- Ballas SK, Dover GJ, Charache S. Effect of hydroxyurea on the reological propeties of sickle erythrocytes in vivo. Am J Hematol. 1989;32:104-11 (A-III).
- Adragna NC, Fonseca P, auf PK. Hydroxyurea affects cell morphology, cation transport, and red blood cell adhesion in coultured vascular endothelial cells. Blood. 1994;82:553-560 (A-III).
- Styles LA, Lubin B, Vichinsky E et al. Decrease of very late activation antigen-4 and CD 36 on reticulocytes in sickle cell patients treated with hydroxyurea. Blood. 1997;89:2554-2559 (P-III).
- Saleh A.W., Duits A.J., Gerber A., de Vries C., Hillen H.F. Cytokines and soluble adhesion molecules in sickle cell anemia patients during hydroxyurea therapy. Acta Haematol. 1998;100:26-31 (A-III).
- Charache S, Barton FB, Moore RD, Terrin ML, Steinberg MH, Dover GJ, Ballas SK, McMahon RP, Castro O, Orringer EP. Hydroxyurea and sickle cell anemia. Clinical utility of a myelosuppressive "switching" agent. The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Medicine. 1996;75:300-26 (EA-V).
- Steinberg MH. Management of sickle cell disease. N Engl J Med. 1999;340:1021-30.
- Nahavandi M, Wyche MQ, Perlin E, Tavakkoli F, Castro O. Nitric oxide metabolites in sickle cell anemia patients after oral administration of hydroxyurea; hemoglobinopathy. Hematology. 2000;5:335-339 (A-III).
- Huang Z, Louderback JG, King SB, Ballas SK, Kim-Shapiro DB. In vitro exposure to hydroxyurea reduces sickle red blood cell deformability. Am J Hematol. 2001;67:151-6
- Charache S., Terrin M.L., Moore R.D., Dover G.J., Barton F.B. et al. Effects of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. N Engl J Med 1995;332:1317-22 (A-I).
- Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, Beach MC, Haywood C, Park H, Witkop C, Bass EB, Segal JB. Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. Ann Intern Med. 2008;148:939-55.
- Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, Orringer E, Bellevue R, Olivieri N, Eckman J, Varma M, Ramirez G, Adler B, Smith W, Carlos T, Ataga K, DeCastro L, Bigelow C, Sauntharajah Y, Telfer M, Vichinsky E, Claster S, Shurin S, Bridges K, Waclawiw M, Bonds D, Terrin

- M. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003;289:1645-51 (A-II).
15. Jayabose S, Tugal O, Sandoval C, Patel P, Puder D, Lin T, Visintainer P. Clinical and hematologic effects of hydroxyurea in children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 1996;12:559-65 (P-IV).
 16. Maier-Redelsperger M, Labie D, Elion J. Long-term hydroxyurea treatment in young sickle cell patients. *Curr Opin Hematol*. 1999;6:115-20.
 17. Ferster A, Vermynen C, Cornu G, Buyse M, Corazza F, Devalck C, Fondu P, Toppet M, Sariban E. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood*. 1996;88:1960-4 (P-II).
 18. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, Vichinsky E, Redding-Lallinger R, Gee B, Platt OS, Ware RE. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. Pediatric Hydroxyurea Group. *Blood*. 1999;94:1550-4 (P-V).
 19. Wang WC, Helms RW, Lynn HS, Redding-Lallinger R, Gee BE, Ohene-Frempong K, Smith-Whitley K, Waclawiw MA, Vichinsky EP, Styles LA, Ware RE, Kinney TR. Effect of hydroxyurea on growth in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS Study. *J Pediatr*. 2002;140:225-9 (P-III).
 20. Wang WC, Wynn LW, Rogers ZR, Scott JP, Lane PA, Ware RE. A two-year pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle-cell anemia. *J Pediatr*. 2001;139:790-6 (P-V).
 21. Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, Pickens CV, Mortier NA, Howard TA, Ware RE. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103:2039-45 (P-V).
 22. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, Wynn LW, Lane PA, Scott JP, Wang WC. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood*. 2005;106:2269-75 (P-V).
 23. Ferster A, Tahriri P, Vermynen C, Sturbois G, Corazza F, Fondu P, Devalck C, Dresse MF, Feremans W, Hunnink K, Toppet M, Philippet P, Van Geet C, Sariban E. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood*. 2001;97:3628-32 (P-IV).
 24. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, Rana S, Thornburg CD, Rogers ZR, Kalpathi RV, Barredo JC, Brown RC, Sarnaik SA, Howard TH, Wynn LW, Kutlar A, Armstrong FD, Files BA, Goldsmith JC, Waclawiw MA, Huang X, Thompson BW; BABY HUG investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011;377:1663-72.
 25. Hankins JS, Helton KJ, McCarville MB, Li CS, Wang WC, Ware RE. Preservation of spleen and brain function in children with sickle cell anemia treated with hydroxyurea. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;50:293-7 (P-V).
 26. HUSTLE Clinical Trials.gov ident. NCT00305175
 27. Gulbis B, Haberman D, Dufour D, Christophe C, Vermynen C, Kagambega F, Corazza F, Devalck C, Dresse MF, Hunnink K, Klein A, Le PQ, Loop M, Maes P, Philippet P, Sariban E, Van Geet C, Ferster A. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood*. 2005;105:2685-90 (P-V).
 28. Kratovil T, Bulas D, Driscoll MC, Speller-Brown B, McCarter R, Minniti CP. Hydroxyurea therapy lowers TCD velocities in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:894-900 (P-III).
 29. Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S, Mortier NA, Ware RE. Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. *Blood*. 2007;110:1043-7 (P-V).
 30. Ware RE, Zimmerman SA, Sylvestre PB, Mortier NA, Davis JS, Treem WR, Schultz WH. Prevention of secondary stroke and resolution of transfusional iron overload in children with sickle cell anemia using hydroxyurea and phlebotomy. *J Pediatr*. 2004;145:346-52 (P-V).
 31. Sumoza A, de Bisotti R, Sumoza D, Fairbanks V. Hydroxyurea (HU) for prevention of recurrent stroke in sickle cell anemia (SCA). *Am J Hematol*. 2002;71:161-5 (P-V).
 32. Ware RE, Helms RW; for the SWiTCH Investigators Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH). *Blood*. 2012 Apr 26;119(17):3925-3932. Epub 2012 Feb 7 (P-II)
 33. LaVista JM, Treise DM, Dunbar LN, et al. Development and evaluation of a patient empowerment video to promote hydroxyurea adoption in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2009;101:251-257.
 34. Haywood C Jr, Beach MC, Bediako S, Carroll CP, Lattimer L, Jarrett D, Lanzkron S. Examining the characteristics and beliefs of hydroxyurea users and nonusers among adults with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2011;86:85-7
 35. Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood* 2010;115:5300-11
 36. De Montalembert M, Bégue P, Bernaudin F, Thuret I, Bachir D, Micheau M. Preliminary report of a toxicity study of hydroxyurea in sickle cell disease *Arc Dis Child* 1999;81:437-439 (P-V).
 37. de Montalembert M, Brousse V, Elie C, Bernaudin F, Shi J, Landais P; French Study Group on Sickle Cell Disease. Long-term hydroxyurea treatment in children with sickle cell disease: tolerance and clinical outcomes. *Haematologica*. 2006;91:125-8 (P-V).
 38. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1362-9.
 39. Salmon-Ehr V, Leborgne G, Vilque JP, Potron G, Bernard P. Secondary cutaneous effects of hydroxyurea: prospective study of 26 patients from a dermatologic consultation *Rev Med Interne*. 2000;21:30-4 (A-V).

40. Weinlich G, Schuler G, Greil R, Kofler H, Fritsch P. Leg ulcers associated with long-term hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:372-4 (A-V).
41. Poros A, Nádasdy K. Leg ulcer in hydroxyurea-treated patients. *Haematologia* 2000;30:313-8 (A-V).
42. Chaine B, Neonato MG, Girot R, Aractingi S. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with sickle cell disease. *Arch Dermatol*. 2001;137:467-70 (A-V).
43. Best PJ, Daoud MS, Pittelkow MR, Petitt RM. Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients. *Ann Intern Med*. 1998;128:29-32 (A-V).
44. Halsey C, Roberts IA. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2003;120:177-86.
45. Grigg A. Effect of hydroxyurea on sperm count, motility and morphology in adult men with sickle cell or myeloproliferative disease. *Intern Med J*. 2007;37:190-2 (A-V).
46. Berthaut I, Guignedoux G, Kirsch-Noir F, de Larouziere V, Ravel C, Bachir D, Galactéros F, Ancel PY, Kunstmann JM, Levy L, Jouannet P, Girot R, Mandelbaum J. Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. *Haematologica*. 2008;93:988-93 (A-V).
47. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C, Gugliotta L, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Marilus R, Patrono C, Pogliani EM, Randi ML, Villegas A, Tognoni G, Barbui T; ECLAP Investigators. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005;105:2664-70 (A-IV).
48. Hanft VN, Fruchtman SR, Pickens CV, Rosse WF, Howard TA, Ware RE. Acquired DNA mutations associated with in vivo hydroxyurea exposure. *Blood*. 2000;95:3589-93 (AP-IV).
49. Friedrisch JR, Prá D, Maluf SW, Bittar CM, Mergener M, Pollo T, Kayser M, da Silva MA, Henriques JA, da Rocha Silla LM. DNA damage in blood leukocytes of individuals with sickle cell disease treated with hydroxyurea. *Mutat Res*. 2008;649:213-20 (AP-III).
50. Rauch A, Borromeo M, Ghafoor A, Khoiratty B, Maheshwari J. Leukemogenesis of hydroxyurea in the treatment of sickle cell anemia [Abstract] *Blood*. 1999;94:415-a. (A-V).
51. Wilson S. Acute leukemia in a patient with sickle-cell anemia treated with hydroxyurea. *Ann Intern Med*. 2000;133:925-6 (A-V).
52. Moschovi M, Psychou F, Menegas D, Tsangaris GT, Tzortzatou-Stathopoulou F, Nicolaidou P. Hodgkin's disease in a child with sickle cell disease treated with hydroxyurea. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001;18:371-6 (P-V).
53. Schultz WH, Ware RE. Malignancy in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2003;74:249-53 (AP-V).
54. Ferster A, Sariban E, Meuleman N; Belgian Registry of Sickle Cell Disease patients treated with Hydroxyurea. Malignancies in sickle cell disease patients treated with hydroxyurea. *Br J Haematol*. 2003;123:368-9.
55. DePass LR, Weaver EV. Comparison of teratogenic effects of aspirin and hydroxyurea in the Fischer 344 and Wistar strains. *J Toxicol Environ Health*. 1982;10:297-305
56. Amortegui AJ, Klionsky B, Surti U, Coyne A. Experimental intrauterine fetal growth retardation in the rat: effect of a single dose of hydroxyurea or cycloheximide on the fetus at term. *Prog Clin Biol Res*. 1983;140:13-26
57. Spencer F, Chi L, Zhu MX. Hydroxyurea inhibition of cellular and developmental activities in the decidualized and pregnant uteri of rats. *J Appl Toxicol*. 2000;20:407-12
58. Doney KC, Kraemer KG, Shepard TH. Combination chemotherapy for acute myelocytic leukemia during pregnancy: three case reports. *Cancer Treat Rep*. 1979;63:369-71.
59. Patel M, Dukes IA, Hull JC. Use of hydroxyurea in chronic myeloid leukemia during pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165:565-6 .
60. Delmer A, Rio B, Bauduer F, Ajchenbaum F, Marie JP, Zittoun R. Pregnancy during myelosuppressive treatment for chronic myelogenous leukemia. *Br J Haematol*. 1992;82:783-4.
61. Jackson N, Shukri A, Ali K. Hydroxyurea treatment for chronic myeloid leukaemia during pregnancy. *Br J Haematol*. 1993;85:203-4.
62. Byrd DC, Pitts SR, Alexander CK. Hydroxyurea in two pregnant women with sickle cell anemia. *Pharmacotherapy*. 1999;19:1459-62.

21. TERAPIA TRASFUSIONALE

Introduzione

La terapia trasfusionale rappresenta un cardine nel trattamento della SCD con i seguenti meccanismi: migliorare l'ossigenazione tissutale aumentando il valore assoluto di Hb (singola trasfusione), ridurre la viscosità ematica ed aumentare l'ossigenazione riducendo il valore di HbS (**eritrocitoferesi o EEX** in acuto oppure terapia trasfusionale cronica con trasfusioni semplici o con EEX), sopprimere la produzione endogena di emazie a falce (terapia trasfusionale cronica con trasfusioni semplici o con EEX). Non essendo tuttavia le trasfusioni scevre di rischi sia generici (es. infettivi) sia specifici per la patologia (possibile aumento considerevole di viscosità, sovraccarico marziale e alloimmunizzazione), è importante definirne le indicazioni volte a ridurre le complicanze della malattia, migliorare la qualità di vita dei pazienti e minimizzare gli effetti collaterali.

Definizioni

La terapia trasfusionale può essere classificata in due principali categorie: **acuta o episodica** (generalmente somministrata in urgenza per trattare complicanze acute della patologia) e **cronica o periodica** (volta alla prevenzione di alcune complicanze o della loro evoluzione).

Tabella I. Regimi trasfusionali attuabili nella SCD

Regime trasfusionale	Modalità di trasfusione
Terapia trasfusionale acuta	Trasfusione semplice o Top-up transfusion Eritrocitoferesi o erythroexchange (EEX)
Terapia trasfusionale cronica	Trasfusioni semplici periodiche Eritrocitoferesi (EEX) periodiche

Terapia trasfusionale acuta - Trasfusione semplice

Si intende la somministrazione di globuli rossi concentrati (GRC).

Le indicazioni alla trasfusione semplice sono quelle riportate nella tab. II.

La trasfusione di GRC non è invece da considerare uno strumento di intervento utile per la gestione acuta delle crisi dolorose (5) .

Bisogna tenere conto che i pazienti affetti da SCD spesso hanno volumi plasmatici aumentati in relazione all'anemia cronica; quando questo aumento di volume si associa a disfunzione cardiaca, l'aumento di volume associato alla trasfusione può precipitare uno scompenso cardiaco congestizio. In questi casi si può prevedere la suddivisione della quantità di sangue previsto per una singola trasfusione in due eventi trasfusionali distinti a distanza di 10-12 ore (1).

- ◆ **Anemia sintomatica** con segni clinici di scompenso (tachicardia, tachipnea, dispnea, affaticamento) o valore assoluto **Hb \leq 5 g/dl**; è pure da considerare se **calo di Hb \geq 2 g/dl** rispetto al valore abituale per il paziente (1-5)
- ◆ **Crisi aplastica** (es. da Parvovirus); quando si è in presenza di un significativo calo di Hb (calo > 2 g/dl) con reticolocitopenia (reticolociti $< 20.000/\text{mmc}$) si suppone che la ripresa midollare non avvenga prima dei 7-10 gg e quindi la trasfusione è opportuna per prevenire scompenso cardiaco (1,2,4,6). (vedi cap. 13)
- ◆ **Sequestro splenico o epatico acuto** (1-,6). In questo caso i valori di Hb misurati dopo la trasfusione sono generalmente più elevati rispetto all'atteso; per prevenire scompenso cardiaco trasfondere 3-5 ml/kg di GRC, pari a **metà della dose usuale** (1), quindi osservare per alcune ore ed eventualmente ripetere la trasfusione. Grande attenzione deve sempre essere posta infatti ad evitare di superare i 10 g/dl di Hb, valori per i quali i fenomeni di iperviscosità potrebbero risultare pericolosi. (vedi cap. 10)
- ◆ **Grave infezione**, sepsi o meningite, con anemia consistente (**Hb < 7 g/dl**) per la minore tolleranza all'anemia che l'organismo presenta in corso di infezione grave (1,4) C
- ◆ **Danno multiorgano acuto** (multiorgan failure): è in genere il risultato di infarti ripetuti multipli ai vari organi (comunemente coinvolti reni, fegato, polmoni) secondari a processi di vaso-occlusione da parte delle cellule falcemiche, come si può verificare in seguito a ripetute crisi dolorose. **La terapia trasfusionale semplice è da riservare ai quadri che presentino una gravità medio-lieve in presenza di grave anemia.** In assenza di grave anemia o in presenza di un quadro clinico grave di insufficienza multi organo, l'EEX è il trattamento di prima scelta (1)
- ◆ **Preparazione a intervento di chirurgia "maggiore" o oftalmica.** La trasfusione semplice va presa in considerazione se non disponibile EEX e allo scopo di raggiungere livelli di Hb pre-intervento non superiori a 10 g/dl, e livelli di HbS $\leq 30\%$. (1,2,6-7). (vedi cap. 19)
- ◆ **Stroke**, anche sospetto. La terapia di elezione riconosciuta è l'EEX per rimuovere rapidamente le cellule falcemiche, ma la scelta terapeutica va adattata alla struttura dove ci si trova ad operare e alle condizioni cliniche del paziente (es Centro dove si esegue aferesi difficile da raggiungere per le condizioni del paziente). Se non disponibile EEX valutare opportunità di eseguire trasfusione semplice allo scopo di portare il valore di Hb tra 9 e 10 g/dl (1,4). (vedi cap. 7)
- ◆ **Acute chest syndrome.** La terapia raccomandata in acuto è l'EEX, soprattutto per i casi con importante compromissione respiratoria. La mancata disponibilità in tempi rapidi dell'EEX non deve però ritardare l'esecuzione della trasfusione semplice (se è presente anemia), che di per sé può migliorare l'ossigenazione e la sintomatologia soprattutto se ripetuta a distanza di 24 ore dalla diagnosi (2) (vedi cap. 8).

Come norma generale, **l'Hb post-trasfusionale in acuto non deve superare i 10 g/dl** (Ht: 30%) (1); vanno trasfusi complessivamente **5-8 ml/kg di GRC (non più di 10 ml/kg)**; meglio suddividere la dose complessiva in due aliquote da trasfondere a distanza di 12-24 ore (in 2-3 ore ciascuna) per minimizzare alterazioni di viscosità (1).

Da ricordare: somministrando 3 ml/kg di GRC (con Ht medio 65-70%) il valore di Hb sale di 1 g/dl; somministrando 10 ml/kg di GRC il valore di Hb sale di 3 g/dl (10 punti di Ht)

Terapia trasfusionale acuta - EEX o eritrocitoaferesi

E' uno "scambio di emazie" utile per rimuovere le cellule falcemiche e sostituirle con emazie normali senza aumentare la viscosità ematica e minimizzando il sovraccarico di ferro.

L'EEX ha lo scopo di ridurre HbS < 30% portando valori di Hb circa a 10 g/dl (Ht < 30%); valori di Hb ≥ 12 g/dl durante EEX possono associarsi ad aumentata viscosità e complicazioni conseguenti (4); qualora l'Hb post-trasfusionale fosse >12g/dl, considerare la possibilità di eseguire un salasso.

La EEX è da considerare terapia di assoluta elezione nei casi in cui ci sia indicazione a terapia trasfusionale ma i livelli di Hb siano ≥ 10 g/dl, specie nel trattamento dello stroke.

Gli "scambi di sangue" possono essere eseguiti manualmente (in casi di emergenza o quando non è disponibile la macchina per l'aferesi o quando il bambino è molto piccolo) o con appositi strumenti di aferesi quando disponibili in un arco di tempo adeguato e la programmazione della procedura non comporti un ritardo nel trattamento trasfusionale del paziente. Nella maggior parte dei centri dove si praticano "scambi di sangue" viene utilizzata l'eritrocitoaferesi automatizzata (1).

Tabella III. Indicazioni alla terapia trasfusionale acuta con EEX

Indicazioni riconosciute in letteratura

- ◆ **Stroke**, anche sospetto (3,4,6,7). (vedi cap.7) **C**
- ◆ **ACS**. La terapia raccomandata in acuto è l'EEX, soprattutto per i casi con importante compromissione respiratoria. (3-7). (vedi cap.8) **C**
- ◆ **Preparazione a intervento di chirurgia "maggiore" o oftalmica**. E' la terapia di elezione in assenza di anemia (4,7). Se Hb < 10 g/dl, analoga efficacia della trasfusione semplice di GRC finalizzata a portare Hb a 10 g/dl (5,6). (vedi cap.19) **C**
- ◆ **Danno multiorgano acuto** (multiorgan failure) (3,6,7).
- ◆ **Esami con mezzi di contrasto e.v. ad alte dosi** (4) es. TAC se HbS > 50%. (vedi cap.19)
- ◆

Indicazioni controverse

- ◆ **Grave crisi dolorosa** non responsiva a terapia reidratante e antidolorifica massimale (dopo 24 ore di osservazione) (1,5,6). (vedi cap.5)
- ◆ **Priapismo**, da considerare se non detumescenza dopo 6-12 ore, dopo tentativo di irrigazione dei corpi cavernosi con adrenalina (1,4-6). (vedi cap. 11)

- ◆ Idratazione con soluzione glucosalina bilanciata 1 ora prima di iniziare lo scambio
- ◆ Il sangue viene scambiato in aliquote di 20ml ciascuna il più rapidamente possibile utilizzando 2 agocannule con ampio lume
- ◆ Scambio iniziale 8ml/kg
- ◆ Se ben tollerato si procede con altri 4ml/kg
- ◆ L'isovolemia è mantenuta prelevando sangue dal paziente e sostituendolo con sangue di donatore alla stessa velocità
- ◆ Si prosegue con una trasfusione semplice di 8ml/kg alla velocità di 5ml/kg/ora

Terapia trasfusionale cronica

Lo scopo della terapia trasfusionale cronica è quello di mantenere livelli di **Hb pre-trasfusionale di 9-10 g/dl** e livelli di **HbS ≤ 30-50%**. In particolare, i livelli di HbS dovrebbero essere mantenuti ≤ 30% come prevenzione di evento neurologico acuto (4); alcune istituzioni tuttavia considerano accettabili livelli di HbS ≤ 50% in caso di evento neurologico pregresso da più di 3-5 anni (1,9) (*vedi cap.7*).

Le modalità per attuare una terapia trasfusionale cronica sono due: trasfusioni semplici ripetute e EEX periodiche

Terapia trasfusionale cronica - Trasfusioni semplici

Si intende l'esecuzione di trasfusioni semplici di GRC (5-10 ml/kg) ogni 3-4 settimane. Cautela particolare è necessaria in occasione delle prime trasfusioni, quando HbS è sicuramente > 50%.

Terapia trasfusionale cronica - EEX

Si intende la ripetizione periodica e programmata di procedure di EEX. Lo scopo delle EEX periodiche è di mantenere valori di HbS ≤ 30-50%. La modalità ottimale di esecuzione dell'EEX, la quantità di GRC da scambiare, Ht finale da raggiungere e la periodicità ottimale con cui programmare le procedure andrà definita dalle società scientifiche preposte e varia al momento da un Centro all'altro (analisi in corso).

Il regime di EEX periodiche viene sempre più frequentemente usato per prevenire il sovraccarico di ferro. Può tuttavia esporre a rischi trasfusionali aumentati e di alloimmunizzazione in relazione all'utilizzo di sangue, in alcune esperienze, maggiore rispetto alle trasfusioni semplici periodiche; a volte il reperimento di accessi venosi adeguati risulta difficoltoso; i costi sono apparentemente elevati (tab. VI).

Le esperienze circa il trattamento periodico con EEX non sono numerose, ma tutte positive (9,12,13,14,15). Il vantaggio rispetto alle trasfusioni semplici periodiche è quello di minimizzare il sovraccarico di ferro trasfusionale spesso non rendendo neppure necessaria terapia ferrochelante; potrebbe inoltre ridurre gli accessi in ospedale e migliorare la qualità di vita dei pazienti (14,15).

Indicazioni riconosciute in letteratura

- ◆ **Prevenzione primaria di uno stroke** in bambini con TCD patologico (10). **A**
(Vedi cap. 7)
- ◆ **Prevenzione secondaria di stroke** **A**
- ◆ **Scompenso cardiaco cronico**, anche se non ci sono studi clinici che ne dimostrino l'efficacia nei bambini **C**

Indicazioni controverse

- ◆ **Insufficienza renale cronica** anche se non ci sono studi clinici che ne dimostrino l'efficacia nei bambini
- ◆ **Frequenti crisi dolorose**: la controversia è relativa al rapporto costo/beneficio delle trasfusioni, non rispetto all'efficacia che è riconosciuta, anche se non ci sono studi clinici che ne dimostrino l'efficacia nei bambini. Dall'introduzione dell'HU in età pediatrica, il regime trasfusionale cronico con trasfusioni periodiche per prevenire crisi dolorose appare una **seconda scelta** **C**
- ◆ **Acute chest syndrome ricorrente** in caso di mancata efficacia o controindicazioni alla terapia con HU, anche se non ci sono studi clinici che ne dimostrino l'efficacia nei bambini. (Vedi cap. 8)
- ◆ **Ulcere malleolari** (Vedi cap. 16)
- ◆ **Sequestro splenico ricorrente**, in bambini molto piccoli con controindicazione alla splenectomia, come terapia di seconda linea (Vedi cap. 10)
- ◆ **Priapismo ricorrente** (Vedi cap. 11)

Indicazioni inappropriate o controindicazioni

- ◆ Anemia cronica stabile in paziente asintomatico
- ◆ Crisi dolorose acute non complicate
- ◆ Infezioni (escluse sepsi o meningite con Hb < 7 g/dl, vedi sopra)
- ◆ Interventi di chirurgia "minore" che non richiedono anestesia prolungata (vedi cap.19)
- ◆ Necrosi asettica della testa del femore della testa dell'omero, eccetto nei casi in cui si renda necessario un intervento chirurgico (vedi cap.9)
- ◆ Gravidanze singole non complicate (vedi cap.18)

Emoderivati da utilizzare per le trasfusioni

In soggetti con SCD trasfusi senza una politica di "matching" esteso, la frequenza di alloimmunizzazione varia dal 19 al 43% (16,17). E' interessante notare che la frequenza in altri soggetti politrasfusi è di circa il 5%, indicando che il rischio nei soggetti con SCD è significativamente maggiore (1). Tale fenomeno è stato ricondotto al fatto che spesso in America i soggetti affetti da SCD sono di origine africana ed i donatori di origine diversa; anche in Italia, la sempre crescente presenza di pazienti SCD immigrati pone il problema della differente origine etnica dei donatori e dei riceventi.

Occorre ricordare che i sintomi di una reazione emolitica ritardata possono mimare complicanze gravi della SCD e in alcuni casi precipitare complicanze gravi (ACS, pancreatite, insufficienza cardiaca congestizia ed insufficienza renale acuta) (18) **C**.

Tabella VI. Vantaggi delle trasfusioni semplici e delle EEX nel regime trasfusionale cronico

Trasfusione semplice	EEX
facilità reperimento accesso venoso	assenza o ritardata insorgenza del sovraccarico marziale
costo contenuto	costo della procedura, seppure elevato, 'ammortizzato' dall'assenza di terapia ferrochelante
attuabile in tutte le strutture ospedaliere	minore frequenza degli accessi in ospedale (ogni 2-3 mesi)

Raccomandazioni atte a diminuire il rischio di allo-immunizzazione

- ◆ Eseguire il fenotipo antigenico eritrocitario quanto più esteso possibile prima della prima trasfusione, soprattutto se si pensa di instaurare una terapia trasfusionale cronica (ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, Lutheran, P e MNS); i medici trasfusionisti, i medici curanti ed il paziente stesso o la sua famiglia dovrebbero avere una copia del fenotipo stesso **C**
- ◆ La leucodeplezione pre-stoccaggio dei GR è raccomandata ed è pratica comune per ridurre le reazioni febbrili e le complicazioni da rilascio di citochine **C**
- ◆ Tutti i pazienti che hanno eseguito precedentemente trasfusioni di GRC devono essere periodicamente controllati per allo-Ab (per Ab che possano causare una reazione trasfusionale ritardata) **C**
- ◆ Utilizzare sangue preferibilmente "fresco" (< 3 gg di vita dei GRC onde minimizzare ipossia durante la procedura di EEX e ridurre il consumo di GRC nelle trasfusioni croniche minimizzando il sovraccarico marziale) **C**
- ◆ Utilizzare sangue controllato negativo per emoglobinopatie. Ogni Centro deve attivare una sua strategia atta ad evitare di trasfondere sangue di portatori di HbS

Bibliografia

- Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, Hillyer CD. Transfusion in patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transfus Med Rev* 2007;21:118-33.
- Aliyu ZY, Tumblin AR, Kato GJ. Current therapy of sickle cell disease. *Haematologica* 2006;91:7-10.
- Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J; British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force by the Sickle Cell Working Party. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003;120:744-52.
- Gee B. Sickle cell information Center Guidelines – Transfusion Therapy.
- Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999;340:1021-30.
- Amrolia PJ, Almeida A, Halsey C, Roberts IA, Davies SC. Therapeutic challenges in childhood sickle cell disease. Part.1: current and future treatment options. *Br J Haematol* 2003;120:725-36.

7. Swerdlow PS, Platt OS, Atweh GF. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;48-53.
8. Luban NL, Strauss RG, Hume HA. Commentary on the safety of red cells preserved in extended-storage media for neonatal transfusions. *Transfusion* 1991;31:229-35.
9. Cohen AR, Martin MB, Silber JH, Kim HC, Ohene-Frempong K, Schwartz E. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1992;97:1657-61 (P-V).
10. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds DR, Brambilla D. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11. (P-I/II).
11. Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med* 1988;319:1447-52 (A-I/II).
12. Kim HC, Dugan NP, Silber JH, Martin JH, Schwartz E, Ohene-Frempong K, Cohen AR. Erythrocytapheresis therapy to reduce iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. *Blood* 1994; 83:1136-42 (A-V).
13. Singer ST, Quirolo K, Nishi K, Hackney-Stephens E, Evans C, Vichinsky EP. Erythrocytapheresis for chronically transfused children with sickle cell disease: an effective method for maintaining a low haemoglobin S level and reducing iron overload. *J Clin Apher* 1999;14:122-25 (P-V).
14. Cabibbo S, Fidone C, Garozzo G, Antolino A, Manenti GO, Bennardello F, Licitra V, Calabrese S, Costantino F, Travali S, Distefano R, Bonomo P.. Chronic red blood cell exchange to prevent clinical complications in sickle cell disease. *Transfus Apher Sci* 2005;34:315-21 (A-V).
15. Masera N, Tavecchia L, Pozzi L, Riva F, Vimercati C, Calabria M, Ronzoni S, Masera G, Perseghin P. Periodic erythroexchange is an effective strategy for high risk paediatric patients with sickle-cell disease. *Transfus Apher Sci* 2007;37:241-47 (P-V).
16. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med* 1990;322:1617-21 (A-III/IV).
17. Sosler S, Jilly B, Saporito C, Koshy M. A simple, practical model for reducing alloimmunization in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 1993;43:103-6 (A-V).
18. Talano JA, Hillery CA, Gottschall JL, Baylerian DM, Scott JP. Delayed hemolytic transfusion reaction/hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2003; 111:661-665 (P-V).

22. SOVRACCARICO DI FERRO E TERAPIA CHELANTE

Introduzione

La terapia ferrochelante è indicata per il controllo del sovraccarico trasfusionale di ferro e per la prevenzione delle complicanze legate ad esso. L'accumulo di ferro cataliticamente attivo sottopone le cellule ad uno stress ossidativo particolarmente elevato, con danno iniziale a carico delle strutture subcellulari. Gli organi bersaglio sono il fegato, il cuore e le ghiandole endocrine (ipofisi, tiroide, paratiroidi, pancreas e gonadi), particolarmente sensibili all'effetto tossico del ferro libero. Questi processi sono particolarmente evidenti nella talassemia major, la più frequente anemia trasfusione-dipendente (1).

I bambini con SCD iniziano la terapia trasfusionale regolare ad un'età più avanzata rispetto ai bambini con talassemia major, soprattutto per la prevenzione primaria o secondaria dello stroke, oppure ricevono trasfusioni occasionali per la gestione di complicanze acute (*vedi cap. 21*).

La piena comprensione dei meccanismi che governano la distribuzione del ferro all'interno delle cellule e la ricerca di diverse modalità di accumulo nelle varie forme di anemie con sovraccarico di ferro potrebbero avere un impatto notevole nel corretto follow-up e nell'utilizzo razionale dei farmaci chelanti oggi disponibili.

Per la talassemia major sono stati prodotti numerosi studi che dimostrano l'efficacia della terapia ferrochelante nel controllo del sovraccarico di ferro e delle sue complicanze, inoltre l'omogenea applicazione di protocolli terapeutici standardizzati ha ridotto mortalità e morbilità legate ad esso (2).

Il ricorso alla terapia trasfusionale in un numero sempre crescente di pazienti con SCD pone il problema delle indicazioni per la gestione del sovraccarico di ferro, che, ad oggi, è ampiamente sottovalutato e non trattato. Attualmente non esistono dati conclusivi sul reale impatto del sovraccarico marziale nell'evoluzione clinica della SCD e non disponiamo di evidenze scientifiche solide per l'applicazione di un protocollo terapeutico sicuramente efficace per questo gruppo di pazienti.

Diversi studi hanno messo a confronto il rischio di complicanze dell'accumulo di ferro in soggetti talassemici e drepanocitici in regime trasfusionale regolare. E' stato rilevato **un minore rischio di danno d'organo**, di epatopatia, di cardiopatia, di endocrinopatia e di fratture ossee (3-9) nei soggetti con SCD rispetto a soggetti con talassemia major, nonostante entrambe le popolazioni presentassero sovraccarico di ferro simile.

E' stato osservato che la maggiore durata del regime trasfusionale regolare è un rilevante fattore di rischio di complicanze d'organo nei pazienti con talassemia rispetto a quelli con SCD (4). Dunque il minore rischio di complicanze osservato nei pazienti con SCD potrebbe essere spiegato dalle differenze nell'inizio della terapia trasfusionale, dal maggiore volume di sangue trasfuso e dalla più lunga esposizione all'effetto tossico del ferro nella talassemia major e si ritiene siano necessari dati a lungo termine per poter stabilire le reali complicanze del sovraccarico di ferro nei pazienti con SCD in regime trasfusionale cronico.

Alcuni dati della letteratura fanno supporre che la differente fisiopatologia della SCD potrebbe condizionare il tipo e la gravità delle complicanze indotte dal ferro tossico. L'ipotesi che i soggetti con SCD possano essere protetti dal danno ossidativo indotto dall'accumulo di ferro nasce dall'osservazione che i pazienti inseriti in un programma trasfusionale regolare e con sovraccarico marziale, diagnosticato con le tecniche oggi disponibili, non presentano aumentato rischio di complicanze d'organo rispetto ai soggetti drepanocitici non trasfusi e senza sovraccarico di ferro (8,9). Nella SCD, la componente infiammatoria caratteristica sarebbe in grado di inibire il rilascio in circolo del ferro libero, compartimentalizzandolo in aree protette del sistema reticoloendoteliale e aumentandone la ritenzione renale. Ciò produrrebbe riduzione del danno d'organo indotto dal sovraccarico di ferro (10). Questa ipotesi viene confermata dall'osservazione di più bassi livelli di ferro libero non legato alla transferrina (NTBI) e da un indice di saturazione della transferrina minore nella SCD rispetto alla talassemia major. Le

citochine infiammatorie sarebbero anche in grado di aumentare i livelli di epcidina e di altri mediatori del metabolismo del ferro e di ridurre la degradazione di antiossidanti protettivi (11). Tuttavia non è ben chiaro quale sia il ruolo del dosaggio del ferro libero non legato alla transferrina (NTBI) nella SCD. Se è stato dimostrato che questo parametro correla bene con il grado di sovraccarico di ferro nella talassemia major ed intermedia, uno studio recente ha dimostrato che in pazienti con SCD regolarmente trasfusi, il valore di NTBI è basso e correla con il numero totale di trasfusioni ma è scarsamente correlato con la LIC rispetto alla ferritina (12). E' chiaro che i meccanismi che regolano la distribuzione del ferro nei soggetti con SCD è un aspetto al momento poco compreso e sono necessarie ulteriori ricerche in merito per poter interpretare i dati della letteratura che, in alcuni casi, sono contrastanti.

Nonostante si ipotizzi che i pazienti con SCD siano a rischio minore di complicanze, i dati della letteratura sulla mortalità, anche se non conclusivi, risultano allarmanti, indicando che **esiste una correlazione tra sovraccarico di ferro e mortalità** dal 7% fino al 45% dei pazienti con SCD (13, 14). Inoltre è stato osservato che soggetti con SCD in regime trasfusionale cronico e con alti valori di ferritina, presentano un andamento clinico peggiore, anche se è difficile stabilire se morbidità e mortalità nei pazienti presi in esame siano influenzate dal sovraccarico trasfusionale di ferro o dal decorso particolarmente grave della malattia (15, 16).

Attualmente la problematica del sovraccarico di ferro trasfusionale non viene considerata nel follow-up di base dei soggetti con SCD ma questo atteggiamento non sembra giustificato (17). In attesa di ulteriori studi che chiariscano l'effettivo ruolo patogenetico del sovraccarico marziale nella SCD, **la corretta gestione della malattia deve comunque prevedere il monitoraggio del sovraccarico di ferro** ed eventualmente il suo trattamento nei soggetti inseriti in un programma trasfusionale regolare (17).

A differenza delle trasfusioni semplici, l'eritrocitoafesi (EEX) e l'exanguinotrasfusione manuale in acuto o in regime cronico sono metodiche in grado di trattare diverse complicanze dell'SCD e di prevenire il sovraccarico di ferro secondario (18). Quando indicate, queste metodiche andrebbero sempre utilizzate per ridurre e verosimilmente eliminare il rischio di sovraccarico di ferro trasfusionale, anche se presentano alcuni svantaggi, come necessità di due accessi venosi, maggiore difficoltà nella programmazione e maggior costo della procedura, bilanciato però dall'assenza della terapia chelante, rispetto alle trasfusioni semplici (*vedi anche cap.21*).

Tutti i soggetti inseriti in un programma trasfusionale regolare con trasfusioni semplici devono essere sottoposti a monitoraggio del sovraccarico di ferro e iniziare la terapia ferrochelante quando necessario. Anche i soggetti che non sono sottoposti a regolare regime trasfusionale, ma che ricevono ripetute emotrasfusioni per la gestione di ricorrenti complicanze della malattia, devono essere monitorizzati per il sovraccarico di ferro ed eventualmente eseguire cicli di terapia ferrochelante, fino a normalizzazione degli indici di sovraccarico marziale.

Raccomandazioni per le indicazioni al monitoraggio del sovraccarico marziale

- ◆ Tutti i **soggetti inseriti in un programma trasfusionale regolare** con trasfusioni semplici devono essere sottoposti a monitoraggio del sovraccarico di ferro e iniziare la terapia ferrochelante quando necessario **C**
- ◆ I soggetti non sottoposti a regolare regime trasfusionale, ma che ricevono **ripetute emotrasfusioni** per la gestione di ricorrenti complicanze della malattia, devono essere monitorizzati per il sovraccarico di ferro ed eventualmente eseguire cicli di terapia ferrochelante, fino a normalizzazione degli indici di sovraccarico marziale **C**

Come effettuare la valutazione quantitativa del ferro corporeo:

Ferritina

Per la talassemia major i livelli di ferritina associati a basso rischio di complicanze sono <2500 ng/l, preferibilmente <1000 ng/l (2).

Tuttavia è discusso il ruolo della ferritina come indicatore di sovraccarico marziale nella SCD. Si ipotizza che lo stato infiammatorio e l'incremento di citochine e di mediatori del metabolismo del ferro possano spiegare i più alti livelli di ferritina osservati nei soggetti drepanocitici in regime trasfusionale cronico rispetto ai talassemici, nonostante valori di concentrazione epatica di ferro (LIC) simili (8,19). E' stato osservato che la ferritina aumenta in occasione delle VOC e andrebbe rilevata sempre in condizioni cliniche basali (20). Per tali ragioni si suggerisce di **eseguire controlli ripetuti della ferritina sierica**, che possono essere un indice più attendibile di sovraccarico marziale rispetto a singole valutazioni, così come è stato dimostrato nella talassemia major (20).

Carico trasfusionale

E' un parametro utile per valutare il rischio di sovraccarico marziale secondario a regime trasfusionale (21). Pazienti che hanno ricevuto cumulativamente > 120 ml/kg di emazie concentrate o > 12 trasfusioni in un anno sono a rischio di sviluppare sovraccarico marziale e richiedono trattamento ferrochelante (10). Per tale ragione **è fondamentale registrare tutto il volume di sangue trasfuso, mantenendo sempre aggiornata la storia trasfusionale del paziente**, al fine di rilevare il sovraccarico di ferro in quei pazienti che hanno un elevato intake trasfusionale di ferro ma il cui valore di ferritina non aumenta in maniera lineare come è stato osservato nell'SCD (22). L'intake trasfusionale di ferro si calcola secondo la seguente formula: Intake trasfusionale di ferro(mg/kg/die): quantità di sangue trasfuso in un anno (ml) x ematocrito della sacca x 1,08 / 365 (giorni dell'anno) / peso del paziente (kg)

Es.: Paziente di 60 kg che ha infuso in un anno 45 unità di emazie concentrate di circa 250 ml l'una, con un ematocrito del 60%: intake trasfusionale = 11250 ml (45 unità x 250 ml per unità) x 0,60 (ematocrito delle sacche) x 1,08 / 365 / 60 (peso del paziente) = 0,33 mg Fe/kg/die.

Valutazione del ferro epatico attraverso la misurazione della LIC mediante RM T2* o R2*, SQUID o MID.

Il valore di LIC è stato correlato con il rischio di complicanze secondarie al sovraccarico di ferro corporeo (23,24) (tabella I).

La biopsia epatica considerata per anni l'esame di scelta per la valutazione del sovraccarico epatico di ferro attualmente è stata ampiamente sostituita da metodiche non invasive, come la **RM (T2* o R2*) o la SQUID**. Entrambe queste metodiche sono state validate per la misurazione del sovraccarico di ferro anche per la popolazione pediatrica (25, 28) e possono essere utilizzate indifferentemente in riferimento alla disponibilità nei diversi centri di cura. Il vantaggio di eseguire una RM T2* per la misurazione della LIC risiede, oltre che nella maggiore disponibilità sul territorio italiano, anche nella possibilità di acquisire contemporaneamente le scansioni per la valutazione del sovraccarico cardiaco di ferro attraverso la RM T2* cardiaca. Altra metodica di misurazione non invasiva del sovraccarico di ferro è il **Magnetic Iron Detector (MID)**, un suscettometro utilizzato per valutazione del ferro epatico disponibile presso l'Ospedale Galliera di Genova (29).

L'osservazione che **pazienti con SCD con valori di LIC molto elevati hanno un danno istologico lieve** fa supporre che questi pazienti potrebbero avere un rischio di complicanze d'organo a livelli soglia più elevati rispetto a quelli stabiliti per la talassemia major e suggerisce un approccio conservativo alla valutazione del sovraccarico di ferro epatico attraverso metodiche non invasive e ricorrendo alla biopsia epatica in caso di

persistente ed inspiegata elevazione degli indici di danno epatico o se le tecniche non invasive non sono disponibili (4).

Tabella I. Correlazione tra LIC, entità del sovraccarico di ferro e rischio clinico

LIC (mg/g dw)	Sovraccarico di ferro	Rischio di complicanze
< 1.2	Assente	Assente
3- 7	Lieve	Basso – Livello “ottimale”
7 – 15	Moderato	Aumentato
>15	Grave	Molto alto

Valutazione del ferro cardiaco attraverso la misurazione del T2* mediante Risonanza Magnetica (RM) cardiaca (C).

Per la talassemia major, è stato stabilito che il valore di T2* >20 ms è associato a rischio molto basso di sviluppare deficit della frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Il T2* cardiaco correla inversamente con l'accumulo di ferro cardiaco e con il rischio di riduzione della frazione di eiezione. E' stato osservato che l'83% dei pazienti con aritmia presenta un T2* < 20 ms e il 98% dei pazienti con insufficienza cardiaca presenta un valore di T2* < 10 ms. Inoltre soggetti con un valore di T2* < 6 ms entro un anno sviluppano insufficienza cardiaca nel 47% dei casi e aritmia cardiaca nel 14% dei casi (30). Il vantaggio di eseguire la RM cardiaca consiste nella possibilità di acquisire non solo il valore di T2*, indicativo di sovraccarico di ferro, ma anche di dati di funzionalità cardiaca.

Diverse anemie sottoposte a regime trasfusionale cronico come le mielodisplasie, l'anemia di Blackfan-Diamond, l'anemia sideroblastica congenita e altre forme rare presentano sovraccarico di ferro cardiaco e anomalie del T2* simili a quelle riscontrate nella talassemia major. Per tale ragione, le indicazioni al monitoraggio della funzionalità e del sovraccarico di ferro cardiaco sono applicabili alle diverse forme di anemia trasfusione dipendente ma non alla SCD (6). **I dati oggi disponibili non rilevano anomalie del T2* in soggetti drepanocitici in regime trasfusionale cronico**, indicando che il sovraccarico marziale cardiaco potrebbe comparire più tardi e non determinare patologia cardiaca secondaria. I casi finora descritti di cardiopatia in soggetti con SCD non sono ascrivibili al sovraccarico di ferro miocardico e si suppone che lo stato infiammatorio tipico di questa malattia e il suo effetto sul metabolismo del ferro possano proteggere anche il tessuto miocardico dallo stress ossidativo (6).

Ripetute valutazioni della ferritina e del calcolo del carico trasfusionale vanno eseguite dall'inizio della terapia trasfusionale cronica mentre la valutazione della LIC (attraverso RM T2* o R2* o SQUID o MID) andrebbe eseguita quando i due parametri precedenti indicano l'insorgenza di sovraccarico marziale e quando si programma l'inizio della terapia ferrochelante andrebbe eseguita la RM cardiaca T2* per acquisire un valore basale.

- ◆ La ferritina aumenta in occasione delle VOC quindi andrebbe rilevata sempre in **condizioni cliniche basali** **C**
- ◆ Ripetute valutazioni della ferritina e del calcolo del carico trasfusionale vanno eseguite dall'inizio della terapia trasfusionale cronica **C**
- ◆ Valutazione del ferro epatico attraverso la misurazione della LIC mediante Risonanza Magnetica **(RM) T2* o R2* o SQUID o MID** quando le valutazioni della ferritina e del calcolo del carico trasfusionale indicano l'insorgenza di sovraccarico marziale e sempre **prima di iniziare la terapia ferrochelante** **C**
- ◆ Valutazione del ferro cardiaco attraverso la misurazione del T2* mediante RM cardiaca quando si programma l'inizio della terapia ferrochelante per acquisire un valore basale **C**

Quando iniziare la terapia ferrochelante

Per la talassemia major è raccomandato l'inizio della terapia ferrochelante dopo 10- 20 trasfusioni o quando la ferritina raggiunge valori ≥ 1000 ng/l (2).

Nei pazienti con SCD che iniziano il regime trasfusionale più tardi e che hanno un rischio più basso di complicanze d'organo, nonostante il sovraccarico marziale, **non è ancora chiaro il momento ideale** per l'inizio della terapia ferrochelante, che potrebbe differire ulteriormente o non essere affatto necessario nei pazienti trattati con EEX.

Da un'attenta analisi dei dati di letteratura e in attesa di nuove e più solide evidenze scientifiche si suggerisce di iniziare la terapia ferrochelante **quando i valori di ferritina sierica sono persistentemente ≥ 1000 ng/ml, la richiesta trasfusionale ha raggiunto il valore di 120cc/kg di emazie concentrate oppure quando il paziente ha ricevuto almeno 20 trasfusioni (21) e/o per un valore di LIC tra 5- 7 mg/g dw pari a un T2* epatico corrispondente ad un accumulo moderato.**

Non c'è unanime accordo sul valore di LIC al quale iniziare la terapia ferrochelante nell'SCD perché non esistono dati solidi della letteratura. Alcuni autori indicano un valore ≥ 3 mg/g dw (10,31), altri un valore ≥ 4 mg/g dw (32), altri un valore ≥ 7 mg/g dw (20,33). In attesa di nuove evidenze scientifiche, si suggerisce di iniziare la terapia ferrochelante ad un valore di LIC $\geq 5-7$ mg/g dw.

L'obiettivo terapeutico ritenuto ottimale per i pazienti in regime trasfusionale cronico è stato stabilito nel range 3.2- 7 mg/g dw; infatti, un valore di LIC fino a 7 mg/g dw è stato riscontrato in soggetti non talassemici, senza alcuna complicanza ed inoltre il mantenimento del ferro corporeo entro questi limiti correla con un basso rischio di complicanze da sovraccarico di ferro e con un basso rischio di tossicità della terapia ferrochelante nei soggetti in regime trasfusionale cronico (23, 24). In riferimento ai dati che fanno supporre che i pazienti con SCD potrebbero sviluppare danno d'organo da sovraccarico di ferro ad un livello soglia più elevato rispetto ai pazienti con talassemia major, abbiamo scelto come obiettivo terapeutico nei pazienti con SCD il persistente mantenimento di una LIC tra 5 - 7 mg/g dw, spostando l'obiettivo terapeutico verso i limiti alti del range ritenuto ottimale.

Inoltre una LIC ≥ 7 mg/g dw è stata individuata come valore soglia per l'inizio della terapia ferrochelante anche per i pazienti con anemia di Blackfan Diamond inseriti in un programma trasfusionale regolare, nei quali tuttavia è stato osservato un maggiore sovraccarico di ferro e complicanze secondarie più gravi rispetto a quelle descritte nei pazienti con SCD (34). Per tutte queste ragioni, il valore di LIC $\geq 5-7$ mg/g dw come soglia per l'inizio della terapia ferrochelante nella SCD sembra essere quello che meglio risponde alle evidenze della letteratura finora disponibili, pur mantenendo un atteggiamento cautelativo.

La ferritina da sola non sembra essere un parametro sufficiente per dare indicazione all'inizio della terapia ferrochelante e andrebbe sempre correlata al calcolo del carico

trasfusionale, che sembra essere un indice più attendibile e, laddove non fosse possibile la valutazione strumentale della LIC, potrebbe essere utilizzato per dare indicazione alla terapia chelante. **Un valore di LIC \geq 5-7mg/g dw da solo è un'indicazione assoluta all'inizio della terapia ferrochelante.**

Raccomandazioni per le indicazioni all'inizio della terapia ferrochelante

- ◆ Ferritina sierica persistentemente > 1000 ng/ml e carico trasfusionale cumulativo pari a 120cc/kg di emazie concentrate o 20 trasfusioni C
- ◆ LIC \geq 5-7mg/g dw C

Monitoraggio delle complicanze legate al sovraccarico di ferro

1. **Valutazione della funzione epatica trimestrale**
2. **Valutazione della funzione cardiaca**
 - ECG
 - Ecocardiogramma
 - Il monitoraggio dovrebbe essere stabilito in base alla gravità e alla evoluzione del sovraccarico di ferro, non essendo disponibili ad oggi indicazioni precise sul timing più corretto per i pazienti con SCD, che sembrano avere un rischio più basso di sovraccarico di ferro cardiaco e delle sue complicanze (C)
 - Ovviamente se il paziente presenta una miocardiopatia non legata al sovraccarico di ferro ma all'anemia e al sovraccarico cronico di volume, all'ipertensione polmonare o ad altre condizioni che possono verificarsi nel paziente con SCD indipendentemente dal sovraccarico trasfusionale di ferro (35), i controlli cardiologici saranno stabiliti in base alle condizioni cliniche, in linea con le indicazioni dello specialista cardiologo.
3. **Valutazione della funzione endocrina (vedi cap. 12)**
 - Crescita e sviluppo puberale
 - Funzione tiroidea e paratiroidea
 - Funzione gonadica
 - Diabete

Farmaci ferrochelanti disponibili

Deferoxamina (Desferal®)

Questo farmaco si è dimostrato utile nel controllare il sovraccarico di ferro nei pazienti con SCD (36), anche se esiste un solo studio randomizzato di grandi dimensioni (37). La deferoxamina viene somministrata s.c. almeno 5 giorni/settimana alla dose di 20-40 mg/kg/die nei bambini e 40-60 mg/kg/die negli adulti per almeno 8-12 ore al giorno. Non sono disponibili studi specifici riguardo gli effetti collaterali ma si ritiene che siano simili a quelli rilevati nei pazienti con talassemia major (ritardo della crescita, displasia scheletrica, reazioni cutanee locali, allergia grave, infezione da *Yersinia enterocolitica*), anche se va posta particolare attenzione all'effetto tossico del farmaco a carico di alcune strutture che possono venire ulteriormente danneggiate dalle complicanze della malattia stessa. I pazienti con SCD possono sviluppare vasculopatia a livello oculare, eventi ischemici che ledono la funzione uditiva, ACS e deficit di zinco e per tali ragioni vanno strettamente monitorizzate la tossicità oculare, uditiva e polmonare e il possibile deficit di zinco associati all'assunzione del farmaco. In alcuni studi di piccole dimensioni la deferoxamina è stata utilizzata ad alte dosi e in infusione endovenosa in pazienti con SCD e grave sovraccarico di ferro. Nello studio con la più ampia casistica ad oggi disponibile (38), viene evidenziato un buon profilo di efficacia e sicurezza del regime con deferoxamina ad alte dosi, nonostante gli stessi autori, evidenziando i limiti dello studio,

definiscano questo regime come una terapia di emergenza a cui ricorrere con cautela, preferendo, in condizioni standard, regimi convenzionali (deferossamina a dosaggi più bassi, terapia chelante orale).

Deferasirox (Exjade®)

Questo farmaco si è rivelato efficace nel ridurre il sovraccarico di ferro in maniera sovrapponibile alla deferossamina nei pazienti con SCD, dimostrando un profilo di sicurezza clinicamente gestibile e un'efficacia dose-dipendente (37). I risultati di tale studio di fase II, condotto su 195 soggetti con SCD, di cui circa la metà in età pediatrica, indicano che dosaggi tra 10 e 20 mg/kg/die determinano il mantenimento del bilancio netto del ferro mentre dosaggi di 30 mg/kg/die determinano la negativizzazione del bilancio del ferro corporeo, riducendo la LIC. E' stata osservata anche una riduzione dei livelli di ferritina sierica anche se con una ampia variabilità intraindividuale (37). Gli eventi avversi sono sovrapponibili nel gruppo trattato con deferasirox e nel gruppo in deferossamina.

Recentemente sono stati pubblicati i dati del follow-up a 5 anni di trattamento (39), che dimostrano un buon profilo di efficacia del farmaco (riduzione statisticamente significativa della ferritina alla fine dell'estensione) e un buon profilo di sicurezza, con riduzione di anno in anno dell'incidenza dei più comuni eventi avversi (disturbi gastrointestinali e aumento della creatinina basale) e risoluzione spontanea o facile gestione di essi nella maggior parte dei casi. Eventi avversi rari contenuti nella scheda tecnica del farmaco (neutropenia, trombocitopenia, opacità lenticolari, alterazioni dell'esame audiometrico, insufficienza epatica, insufficienza renale, emorragia gastrointestinale) sono comparsi in un numero molto basso di pazienti e nella maggior parte dei casi sono stati correlati a comorbidità individuali piuttosto che all'uso del farmaco. La popolazione pediatrica in studio, che rappresentava circa la metà dell'intera popolazione, alla fine dell'estensione presentava crescita e sviluppo puberale nella norma. La maggiore riduzione della ferritina sierica negli adulti rispetto ai bambini con SCD è stata spiegata dal relativo sottodosaggio del farmaco, nonostante un maggiore carico di ferro trasfusionale nella popolazione pediatrica, confermando la necessità di operare aggiustamenti della dose in base alle esigenze individuali dei pazienti.

In linea con questi risultati, si possono interpretare i dati emersi dall'EPIC study (40). E' stato dimostrato che i pazienti con SCD presentano un intake trasfusionale basso (circa 0,25 mg Fe/kg/die), inferiore rispetto ai pazienti con talassemia major, mielodisplasia e altre anemie rare; tuttavia dopo 1 anno di trattamento con deferasirox, non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nel valore di ferritina. Una possibile causa è stata individuata nella mancanza di aggiustamenti della dose durante il trattamento al fine di raggiungere l'obiettivo terapeutico prefissato.

Infatti per determinare la dose appropriata della terapia ferrochelante devono essere valutati attentamente diversi parametri, come l'intake trasfusionale di ferro, il sovraccarico di ferro in atto e di conseguenza l'obiettivo terapeutico (mantenimento oppure riduzione del bilancio del ferro), lo stato dei marcatori di sicurezza (creatinina sierica, rapporto proteine/creatinina urinario, transaminasi) e il livello target della ferritina sierica (40).

Uno schema per stabilire la dose iniziale di deferasirox, valutando tutti i parametri utili, è presentato in tabella II.

La dose deve essere titolata in ciascun paziente attraverso incrementi successivi di 5-10 mg/kg/die apportati ogni 3-6 mesi se un paziente non raggiunge i livelli target di ferritina sierica (40). Bisogna considerare, però, che nell'SCD è già stata evidenziata una variabilità intraindividuale nella riduzione della ferritina sierica, in riferimento alla storia clinica del paziente e alle complicanze della malattia che determinano aumenti della ferritina indipendentemente dal sovraccarico di ferro. Per tali ragioni, quando non si ottiene la riduzione della ferritina sierica, nonostante la titolazione della dose del farmaco adattata alle esigenze del singolo paziente, sarebbe preferibile ripetere la misurazione della LIC (mediante RM T2* o R2* o SQUID), che rappresenta un parametro più indicativo di sovraccarico di ferro e di risposta alla terapia ferrochelante.

La somministrazione orale una sola volta al giorno migliora la compliance al trattamento che risulta molto scarsa con la deferoxamina, somministrata per via s.c. per molte ore della giornata e i dati di una valutazione sul grado di soddisfazione dei pazienti con SCD alla terapia ferrochelante dimostrano che il gruppo in trattamento con deferasirox risultava significativamente più soddisfatto rispetto al gruppo in deferoxamina (41).

Gli effetti collaterali più comuni del farmaco a carico del sistema gastrointestinale (nausea, dolore addominale, vomito e diarrea) e della cute (rash cutaneo) sono lievi e solo raramente richiedono sospensione del farmaco. Durante un periodo di osservazione di 5 anni di trattamento, il deferasirox ha continuato a dimostrare pari efficacia e pari sicurezza nei pazienti con SCD. Eventi avversi come aumento reversibile delle transaminasi e aumento lieve e non progressivo della creatinina sono stati trattati con riduzione del dosaggio o sospensione della terapia, che hanno consentito la stabilizzazione o la normalizzazione dei parametri di funzionalità epatica e renale nella maggior parte dei pazienti (39).

Prima di iniziare la terapia con deferasirox si raccomanda di valutare la creatinina sierica due volte. Nel primo mese dopo l'inizio o la modifica della terapia vanno monitorati settimanalmente creatinina, clearance della creatinina (stimata con la formula di Schwartz nei bambini; Clearance creatinina (mL/min) = $0.55 \times \text{altezza in cm} / \text{Creatinina serica}$) e/o cistatina C, successivamente queste valutazioni sono previste una volta al mese insieme alla misurazione della proteinuria. Una volta all'anno è previsto il monitoraggio della funzione visiva e uditiva.

Attraverso l'attento monitoraggio del programma terapeutico, operando le opportune modifiche del dosaggio in base all'obiettivo terapeutico e ai parametri di sicurezza del farmaco, **il deferasirox rappresenta un farmaco efficace e sicuro nei pazienti con SCD.**

Tabella II. Dose di Deferasirox all'inizio della terapia chelante in riferimento all'intake trasfusionale di ferro e all'obiettivo terapeutico

Richiesta Trasfusionale	Intake di ferro mg/kg/die*	Obiettivo Terapeutico	Dose Defasirox per l'inizio della terapia chelante
Bassa	< 0,3	Mantenimento del bilancio netto del ferro	10-15 mg/kg/die
		Riduzione del bilancio del ferro	20 mg/kg/die
Intermedia	0,3 - 0,5	Mantenimento del bilancio netto del ferro	20 mg/kg/die
		Riduzione del bilancio del ferro	30 mg/kg/die
Alta	> 0,5	Mantenimento del bilancio netto del ferro	30 mg/kg/die
		Riduzione del bilancio del ferro	> 30 mg/kg/die

*Calcolo dell'intake trasfusionale di ferro(mg/kg/die): quantità di sangue trasfuso in un anno (ml) x ematocrito della sacca x 1,08 / 365 (giorni dell'anno) / peso del paziente (kg)

Es.: Paziente di 60 kg che ha infuso in un anno 45 unità di emazie concentrate di circa 250 ml l'una, con un ematocrito del 60%: intake trasfusionale = $11250 \text{ ml} (45 \text{ unità} \times 250 \text{ ml per unità}) \times 0,60 \text{ (ematocrito delle sacche)} \times 1,08 / 365 / 60 \text{ (peso del paziente)} = 0,33 \text{ mg Fe/kg/die}$

Deferiprone (Ferriprox®)

L'efficacia di questo farmaco nel controllo del sovraccarico di ferro nei pazienti con SCD è stato dimostrato da alcuni studi di piccole dimensioni (36). Viene somministrato per os alla dose di 75 mg/kg in 3 somministrazioni giornaliere. Per il monitoraggio degli effetti collaterali di questo farmaco è previsto il controllo settimanale dell'emocromo, per il rischio di neutropenia e agranulocitosi, che richiede la sospensione del trattamento e il controllo mensile della funzionalità epatica, per la possibile ipertransaminasemia. Altri effetti collaterali sono sintomi gastrointestinali, artropatie e deficit di zinco. Dai dati finora disponibili non sono stati descritti casi di agranulocitosi in pazienti con SCD (36).

Quale farmaco scegliere

In base alle indicazioni della scheda tecnica, all'esperienza nella talassemia major e alla consuetudine all'uso, **la deferoxamina rappresenta il farmaco di prima scelta** nel trattamento del sovraccarico di ferro, nonostante manchino dati specifici e definitivi nella popolazione con SCD.

Tuttavia, ad oggi, dobbiamo considerare i dati sempre più numerosi e controllati riguardo all'uso del deferasirox nell'SCD, valutato anche nella popolazione pediatrica.

Sono state espresse alcune perplessità sul deferasirox riguardo l'assenza di follow-up a lungo termine, i risultati non del tutto chiari sulla riduzione della ferritina ed alcuni limiti dello studio randomizzato (36). Anche gli autori di una metanalisi Cochrane rilevano un buon profilo di efficacia e sicurezza del deferasirox (42), ma l'assenza di dati a lungo termine su importanti outcome come l'impatto del farmaco sulla sopravvivenza dei pazienti, rendono questa terapia una seconda scelta rispetto alla deferoxamina, sulla quale in realtà non sono disponibili studi randomizzati più numerosi rispetto al deferasirox ma una lunga consuetudine all'uso e i dati sulla sopravvivenza estrapolati dalla popolazione con talassemia major la rendono, ad oggi, il farmaco ritenuto più sicuro e più efficace.

Tuttavia la successiva pubblicazione di incoraggianti dati sul follow up a 5 anni (39) stanno rendendo **il deferasirox sempre più frequentemente la prima scelta nel trattamento del sovraccarico di ferro nella SCD** (43).

E' interessante notare che nel protocollo dello studio SWITCH - Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea, viene identificato come trattamento standard per la prevenzione secondaria dello stroke il regime trasfusionale cronico e la terapia ferrochelante orale con deferasirox. Tale studio randomizzato ha confrontato un regime di trattamento alternativo, con HU e flebotomie, rispetto al regime definito "standard", con trasfusioni e terapia chelante orale con deferasirox, per la prevenzione secondaria dello stroke e per il trattamento del sovraccarico di ferro nei pazienti affetti da SCA che hanno avuto un precedente stroke e sono in regime trasfusionale cronico da almeno 18 mesi. Lo studio ha dimostrato la superiorità del regime trasfusionale nella prevenzione secondaria dello stroke rispetto all'HU (0 vs 10%) e la **equivalenza delle flebotomie e della chelazione con deferasirox** per il controllo del sovraccarico marziale (44).

I dati della letteratura indicano che nella gestione del sovraccarico di ferro la prognosi è largamente condizionata dall'aderenza al trattamento e l'efficacia di un farmaco ferrochelante non dovrebbe essere considerata come una proprietà intrinseca e isolata della molecola ma piuttosto come una funzione dipendente da molte variabili; prima tra tutte la compliance, che rappresenta la maggiore causa di insuccesso terapeutico.

Alla luce di questo, nei pazienti con SCD, **la deferoxamina appare inadeguata** alla gestione del sovraccarico di ferro.

Il deferiprone rappresenta un farmaco di seconda scelta in questa patologia, per l'assenza di indicazioni nell'SCD, per l'assenza di evidenze scientifiche disponibili e per la necessità del controllo settimanale dell'emocromo per il rischio di agranulocitosi.

I pazienti con talassemia intermedia, sebbene non vengano inseriti in un regime trasfusionale regolare, sviluppano comunque sovraccarico di ferro per aumentato assorbimento intestinale indotto dall'eritropoiesi inefficace e dalla ridotta sintesi di

epcidina (45). Al contrario, i pazienti con SCD non trasfusi regolarmente, per l'assenza di eritropoiesi inefficace, non presentano aumentato assorbimento intestinale di ferro, anzi alcuni dati indicano che l'emolisi intravascolare determini la perdita urinaria di ferro e che la carenza marziale in questi pazienti sia un evento abbastanza frequente e un fattore che probabilmente migliora la cinetica di falcizzazione dei globuli rossi (46). Tuttavia dovrebbero essere controllati per il sovraccarico marziale quei pazienti che non sono inseriti in un programma trasfusionale cronico ma che vengono sottoposti a ripetute trasfusioni di emazie concentrate per la ricorrenza di complicanze acute della malattia.

Raccomandazioni sulla scelta del farmaco

- ◆ **Nella gestione del sovraccarico di ferro la prognosi è largamente condizionata dall'aderenza al trattamento** e l'efficacia di un farmaco ferrochelante non dovrebbe essere considerata come una proprietà intrinseca della molecola ma una funzione dipendente da molte variabili, prima tra tutte la compliance che rappresenta la maggiore causa di insuccesso terapeutico. **La deferoxamina, sebbene dimostratasi efficace, a causa della sua scarsa compliance, non appare completamente adeguata alla gestione del sovraccarico di ferro.** **B**
- ◆ **Il deferasiroxo è un farmaco efficace e sicuro nel trattamento del sovraccarico di ferro nei pazienti con SCD; è stata dimostrata una più alta aderenza al trattamento e una maggiore soddisfazione da parte dei pazienti,** necessarie al raggiungimento dell'obiettivo terapeutico. **B**
- ◆ Il deferiprone rappresenta un farmaco di seconda scelta in questa patologia, per l'assenza di indicazioni nell'SCD, per l'assenza di evidenze scientifiche disponibili e per la necessità del controllo settimanale dell'emocromo per il rischio di agranulocitosi **C**

Bibliografia

1. Rund D, Rachmilewitz E. β -Thalassemia. NEJM. 2005; 353:1135-1146.
2. Thalassaemia International Federation. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. II edition. 2008.
3. Vichinsky E, Butensky E, Harmatz P, et al. Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or β Thalassemia. Am J Hematol. 2005;80:70-74. **(A-III)**
4. Brown K, Subramony C, May W, et al. Hepatic iron overload in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2009;31:309-312. **(P-IV)**
5. Harmatz P, Butensky E, Vichinsky E, et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. Blood. 2000;96:76-79. **(A-IV)**
6. Wood JC, Tyszka MJ, Coates TD, et al. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. Blood. 2004;103:1934-1936. **(A-III)**
7. Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. Blood Reviews. 2008;22 S2:S14-S21.
8. Fung EB, Harmatz P, Vichinsky E, Multi-Center Iron Overload Study Group, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. Br J Haematol. 2006;135:574-582. **(A-III)**.
9. Fung EB, Harmatz P, Vichinsky E, Multi-Center Iron Overload Study Group, et al. Fracture prevalence and relationship to endocrinopathy in iron overloaded patients with sickle cell disease and thalassemia. Bone. 2008; 43(1): 162-168. **(A-III)**
10. Walter PB, Harmatz P, Vichinsky E. Iron metabolism and iron chelation in sickle cell disease. Acta Haematol. 2009;122:174-183 **(A-III)**
11. Walter PB, Fung EB, Killilea DW, et al. Oxidative stress and inflammation in iron-overloaded patients with beta-thalassaemia or sickle cell disease. Br J Haematol. 2006 Oct;135(2):254-63. **(A-III)**
12. Inati A, Musallam KM, Taher AT, et al. Nontransferrin-bound iron in transfused patients with sickle cell disease. Int J Lab Hematol. 2011 Apr;33(2):133-7. **(A-III)**
13. Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, et al. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. Am J Haematol 2006;81:858-63 **(A-IV)**

14. Aduloju SO, Palmer S, Eckman JR. Mortality in sickle cell patient transitioning from pediatric to adult program: 10 years grady comprehensive sickle cell center experience. *Blood* 2008;112: abstract 1426 (A-IV)
15. Fung EB, Harmatz P, Vichinsky E, et al. Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell disease: A report from the multi-center study of iron overload. *Am J Hematol.* 2007;82(4):255-65. (A-III)
16. Ballas SK. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Semin Hematol.* 2001;3:30-6. (A-III)
17. Fung EB, Harmatz P, Vichinsky E, Multi-Center Iron Overload Study Group, et al. Disparity in the management of iron overload between patients with sickle cell disease and thalassemia who received transfusions. *Transfusion.* 2008;48:1971-80. (A-III)
18. Kim HC, Dugan NP, Cohen AR, et al. Erythrocytapheresis therapy to reduce iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. *Blood.* 1994 Feb 15;83(4):1136-42. (A-III)
19. Pakbaz Z, Fischer R, Vichinsky E, et al. Serum ferritin underestimates liver iron concentration in transfusion independent thalassemia patients as compared to regularly transfused thalassemia and sickle cell patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:329–332. (A-III)
20. Sickle Cell Society. Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease in the UK. 2008
21. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood.* 2008 Jan 15;111(2):583-7. (A-IV)
22. Adamkiewicz TV, Abboud MR, Adams RJ, et al. Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and are associated with iron load and liver injury. *Blood.* 2009;114(21):4632-8. (A-III)
23. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med.* 2000 Aug 3;343(5):327-31.
24. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood.* 1997 Feb 1;89(3):739-61. Review
25. Brittenham GM, Farrell DE, Bellon EM, et al. Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Eng J Med.* 1982;307:1671–1675. (A-II)
26. Gandon Y, Olivie D, Deugnier Y, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet.* 2004; 363:357–362. (A-II)
27. Voskaridou E, Douskou M, Loukopoulos D, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. *Br J Haemat.* 2004; 126:736–742. (A-II)
28. St Pierre TG, Clark PR, Lindeman R, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005; 105:855–861. (A-II)
29. Marinelli M, Giancesi B, Balocco M, et al. Total iron-overload measurement in the human liver region by the magnetic iron detector. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2010 Sep;57(9):2295-303. (A-II)
30. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation.* 2009 Nov 17;120(20):1961-8. (A-III)
31. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica.* 2008;93:741-52.
32. Sickle Cell Disease Care Consortium. Sickle cell disease in children and adolescents: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and care paths and protocols for management of acute and chronic complications. 2001.
33. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. The management of sickle cell disease. NIH Publication 2002, 02-2117.
34. Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol.* 2008;142:859-76
35. Batra AS, Acherman RJ, Wong WY, et al. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2002;70:306-12. (A-III)
36. Lucania G, Vitrano A, Filosa A, Maggio A. Chelation treatment in sickle-cell-anaemia: much ado about nothing? *Br J Haematol.* 2011 Sep;154(5):545-55.
37. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, et al. A randomized comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007;136:501-508. (A/P-I)
38. Kalpathi R, Peters B, Kane I, et al. Safety and efficacy of high dose intravenous desferrioxamine for reduction of iron overload in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Dec 15;55(7):1338-42. (A-IV)
39. Vichinsky E, Bernaudin F, Forni GL, et al. Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2011 Aug;154(3):387-97. (A/P-II)
40. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica.* 2010;95:557-66. (A-III)

41. Vichinsky E, Pakbaz Z, Onyekwere O, et al. Patient-reported outcomes of deferasirox (Exjade, ICL670) versus deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis. Substudy of a randomized open-label phase II trial. *Acta Haematol* 2008;119:133–41. **(A-II)**
42. Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, et al. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD007477. DOI: 10.1002/14651858.CD007477.pub2.
43. Ho PJ, Tay L, Lindeman R, Catley L, Bowden DK. Australian guidelines for the assessment of iron overload and iron chelation in transfusion-dependent thalassaemia major, sickle cell disease and other congenital anaemias. *Intern Med J.* 2011 Jul;41(7):516-24.
44. Ware RE, Helms RW; for the SWiTCH Investigators Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH). *Blood.* 2012 Apr 26;119(17):3925-3932. Epub 2012 Feb 7 **(P-II)**
45. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med.* 2007;13:1096-101.
46. Koduri PR. Iron in sickle cell disease: a review why less is better. *Am J Hematol.* 2003;73:59-63.

23. SPLENECTOMIA E COLECISTECTOMIA

Le indicazioni alla splenectomia ad oggi sono basate su studi descrittivi, retrospettivi, non controllati e sono ancora aperte molte questioni sull'epoca più corretta in cui intraprendere questo tipo di trattamento, la durata della profilassi penicillinica e lo studio di possibili fattori condizionanti la maggiore suscettibilità a infezioni batteriche invasive post- intervento e la corretta gestione del post-operatorio (1,2).

Indicazioni alla splenectomia

Le attuali raccomandazioni alla splenectomia nella SCD sono:

Un **primo episodio grave o due episodi minori di sequestrazione splenica** acuta al fine di prevenire la ricorrenza delle crisi e la mortalità e morbidità ad esse associate (3, 4). Il timing chirurgico rimane discusso, perché non è chiaro se la rimozione della milza prima dei cinque anni d'età possa aumentare il rischio di infezioni invasive da batteri capsulati nel paziente con SCD, che viene considerato ad alto rischio fin dai primi mesi di vita a causa dell'asplenia funzionale indotta dalla malattia. L'osservazione che pazienti trattati con splenectomia non hanno presentato maggiore morbidità e mortalità da cause infettive rispetto al gruppo di controllo durante un periodo di osservazione di cinque anni, potrebbe, almeno in parte, rispondere a questa perplessità e facilitare la splenectomia in questa fascia d'età, che è quella più colpita da crisi di sequestrazione splenica e per la quale si pone l'indicazione all'intervento (5). I pazienti con età < 2 anni che abbiano avuto un episodio di sequestro splenico grave dovrebbero essere posti in un regime trasfusionale cronico, che mantenga il livello di Hb S sotto il 30% fino al compimento dei 2 anni, quando dovrebbe essere considerata la splenectomia

Ipersplenismo cronico, caratterizzato dalla presenza di

- Splenomegalia (> 2 cm dall'arco costale)
- Citopenia di una o più linee in assenza di insufficienza midollare
 - Anemia (Hb inferiore al 20% del valore di base)
 - Piastrinopenia (PLT < 150000/mm³)
 - Leucopenia (GB < al 20% del valore di base o < valori normali per età)
- Assenza di segni citopenia autoimmune

La maggiore compromissione del quadro ematologico può avere effetti sulla crescita e lo sviluppo del bambino (5). La splenectomia, in questo caso, migliora i parametri ematologici (4).

Ascesso splenico, caratterizzato da febbre e dolore addominale associato ad aumento delle dimensioni spleniche. L'antibioticoterapia attiva sulla *Salmonella* associata alla splenectomia è il trattamento previsto in questa rara complicanza (4).

Un'ulteriore indicazione va riservata a quei pazienti che sono inseriti in un programma trasfusionale regolare e a causa dell'ipersplenismo, aumentano la loro richiesta trasfusionale. In questo caso vengono mutate le indicazioni previste per altre anemie croniche sottoposte a regolare regime trasfusionale che sviluppano questa complicanza. La splenectomia viene raccomandata quando, il consumo di sangue supera 200-220 ml/kg/anno, assumendo che l'ematocrito delle sacche trasfuse sia del 75% (6). Va tenuto in considerazione anche il grado di sovraccarico marziale. Se, nonostante l'incremento della richiesta trasfusionale, il paziente riesce a controllare il sovraccarico di ferro attraverso una corretta terapia chelante, la splenectomia può non essere indicata (7).

Complicazioni della splenectomia

Se gli studi non hanno mostrato incremento del rischio di infezioni gravi, **è stato rilevato un maggior numero di episodi dolorosi e di sindrome toracica acuta nei soggetti splenectomizzati** (5). Questi dati sollecitano alcune considerazioni. Non sembra giustificato rimandare la splenectomia in soggetti che hanno presentato un episodio di

sequestrazione splenica grave, perché la ricorrenza di un secondo episodio è più frequente e pericolosa del supposto rischio di infezioni invasive post- splenectomia, in soggetti che sono considerati asplenicici dai primi mesi di vita. D'altra parte, la maggior incidenza di VOC e di ACS deve imporre una corretta valutazione delle altre indicazioni alla splenectomia, come per l'ipersplenismo cronico; infatti la ricerca di un miglioramento dei parametri ematologici non deve prescindere dalla valutazione globale del bambino, del suo stato di benessere generale e della sua crescita, considerando l'impatto che l'atto chirurgico può avere sulla qualità di vita.

E' necessario immunizzare il paziente verso i patogeni capsulati (pneumococco, Hib, meningococco) secondo il calendario previsto (*vedi cap.6*). Se non ancora eseguite, le vaccinazioni vanno effettuate almeno due settimane prima dell'intervento (8).

La splenectomia, sia in laparotomia che in laparoscopia, espone il paziente al rischio di sviluppare complicanze tromboemboliche ed in particolare **tromboembolia del sistema venoso spleno-portale** nelle due settimane successive all'intervento chirurgico. Anemie emolitiche congenite e milza di grosse dimensioni rappresentano i maggiori fattori di rischio per queste complicanze, descritte anche nei bambini (9-11). Sebbene non siano stati prodotti studi randomizzati, risulta ragionevole sottoporre alla profilassi antitrombotica post-operatoria con eparina tutti i soggetti splenectomizzati, in particolare quelli con anemia emolitica, durante le due-quattro settimane successive all'intervento. La tromboembolia del sistema portale va considerata in tutti i pazienti che nel post-operatorio presentano dolori addominali e febbre, escludendo cause più comuni di questa sintomatologia. Appena posta diagnosi attraverso un esame ecografico o TC, i pazienti dovrebbero essere sottoposti a trattamento endovenoso con eparina, seguito da terapia anticoagulante orale per un periodo variabile dai tre ai sei mesi successivi (12).

Altra complicanza legata alla splenectomia è la trombocitosi post-operatoria che si associa ad un aumentato rischio di **trombosi venose** e meno comunemente di trombosi arteriose. Dati della letteratura documentano che le trombosi venose del sistema portale e mesenterico ricorrono nel 5% di pazienti splenectomizzati che presentano una conta piastrinica $>650.000/\mu\text{L}$, un volume splenico $>650\text{g}$ e disordini trombofilici associati. Livelli normali di D-dimeri sono associati ad un valore predittivo negativo per questa complicanza del 98% (13). Le indicazioni alla profilassi antitrombotica in soggetti splenectomizzati per altre anemie emolitiche prevedono la somministrazione di basse dosi di acido acetilsalicilico nei soggetti con conta piastrinica $\geq 1.000.000/\text{mmc}$ (7). Non esistono indicazioni specifiche per i pazienti con SCD.

Colecistectomia

Altro aspetto controverso è l'indicazione alla **colecistectomia** in concomitanza della splenectomia. E' necessario indagare la presenza di calcoli della colecisti prima dell'intervento alla milza, soprattutto se il paziente ha presentato sintomi suggestivi di malattia delle vie biliari, che pongono l'indicazione alla colecistectomia associata alla splenectomia. E' ancora discussa l'indicazione alla colecistectomia nei pazienti con calcoli biliari asintomatici diagnosticati all'ecografia, anche se l'esecuzione del doppio intervento non ha mostrato un incremento delle complicanze peri-operatorie e post-operatorie (4). E' riportato che la prevalenza di calcolosi della colecisti nei pazienti con SCD che vivono in Italia è di circa il 48%, con progressivo incremento con l'età (14). Inoltre la presenza di sindrome di Gilbert può rappresentare un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo di calcolosi in diverse malattie ematologiche (15). La relazione tra la sindrome di Gilbert e la calcolosi delle vie biliari nella SCD sembra essere più complessa, incidendo soprattutto nello sviluppo della sintomatologia clinica in soggetti con calcolosi delle vie biliari in età adulta (16). L'incidenza progressivamente maggiore con l'età della calcolosi, l'opportunità di eliminare le sue possibili complicanze, come le coliche e la colecistite, che potrebbero rendere più difficile la diagnosi e la gestione delle crisi dolorose addominali e le complicanze associate all'anestesia e all'intervento chirurgico nei soggetti con SCD, sono fattori che possono condizionare l'indicazione ad

eseguire in un unico intervento chirurgico l'asportazione di milza e colecisti, anche se il soggetto non è sintomatico per calcolosi.

Raccomandazioni

Indicazioni alla splenectomia

- ◆ Pregresso singolo episodio grave o due episodi minori di **sequestrazione splenica acuta** al fine di prevenire la ricorrenza delle crisi e la mortalità e morbidità ad esse associate. I pazienti con età < 2 anni che abbiano avuto un episodio di sequestro splenico grave dovrebbero essere posti in un regime trasfusionale cronico, che mantenga il livello di Hb S sotto il 30% fino al compimento dei 2 anni, quando dovrebbe essere considerata la splenectomia **C**
- ◆ Ipsersplenismo cronico, in quanto la maggiore compromissione del quadro ematologico può avere effetti sulla crescita e lo sviluppo del bambino. La splenectomia, in questo caso, migliora i parametri ematologici **C**
- ◆ Ascesso splenico **C**
- ◆ Aumento del fabbisogno trasfusione in pazienti in regime trasfusionale cronico **C**

Raccomandazioni per i pazienti che si sottopongono alla splenectomia

- ◆ **Preventiva immunizzazione per i patogeni capsulati** (Pneumococco, Hib, Meningococco), almeno due settimane prima dell'intervento, se non eseguite in precedenza **C**
- ◆ **Colecistectomia** d'occasione in presenza di **calcoli**, anche se asintomatici **C**
- ◆ Equivalenza, rispetto alle complicanze, tra procedura in laparoscopia e laparotomia **C**
- ◆ **Profilassi antitrombotica post-operatoria con eparina** per 2-4 settimane a tutti; seguita da terapia anticoagulante orale per un periodo variabile dai tre ai sei mesi successivi per i pazienti con trombosi veno-portale documentata **C**
- ◆ Terapia antiaggregante con basse dosi di acetilsalicilico se PLT > 1.000.000/mm³ **C**

Bibliografia:

1. Kaplinsky C, Spier Z. Post-splenectomy antibiotic prophylaxis- unfinished story: to treat or not to treat. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:740-41.
2. Owusu-Ofori S, Hirst C. Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003425. DOI: 10.1002/14651858.CD003425.
3. Powell RW, Levine GL, Yang Y-M, et al. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: early detection and treatment. *J Pediatr Surg* 1992;27:215-9. **(P-V)**
4. Al-Salem AH. Indications and complications of splenectomy for children with sickle cell disease. *J Pediatr Surg*. 2006 Nov;41(11):1909-15. **(P-IV)**
5. Wright JG, Hambleton IR, Thomas PW, Duncan ND, Venugopal S, Serjeant GR. Postsplenectomy course in homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1999;134:304-9. **(P-V)**
6. Cohen A, Markenson AL, Schwarz E. Transfusion requirements and splenectomy in thalassaemia major. *J Pediatr*.1980;97:100-2.
7. Thalassaemia International Federation. Guidelines for clinical management of thalassaemia 2nd edition. November 2008. Chapter 10, 116-120.
8. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (PrevnarTM), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2000; 106(2Pt1): 362-6.

9. Skarsgard E, Doski J, Jaksic T, Wesson D, Shandling B, Ein S, Babyn P, Heiss K, Hu X. Thrombosis of the portal venous system after splenectomy for pediatric hematologic disease. *J Pediatr Surg* 1993;28:1109-12. **(A-V)**
10. Miniati DN, Padidar AM, Kee ST, Krummel TM, Mallory B. Portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy: an ongoing clinical challenge. *JSLs* 2005; 9:335-8. **(A-V)**
11. Perel Y, Dhermy D, Carrere A, Chateil JF, Bondonny JM, Micheau M, Barbier R. Portal vein thrombosis after splenectomy for hereditary stomatocytosis in childhood. *Eur J Pediatr* 1999;158:628-30. **(P-V)**
12. Krauth MT, Lechner K, Neugebauer EAM, Pabinger I. The postoperative Splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention- an unresolved issue. *Haematologica* 2008;93:1227-32. **(A-IV)**
13. Stamou KM, Toutouzas KG, Bramis J. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric and splenic veins. *Arch Surg* 2006;141:663-69. **(A-IV)**
14. Russo Mancuso G, Romeo MA, Guardabasso V, Schilirò G. Survey of sickle cell disease in Italy. *Haematologica* 1998;83:875-881. **(AP-IV)**
15. Miraglia del Giudice E, Perrotta S, Nobili B, Specchia C, d'Urzo G, Iolascon A. Coinheritance of Gilbert syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis. *Blood*. 1999;94:2259-2262. **(A-III)**
16. Haverfield EV, McKenzie CA, Forrester T, Bouzekri N, Harding R, Serjeant G, Walker T, Peto TE, Ward R, Weatherall DJ. UGT1A1 variation and gallstone formation in sickle cell disease. *Blood*. 2005;105:968-972. **(A-III)**

24. TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

Introduzione

Nonostante i recenti progressi in termini di prevenzione delle complicanze, di terapia di supporto, di trattamento farmacologico, di terapia trasfusionale e ferrochelante abbiano condotto ad un netto miglioramento sia dell'aspettativa, sia della qualità di vita per le persone affette da SCD, questi pazienti possono ancora sviluppare quadri clinici particolarmente gravi ed invalidanti ed hanno una aspettativa di vita più breve a causa delle potenziali complicanze di questa malattia (1,2).

Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (TCSE), soprattutto se effettuato tempestivamente (3), quindi prima dell'insorgenza di un danno d'organo irreversibile, rappresenta ancora l'unica **strategia terapeutica potenzialmente in grado di curare definitivamente** i pazienti con SCD (4). Tuttavia, spesso, la scelta di sottoporre a TCSE un bambino affetto può essere particolarmente difficile dal momento che la malattia stessa non espone il paziente ad un immediato pericolo di vita.

Indicazioni al TCSE

La SCD è caratterizzata da quadri clinici eterogenei e di differente gravità, sia tra pazienti diversi, sia nello stesso paziente in tempi differenti. Crisi dolorose frequenti, episodi di ACS o l'insorgenza di complicanze neurologiche cerebrali identificano un sottogruppo di pazienti con prognosi particolarmente sfavorevole ed un significativo peggioramento della qualità e dell'aspettativa di vita. Purtroppo, ad oltre 30 anni dal primo impiego del TCSE per la cura della SCD, non è stato condotto nessuno studio clinico prospettico randomizzato che confronti il trapianto con trattamenti convenzionali quali l'HU o la terapia trasfusionale (5). Ciò è probabilmente dovuto alla complessità ed eterogeneità della condizione clinica (variabile gravità dei quadri clinici, presenza di co-morbidità, ecc.) che ha reso non realizzabili o non etici studi clinici controllati (5). Per cercare di ovviare a questo problema, O'Brien et al. hanno impiegato un nuovo e differente approccio, basato sull'analisi decisionale, metodica fondata sul calcolo teorico-statistico (6). In questo caso, il TCSE da donatore familiare HLA-identico si è dimostrato il trattamento associato con la maggiore utilità (intesa come qualità di vita), rispetto alla terapia con HU o alla terapia trasfusionale cronica.

Alcuni autori hanno inoltre proposto dei criteri di eleggibilità al TCSE per pazienti affetti da SCD (7-10). Questi criteri sono riassunti nella tabella I.

Fattori prognostici pre-trapianto

A differenza della talassemia major, dove l'elevato numero di trapianti effettuati ha permesso di identificare parametri clinici che influenzano la probabilità di successo del trapianto (11), a tutt'oggi non esistono indici prognostici specifici per predire il rischio di fallimento del TCSE in soggetti affetti da SCD. Tuttavia, Vermynen C. et al. hanno dimostrato un notevole incremento degli eventi avversi (rigetto, chimerismo misto, mortalità trapianto-correlata) in pazienti che avevano già presentato le complicanze tipiche della malattia rispetto a pazienti trapiantati in fase più precoce di malattia, che non avevano ancora avuto complicanze e che avevano ricevuto meno di 3 trasfusioni eritrocitarie (25% vs. 7%; $P < 0.001$). Parimenti, in questo secondo gruppo di pazienti, la sopravvivenza libera da malattia (event-free survival, EFS) è risultata nettamente superiore (93% vs. 76%, $P = N.S.$) (3). Questi dati dimostrano quindi come sia fondamentale, ai fini del buon esito del trapianto, riuscire ad identificare tempestivamente i soggetti eleggibili per poterli avviare alla procedura trapiantologica il più presto possibile.

- ◆ Stroke
- ◆ ACS ricorrenti non responsive al trattamento con HU
- ◆ Crisi dolorose ricorrenti non responsive al trattamento con HU
- ◆ Retinopatia proliferativa bilaterale o deficit visivo maggiore
- ◆ Osteonecrosi in sedi multiple
- ◆ Altra complicanza d'organo potenzialmente evolutiva e/o invalidante
- ◆ Alloimmunizzazione alle trasfusioni eritrocitarie
- ◆ Impossibilità ad aderire ai trattamenti medici proposti

Modificato da Bhatia M. e Walters MC (9)

II TCSE da donatore familiare HLA-identico.

A tutt'oggi sono stati riportati nella letteratura medica alcune centinaia di trapianti da donatore familiare HLA-identico effettuati in soggetti affetti da SCD. La maggior parte dei pazienti aveva un'età al momento del trapianto inferiore ai 16 anni e molti di loro avevano presentato importanti complicanze tipiche della malattia, in particolare a carico del sistema nervoso centrale (12-16). I principali risultati e l'esito clinico di questi studi sono riassunti nella tabella II.

Tabella II. Risultati del TCSE da donatore familiare HLA-identico nella SCD

	Vermynen et al. 1998		Walters et al. 2000		Panepinto et al. 2007		Bernaudin et al. 2007	
	(n = 50)		(n = 50)		(n = 67)		(n = 87)	
	%	follow-up	%	follow-up	%	follow-up	%	follow-up
Sopravvivenza	93	11 anni	94	6 anni	97	5 anni	93	5 anni
EFS	82	11 anni	84	6 anni	85	5 anni	86	5 anni
Rigetto	10		10		13		7	
GVHD acuta di grado II-IV	20		8		10		20	
GVHD cronica estesa	6		4		4		2	

In sintesi, considerando anche le casistiche meno recenti, viene riportata una sopravvivenza globale post-trapianto superiore al 90%, una EFS compresa fra l'82 e l'86%, una mortalità trapianto-correlata del 7-8% ed un rischio di rigetto dell'8-10% circa. Una perdita del trapianto tardiva è stata descritta in circa il 5-10% dei casi, con ricostituzione autologa e ricomparsa dell'emopoiesi drepanocitica. Infine, il rischio di sviluppare una malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) acuta di grado II-IV è compreso fra il 10 e il 20%, mentre quello di comparsa di GVHD cronica estesa è inferiore al 5% (3,12-26).

Degno di nota è il fatto che nei pazienti affetti da SCD appare superiore, rispetto ad altre emoglobinopatie, l'incidenza di **complicanze neurologiche** nell'immediato periodo post-trapianto, in particolare episodi comiziali e, in minor misura, emorragie endocraniche (27-29). Tuttavia, in tempi più recenti la loro frequenza si è nettamente ridotta grazie ad un'appropriata e più attenta terapia di supporto: profilassi anticomiziale, adeguato

supporto trasfusionale piastrinico, attento controllo dei livelli ematici di ciclosoprina-A, della magnesiemia e della pressione arteriosa (30).

Il trapianto da donatore volontario non consanguineo.

In assenza di un donatore familiare HLA-identico si può prendere in considerazione anche la possibilità di avviare la ricerca di un donatore volontario non consanguineo. La tipizzazione molecolare ad alta risoluzione per gli antigeni HLA-A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1 e DQB1 è, in questo contesto, indispensabile ed è altrettanto necessario adottare criteri di compatibilità fra donatore e ricevente particolarmente rigorosi, accettando al massimo una singola disparità allelica in prima classe fra donatore e ricevente. Infatti, nei pazienti affetti da talassemia major, la precisa caratterizzazione molecolare degli antigeni HLA impiegando metodiche ad alta risoluzione si è dimostrata in grado di ridurre significativamente il rischio di complicanze immuno-mediate e di eventi avversi fatali (31-33).

Si precisa infine che, viste le peculiarità della patologia e le particolari problematiche relative al trapianto da donatore volontario non consanguineo nelle malattie non maligne, questo approccio terapeutico dovrebbe essere riservato a quei Centri di Trapianto con consolidata esperienza in tal senso.

Impiego di fonti alternative di cellule staminali emopoietiche.

Si sconsiglia l'utilizzo di cellule staminali emopoietiche da sangue periferico, in quanto è dimostrata l'associazione tra l'impiego di questa fonte di cellule staminali ed una maggiore incidenza di GVHD cronica (34).

Il dati disponibili sull'impiego delle cellule staminali emopoietiche da sangue placentare nella SCD sono ancora scarsi. In letteratura è disponibile un solo lavoro multicentrico, con una casistica relativamente ampia: 11 pazienti, trapiantati da donatore familiare HLA-identico (35). I risultati appaiono essere eccellenti, con una sopravvivenza globale pari al 100% e con un solo paziente su 11 (9%) che ha rigettato il trapianto.

Anche i dati sui trapianti di sangue di cordone da donatore non consanguineo sono ancora esigui e riguardano prevalentemente pazienti con caratteristiche di malattia particolarmente sfavorevoli (36-39). Su un totale di 9 pazienti fino ad ora descritti e trattati con regimi di condizionamento estremamente eterogenei (sia mieloablativi che ad intensità ridotta), 5 hanno ottenuto un attecchimento stabile, mentre 4 hanno rigettato il trapianto.

Di fronte ad un così limitato numero di pazienti trattati, che rende impossibile un'analisi approfondita dei fattori di rischio di fallimento del TCSE, appare corretto e prudente, in caso di impiego di unità di sangue di cordone, adottare gli stessi principi in uso per la talassemia major. In particolare, si ritiene indicato: 1) selezionare un'unità di sangue di cordone con un carico cellulare totale superiore a $3 \times 10^7/\text{Kg}$ di peso corporeo del ricevente (40-41); 2) omettere il methotrexate nella profilassi della GVHD (35); 3) includere il thiotepa nel regime mieloablativo (35).

Regime di condizionamento pre-trapianto.

Non sono disponibili in letteratura studi mirati al confronto di efficacia e tossicità dei differenti regimi di condizionamento in pazienti affetti da SCD.

Per questo motivo, riteniamo corretto mutuare anche in quest'occasione l'ampia esperienza acquisita nel trattamento di pazienti affetti da talassemia major. Si ritiene, quindi, di poter consigliare, anche per la SCD, il seguente regime di condizionamento, di impiego ormai consolidato nella talassemia major (*vedi anche tab. III*) (42):

- Busulfano: 4 mg/Kg/die ogni 6 ore, per un totale di 16 dosi in 4 giorni, a partire dal giorno -12 fino al giorno -9.
- Thiotepa: 5 mg/Kg/die per 2 giorni consecutivi, i giorni -8 e -7.

- Fludarabina: 40 mg/m²/die, in infusione di 90 minuti, per 4 giorni consecutivi dal giorno -6 al giorno -3.
- Riposo i giorni -2 e -1.
- Infusione delle cellule staminali emopoietiche in giornata 0.

Considerata l'ampia variabilità interindividuale nell'esposizione sistemica al busulfano, in particolare nei soggetti al di sotto dei 3 anni di età, si raccomanda di eseguire uno studio di farmacocinetica nei pazienti che ricevono il farmaco per via orale (43,45). La posologia del busulfano va modificata in base ai risultati dello studio farmacocinetico effettuato dopo la somministrazione della prima dose. Il campionamento viene effettuato con prelievi prima e dopo 1, 2, 4 e 6 ore dalla prima somministrazione. La concentrazione ideale di farmaco allo *steady state* è 700–900 ng/mL. Inoltre, nei pazienti che ricevono il busulfano, in considerazione del significativo rischio di insorgenza di convulsioni, è raccomandata una profilassi anticomiziale durante tale trattamento.

Tabella III. Regime di condizionamento con Busulfano, Thiotepa e Fludarabina

Giorni	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Busulfano mg/Kg/die	4	•	•	•	•								
Thiotepa mg/Kg/die	5				•	•							
Fludarabina 40 mg/m ² /die							•	•	•	•			
Infusione cellule staminali													•

In alternativa, è stato recentemente proposto, sempre in pazienti affetti da Talassemia major, un nuovo regime di condizionamento che prevede la combinazione di Thiotepa, Treosulfano e Fludarabina (46), secondo il seguente schema (*vedi anche tab.IV*):

- Thiotepa: 8 mg/Kg, suddivisi in 2 dosi somministrate a 12 ore di distanza, in giornata -7.
- Treosulfano: 14 gr/m²/die, in infusione endovenosa di 2 ore, per un totale di 3 dosi, a partire dal giorno -6 fino al giorno -4.
- Fludarabina: 40 mg/m²/die, in infusione di 90 minuti, per 4 giorni consecutivi dal giorno -6 al giorno -3.
- Riposo i giorni -2 e -1.
- Infusione delle cellule staminali emopoietiche in giornata 0.

Tabella IV. Regime di condizionamento con Thiotepa, Treosulfano e Fludarabina

Giorni	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Thiotepa 8 mg/Kg/die	•							
Treosulfano 14 gr/m ² /die		•	•	•				
Fludarabina 40 mg/m ² /die		•	•	•	•			
Infusione cellule staminali								•

La sostituzione del busulfano con il treosulfano in questo nuovo regime di condizionamento potrebbe permettere di diminuire la tossicità extra-midollare del regime mieloablativo. Inoltre, la stabilità del profilo farmacocinetico del treosulfano somministrato per via endovenosa rende non necessario un aggiustamento della dose per ciascun singolo paziente. Infine, l'impiego di questo farmaco rende non più necessaria una profilassi anticomiziale.

Negli ultimi anni è stato studiato anche l'impiego di **regimi di condizionamento ad intensità ridotta**, con il fine di minimizzare la tossicità a breve ed a lungo termine e di ridurre la mortalità trapianto-correlata (37,47-51). Il numero di pazienti arruolati in questi studi è ancora relativamente limitato. Tuttavia, un dato che è spesso emerso è che la riduzione dell'intensità del regime ablativo si associa ad un aumento del rischio di rigetto, vanificando il tal modo i vantaggi ottenuti in termini di ridotta tossicità.

Da poco è stato anche proposto un regime mieloablativo originale, basato sull'uso dell'anticorpo monoclonale anti-CD52 alemtuzumab associato all'irradiazione corporea totale (300 cGy) ed all'impiego del sirolimus quale terapia immunosoppressiva post-trapianto, in adulti con SCD associata a gravi complicanze e con donatore familiare HLA-identico (52). I risultati, sui primi 10 pazienti arruolati, seppur preliminari, sono certamente interessanti e suggeriscono ulteriori studi in questo senso.

Nonostante i problemi ancora aperti nell'impiego di regimi di condizionamento ad intensità ridotta, alcuni concetti acquisiti da queste esperienze con schemi farmacologici ad intensità ridotta, come ad esempio l'impiego della fludarabina al posto della ciclofosfamide, sono ormai diventati di uso comune e si sono dimostrati importanti per il miglioramento dei risultati clinici, soprattutto per i pazienti con le caratteristiche prognostiche più sfavorevoli (53).

Profilassi della GVHD

Trapianto da donatore familiare HLA-identico. Si consiglia l'impiego di (54):

- Ciclosporina-A: 2 mg/Kg/die e.v., in 2 somministrazioni giornaliere, dal giorno -3 fino, approssimativamente, al giorno +20 - +25 dal trapianto. Successivamente, il farmaco viene somministrato per via orale alla dose di 4 – 6 mg/Kg/die. Dopo 6 – 8 mesi dal trapianto la terapia immunosoppressiva può essere gradualmente ridotta, fino alla sospensione verso l'anno dal trapianto. Si raccomanda un monitoraggio dei livelli plasmatici di ciclosporina-A, mantenendoli tra 100 e 250 ng/mL.
- Methotrexate *short-term*: 15 mg/m² e.v. in 30 minuti il giorno +1; 10 mg/m² e.v. in 30 minuti i giorni +3 e +6 dal trapianto.
- **Nessuno studio controllato ha valutato l'impiego dell'ATG dopo trapianto da donatore familiare HLA-identico.** Tuttavia, è molto importante segnalare come nella vasta casistica pubblicata da Bernaudin *et al.* l'aggiunta dell'ATG alla profilassi della GVHD ha condotto ad una netta riduzione del rischio di rigetto, che è sceso dal 23% al 3% (24). Pertanto, pur in assenza di studi prospettici controllati, deve essere preso in considerazione l'impiego del siero antilinfocitario anche nel contesto di un trapianto da donatore familiare HLA-compatibile

Trapianto da donatore volontario non consanguineo. Si consiglia l'impiego di:

- Ciclosporina-A: come descritto sopra.
- Methotrexate *short-term*: 15 mg/m² e.v. in 30 minuti il giorno +1; 10 mg/m² e.v. in 30 minuti i giorni +3, +6 e +11 dal trapianto.
- ATG: Fresenius 5 -10 mg/Kg/die e.v. oppure Genzyme 2 – 3 mg/Kg/die, in infusione di 6 – 8 ore, dal giorno -5 al giorno -3. Premedicazione con metilprednisolone ed antistaminici.

Trapianto di sangue cordonale da donatore familiare HLA-identico. Si consiglia l'impiego di (35):

- Ciclosporina-A: come descritto sopra.

Trapianto di sangue cordonale da donatore volontario non consanguineo. Si consiglia l'impiego di:

- Ciclosporina-A: come descritto sopra.
- Metilprednisolone: 1-2 mg/Kg/die per via endovenosa, con progressiva riduzione fino alla sospensione a circa 30 giorni dal trapianto.
- Si raccomanda di evitare l'impiego del methotrexate (35).

Effetti collaterali ed esito a lungo termine del trapianto.

Quando presente, il sovraccarico di ferro corporeo si riduce molto lentamente dopo TCSE. Per questo motivo, in analogia con quanto suggerito per la talassemia major, si raccomanda di intraprendere un **programma di ferrochelazione o regolari flebotomie**, a partire da alcuni mesi post-trapianto e fino ad una normalizzazione del bilancio marziale (ferritina inferiore a 500 ng/mL) (55).

La funzionalità polmonare sembra non risentire sfavorevolmente dei farmaci somministrati con il condizionamento di preparazione al trapianto. Al contrario, è stato possibile dimostrare un miglioramento post-TCSE del danno polmonare pre-esistente in circa il 50% dei casi, ed una sua stabilizzazione, senza ulteriore peggioramento, nel restante 50% (56).

Passando invece agli effetti collaterali tardivi di tipo endocrinologico, la velocità di crescita post-trapianto e la statura definitiva raggiunta dai pazienti trapiantati, al completamento dello sviluppo puberale, risultano generalmente essere nella norma (57-59). Lo sviluppo puberale è invece ritardato nel 70% circa delle ragazze (56), con frequente necessità di supporto ormonale estro-progestinico sostitutivo. Al contrario, nei soggetti di sesso maschile la pubertà inizia e progredisce regolarmente nella quasi totalità di casi anche se, spesso, il volume gonadico definitivo è inferiore alla norma ed i livelli serici di FSH restano elevati (56,58).

I dati sulla fertilità post-trapianto sono limitati. La sterilità è frequente (60), anche se sono state riportate gravidanze e paternità (58). Tuttavia, esistono programmi di ricerca attivi nel campo della criopreservazione di tessuto ovarico e testicolare anche in pazienti pre-puberi, per cui può essere utile prendere in considerazione e discutere queste opzioni con le famiglie, prima di avviare i pazienti al trapianto (61).

Dal punto di vista neurologico le informazioni sull'evoluzione post-TCSE di alterazioni cerebrali e delle funzioni cognitive in pazienti con SCD sono in alcuni casi contrastanti (56,62-64). Mentre 2 studi pubblicati da Thompson et al. sembrano suggerire comunque un declino post-TCSE delle funzioni neurocognitive, studi più recenti pubblicati da Woodard et al. e da Kelly et al. hanno dimostrato la stabilizzazione delle funzioni cognitive dopo trapianto, indipendentemente dall'evoluzione clinica di possibili alterazioni a carico del parenchima cerebrale già presenti prima del trapianto (64-65). Questo dato è stato recentemente confermato da Walters et al. che hanno mostrato una stabilizzazione o un miglioramento post-trapianto del quadro radiologico cerebrale, studiato mediante RM, in pazienti con pregressi stroke pre-trapianto (56).

Conclusioni

Il TCSE rimane l'unico approccio terapeutico potenzialmente curativo per il trattamento della SCD. I risultati del trapianto sono positivi ed i rischi connessi alla procedura ragionevolmente limitati. La sopravvivenza dopo trapianto da donatore familiare HLA-identico è circa il 95%, e la sopravvivenza libera da malattia oscilla tra l'80 e l'85% (4).

L'eterogeneità di questa malattia rende necessaria **l'identificazione di alcuni sottogruppi di pazienti a prognosi meno favorevole** con la sola terapia convenzionale e, quindi, con potenziale maggiore beneficio dalla procedura trapiantologica. In particolare, i pazienti che presentano complicanze a livello del sistema nervoso centrale

sono quelli per cui si raccomanda un consulto presso un Centro di Trapianto di Midollo Osseo con un programma attivo in questo settore, in quanto in questo gruppo di pazienti il TCSE, effettuato tempestivamente e prima che si instauri un danno d'organo irreversibile, può condurre ad un significativo miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita.

Raccomandazioni

- | | |
|---|----------|
| ◆ Esecuzione di tipizzazione HLA del nucleo familiare di ciascun paziente con i criteri riportati in tabella I | C |
| ◆ Effettuare raccolta dedicata di sangue cordonale in caso di nascita di un fratello/sorella minore del paziente | C |
| ◆ Per i pazienti identificati in base alle caratteristiche riportate in tabella I, consulto presso un Centro TCSE con provata esperienza, prima che si sviluppi un danno d'organo non reversibile | C |
| ◆ Esecuzione di trapianto da donatore volontario non consanguineo riservata ai Centri TCSE con esperienza e/o con programmi attivi in questo settore | C |
| ◆ In caso di impiego del busulfano nel regime di condizionamento, esecuzione di studio farmacocinetico per adattare la posologia del farmaco alle concentrazioni plasmatiche | B |
| ◆ Evitare l'impiego delle cellule staminali emopoietiche da sangue periferico | B |
| ◆ Proporre ai genitori la possibilità di criopreservazione pre-trapianto di tessuto ovarico o testicolare anche in pazienti pre-puberi | B |
| ◆ E' indicato un programma di flebotomie o ferrochelazione post-trapianto nei soggetti con significativo sovraccarico marziale | B |

Bibliografia

1. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood*. 1995; 86:776-783. **(PA-V)**
2. Russo-Mancuso G, Romeo MA, Guardabasso V, Schilirò G. Survey of sickle cell disease in Italy. *Haematologica*. 1998; 83:875-881. **(PA-V)**.
3. Vermynen C, Cornu G, Ferster A, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 22:1-6. **(P-III)**.
4. Bolanos-Meade J, Brodsky RA. Blood and marrow transplantation for sickle cell disease: overcoming barriers to success. *Curr Opin Oncol*. 2009; 21:158-161.
5. Oringanje C, Nemecek E, Oniyangi O. Hematopoietic stem cell transplantation for children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD007001.
6. O'Brien SH, Hankins JS. Decision analysis of treatment strategies in children with severe sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31:873-878.
7. Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al. Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1996; 2:100-104. **(P-III)**.
8. Shenoy S. Has stem cell transplantation come of age in the treatment of sickle cell disease? *Bone Marrow Transplant*. 2007; 40:813-821.
9. Bhatia M, Walters MC. Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41:109-117.
10. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. *Blood*. 2011; 118:1197-1207. **P-V**.
11. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med*. 1990; 322:417-421. **(P-III)**.
12. Vermynen C, Cornu G, Ferster A, Ninane J, Sariban E. Bone marrow transplantation in sickle cell disease: the Belgian experience. *Bone Marrow Transplant*. 1993; 12 Suppl 1:116-117. **(P-V)**.
13. Bernaudin F, Souillet G, Vannier JP, et al. Bone marrow transplantation (BMT) in 14 children with severe sickle cell disease (SCD): the French experience. *GEGMO. Bone Marrow Transplant*. 1993; 12 Suppl 1:118-121. **(P-V)**.

14. Vermynen C, Cornu G. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. The European experience. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1994; 16:18-21. (P-V).
15. Johnson FL, Mentzer WC, Kalinyak KA, Sullivan KM, Abboud MR. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. The United States experience. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1994; 16:22-26. (P-V).
16. Abboud MR, Jackson SM, Barredo J, Beatty J, Laver J. Bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1994; 16:86-89. (P-V).
17. Vermynen C, Cornu G, Philippe M, et al. Bone marrow transplantation in sickle cell anaemia. *Arch Dis Child.* 1991; 66:1195-1198. (P-V).
18. Ferster A, De Valck C, Azzi N, Fondu P, Toppet M, Sariban E. Bone marrow transplantation for severe sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 1992; 80:102-105. (P-V).
19. Kalinyak KA, Morris C, Ball WS, Ris MD, Harris R, Rucknagel D. Bone marrow transplantation in a young child with sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 1995; 48:256-261. (P-V).
20. Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1996; 335:369-376. (P-V)
21. Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al. Collaborative multicenter investigation of marrow transplantation for sickle cell disease: current results and future directions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1997; 3:310-315. (P-V).
22. Walters MC, Storb R, Patience M, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Blood.* 2000; 95:1918-1924. (P-V).
23. Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001; 7:665-673. (P-V).
24. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood.* 2007; 110:2749-2756. (P-IV).
25. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, et al. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol.* 2007; 137:479-485. (P-V).
26. Majumdar S, Robertson Z, Robinson A, Starnes S, Iyer R, Megason G. Outcome of hematopoietic cell transplantation in children with sickle cell disease, a single center's experience. *Bone Marrow Transplant.* 2009. (P-V).
27. Walters MC, Sullivan KM, Bernaudin F, et al. Neurologic complications after allogeneic marrow transplantation for sickle cell anemia. *Blood.* 1995; 85:879-884. (P-V).
28. Ferster A, Christophe C, Dan B, Devalck C, Sariban E. Neurologic complications after bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Blood.* 1995; 86:408-409. (P-V).
29. Abboud MR, Jackson SM, Barredo J, Holden KR, Cure J, Laver J. Neurologic complications following bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17:405-407. (P-V).
30. McPherson ME, Anderson AR, Haight AE, et al. Transfusion management of sickle cell patients during bone marrow transplantation with matched sibling donor. *Transfusion.* 2009; 49:1977-1986. (P-V).
31. La Nasa G, Giardini C, Argioli F, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: the effect of extended haplotypes. *Blood.* 2002; 99:4350-4356. (A-V).
32. La Nasa G, Argioli F, Giardini C, et al. Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054. (A-V).
33. Hongeng S, Pakakasma S, Chuansumrit A, et al. Outcomes of transplantation with related- and unrelated-donor stem cells in children with severe thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12:683-687. (P-III).
34. Ghavamzadeh A, Irvani M, Ashouri A, et al. Peripheral blood versus bone marrow as source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation in children with class I and II beta thalassemia major. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14:301-308. (P-III).
35. Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood.* 2003; 101:2137-2143. (P-V).
36. Adamkiewicz TV, Mehta PS, Boyer MW, et al. Transplantation of unrelated placental blood cells in children with high-risk sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34:405-411. (P-V).
37. Mazur M, Kurtzberg J, Halperin E, Ciocchi G, Szabolcs P. Transplantation of a child with sickle cell anemia with an unrelated cord blood unit after reduced intensity conditioning. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 28:840-844. (P-V).
38. Adamkiewicz TV, Szabolcs P, Haight A, et al. Unrelated cord blood transplantation in children with sickle cell disease: review of four-center experience. *Pediatr Transplant.* 2007; 11:641-644. (P-V).
39. Sauter C, Rausen AR, Barker JN. Successful unrelated donor cord blood transplantation for adult sickle cell disease and Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2009. (A-V).
40. Barker JN, Davies SM, DeFor T, Ramsay NK, Weisdorf DJ, Wagner JE. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis. *Blood.* 2001; 97:2957-2961. (P-III).
41. Wagner JE, Barker JN, DeFort TE, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood.* 2002; 100:1611-1618. (P-V).
42. ithanet ElFTRN. Guideline. Haematopoietic stem cell transplantation in children with thalassemia major.

43. Hartman AR, Williams SF, Dillon JJ. Survival, disease-free survival and adverse effects of conditioning for allogeneic bone marrow transplantation with busulfan/cyclophosphamide vs total body irradiation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22:439-443.
44. Hassan M, Ljungman P, Ringdén O, et al. The effect of busulphan on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its 4-hydroxy metabolite: time interval influence on therapeutic efficacy and therapy-related toxicity. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25:915-924. (A-V).
45. McPherson ME, Hutcherson D, Olson E, Haight AE, Horan J, Chiang K-Y. Safety and efficacy of targeted busulfan therapy in children undergoing myeloablative matched sibling donor BMT for sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46:27-33. (P-V)
46. Bernardo ME, Zecca M, Piras E, et al. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2008; 143:548-551. (P-V).
47. van Besien K, Bartholomew A, Stock W, et al. Fludarabine-based conditioning for allogeneic transplantation in adults with sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26:445-449. (A-V).
48. Krishnamurti L, Blazar BR, Wagner JE. Bone marrow transplantation without myeloablation for sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2001; 344:68.
49. Schleuning M, Stoetzer O, Waterhouse C, Schlemmer M, Ledderose G, Kolb HJ. Hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning as treatment of sickle cell disease. *Exp Hematol.* 2002; 30:7-10. (A-V).
50. Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ, et al. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and beta-thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9:519-528. (P-V).
51. Horan JT, Liesveld JL, Fenton P, Blumberg N, Walters MC. Hematopoietic stem cell transplantation for multiply transfused patients with sickle cell disease and thalassemia after low-dose total body irradiation, fludarabine, and rabbit anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35:171-177. (A-V).
52. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2009; 361:2309-2317. (A-V).
53. Locatelli F. Reduced-intensity regimens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:398-401.
54. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, et al. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood.* 2000; 96:1690-1697. (A-II).
55. Schrier SL, Angelucci E. New strategies in the treatment of the thalassemias. *Annu Rev Med.* 2005; 56:157-171.
56. Walters MC, Hardy K, Edwards S, et al. Pulmonary, Gonadal and Central Nervous System Status after Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009. (P-V).
57. Cohen A, Rovelli A, Bakker B, et al. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT. *Blood.* 1999; 93:4109-4115. (P-V).
58. Brachet C, Heinrichs C, Tenoutasse S, Devalck C, Azzi N, Ferster A. Children with sickle cell disease: growth and gonadal function after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 29:445-450. (P-V).
59. Eggleston B, Patience M, Edwards S, et al. Effect of myeloablative bone marrow transplantation on growth in children with sickle cell anaemia: results of the multicenter study of haematopoietic cell transplantation for sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2007; 136:673-676. (P-V).
60. Lukusa AK, Vermynen C, Vanabelle B, et al. Bone marrow transplantation or hydroxyurea for sickle cell anemia: long-term effects on semen variables and hormone profiles. *Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 26:186-194. (A-III).
61. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, et al. Restoration of ovarian function after orthotopic (intraovarian and periovarian) transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a woman treated by bone marrow transplantation for sickle cell anaemia: case report. *Hum Reprod.* 2006; 21:183-188. (A-V).
62. Thompson RJJ, Gustafson KE, Bonner MJ, Ware RE. Neurocognitive development of young children with sickle cell disease through three years of age. *J Pediatr Psychol.* 2002; 27:235-244. (P-V).
63. Thompson RJJ, Armstrong FD, Link CL, Pegelow CH, Moser F, Wang WC. A prospective study of the relationship over time of behavior problems, intellectual functioning, and family functioning in children with sickle cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr Psychol.* 2003; 28:59-65. (P-V).
64. Woodard P, Helton KJ, Khan RB, et al. Brain parenchymal damage after haematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2005; 129:550-552. (P-V).
65. Kelly MJ, Pennarola BW, Rodday AM, Parsons SK. Health-related quality of life (HRQL) in children with sickle cell disease and thalassemia following hematopoietic stem cell transplant (HSCT). *Pediatr Blood Cancer.* 2012, in press. (P-V).

25. SUPPORTO PSICO-SOCIALE

Introduzione

La SCD, a causa della trasmissione genetica, della sintomatologia che scatena e dell'approccio terapeutico richiesto, determina un complesso vortice di dinamiche emotive sia sul paziente che sui genitori attivando infinite variabili comportamentali sul possibile modo di elaborare ed accettare la diagnosi. Tali variabili si riflettono anche sul modo di relazionarsi con lo staff medico curante e con la comunità (1).

La realizzazione dei Centri Comprensivi per la drepanocitosi segna il riconoscimento della molteplicità e variabilità dei bisogni da essa scatenati e introduce il concetto di cura olistica e team multidisciplinare. **L'intervento psicologico è stato riconosciuto come una necessità**, una funzione integrale dello staff multidisciplinare (2). Inizialmente l'intervento dello psicologo era richiesto esclusivamente nelle emergenze: in caso di acting-out (reazioni abnormi che rivelano disagio emotivo), assenza di compliance, etc. Ci si è presto resi conto che le situazioni di crisi potevano essere minimizzate individuando gli ostacoli salienti a cui l'intervento psicologico poteva porre rimedio. Ad oggi non esistono prove che dimostrino l'esistenza di un unico metodo specifico che funzioni su tutti i pazienti in tutte le situazioni e tanto meno emerge un quadro chiaro su come poter inserire gli interventi di supporto psicologico all'interno delle cure standardizzate (3).

E' importante che il livello di attenzione sia sempre adeguato al bisogno specifico del singolo caso anche per evitare di creare un ambiente iperprotettivo intorno al bambino quale barriera al normale processo di crescita individuale e sociale (4).

Vengono di seguito presentate le evidenze attualmente disponibili, frutto di studi condotti per la maggior parte negli USA su popolazione afro-americana.

Data la complessità dei possibili modelli di intervento psicologico sulla SCD, nel tentativo di semplificare la lettura delle successive linee guida faremo una suddivisione degli interventi in base all'età e di conseguenza alle diverse esigenze che ne derivano.

Epoca prenatale

Laddove è stato possibile avere, attraverso uno screening genetico, diagnosi prenatale e la coppia decide di portare avanti la gravidanza, lo staff multidisciplinare si deve porre come obiettivo l'attenta preparazione della famiglia alla SCD (5). Questo darà loro il tempo necessario per pianificare il modo migliore in cui poter accogliere i bisogni del loro bambino a partire dall'Unità Medica di riferimento. Il primo passo da compiere riguarda il sostegno da offrire ai genitori nel processo di adattamento alla malattia cronica e questo costituisce un passaggio essenziale al fine di aiutare i loro bambini a divenire adulti ben integrati (6). E' anche il momento migliore per valutare la possibile presenza del **senso di colpa** provocato dalla trasmissione genetica della malattia (7). In tal caso è necessario intervenire avviandone l'elaborazione.

In fase prenatale è possibile lavorare, per quanto attiene ai possibili risvolti emotivi che una malattia genetica comporta, sulla prevenzione piuttosto che esclusivamente sulla cura: attraverso l'utilizzo dell'IRMAG/IRPAG (Inventario della Rappresentazioni Mentali della Madre/Padre in Gravidanza) è possibile offrire, quando è considerato necessario, il supporto specifico di cui la coppia necessita (per elaborare senso di colpa, inadeguatezza relazionale etc).

Epoca neonatale e prescolare

Dalla nascita del bambino all'età prescolare obiettivo del sostegno rimangono principalmente i genitori e continua ad essere offerto attraverso l'informazione e l'elaborazione dei vissuti ansiogeni. Il Parenting Stress Index si somministra al genitore nel primo anno di vita del bambino ed esplicita l'indice di stress genitoriale insorto dalle

cure rivolte al bambino. Il COPE valuta lo stile di coping, cioè la capacità di affrontare un evento stressante, dei genitori.

L'informazione fornisce gli strumenti per riconoscere i sintomi della malattia e il come intervenire aiutando i genitori a limitare i livelli di ansia (8).

Sapendo che frequenza e imprevedibilità del **dolore** costituiscono la causa più comune di "crisi", il modello di intervento sul dolore (sia psichico che fisico) deve essere reso noto alla famiglia al momento della diagnosi. Le maggiori complicità psicologiche, sia nel bambino che nell'adulto, sono frutto di **strategie sul dolore inappropriate** (9).

Un primo livello d'intervento può essere fatto offrendo ai genitori un libretto esplicativo sulla malattia con immagini e contenuti di facile comprensione e suggerimenti pratici compresi numeri di telefono da poter formulare nelle diverse ore del giorno e attraverso i quali possono rintracciare il membro dell'equipe di cui al momento hanno maggiore bisogno. Tenendo presente che in molte occasioni la famiglia in cui viene diagnosticato un bambino con SCD è straniera e dunque non ha buona padronanza dell'italiano, diventa essenziale realizzare tale **libretto esplicativo in più lingue** includendo inglese, francese ed eventualmente gli idiomi dei gruppi linguistici maggiormente rappresentati nelle diverse realtà di immigrazione.

Oltre alla traduzione linguistica, va sottolineata l'importanza della **mediazione culturale**, intesa come fattore facilitante l'approccio alla malattia in contesti culturali diversi dal nostro (senso e significato della malattia, del dolore, della colpa, rapporto con il gruppo familiare allargato, importanza o meno della prevenzione del dolore e delle terapie di profilassi ecc.)

Inoltre, l'informazione acquista una profonda valenza di sostegno quando si affronta il tema della **comunicazione della diagnosi al bambino**. Anche in questo caso non c'è un riferimento unico di intervento ma ogni approccio va adattato alle dinamiche della famiglia specifica. Sicuramente è funzionale avviare il processo di comunicazione della diagnosi al bambino al momento dell'acquisizione della verbalizzazione. Strumenti utili durante la comunicazione sono le metafore con protagonisti conosciuti ai bambini e l'uso di immagini e personaggi tridimensionali da selezionare di volta in volta in base al fatto che siano rassicuranti per quel bambino. L'uso dell'elemento simbolico determina un'acquisizione del messaggio più completa per il bambino perché il canale simbolico prescinde dal verbale razionale proprio dell'emisfero sinistro. In età pediatrica, il simbolico implica due componenti essenziali per essere scelto come via di comunicazione in ambito medico: innanzitutto per l'argomento in sé, l'essenza della SCD e quello che comporta potrebbero essere argomenti complessi e difficili da comprendere su un piano verbale-razionale-astratto (competenze che vengono maturate nel tempo). Potendole invece osservare nella drammatizzazione, il bambino partecipa, è protagonista di una scena nella quale ha un ruolo, di conseguenza comprende e acquisisce comportamenti adeguati al contesto specifico per apprendimento (funzione che sappiamo già avviata/sviluppata perché è presente la verbalizzazione). L'altra componente riguarda le naturali difese o barriere che un bambino può porre di fronte ad argomenti che fanno paura se proposti in modo verbale-astratto. Da un primo colloquio con il bambino si dovrà valutare se le informazioni possono essere date in un'unica soluzione o in più momenti, qual è il grado di tolleranza del bambino e dei genitori. Quando il grado di tolleranza è molto basso e l'ansia è molto alta è preferibile utilizzare personaggi del mondo animale perché aiuteranno il bambino e la famiglia a meglio predisporli. Ci sarà un animale cucciolo che presenta tutti quei sintomi tipici della drepanocitosi e mamma e papà non riuscendo ad aiutarlo, amorevolmente preoccupati, lo porteranno in ospedale (giustifica il fatto che i genitori del bambino lo hanno portato in ospedale per curarlo e non per qualche monelleria che ha commesso e dunque liberano il gesto dell'ospedalizzazione dalla connotazione punitiva divenendo espressione di cure amorevoli). Il dottore (può anche essere umano) buono e competente ha capito di cosa si tratta (specificare il nome della malattia) e dà la medicina (specificarne il/i nome/i) che lo aiuterà a stare meglio (non bene perché la malattia è cronica) perché è sua alleata e amica e adesso tutta la famiglia potrà tornare nella fattoria con le medicine "giuste". L'attività si completa quando è possibile far ripetere la scena in cui il cucciolo ammalato è

animato dallo stesso bambino. Questo tipo di intervento può essere valido dai 2 ai 7/8 anni. Dopo di che l'intervento deve sintonizzarsi col grado di maturità del bambino e della sua famiglia

Lo strumento più adeguato alla valutazione del bambino dall'anno di età in poi è il CBCL (Child Behaviour Check List, che, seppur somministrato ai genitori, valuta come vive il bambino ed esplicita, quando presenti, gli indici di stress post traumatico e i comportamenti internalizzanti ed esternalizzanti. E' ideato per diverse fasce d'età ed il genitore lo compila in base alla fascia d'età a cui appartiene il proprio bimbo (1-5 anni, 6-10 anni, 11-16 anni). Infine, quando è possibile, l'uso dell'Osservazione genitore-bambino seguendo una cadenza specifica come ad es. una volta al mese ai pasti, cambio pannolino, gioco etc, costituisce una fonte preziosissima di informazioni utilizzabili sia al nucleo familiare specifico che alla ricerca e quindi generalizzazione dei dati raccolti nei grandi numeri.

Età scolare

Dall'età scolare in poi il bambino va preso in carico in modo più diretto. Sarà coinvolto nelle spiegazioni che riguardano la sua malattia, e in particolare sugli interventi da effettuare in caso di dolore, spiegazioni che naturalmente saranno fornite in modo adeguato all'età e alla qualità del grado di tolleranza del bambino (10). E' essenziale che ci sia stata una piena **comprensione da parte del bambino** delle spiegazioni ricevute e tale conferma può essere data semplicemente chiedendo al bambino di dare a sua volta le informazioni acquisite ai propri genitori. Questo aiuta l'operatore ad avere chiaro il livello di acquisizione dell'informazione nel bambino e inoltre, favorisce nel bambino un senso di consapevolezza e controllo sulla malattia rispetto alla passiva accettazione. Ha così inizio il processo di "formazione" grazie al quale potrà sviluppare piena padronanza della propria malattia cronica. La formazione precoce si è rivelata essere una variabile determinante sulla futura qualità di vita del bambino (11). Infatti, sia le terapie cognitivo-comportamentali che i supporti educativi speciali sono raccomandati già in questa fase dell'età evolutiva per facilitare l'innalzamento della qualità di vita (12).

Età adolescenziale

Gli adolescenti con SCD devono affrontare le stesse sfide implicite a questa tappa del processo di crescita che condizionano anche i coetanei sani. In questo magma esplosivo che coinvolge l'individuo intero, si aggiungono la diagnosi di malattia cronica ed i rituali di cura imposti. E' stato evidenziato che rispetto ai bambini, gli adolescenti mostrano maggiori problemi comportamentali e un maggior grado di disadattamento (13). Anche sulle strategie di coping mostrano di essere alquanto fluttuanti rispetto ai bambini e agli adulti in cui sono stati valutati come relativamente stabili. I più frequenti disagi psicologici a cui possono andare incontro sono elevati livelli di ansia, depressione, ritiro sociale, aggressività, poche relazioni e scarsa performance scolastica. Gli studi effettuati presso il Duke Comprehensive Sickle Cell Centre evidenziano quanto lo stile di coping del paziente sia determinante sulla costanza con cui frequenterà i centri di cura, con cui manterrà una posizione attiva e sull'equilibrio psicologico (14). Sono stati definiti tre diversi modelli di stile comportamentale nell'affrontare la SCD. I pazienti che adottano l'"active coping style", caratterizzato dall'uso di strategie cognitive e comportamentali multiple, fanno un minore uso del pronto soccorso, mettono in atto un maggiore controllo sulla propria malattia. Coloro che usano il "passive adherence", caratterizzato da una posizione passiva rispetto al dolore, che scelgono il riposo e che si arrendono quando i primi tentativi di bloccarlo falliscono, fanno un maggiore uso del pronto soccorso e partecipano meno sia alle attività di casa/familiari che scolastiche. L'"affective coping style", attivato da paura e rabbia, include pensieri e vissuti negativi (9).

Interventi psicologici: tra gli interventi psicologici considerati di maggiore valore perché di maggiore efficacia c'è lo "psychoeducation" il cui obiettivo primario è quello di fornire da una parte una migliore conoscenza e comprensione nel paziente della propria malattia e

allo stesso tempo il necessario supporto psicologico. Così che una migliore conoscenza metta in gioco i punti di forza del paziente e allo stesso tempo renda nullo il senso di isolamento grazie alla condivisione del problema. Lo psychoeducation può essere offerto in gruppi di coetanei o in gruppi di famiglia (15).

Il “Cognitive Behavioural Therapy” (CBT) basa il proprio modello teorico sulla possibilità di integrare il cognitivismo con il comportamentismo dato che le difficoltà provocate dalla malattia cronica hanno origine nei pensieri, emozioni e stili di comportamento. Per il cognitivismo lo scopo è dunque realizzare un cambiamento nei pensieri autopunitivi e abilitare il paziente a condurre una vita più produttiva e soddisfacente. Il comportamentismo si basa sulla premessa che i comportamenti impropri vengono imparati e dunque possono essere disimparati. Il CBT può essere attuato individualmente o in gruppo e quando applicato si è riscontrato un calo nell’uso degli health services in entrambi bambini e adolescenti (16).

Tabella I. Strumenti di intervento psicologici utilizzabili nella SCD

Denominazione	Destinatario	Fascia di età	Tipo di applicazione	Scopo
IRMAG	Madre	Prenatale	Inventario delle rappresentazioni mentali della madre in gravidanza	Individuazione delle immaginazioni che la madre ha del nascituro
IRPAG	Padre	Prenatale	Inventario delle rappresentazioni mentali del padre in gravidanza	Individuazione delle immaginazioni che il padre ha del nascituro
Parenting Stress Index	Genitori	0-1 anno	Questionario	Misurare l'indice di stress dei genitori
COPE	Genitori	Prima infanzia	Questionario	Valutare la qualità delle risorse dei genitori nella gestione del bambino
CBCL	Genitori	0-16	Questionario	Valutazione, attraverso i genitori, dello stress del bambino
Osservazione genitore-bambino	Genitore e bambino	Tutte	Osservazione da parte dell'equipe	Valutare la qualità della relazione tra genitore e bambino
Psychoeducation	Paziente	Adolescenza	Intervento verbale in gruppo di pazienti/famiglie	Fornire ai pazienti informazioni e supporto psicologico
CBT	Paziente	Infanzia e adolescenza	Intervento verbale individuale o di gruppo	Modificare stile di comportamento inadeguato

Il ruolo degli insegnanti

La informazione/formazione degli insegnanti è importantissima. In prima istanza occorre fornire loro delle **informazioni generali** sulla malattia in modo che essi non si trovino impreparati a gestire le eventuali necessità del bambino con SCD che può chiedere di andare in bagno più spesso, di portarsi la bottiglietta in classe, di prendere delle medicine.

Per quanto riguarda più propriamente il rendimento scolastico, bisogna chiarire che la **performance dell'alunno con SCD rientra nella media fino a prova contraria**. Deve perciò essere posta da parte degli insegnanti la medesima attenzione che viene posta in tutti i bambini in quanto una osservazione dell'insegnante può essere utile per avviare ad indagine più approfondita un bambino con sospetto deficit cognitivo che, nel caso del bambino con SCD, dovrà includere anche lo studio delle complicità neurologiche.

Le cause più frequenti di rendimento scolastico insoddisfacente sono:

- disagio socio-culturale
- limitazione nella quantità/qualità dell'impegno scolastico per un percorso di cura particolarmente intenso
- danno cerebrale dovuto ad infarti silenti.

L'identificazione della causa è fondamentale per intraprendere gli opportuni provvedimenti specifici; anche nel caso di danno cerebrale da micro-infarti una adeguata riabilitazione neuropsichica è, nella maggior parte dei casi, sufficiente a rendere innocuo il danno (17).

Inoltre, caso per caso va valutata l'indicazione a richiedere la presenza dell'insegnante di sostegno.

Deficit di sviluppo neurocognitivo

Nei pazienti con SCD è presente una percentuale maggiore di ridotta performance scolastica rispetto alla popolazione generale (18,19). Ciò è dovuto sia al maggior numero di assenze scolastiche dovute a crisi, sia a deficit neurocognitivi. **I deficit neurocognitivi sono 200 volte più frequenti** nei bambini con SCD in età scolare rispetto alla popolazione generale. E' dimostrato che il deficit può essere associato sia allo stroke, per il quale è evidente la correlazione con il volume cerebrale interessato e la localizzazione, che all'infarto silente (19,20). Numerose osservazioni correlano i deficit neurocognitivi con RM patologica (25% dei pazienti con RM patologica ha deficit) e con alterazioni documentate in angioRM (21), con Ht ridotto (22) e con alterazioni al TCD: "abnormal" vs. "conditional": correlazione con deficit intelligenza verbale e funzione esecutiva, "conditional" vs "normal": correlazione con deficit di attenzione sostenuta e funzione esecutiva (*vedi anche cap. 6*) (23). Tuttavia non tutti i pazienti con deficit neurocognitivo hanno alterazioni in angioRM o RM e la correlazione con Ht ridotto si è dimostrata una variabile indipendente, a dimostrazione del fatto che i danni neurocognitivi hanno una patogenesi multifattoriale e verosimilmente correlano con il danno ipossico sia della sostanza bianca che della sostanza grigia. Nonostante la maggior parte degli studi sia stata condotta su pazienti in età scolare, vi sono evidenze che supportano l'idea che, come l'infarto silente, così il deficit di sviluppo coinvolga precocemente i pazienti anche in età prescolare (24,25). I deficit descritti in diversi studi sono rappresentati da: deficit di funzioni esecutive e linguaggio; riduzione abilità visuo-percettive (nello stroke); apprendimento della lettura e formazione delle parole; deficit di attenzione, concentrazione, memoria sostenuta; deficit di funzioni esecutive; deficit di integrazione visuo-motoria e coordinazione (infarto silente). Non vi sono dati concordi sulla possibilità che il danno neurocognitivo sia progressivo con l'età (19), anche se tutti gli autori concordano sul fatto che **il trattamento precoce di deficit neurocognitivi potrebbe influire positivamente sull'outcome** del paziente pediatrico più grande (scolare) e adulto (24). Wong nel 2005 propone un follow up che prevede all'età di 8 anni una valutazione neuropsicologica per tutti i pazienti (26), ma l'NIH (2002) propone uno

screening a tutti i pazienti Hb SS sopra i 2 anni di età indipendentemente dalla presenza di sintomi (2).

È raccomandato uno screening mediante test neurocognitivi e di sviluppo noti alla realtà italiana e validati, ad es. WPPSI III; WISC III; CBCL (Child Behavior Checklist); matrici di Raven, Torre di Londra, WCST (Wisconsin card sorting test); BVN (età 5-11 ed età 12-18); GMDS (Griffiths mental development scales); Leiter-R, test di attenzione, consapevoli della impossibilità di ovviare al problema linguistico della maggior parte dei nostri pazienti, con conseguente difficoltà a valutare i test specificamente verbali o con consegna verbale.

I test citati non sono esaustivi della gamma di valutazione delle funzioni cognitive, riflettendo l'esperienza più ampiamente documentata in letteratura e traducibile nella realtà italiana, possono essere integrati, soprattutto dove debbano essere approfondite singole aree di deficit. Essi costituiscono quindi opzioni di scelta da parte di personale esperto in valutazione neurocognitiva. La valutazione neuro cognitiva mediante test specifici va somministrata da personale abilitato e esperto.

Raccomandazioni

- ◆ L'intervento psicologico è stato riconosciuto come una necessità, una funzione integrale dello staff multidisciplinare **C**
- ◆ Destinatari dell'intervento psicologico devono essere sia i **genitori** che il **bambino** **C**
- ◆ Il bambino deve ricevere la **comunicazione della diagnosi** con modalità adeguate alle sue capacità di comprensione ed accettazione **C**
- ◆ Il programma di supporto deve prevedere anche l'informazione/formazione del **corpo insegnante** del bambino **C**
- ◆ E' indicata la **valutazione neurocognitiva** mediante test specifici a partire dall'età scolare o, quando possibile, a partire dall'età di due anni **C**
- ◆ La valutazione neuro cognitiva deve essere opportunamente integrata con gli accertamenti neuroradiologici e TCD **C**
- ◆ In caso di deficit documentato il bambino deve essere avviato a **programmi di riabilitazione** **C**

Bibliografia

1. Benjamin LJ, Dampier CD, Jacox AK, et al. Guideline for the Management of Acute and Chronic Pain in Sickle-Cell Disease. APS Clinical Practice Guidelines Series, No. 1. Glenview, IL, 1999.
2. The Management of Sickle Cell Disease, National Institutes of Health, NIH Publication, No. 02-2117, revised June 2002.
3. Anie KA, Green J. (2002). Psychological therapies for sickle cell disease and pain. In: The Cochrane Library, Vol. 3, Oxford.
4. Schatz J, Brown RT, Pascual JM, Hsu L, DeBaun MR. Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. Neurology 2001;56:1109-11 (P-V)
5. Campbell MK, Motsinger BM, Ingram A, Jewell D, Makarushka C, Beatty B, Dodds J, McClelland J, Demissie S, Demark-Wahnefried W. The North Carolina Black Churches United for Better Health Project: intervention and process evaluation. Health Educ Behav 2000;27:241-53.
6. Radcliffe J, Barakat LP, Boyd RC. Family Systems Issues in Pediatric Sickle Cell Disease, in Brown RT (ed): Comprehensive Handbook of Childhood Cancer and Sickle Cell Disease: A Biopsychosocial Approach. New York, NY, Oxford University Press, 2006, pp 496-513.
7. Whitten CF, Fischhoff J. Psychosocial effects of sickle cell disease. Archives of Internal Medicine. 1974; 22:115-126.
8. Hankins J, Hinds P, Day S, Carroll Y, Li CS, Garvie P, Wang W.. Therapy Preference and Decision Making Among Patients with Severe Sickle Cell Anemia and Their Families. Pediatric Blood Cancer 2007;48:705-710. (P-V).

9. Anie KA. Psychological complications in sickle cell disease. *British Journal of Hematology*, 2005;129: 723-729.
10. Panepinto JA, O'Mahar KM, DeBaun MR, Loberiza FR, Scott JP. Health-related quality of life in children with sickle cell disease: child and parent perception. *Br J Haematol*, 2005;130: 437-444. (P-V)
11. Brown RT, Connelly M, Rittle C, Clouse B. A longitudinal Examination Predicting Emergency Room Use in Children with Sickle Cell Disease and their Caregivers. *J Pediatr Psychol*. 2006;31:163-173. (P-V)
12. Kaslow NJ, Hollins L, et al. The efficacy of a pilot family psychoeducational intervention for pediatric sickle cell disease. *Family, Systems and Health*. 2000;18:381-404. (P-V)
13. Hurtig AL, White LS. Psychosocial adjustment in children and adolescents with sickle cell disease. *Journal of Pediatric Psychology*. 1986;11:411-427. (P-V)
14. Gil KM, Thompson RJ Jr, Keith BR, Tota-Faucette M, Noll S, Kinney TR. Sickle cell disease pain in children and adolescents: change in pain frequency and coping strategies over time. *J Pediatr Psychol*. 1993;18:621-37. (P-V)
15. Anie K, Smalling B, Fotopoulos C. Groupwork: children and adolescents with sickle cell disease. *Community Practitioner*. 2000;73:556-558. (P-V)
16. Broome ME, Maikler V, Kelber S, Bailey P, Lea G. An intervention to increase coping and reduce health care utilization for school-age children and adolescents with sickle cell disease. *J Natl Black Nurses Assoc*. 2001;12:6-14. (P-II)
17. Armstrong FD, Thompson RJ Jr, Wang W, Zimmerman R, Pegelow CH, Miller S, Moser F, Bello J, Hurtig A, Vass K. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 1996;97:864-870. (P-V)
18. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moehr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91:288-94. (PA-II)
19. Schatz J, Finke RL, Kellett JM, Kramer JH. Cognitive functioning in children with sickle cell disease: a meta-analysis. *J Ped Psychol*. 2002;27:739-748. (P Review)
20. Kral MC, Brown RT, Hynd GW. Neuropsychological aspects of pediatric sickle cell disease. *Neuropsychol Rev*. 2001;11:179-199.
21. Edwards CL, Raynor RD, Feliu M, McDougald C, Johnson S, Schmechel D, Wood M, Bennett GG, Saurona P, Bonner M, Wellington C, Decastro LM, Whitworth E, Abrams M, Logue P, Edwards L, Martinez S, Whitfield KE. Neuropsychological assessment, neuroimaging, and neuropsychiatric evaluation in pediatric and adult patients with sickle cell disease (SCD). *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3:705-709.
22. Steen RG, Miles Ma, Helton KJ, Strawn S, Wang W, Xiong X, Mulhern RK. Cognitive impairment in children with hemoglobin SS sickle cell disease: relationship to MR imaging findings and Hematocrit. *Am J Neuroradiol*. 2003;24:382-389. (P-III)
23. Kral MC, Brown RT, Nietert PJ, Abboud MR, Jackson SM, Hynd GW. Transcranial doppler ultrasonography and neurocognitive functioning in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2003;112:324-331. (P-III)
24. Thompson RJ, Gustafson KE, Bonner MJ, Ware RE. Neurocognitive development of young children with sickle cell disease through three years of age. *J Pediatr Psychol*. 2002;27:235-44. (P-III)
25. Tarazi RA, Grant ML, Ely E, Barakat LP. Neuropsychological functioning in preschool-age children with sickle cell disease: the role of illness-related and psychosocial factors. *Child Neuropsychol*. 2007;13:155-172. (P-III)
26. Wong WY, Powars DR. Overt and incomplete (silent) cerebral infarction in sickle cell anemia: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:839-855.

26. Transizione del paziente dalla Pediatria alla Medicina dell'adulto

Definizione

Il processo di transizione dalla Pediatria alla Medicina dell'adulto è definito come il trasferimento intenzionale e pianificato di adolescenti e giovani adulti con malattie croniche da un'organizzazione sanitaria pediatrica "centrata sul bambino" ad un'organizzazione sanitaria orientata alla cura dell'adulto (1).

Descrizione

La transizione ad un centro per pazienti adulti si rende necessario innanzitutto perché adolescenti e giovani adulti con SCD sono a rischio di sviluppare complicazioni mediche che possono essere gestite al meglio da un servizio dedicato agli adulti e non più da un centro pediatrico. Il mancato passaggio ad un centro per adulti determina nei giovani pazienti affetti da malattia cronica un'eccessiva dipendenza dai loro genitori, difficoltà di sviluppo con conseguente ritardo di sviluppo psico-sociale, riduzione della compliance alle cure, aumento della morbidità e mortalità con conseguente incremento dei costi sanitari (2; 3). Al contrario il passaggio dalla Pediatria alla Medicina dell'Adulto con la conseguente acquisizione di maggior consapevolezza e autogestione della propria malattia, facilita il processo di transizione anche in altri ambiti quali quello scolastico, sociale e lavorativo. Tutto questo è stato riscontrato anche in pazienti affetti da SCD (4). L'analisi di una popolazione di pazienti con SCD, studio prospettico della coorte di Dallas, ha evidenziato come sia cambiata negli ultimi decenni la prospettiva di vita di questi pazienti; attualmente più del 90% dei bambini diventa adulto; la sepsi nei primi anni di vita non è più la principale causa di morte; in questa coorte tutti i decessi registrati nell'ultima decade, sono avvenuti in pazienti con più di 15 anni e la maggior parte dei decessi accadevano durante o poco dopo il passaggio dall'età pediatrica all'età adulta (5). Questi risultati confermano **la vulnerabilità del periodo di passaggio dall'età pediatrica all'età adulta** anche nei pazienti con SCD. Ad aggravare la situazione di questi pazienti, il ritardo puberale, frequentemente associato, che può accentuare le difficoltà tipiche dell'adolescente con malattia cronica, contribuendo all'isolamento dai compagni, alla riduzione dell'autostima e alla tendenza alla depressione con pensieri suicidi (6).

La "transizione" è un processo che dura nel tempo e ha come obiettivo finale il trasferimento del paziente in un sistema di cure dell'adulto e il suo completo inserimento. Il processo dovrebbe iniziare molto presto e indicazioni suggeriscono la necessità di preparare genitori e pazienti a questo passaggio già dai primi anni di vita. L'età in cui di fatto si compie il passaggio è molto variabile, indicativamente dai 12 ai 21 anni, e dipende da diversi fattori, dei quali i principali sono il grado di maturazione del paziente, dei genitori e il contesto sociale e sanitario in cui vive.

Nei servizi pediatrici, i medici generalmente conoscono molto bene lo stato di salute del paziente adolescente anche attraverso i genitori, viceversa nel sistema sanitario "adulto" i medici hanno maggiori aspettative sul grado di conoscenza del paziente stesso rispetto alla sua malattia e alla sua capacità di autogestirsi.

Numerosi studi hanno evidenziato quali siano le preoccupazioni dei diversi attori e le resistenze che si oppongono a questo processo. Telfair et al. (7), mediante uno studio trasversale condotto su pazienti dai 13 ai 30 anni e sui loro genitori, hanno indicato come i timori nei confronti di questo passaggio siano diversi per pazienti e genitori: **per i pazienti la principale preoccupazione è la paura di come possono essere trattati e capiti in un ambiente di adulti, mentre per i genitori la preoccupazione maggiore riguarda la capacità di autogestione del figlio**. Risultati analoghi sono stati ottenuti in altri studi riportando anche timori dei pazienti per un ambiente non familiare o un approccio diverso alle cure (8,9).

Le barriere che il sistema sanitario pone al successo del processo di transizione sono la carenza di medici dell'adulto con conoscenze adeguate ed interessati ad occuparsi di pazienti con SCD, specialmente in zone con poche risorse o in cui la malattia non è molto frequente, e la scarsa comunicazione tra pediatri e medici dell'adulto (10).

L'importanza di strutturare un processo di transizione per traghettare i pazienti dai servizi pediatrici a quelli dell'adulto è stata evidenziata da diversi gruppi e Società Scientifiche Internazionali sviluppando modelli che coinvolgano il paziente, i loro genitori, il medico di famiglia, uno psicologo oltre al pediatra e al medico dell'adulto. **Il processo deve essere flessibile** tenendo in grande considerazione il grado di maturità del paziente e la disponibilità dei genitori, che giocano anche in questa fase un ruolo fondamentale (11, 12,13).

Raccomandazioni

- ◆ Ogni Centro Pediatrico che segue pazienti con SCD dovrebbe avere un programma che preveda il passaggio dei pazienti alla cura dei medici dell'adulto. La pianificazione del passaggio dovrebbe iniziare intorno ai 12-13 anni. **C**
- ◆ Ogni Centro Pediatrico che segue pazienti con SCD dovrebbe organizzare un ambulatorio di transizione al quale far afferire i pazienti durante la fase adolescenziale; all'ambulatorio dovrebbero partecipare il pediatra, il medico dell'adulto e uno psicologo. I genitori e tutte le eventuali figure vicine al paziente, quali l'assistente sociale o gli insegnanti dovrebbero essere coinvolte nel processo **C**
- ◆ Intorno ai 15-16 anni i pazienti con SCD dovrebbero essere valutati attentamente per conoscere il loro grado di preparazione al passaggio ad una Medicina per adulti. La valutazione dovrebbe comprendere le conoscenze del paziente sulla sua malattia; la sua capacità di autogestire i trattamenti quotidiani, le crisi dolorose e le altre possibili complicanze; le sue conoscenze riguardo fattori scatenanti compresi alcool, droghe e fumo; le preoccupazioni del paziente nei confronti della sua presa in carico da parte di un servizio per adulti **C**
- ◆ I protocolli pediatrici e quelli dell'adulto per la gestione delle complicanze della drepanocitosi, dovrebbero differire il meno possibile **C**

Bibliografia

1. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, Slap GB. Transition from child-centered to adult healthcare systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. J Adolesc Health. 1993; 14:570-6 **(P-V)**.
2. Ricker JH, Delamater AM, Hsu J. Correlates of regimen adherence in cystic fibrosis. J Clin Psychol Med Settings. 1998;5:159-72 **(P-V)**.
3. Watson AR.. Non-compliance and transfer from Paediatrics to adult transplant unit. Pediatr Nephrol. 2000;14:469-72 **(P-V)**.
4. Bryant R, Walsh T. Transition of the chronically ill youth with hemoglobinopathy to adult health care: an integrative review of the literature. J Pediatr Health Care. 2009;23:37-48 **(P-V)**.
5. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Blood. 2010;115:3447-3452 **(P-V)**.
6. Williams PG, Holmbeck GN, Greenley R. Adolescent health psychology. J Consult Clin Psychol. 2002;70:828-42 **(P-V)**.

7. Telfair J, Myers J, Drezner S. Transfer as a component of the transition of adolescents with sickle cell disease to adult care: Adolescent, adult, and parent perspectives. *J Adolesc Health*. 1994;15:558–565 (P-V).
8. Telfair J, Ehiri JE, Loosier PS, et al. Transition to adult care for adolescents with sickle cell disease: Results of a national survey. *Int J Adolesc Med Health* 2004;16:47–64 (P-V).
9. Anie KA, Telfair J. Multi-site study of transition in adolescents with sickle cell disease in the United Kingdom and the United States. *Int J Adolesc Med Health* 2005;17:169–178 (P-V).
10. Telfair J, Haque A, Etienne M, et al. Rural/urban differences in access to and utilization of services among people in Alabama with sickle cell disease. *Public Health Rep* 2003;118:27–36 (A-V).
11. Treadwell M, Telfair J, Gibson RW, Johnson S, Osunkwo I. Transition from paediatric to adult care in sickle cell disease: establishing evidence-based practise and directions for research. *Am J Hematol*. 2011;86:116-20 (P-V).
12. Howard J, Woodhead T, Musumadi L, Martell A, Inusa B. Moving young people with sickle cell disease from paediatric to adult services. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2010;71:310-4 (P-V).
13. Sickle Cell Disease. In *Childhood Standards and Guidelines for Clinical Care* 2nd edition October 2010, www.sicklecellsociety.org

27. Il portatore eterozigote di HbS

Descrizione

Gli individui portatori eterozigoti di HbS, cioè con sickle cell trait (SCT) **sono di solito del tutto asintomatici**, non hanno alcuna compromissione delle normali attività quotidiane e hanno una aspettativa di vita normale. E' riportato un rischio aumentato di alcune manifestazioni, quali infarto splenico, fenomeni infartuali a carico dell'arteria retinica e del nervo ottico dopo trauma all'occhio, fenomeni tromboembolici, ipostenuria ed ematuria, tutte manifestazioni che, ad eccezione dell'ipostenuria, sono comunque molto rare, e di solito scatenate da situazioni estreme, quali bassa tensione di ossigeno ambientale, disidratazione grave (1,3). Il carcinoma della midollare surrenale è una rara neoplasia praticamente esclusiva dei soggetti portatori di SCT di origine africana (4).

Molto raramente sono state descritte anche manifestazioni tipiche della SCD, quale ad es. l'ACS anche nel semplice portatore. La corretta diagnosi di una complicazione della SCD in un SCT è sempre molto difficile, particolarmente nei bambini (5).

L'**ipostenuria**, cioè l'incapacità di concentrare massimalmente le urine, è un reperto frequente anche nei soggetti adulti con SCT; esso è la conseguenza di fenomeni micro-infartuali a livello della papilla renale (6); la sua presenza dipende anche dalla percentuale di Hb S, mentre la coesistenza di α talassemia ha un ruolo protettivo (7) (*vedi cap. 15*). Questa manifestazione di solito decorre in maniera asintomatica; tuttavia è possibile che il difetto di concentrazione urinaria possa comportare un aumentato rischio di disidratazione qualora non sia garantito un sufficiente apporto di liquidi (6,8,9).

Rabdomiolisi da sforzo

Esiste una correlazione tra SCT e **rabdomiolisi da sforzo** e morte improvvisa. I primi casi furono identificati negli anni 1968-69: quattro reclute militari morirono durante o immediatamente dopo un esercizio fisico massimale durante una regolare seduta di allenamento, con evidenza di **falcizzazione intravascolare** alla base dell'evento (10-12). Sono stati quindi osservati altri casi di morte improvvisa in seguito ad esercizio fisico massimale in reclute con SCT durante l'addestramento e, sebbene non ci siano dati certi sulla sua prevalenza, questa manifestazione viene riportata essere 30 volte più frequente nei soggetti afro-americani portatori di SCT che nei soggetti afro-americani non portatori (13).

Il rischio che si verifichi un evento avverso correlato con l'esercizio fisico è associato alla presenza di altri fattori variamente combinati: esposizione al calore, disidratazione e attività fisica massimale che richieda prestazioni fisiche per le quali l'organismo non è sufficientemente allenato.

Non è escluso che l'ipostenuria possa giocare un ruolo con-causale; infatti è stata osservata una incidenza dei casi di morte improvvisa in soggetti con SCT 8 volte più elevata nella fascia di età 28-29 anni rispetto a 17-18 anni ed è noto che l'ipostenuria è una manifestazione la cui prevalenza e gravità aumenta con l'età (13,14).

Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare questo catastrofico evento; quelli che vengono maggiormente chiamati in causa sono le anomalie reologiche e i fenomeni di adesione su base infiammatoria, che esacerbati dal calore e dalla disidratazione, porterebbero a dei fenomeni vaso-occlusivi simili alle crisi che si realizzano negli individui ammalati (15).

Il rischio che si verifichi un evento acuto è eliminato da adeguate misure precauzionali atte a prevenire la disidratazione, il surriscaldamento e l'eccessiva fatica fisica, con l'opportuno e graduale aumento dello sforzo fisico. Tali misure precauzionali andrebbero per la verità adottate nei confronti di qualunque recluta ed atleta, anche senza SCT, che si cimenti in un'attività fisica intensa.

Per questa ragione **il SCT non controindica la partecipazione a sport anche agonistico**; infatti non è riportata un aumento di morbidità e/o mortalità negli atleti con SCT purché seguano un programma adeguato di allenamento (16). Pertanto sarebbe

opportuno che i soggetti con SCT, identificati mediante screening in epoca neonatale (vedi cap.4) o prima di intraprendere un'attività sportiva agonistica, ed i loro allenatori/preparatori atletici ricevano le necessarie informazioni/istruzioni, ai fini della scelta del più idoneo programma di allenamento (17).

In linea con questo orientamento, un programma di screening è stato del tutto recentemente istituito (aprile 2010) dalla National Collegiate Athletic Association (NCAA) per tutti gli atleti-studenti che prendono parte ad attività agonistiche, con l'intento di identificare i soggetti con SCT e di prevedere per loro un programma di allenamento personalizzato, idoneo a prevenire episodi di rabdomiolisi da sforzo (18).

Conclusioni

Lo stato di portatore deve essere considerato come una **condizione solitamente asintomatica**; tuttavia, dal momento che alcune manifestazioni cliniche (infarti, ipostenuria, rabdomiolisi), seppur raramente possono verificarsi, **è opportuno che il soggetto con SCT riceva adeguate informazioni sui rischi specifici** legati alla sua condizione, pur in situazioni estreme e raccomandazioni specifiche per la loro prevenzione:

- Evitare il soggiorno in alta quota
- Evitare la disidratazione
- Effettuare un congruo programma di allenamento in caso di attività sportiva agonistica

L'identificazione dei soggetti con SCT quindi è utile sia perché l'individuo possa ricevere un'informazione completa ed equilibrata sui fattori di rischio per la sua salute, che per l'identificazione di coppie a rischio; i soggetti portatori dovrebbero quindi essere adeguatamente informati circa le possibilità di screening del partner, di consiglio genetico e di diagnosi prenatale disponibili.

Raccomandazioni

- | | |
|--|----------|
| ◆ L'identificazione dei portatori è utile | C |
| ◆ I soggetti con SCT devono ricevere adeguate informazioni circa i potenziali rischi che la loro condizione comporta | C |
| ◆ I soggetti con SCT devono essere informati sulle situazioni che possono, seppur raramente, favorire il verificarsi di una manifestazione clinica: soggiorno in alta quota, disidratazione, sforzo fisico eccessivo | C |
| ◆ I soggetti con SCT devono ricevere adeguate informazioni circa la necessità dello screening del partner e del consiglio genetico | C |

Bibliografia

1. Serjeant GR: The sickle cell trait. In: Serjeant GR, ed., Sickle cell disease. 3th ed. New York City, Oxford University Press, 2001: 482-94
2. The management of sickle cell disease. NIH publication 02-2117, 2002, 4th edition, pg 15-18.
3. Austin H, Key NS, Benson JM, Lally C, Dowling NF, Whitsett C, Hooper WC. Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks. Blood. 2007;110:908-12 (**A-III**).
4. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. Mod Pathol. 2009 Jun;22 Suppl 2:S2-S23
5. Kepron C, Somers GR, Pollanen MS. Sickle Cell Trait Mimicking Multiple Inflicted Injuries in a 5-Year-Old Boy. J Forensic Sci. 2009;54:1141-1145.
6. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. Am J Hematol. 2000; 63:205-11
7. Gupta AK, Kirchner KA, Nicholson R, Adams JG 3rd, Schechter AN, Noguchi CT, Steinberg MH. Effects of alfa thalassemia and sickle polymerization tendency on the urine-concentrating defect of individuals with sickle cell trait. J Clin Invest. 1991;88:1963-8 (**A-III**).
8. SCAC. Guidelines for the treatment of people with sickle cell disease. 2002, pg.81-82
9. The management of sickle cell disease. NIH publication 02-2117, 2002, 4th edition, pg 123-127.

10. Jones SR, Binder RA, Donowho EM Jr. Sudden death in sickle-cell trait. *N Engl J Med*. 1970;282:323-325.
11. Thoma GW. The incidence and significance of sickle cell disease in deaths subject to medicolegal investigation. *Am J Med Sci*. 1953;226:412-418.
12. McCormick WF. Abnormal hemoglobins. II. The pathology of sickle cell trait. *Am J Med Sci*. 1961;241:329-335.
13. Kark JA, Posey DM, Schumacher HR, et al. Sickle-cell trait as a risk factor for sudden death in physical training. *N Engl J Med*. 1987;317:781-787.
14. Kark JA, Martin SK, Canik JJ, et al. Sickle cell trait as an age-dependent risk factor for sudden death in basic training. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;565: 407-408.
15. Tripette J, Loko G, Samb A, Gogh BD, Sewade E, Seck D, Hue O, Romana M, Diop S, Diaw M, Brudey K, Bogui P, Cissé F, Hardy-Dessources MD, Connes P. Effects of hydration and dehydration on blood rheology in sickle cell trait carriers during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 299:H908-14.
16. Kark JA, Ward FT. Exercise and hemoglobin S. *Semin Hematol* 1994;31:181-225.
17. Eichner ER. Pearls and Pitfalls: Exertional Sickling. *Curr Sports Med Rep*. 2010;9:3-4
18. Bonham VL, Dover GJ, Brody LC. Screening student athletes for sickle cell trait--a social and clinical experiment. *N Engl J Med*. 2010; 363:997-9