

Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

**Gruppo di Lavoro “Patologia del globulo rosso”
Coordinatori: Silverio Perrotta - Giovanna Russo**

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

Autori

Maddalena Casale, Maria Luisa Casciana, Andrea Ciliberti, Raffaella Colombatti, Giovanni Carlo Del Vecchio, Silvia Fasoli, Cinzia Favara Scacco, Paola Giordano, Valentina Kiren, Saverio Ladogana, Nicoletta Masera, Matteo Maruzzi, Agostino Nocerino, Lucia Dora Notarangelo, Giovanni Palazzi, Silverio Perrotta, 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, Thalassemia International Federation)

A. Loris Brunetta (Genova)

*Versione 1 14 febbraio 2011

Versione 2 17 maggio 2012

Versione 3 30 gennaio 2018

Autori dei documenti preliminari

Capitolo	Estensori
Diagnosi	G. Russo ¹ , P. Samperi ¹
Consiglio genetico	L.D. Notarangelo ³
Screening neonatale	L. Sainati ² , R. Colombatti ² , G. Palazzi ⁴ , N. Masera ⁵ , G. Russo ¹
Crisi dolorose vaso-occlusive	G. Palazzi ⁴ , L. Sainati ² , R. Colombatti ² , N. Masera ⁵
Infezioni	S. Perrotta ⁶ , M. Casale ⁶
Eventi cerebrovascolari	L. Sainati ² , P. Saracco ⁷ , R. Colombatti ² , G.C. Del Vecchio ⁸ , P. Giordano ⁸
Manifestazioni polmonari	R. Colombatti ² , L. Sainati ² , G. Palazzi ⁴ , N. Masera ⁶
Manifestazioni osteo-articolari	G. Russo ¹ , P. Samperi ¹ , S. Fasoli ⁹ , M.L. Casciana ⁹
Sindromi da sequestro	L. Sainati ² , R. Colombatti ² , N. Masera ⁵ , G. Palazzi ⁴
Priapismo	A. Nocerino ¹⁰
Disturbi endocrini, nutrizionali e metabolici	V. Kiren ¹¹
Crisi aplastiche	S. Ladogana S ¹² , A. Ciliberti ¹² , M. Maruzzi ¹²
Manifestazioni oculari	P. Samperi ¹ , G. Russo ¹
Manifestazioni renali e ipertensione arteriosa	L.D. Notarangelo ³
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 ¹⁰
Terapia con idrossiurea	P. Samperi ¹ , G. Russo ¹
Terapia trasfusionale	N. Masera ⁵ , G.C. Del Vecchio ⁸ , G. Palazzi ⁴ , R. Colombatti ² , L. Sainati ²
Sovraccarico di ferro e terapia chelante	S. Perrotta ⁶ , M. Casale ⁶
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. U.O. Oncoematologia Pediatrica, Spedali Civili, Brescia
4. U.O. Ematologia-Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico, Modena
5. Clinica Pediatrica, Ospedale San Gerardo-Monza, Università di Milano-Bicocca
6. Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli
7. Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino
8. Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari
9. U.O. Pediatria, Ospedale Carlo Poma, Mantova
10. Clinica Pediatrica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine
11. S.C.O. Oncoematologia, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste
12. Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica. Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", IRCCS, San Giovanni Rotondo
13. U.O. Ostetricia, Ospedale San Gerardo-Monza, Università di Milano-Bicocca
14. Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Partecipanti

Angelica Barone (Parma), Maddalena Casale (Napoli), Maria Luisa Casciana (Mantova), Andrea Ciliberti (San Giovanni Rotondo), Raffaella Colombatti (Padova), Gian Carlo Del Vecchio (Bari), Silvia Fasoli (Mantova), Paola Giordano (Bari), Valentina Kiren (Trieste), Saverio Ladogana (San Giovanni Rotondo), Matteo Maruzzi (San Giovanni Rotondo), Nicoletta Masera (Monza), Agostino Nocerino (Udine), Lucia Dora Notarangelo (Brescia), Giovanni Palazzi (Modena), Silverio Perrotta (Napoli), Margherita Robazza (Pordenone), Laura Rubert (Pavia), Giovanna Russo (Catania), Laura Sainati (Padova), Piera Samperi (Catania), Paola Saracco (Torino), Fabio Tucci (Firenze), 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); Elena Bigi (Modena).

Capitolo 18. Gestione della gravidanza: Patrizia Vergani (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	10
4	Consiglio genetico	15
5	Screening neonatale	17
6	Crisi dolorose vaso-occlusive	25
7	Infezioni	43
8	Eventi cerebrovascolari	71
9	Manifestazioni polmonari	92
10	Manifestazioni osteo-articolari	107
11	Sindromi da sequestro	120
12	Priapismo	128
13	Disturbi endocrini, nutrizionali e metabolici	137
14	Crisi aplastiche	147
15	Manifestazioni oculari	151
16	Manifestazioni renali ed ipertensione arteriosa	154
17	Ulcere cutanee	169
18	Manifestazioni odonto-stomatologiche	174
19	Gestione della gravidanza	177
20	Preparazione ad interventi chirurgici ed anestesia	185
21	Terapia con idrossiurea	192
22	Terapia trasfusionale	203
23	Sovraccarico di ferro e terapia chelante	211
24	Splenectomia e colecistectomia	225
25	Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche	230
26	Supporto psico-sociale	243
27	Transizione dalla Pediatria alla Medicina dell'adulto	253
28	Il portatore eterozigote di HbS	262

1. Come il documento è stato prodotto

Introduzione

La malattia drepanocitica (**SCD**) è la più frequente emoglobinopatia presente in Italia. Essa è presente sia nella forma omozigote (SS) che nella forma di eterozigosi composta (S- β th), 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 (Russo-Mancuso et al, 1998). 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 (Russo-Mancuso et al., 2003). 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 (Colombatti et al 2008), 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.

Per rispondere alla crescente domanda di assistenza sanitaria globale (comprehensive care), il Gruppo di Lavoro "Patologia del globulo rosso" dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) ha pubblicato sul proprio sito le Linee Guida per la gestione della SCD; si tratta di 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 presente documento costituisce un aggiornamento delle Linee Guida del 2012.

Metodologia

Ogni capitolo è stato rivisto ed aggiornato dai medesimi autori che lo avevano redatto nel 2012 e/o da altri componenti che si sono aggiunti più recentemente al Gruppo di Lavoro.

Ogni capitolo è stata poi sottoposto 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.

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

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 (**P-V**).

Russo-Mancuso G, La Spina M, Schilirò G. The changing profile of SCD in Italy. *Eur J Epidemiol* 2003;18:923-4 (**AP-V**).

Russo-Mancuso G, Romeo MA, Guardabasso V, Schilirò G. Survey of sickle cell disease in Italy. *Haematologica* 1998;83:875-881 (**AP-V**).

2. Glossario

In rosso 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

AFI Amniotic fluid index

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

DFS Disease Free Survival, sopravvivenza libera da malattia

d-ICA, deep intra cerebral artery, grossi vasi intracerebrali

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

LEA Livelli Essenziali di Assistenza

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

MUD Matched Unrelated Donor, Donatore HLA-compatibile non consanguineo

MTHFR Methylenetetrahydrofolate reductase, Metilenetetraidrofolato reduttasi

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

OMS Organizzazione mondiale della sanità

OS Overall Survival, sopravvivenza globale

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

PRESS Posterior reversible encephalopathy, encefalopatia reversibile posteriore

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. 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 (v. cap 28).

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	

Tabella II. Paesi con tassi di prevalenza del gene S superiori al 20% e relative percentuali di presenza in Italia (dati Istat al 31.12.2014)

Paese di cittadinanza	Prevalenza (%) del gene S nella popolazione	N. immigrati	% rispetto a tutti gli immigrati
Rep. Democr. Congo (ex Zaire)	1-46	4.824	<0,1
Nigeria	10-41	71.158	1,4
Uganda	8-40	629	<0,1
Mozambico	1-40	400	<0,1
Angola	1-39	1.603	<0,1
Tanzania	1-38	1.109	<0,1
Israele	1-38	2.624	<0,1
Arabia Saudita	<1-36	242	<0,1
India	0-35	147.815	2,9
Burkina Faso	2-34	16.346	0,3
Kenya	<1-34	2.523	<0,1
Turchia	<1-34	22.508	0,4
Guinea	13-33	5.346	0,1
Gabon	8-32	249	<0,1
Benin	7-32	2.982	<0,1
Grecia	0-32	7.285	0,1
Congo	5-31	4.824	<0,1
Camerun	<1-31	13.715	0,3
Sierra Leone	22-30	1400	<0,1
Zambia	<1-30	236	<0,1
Liberia	<1-29	1.462	<0,1
Gambia	6-28	7.660	0,1
Togo	6-28	5.428	0,1
Costa d'Avorio	2-26	27.736	0,6
Burundi	1.5-26	588	<0,1
Siria	<5-25	5.868	0,1
Ghana	3-25	50.414	1,0
Guinea-Bissau	<1-25	753	<0,1
Belize	0-25	13	<0,1
Iraq	0-25	3.743	<0,1
Repubblica Centro Africa	2-24	169	<0,1
Madagascar	<1-23	1.475	<0,1
Cuba	0-23	23.464	0,5
Suriname	0-22	7	<0,1
Panama	0-21	409	<0,1

Dati sulla prevalenza del gene S (voci bibliografiche 4-5). Dati sull'immigrazione: Dossier statistico Immigrazione Caritas/Migrantes 2015. Elaborazione su dati Istat (6)

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° 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.

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.

Tabella III. Prime 30 collettività di stranieri residenti (31.12.2014) e relativi tassi di prevalenza del gene S

Paese di cittadinanza	N. immigrati	% rispetto a tutti gli immigrati	Prevalenza (%) del gene S nella popolazione
Romania	1.131.839	22,6	n.d.
Albania	490.483	9,8	3
Marocco	449.058	9,0	0-7
Cina	265.820	5,3	n.d.
Ucraina	226.060	4,5	n.d.
Filippine	168.238	3,4	n.d.
India	147.815	2,9	0-35
Moldova	147.388	2,9	n.d.
Bangladesh	115.301	2,3	6
Perù	109.668	2,2	<1
Egitto	103.713	2,1	<1 (5-22 in alcune oasi)
Sri Lanka	100.558	2,0	raro
Polonia	98.694	2,0	n.d.
Pakistan	96.207	1,9	<1
Tunisia	96.012	1,9	0-2
Senegal	94.030	1,9	3-15
Ecuador	91.259	1,8	0
Macedonia	77.703	1,5	n.d.
Nigeria	71.158	1,4	10-41
Bulgaria	56.576	1,1	n.d.
Ghana	50.414	1,0	3-25
Kosovo	45.836	0,9	
Serbia	43.587	0,8	n.d.
Brasile	42.587	0,8	0-16
Germania	36.749	0,7	n.d.
Russia	35.211	0,7	0-15
Bosnia-Erzegovina	35.211	0,7	n.d.
Repubblica Dominicana	28.804	0,6	6-12
Francia	27.696	0,6	n.d.
Regno Unito	25.864	0,5	n.d.
Totale popolazione straniera residente	5.014.839		

n.d. dato non disponibile

Dati sull'immigrazione: Dossier statistico Immigrazione Caritas/Migrantes 2015

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 (Russo-Mancuso et al, 1998; Russo-Mancuso et al, 2003, Colombatti et al, 2008). 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 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 th	
Emolisi	Iperbilirubimemia indiretta, reticolocitosi, diminuzione aptoglobina	
Volume globulare	Normocitosi nella SS Microcitosi nella S-β th	
Morfologia eritrocitaria	Aniso-poichilocitosi, più marcata nella S-β 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 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 Bain 2006 e Schilirò 2002

*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 (Stephens et al, 2012)

Bibliografia

- Bain BJ. Sick 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
- 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 (**P-V**).
- http://www.caritasitaliana.it/home_page/area_stampa/00006472_XXV_Rapporto_Immigrazione_Caritas_Migrantes.html. <http://www.istat.it/it/archivio/171408>
- Russo-Mancuso G, La Spina M, Schilirò G. The changing profile of SCD in Italy. Eur J Epidemiol 2003;18:923-4 (**AP-V**).
- Russo-Mancuso G, Romeo MA, Guardabasso V, Schilirò G. Survey of sickle cell disease in Italy. Haematologica 1998;83:875-881 (**AP-V**).
- Schilirò G. Aspetti generali della malattia drepanocitica. Diagnosi. In Schilirò G. Samperi P. Clinica e Terapia della Malattia Drepanocitica. SEE Firenze, 2002, pp32-35.
- 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. Consiglio genetico

Descrizione

La malattia drepanocitica è una condizione geneticamente determinata, secondaria a diversi genotipi (HbSS, S- β^0 th, S- β^+ th, S-altre emoglobinopatie) a trasmissione autosomica recessiva, con possibili variazioni fenotipiche dovute alla co-ereditarietà di altri geni modificatori (Thein et al, 2013).

Essa rientra nell'ambito delle **malattie rare** ed è pertanto soggetta a procedure di facilitazione definite (esempio: esenzione) e a percorsi diagnostico terapeutici facilitati o stabiliti da piani regionali o da singole aziende.

La diagnosi di malattia rara genetica comporta, per il soggetto affetto e la sua famiglia, la **necessità di affrontare una realtà complessa**, a volte difficile e spesso inattesa. Diversi lavori riguardanti questo aspetto nella malattia drepanocitica, hanno evidenziato come lo stato di portatore o l'essere affetto venga vissuto in modo molto diverso da soggetto a soggetto (atteggiamento colpevole, di paura o discriminante perchè vissuto come etnia-specifico) (Gallo et al, 2010). Altri lavori riportano come le informazioni ricevute circa la malattia del bimbo sono state comprese e utilizzate, delineando diverse situazioni che vanno da famiglie molto consapevoli e disposte a condividere con altre persone (parenti, amici o genitori di affetti) il loro vissuto e le informazioni ricevute a famiglie nelle quali, anche a distanza di tempo dalla nascita del bimbo, permane poca chiarezza sul tipo di malattia, la modalità di trasmissione e sul significato di stato di portatore (Gallo et al, 2009). La necessità di creare strumenti che favoriscano la comprensione da parte delle famiglie e il mantenimento nel tempo delle informazioni ricevute ha dato luogo a studi riguardanti la ricerca di strumenti più moderni (es. siti WEB versus e-book) e a verificarne l'efficacia (Gallo et al, 2016).

Il consiglio genetico dovrebbe a rigore entrare nell'ambito del processo informativo ed educativo come previsto dal Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 nella sezione Prevenzione Primaria. Un percorso corretto di counseling dovrebbe includere: la raccolta di dati anamnestici dettagliati, una spiegazione semplice e chiara dei meccanismi biologici della malattia, le modalità di trasmissione della stessa e le possibili opzioni riproduttive. Dovrebbe inoltre favorire, salvaguardando i principi di riservatezza, la conoscenza della malattia da parte di altri possibili membri affetti della famiglia o portatori. Un aspetto importante riguarda anche la necessità di verificare, nel corso delle varie visite, quanto di ciò che è stato illustrato è stato poi compreso e ritenuto.

Il percorso di counseling è regolato da linee guida nazionali e da PDTA regionali (Linee Guida 2004; PDTA Lombardia). Il pediatra che ha in cura un bimbo affetto dovrebbe poter indirizzare o quanto meno consigliare alla famiglia di intraprendere tale percorso.

La consulenza genetica dovrebbe essere offerta, in modo da favorire una miglior conoscenza della malattia, la sua modalità di trasmissione e fornire quindi alla famiglia stessa la possibilità di effettuare **scelte riproduttive consapevoli**:

- alla **diagnosi** di malattia drepanocitica o di stato di portatore;
- in **età adolescenziale**, per sottolineare il possibile rischio riproduttivo.

La famiglia dovrebbe inoltre essere informata della possibilità di **conservare il sangue cordonale** in maniera dedicata (Elmoazzen et al, 2105).

Raccomandazioni

- ◆ Il consiglio genetico dovrebbe far parte del percorso diagnostico terapeutico dei pazienti affetti e delle loro famiglie **C**
- ◆ Il medico specialista di riferimento deve avere un ruolo fondamentale nel gestire tale percorso **C**

Bibliografia

- Elmoazzen H, Holovati JL. Cord blood clinical processing, cryopreservation, and storage. *Methods Mol Biol.* 2015;1257:369-79.
- Gallo AM, Knafl KA, Angst DB Information management in Families Who have a Child with a Genetic Condition. *J Pediatr Nurs.* 2009 June ; 24(3): 194–204
- Gallo AM, Wilkie D, Suarez M et al. Reproductive decisions in people with sickle cell disease or sickle cell trait. *West J Nurs Res.* 2010; 32(8): 1073–1090.
- Gallo AM, Wilkie DJ, Yao Y et al. Reproductive Health CHOICES for Young Adults with Sickle Cell Disease or Trait: Randomized Controlled Trial Outcomes over Two Years. *J Genet Counsel* (2016) 25:325–336
- L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara (PDTA Regione Lombardia)
- Linee guida per l'attività di Genetica Medica” accordo stato-regioni GU n.224 del 23.09.2004
- Thein SL. Genetic association studies in beta-hemoglobinopathies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013

5. 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; i pazienti identificati devono essere inseriti in un programma di presa in carico. Obiettivo dello screening è identificare in una popolazione considerata sufficientemente a rischio, individui affetti da una specifica malattia, per la quale l'identificazione precoce modifica positivamente la storia naturale della malattia stessa, giustificandone i successivi controlli e trattamenti.

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 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; negli ultimi anni lo screening metabolico 'allargato' è stato inserito nei programmi di screening in varie regioni italiane. I nuovi LEA (Livelli Essenziali di assistenza), pubblicati sulla gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2017, hanno confermato l'estensione a tutti i nuovi nati dello screening neonatale allargato per le malattie metaboliche ereditarie, attraverso il finanziamento della Legge 167/2016.

Con il progressivo estendersi di questi programmi, sono stati pubblicati vari studi di economia sanitaria che hanno evidenziato, con vari tipi di analisi costo/beneficio, 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. Recenti studi hanno considerato non solo degli anni di vita guadagnata per l'individuo grazie alle diagnosi tempestive ma, anche delle possibilità produttive dell'individuo in questi anni supplementari di vita attiva (Carroll et al, 2006).

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 (Guthrie et al, 1963). La procedura risultava semplice, poco costosa e utilizzabile su larga scala (Garrick et al, 1973).

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

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 (Gaston et al, 1986). Tale lavoro rappresenta il primo e più numeroso studio che documenta, 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 (Vichinsky et al, 1988).

Principali esperienze internazionali

Negli **Stati Uniti** i primi programmi di Screening Neonatale per la Drepanocitosi risalgono agli anni '70 (Stato di NY e Columbia), ma successivamente alla pubblicazione delle raccomandazioni dell'NIH, anche gli altri Stati hanno avviato programmi nazionali di screening e dal 2006 in tutti gli Stati Americani è organizzato un programma di screening neonatale universale per il gene S, associato al programma di screening neonatale per le altre malattie. L'analisi viene eseguita alla nascita su sangue capillare prelevato da puntura del tallone e raccolto su cartina di Guthrie. L'analisi avviene nella maggior parte dei casi mediante HPLC.

I risultati di 20 anni di programma (dal 1989 al 2012) indicano un'incidenza media del gene S nella popolazione generale di 1:64 (1,5%) e un'incidenza media di SCD di 1:2000 (0.05%) (Therrell et al, 2015). Il programma negli Stati Uniti si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente la mortalità dei pazienti con drepanocitosi in età pediatrica (Quinn et al, 2010).

Canada: nel 1988 un programma pilota di screening mirato, ai neonati che avessero almeno un genitore africano, è stato avviato presso la struttura sanitaria di III livello afferente all'università di Montreal. Il test su cordone, eseguito mediante HPLC, ha identificato una percentuale di trait del 10% e di affetti dello 0,8%. Significativo il numero dei non arruolati al programma di presa in carico, ben 11 affetti nati nel periodo di riferimento: 5/72 dei neonati identificati come affetti sono sfuggiti alla presa in carico e 6 neonati non sono stati identificati come affetti, 3 falsi negativi e 3 campioni non adeguati, sottolineando l'importanza di un rigore assoluto nell'organizzazione di un programma di screening (Robitaille et al, 2006). Nel 2006 un programma di screening neonatale universale per la SCD, su base nazionale, è stato attivato in Ontario e successivamente implementato in altre otto Province del Canada, che comprende 10 Province e 3 Territori. L'indagine viene eseguita su sangue di cordone o capillare su carta bibula mediante HPLC, utilizzando IEF o l'elettroforesi emoglobinica come test di conferma. E' in corso un dibattito sull'opportunità di informare i genitori dei soggetti portatori (Consensus Statement 2015).

Brasile: in numerosi Stati è organizzato un programma di Screening Neonatale per l'identificazione dei pazienti con SCD. Dal 2001 nello Stato di Rio de Janeiro è attivo un programma di screening neonatale universale, finanziato dal sistema sanitario nazionale, che prevede l'analisi, mediante HPLC, su test di Guthrie eseguito al neonato dopo la dimissione in concomitanza con la prima somministrazione vaccinale; il programma prevede la successiva presa in carico dei pazienti con SCD presso il Centro di riferimento. I risultati dei primi 10 anni di esperienza (2001-11) hanno evidenziato un'incidenza di SCD di 1:1335 nati e un'incidenza di trait di circa il 5% dei nati (Lobo et al, 2014). La mortalità è risultata del 3,7%, drasticamente inferiore rispetto alla mortalità del 25% di una coorte di bambini brasiliani non inclusi in un programma di screening (Diniz et al, 2003), ma anche significativamente inferiore rispetto a quella di una popolazione di bambini sottoposti a screening neonatale, ma non inseriti in un comprensivo programma di follow up; in questa popolazione infatti la mortalità risultava essere del 5,6% (Fernandes et al, 2010). L'importanza di integrare lo screening neonatale ad un efficace programma di presa in

carico del paziente presso un Centro di riferimento specializzato è stato più recentemente confermato da un altro recente studio brasiliano, che indicava nello Stato Minas Gerais una mortalità del 7,5% in pazienti con SCD nei primi 14 anni di vita, nonostante fossero sottoposti a screening neonatale a causa di un non efficace programma di presa in carico (Sabarense et al, 2015).

Programmi di screening neonatale, universale o mirato sono stati attivati nell'ultimo decennio in numerosi Paesi dell'America Latina, Medio Oriente, Asia, ed Africa integrandosi con gli altri test di screening in corso (Therrel et al, 2015).

Principali Esperienze Europee

Europa: pur essendoci forti evidenze che le emoglobinopatie costituiscono sempre più un importante problema di salute pubblica, in conseguenza dei recenti flussi migratori dai Paesi del Mediterraneo, dall'Africa e dall'Asia, i dati che riguardano la prevalenza generale del portatore e dell'affetto sono molto scarsi e la politica sanitaria dei Governi, rispetto alla gestione della SCD, è difforme nelle varie Nazioni. L'ENERCA, l'agenzia europea per la gestione delle malattie rare, stima che ci siano in Europa circa 44.000 soggetti affetti da emoglobinopatia il 70% dei quali da Drepanocitosi e raccomanda fortemente ai Sistemi Sanitari Nazionali lo sviluppo di programmi di Screening e di Centri di riferimento Specializzati per la presa in carico del paziente e della loro famiglia (Aguilar Martinez et al, 2014).

Gran Bretagna: è stato il primo Paese Europeo ad organizzare, nel 1993, un programma di screening neonatale universale per la drepanocitosi sul territorio nazionale. L'iniziale programma pilota, avviato in Inghilterra, è stato successivamente implementato e dal 2010 è esteso a tutta la Gran Bretagna. Il programma sostenuto dal NHS, prevede lo screening neonatale universale, con analisi eseguita su test di Guthrie in concomitanza con gli altri screening, I campioni vengono analizzati presso 13 laboratori ematologici di riferimento mediante HPLC, ogni laboratorio valuta tra 25.000 a 100.000 neonati l'anno. L'organizzazione prevede infatti l'analisi centralizzata in laboratori di riferimento, ciascuno con un afflusso minimo di 25.000 tests all'anno, per ottimizzare risorse e competenze. L'incidenza dei portatori in Gran Bretagna è mediamente di 15/1000 (1,5%) e dei neonati affetti di 1:1900 (0.05%) con importanti variazioni in base all'area geografica e all'etnia (Streetly et al, 2010).

Olanda: dal 2007 è attivo un programma nazionale di screening neonatale universale su Guthrie, mediante HPLC (Bouva et al, 2010). Un dibattito sull'opportunità di comunicare lo stato di portatore per evitare stigmatizzazioni è attualmente in corso (Jans et al, 2012).

Belgio: dal 1994 nella città di Bruxelles e dal 2004 nella città di Liegi, tutti i neonati sono sottoposti a screening universale per la drepanocitosi. L'analisi viene eseguita su sangue cordonale mediante IEF e HPLC come eventuale test di conferma. La frequenza di affetti è risultata di 1:1559 (Gulbis et al, 2009).

Spagna: dal 2000 sono stati attivati programmi di screening neonatali universali in Estremadura, Paesi Baschi, Madrid, Valencia e Catalogna con il progetto di estenderlo dal 2016 a tutto il Paese. La prevalenza degli affetti è variabile circa 1:3900 in Catalogna e 1:5900 nella regione di Madrid (García Aria et al, 2006 ; Cela de Julián et al, 2007).

Germania: dal 2011 sono stati organizzati programmi pilota di screening neonatale universale, dapprima a Berlino, successivamente ad Heidelberg e nella Regione Sud- Est della Germania ed quindi ad Amburgo. Il test veniva offerto a tutti i neonati nonostante la popolazione originaria non fosse a rischio di emoglobinopatia, l'obiettivo era fornire informazioni riguardo la prevalenza globale in Germania di una malattia ad elevata prevalenza nelle popolazioni immigrate, provenienti prevalentemente dalle aree a rischio.

Il test veniva eseguito su Guthrie mediante PCR per la catena S ad Amburgo, e mediante HPLC nelle altre esperienze; l'incidenza degli affetti varia da 1:2385 a 1:8348 (Lobitz et al, 2014).

I risultati degli studi pilota sono stati ritenuti sufficienti per giustificare un programma di screening neonatale universale su base nazionale esteso a tutta la Germania. Il progetto è attivo dal 2016. Come in Olanda anche in Germania è in corso un dibattito sull'opportunità o meno di comunicare lo stato di portatore, per il timore di stigmatizzazioni e attualmente lo stato di portatore non viene comunicato.

Francia: dal 1985 è stato attivato un programma screening neonatale universale per la SCD in Guadalupa, negli anni successivi numerosi studi piloti sono stati avviati in Francia; dal 2000 un programma nazionale di screening mirato ai neonati a rischio per emoglobinopatia è esteso a tutto il Paese; la selezione si basa sull'etnia di appartenenza. Nonostante il programma non sia universale sembra essere efficace nel intercettare la quasi totalità dei neonati affetti, garantendo la loro successiva presa in carico da parte dei Centri di riferimento (Bardakjian-Michau et al, 2009, Bardakjian et al, 2000).

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

Paese	Anno di inizio	Tipo
USA	1987 (2006 tutti gli USA)	Universale
Canada (Montreal)	1988-2003	Mirato*
Canada (8 Province)	2006	Universale
Brasile (Rio de Janeiro)	2001	Universale
Brasile (S. Caterina)	2001	Universale
UK	1883	Universale
Olanda	2007	Universale
Belgio	1994	Universale
Spagna	2003	Universale
Germania	2011, 2012, 2013	Universale
Francia (alcune regioni)	2000	Mirato*
Italia		
Friuli Venezia Giulia[°]	2010	Mirato
Modena[§]	2011	Mirato
Padova-Monza	2016	Universale

[°] mirato ai neonati figli di genitori a rischio di emoglobinopatia

[§] mirato ai neonati figli di madri con emoglobina anomala identificata mediante screening in gravidanza

Italia: in Italia sono note alcune esperienze di Programmi di Screening Neonatale per la SCD.

Dal 2010 al 2012 a Ferrara sono stati testati 1992 neonati e identificati 24 portatori di emoglobina anomala (1,2%). Lo screening era universale, eseguito su Guthrie mediante HPLC. L'esperienza è stata sospesa per mancanza di finanziamenti (Ballardini et al, 2013).

Nel 2013 a Novara è stato avviato un progetto di screening neonatale mirato ai neonati con un genitore proveniente da aree a rischio di emoglobinopatia. Sono stati reclutati 337 neonati su 2447 nati e identificati 20 (6%) di portatori (AS) (Rolla et al, 2014).

A Modena dal 2011 è attivo un programma di screening antenatale mirato alle donne a rischio per etnia. I risultati dello studio pilota indicano la presenza di emoglobinopatia nel 27% delle 330 donne testate (copertura del programma pari al 70%). Il successivo screening neonatale dei neonati di madri portatrici dell'anomalia, eseguito su cordone ed analizzato mediante HPLC, ha permesso di identificare 48 neonati portatori e 9 affetti (Venturelli et al, 2014). Il programma di screening antenatale universale, esteso a tutte le donne in gravidanza e comprendente i neonati a rischio, per positività materna, è attualmente in corso.

E' inoltre attivo dal 2010 un programma centralizzato di screening neonatale mirato (almeno un genitore proveniente da fuori regione) in Friuli Venezia Giulia, finanziato dalla Regione. I dati, non ancora pubblicati riportano 6018 neonati testati dal 2010 al 2015, una percentuale di AS tra 1,74 e 4,7% a seconda delle Province (Zanolli, comunicazione personale).

Un programma pilota di screening neonatale universale è attivo dal 2 maggio 2016 a Padova e da settembre 2016 a Monza. Nei primi 12 mesi di attività sono stati testati più di 2500 neonati con 0,07% di affetti e 0,58% di portatori presso il Centro di Padova e 0,098% di portatori presso il Centro di Monza (Martella et al, 2017).

Quando eseguire lo screening?

L'individuazione del portatore per la determinazione del rischio di ricorrenza può essere fatta in diversi momenti della vita. Alla pubertà o in epoca pre-matrimoniale per eventualmente prevenire i matrimoni di coppie a rischio, è risultata essere di scarso successo per prevenire il concepimento di neonati affetti, ma in grado di ridurre le nascite in seguito ad aborti terapeutici in alcuni contesti (Memish et al, 2011, Saffi et al, 2015).

Programmi di screening delle donne in gravidanza hanno lo scopo di identificare le donne a rischio nelle prime settimane di gestazione, con l'obiettivo di salvaguardare la stessa gravidanza. I programmi antenatali sono in genere collegati ad un programma di screening neonatale (Venturelli et al, 2014).

A chi fare lo screening?

I programmi di screening possono essere universali o mirati alla popolazione a rischio, allo scopo di ottimizzare le risorse. Lo screening universale ha motivazioni etiche di equità evitando discriminazioni ed è risultato più efficace nell'identificare i malati. Inoltre è stata dimostrata un vantaggio in termini economici nei Paesi dove la prevalenza dei portatori è maggiore di 1,6% e l'incidenza degli affetti è superiore a 0,5/1000 nati (de Montalambert et al, 2011). Al contrario, lo screening mirato soltanto ad una parte della popolazione risulta anche organizzativamente più fallace, rischiando di escludere soggetti a rischio. Per queste ragioni, le principali Linee Guida Internazionali sulla cura della Drepanocitosi raccomandano lo screening neonatale universale, su base nazionale, integrato ai

programmi di screening neonatali esistenti e a programmi di presa in carico in Centri di riferimento ematologici specializzati (Canada Consensus Statement 2015; NHS Guidelines 2010).

Presa in carico del paziente

Il programma di screening neonatale per la Drepanocitosi non può prescindere da un programma di presa in carico globale presso un Centro di riferimento specializzato per la cura della malattia.

L'organizzazione di Sick Cell Comprehensive Centers si è dimostrata una fondamentale integrazione dei programmi di screening, fornendo educazione sanitaria, trattamenti preventivi (profilassi delle infezioni, vaccinazioni complete, prevenzione dello stroke), adeguati percorsi diagnostico terapeutici per il trattamento delle complicanze acute e croniche, pianificazione del regime trasfusionale e somministrazione di HU, accompagnamento nel passaggio alle cure dell'adulto dei pazienti adolescenti e giovani adulti mediante programmi di transizione strutturati. La presa in carico del paziente con affidamento a Centri di riferimento specializzati e multidisciplinari si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità (Telfer et al, 2007) e migliorare la qualità della vita (Quinn et al, 2010). Laddove queste strutture erano carenti l'efficacia del programma di screening neonatale è risultata ridotta (McGann et al, 2015).

Per i dettagli tecnici e ulteriori informazioni si rimanda anche al documento congiunto SITE-AIEOP (Raccomandazioni SITE-AIEOP 2017).

Raccomandazioni

- ◆ E' raccomandato lo screening neonatale universale **A**
- ◆ 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

- Aguilar Martinez P, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Gulbis B, Mañú Pereira Mdel M, Petrova-Benedict R, Corrons JL Haemoglobinopathies in Europe: health & migration policy perspectives. Orphanet Journal Rare Disease 2014 (9): 97-86.
- Ballardini E, Tarocco A, Marsella M, Bernardoni R, Carandina G, Melandri C, Guerra G, Patella A, Zucchelli M, Ferlini A, Bigoni S, Ravani A, Garani G, Borgna-Pignatti C. Universal neonatal screening for sickle cell disease and other haemoglobinopathies in Ferrara, Italy . Blood transfus. 2013 Apr;11(2): 245-9 **(P-V)**
- Bardakdjian-Michau J, Bahuau M, Hurtrel D, Godart C, Riou J, Mathis M, Goossens M, Badens C, Ducrocq R, Elion J, Perini JM. Neonatal screening for sickle cell disease in France J Clin Pathol 2009; 62 (1): 31-33 **(P-V)**
- Bardakjian J, Benkerrou M, Bernaudin F, Briard ML, Ducrocq R, Lambilliotte A, Léna-Russo D, de Montalembert M, Thuret I, Bégué P, Elion J, Galactéros F. Neonatal screening of sickle cell anemia in metropolitan France. Arch Pediatr 2000; Dec;7 (12): 1261-3 **(P-V)**

- Bouva MJ, Mohrmann K, Brinkman HB, Kemper-Propert EA, Elvers B, Loeber JG, Verheul FE, Giordano PC. Implementing neonatal screening for haemoglobinopathies in the Netherlands. *J Med Screen* 2010;17:58-65 **(P-V)**
- Carroll AE, Owns SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006;117:S287-95
- Cela de Julián E, Dulín Iñiguez E, Guerrero Soler M, Arranz Leirado M, Galarón García P, Beléndez Bieler C, Bellón Cano JM, García Arias M, Cantalejo López A. Evaluation of systematic neonatal screening for sickle cell diseases in Madrid three years after its introduction. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66 (4): 382-69
- Consensus Statement on the Care of Patients with Sickle Cell Disease in Canada. http://www.sicklecelldisease.ca/wp-content/uploads/2013/04/CANHAEM-Consensus-Statement-for-SCD-Guide2015_v10.pdf.
- de Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, et al. European Network for Rare and Congenital Anaemias. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol* 2011;86:72-5.
- Diniz D, Guedes C. Sickle Cell Anaemia: a Brazilian Problem. A bioethical approach to the new genetics. *Cad Saude Publica*. 2003;19:1761-70
- Fernandes AP, Januário JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB Mortality of children with SCD. A population study. *J Pediatric (Rio J)* 2010 ;86:279-284 **(P-V)**
- García Arias MB, Cantalejo López MA, Cela de Julián ME, Bravo Clouzet R, Galarón García P, Beléndez Bieler C. Sickle cell disease: registry of the Spanish Society of Pediatric Hematology. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64(1):78-84 **(AP-V)**
- Garrick MD, Dembure P, Guthrie R. Sickle-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)**
- 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)**
- 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)**
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large population of newborn infants. *Pediatrics*. 1963;32:338-343.**(P-III)**
- Jans SM, van El CG, Houwaart ES, Westerman MJ, Janssens RJ, Lagro-Janssen AL, Plass AM, Cornel MC. A Case study of haemoglobinopathy in the Netherlands: witness the past, lessons for the future. *Ethnicity and Health*; 2012 (3): 217-239.
- Lobitz S, Frömmel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O. Incidence of SCD in an unselected cohort of neonates born in Berlin, Germany. *European J Human Genetics*; 2014 (22): 1051-1053 **(P-V)**
- Lobo CL, Ballas SK, Domingos AC, Moura PG, do Nascimento EM, Cardoso GP, de Carvalho SM. Newborn screening program for hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brazil. *Ped Blood and Cancer* 2014;61:34-39.
- Martella M, Cattaneo L, Viola G, et al. Universal newborn screening for sickle cell disease: preliminary results of the 1st year of a multicentric Italian pilot project. Abstract E1489 at the 22nd EHA Congress, Madrid 22- 25 June 2017 **(P-V)**.
- McGann PT Improving survival for children with SCD: newborn screening is only the first step. *Paediatric Int Child Health* 2015, 35; 4: 285-286
- Memish ZA and Saeedib MY. Six-year outcome of the national premarital screening and genetic counseling program for sickle cell disease and β -thalassemia in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2011 May-Jun; 31(3): 229-235 **(AP-V)**
- No authors listed. Consensus conference. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JAMA*. 1987;258:1205-1209.
- Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010;115:3447-3452 **(P-IV)**
- Raccomandazioni per lo screening neonatale nelle sindromi falciformi della Società Italiana Talassemie Emoglobinopatie (SITE) e della Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) 2017; http://www.site-italia.org/collana_scientifica.php
- Robitaille N. Newborn screening for SCD: a 1988-2003 Quebec experience. *Paediatr Child Health*; 2006 (11): 223-227 **(P-V)**
- Rolla R, Castagno M, Zaffaroni M, Griqollo B, Colombo S, Piccotti S, Dellora C, Bona G, Bellomo G Neonatal screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies in 'the changing Europe'. *Clin Lab* 2014;60(12):2089-93 **(P-V)**
- Sabarense AP, Lima GO, Silva LM, Viana MB.Characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the Newborn Screening Program. *J Pediatr (Rio J)* 2015; 91: 242-7 **(P-V)**.

- Saffi M, Howard N. Exploring the Effectiveness of Mandatory Premarital Screening and Genetic Counselling Programmes for β -Thalassaemia in the Middle East: A Scoping Review. *Public Health Genomics* 2015;18:193–203
- Sickle cell disease in childhood, Standards and Guidelines for clinical care (NHS) 2010; <https://www.gov.uk/government/publications/sickle-cell-disease-in-children-standards-for-clinical-care>
- Streetly A, Latinovic R, Henthorn J. Positive screening and carriers results for the England wide universal newborn sickle cell screening programme by ethnicity and area for 2005-2007. *J Clin Pathology*, 2010 **(P-V)**
- 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)**
- Therrell BL, Lloyd-Puryear MA, Eckman JR, mann MY Newborn screening for sickle cell diseases in the United States: a review of data spanning 2 decades. *Seminars in Perinatology* 2015; 39: 238-251 **(P-IV)**
- Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Seminars Perinatology* 39; 2015: 171-187.
- Venturelli D, Lodi M, Palazzi G, Bergonzini G, Doretto G, Zini A, Monica C, Cano MC, Ilaria M, Montagnani G, Paolucci P. Sickle cell disease in areas of immigration of high-risk populations: a low cost and reproducible method of screening in northern Italy. *Blood Transfusion* 2014; 12:346-51 **(P-V)**
- Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics*. 1988;81:749-755.**(P-I)**

6. 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 con particolare riferimento agli analgesici assunti a domicilio
- 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
- 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).

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 <ul style="list-style-type: none"> – 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

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: (fig 1, 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): (fig.2, 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.

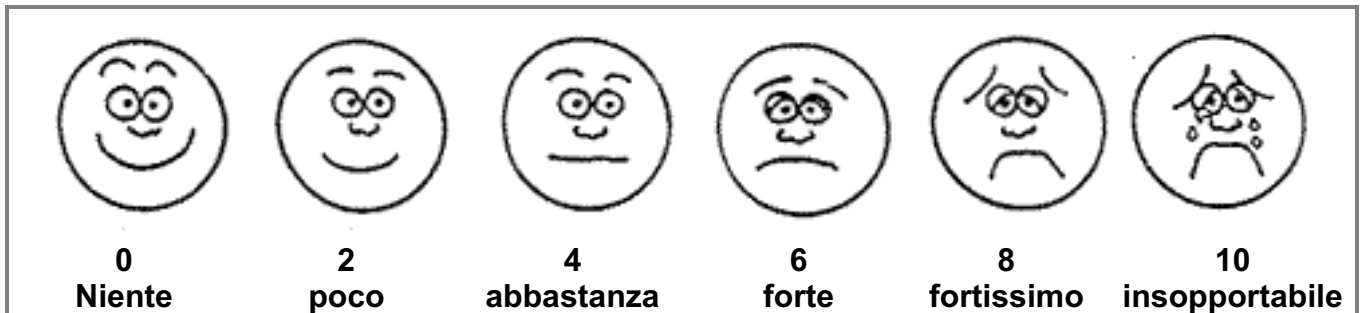


Figura 1. Scala delle espressioni facciali

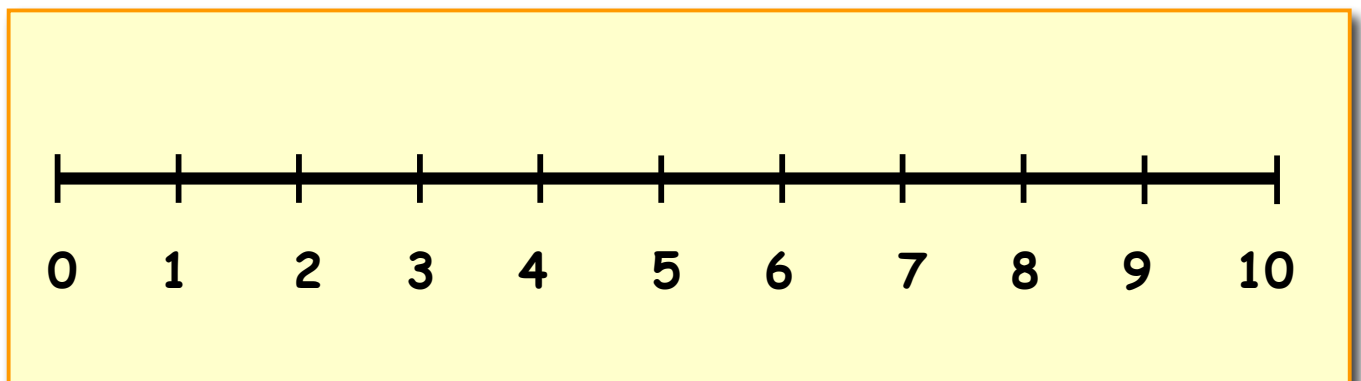


Figura 2. Scala analogica visiva (VAS)

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 II).

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

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 II. 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	-

Tabella III. 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, epato-splenomegalia, febbre** e cercando di identificare l'eventuale presenza di **segni di infezione e/o febbre** 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.20*)

- 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 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.

Trattamento del dolore

Sebbene il trattamento del dolore nella SCD sia notevolmente migliorato negli ultimi anni, tuttavia le VOC sono ancora oggi gravate da elevata morbidità e correlate a precoce mortalità. (Novelli et al, 2016)

Molto spesso il dolore dichiarato dai pazienti SCD non viene considerato come tale e quindi non trattato adeguatamente (Bradshaw et al, 2006; Zempsky et al, 2010); inoltre, proprio l'inappropriato trattamento è stato sempre messo in relazione con un aumento della morbidità, soprattutto per la possibile cronicizzazione del dolore stesso (American Pain Society 1999).

Il successo del controllo del dolore è in rapporto alle evidenze tratte dalla letteratura (American Academy of Pediatrics 2001; Rees et al, 2003; Borland et al, 2007) 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 (Brandow et al, 2011). Per l'identificazione dei farmaci da utilizzare si fa riferimento alla Scala Analgesica proposta dall'OMS (Moussayou et al, 2004) (fig.1) e comunque la scelta del farmaco deve essere valutata conoscendo la risposta individuale all'analgesico e tenendo conto degli effetti collaterali (Stinson et al, 2003).

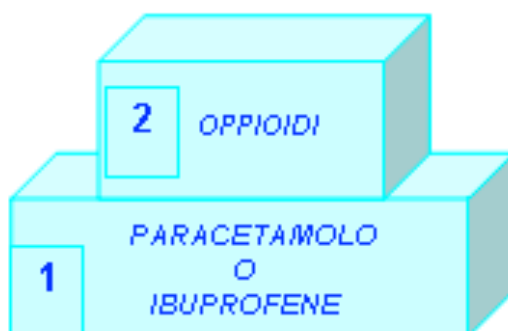


Fig.3: Scala analgesica a gradini (OMS)

Da studi e linee guida internazionali emerge come i fattori che influiscono maggiormente sulla qualità del trattamento siano:

- Più breve tempo nell'ottenere il controllo del dolore
- Dose iniziale di oppioidi
- Utilizzo di protocolli condivisi
- Più breve tempo di ospedalizzazione

(Givens et al, 2007; Tanabe et al, 2012; Yawn et al, 2014; Kavanagh et al, 2015)

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 almeno come Codice Giallo, per ridurre il tempo di attesa prima della presa in carico**. Si ribadisce l'importanza di istruire adeguatamente i pazienti ad informare il personale sanitario circa la malattia di cui sono affetti. A tale proposito ogni centro dovrebbe attuare strategie adeguate per facilitare tale comunicazione (lettere di dimissioni, cartellino recante nome della patologia di cui è affetto etc.)

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.**

Nonostante le raccomandazioni stilate in diversi paesi già più di 10 anni fa (American Pain Society) raccomandino di iniziare la somministrazione di analgesici entro 15-30 minuti dall'accesso in Pronto Soccorso, nessuno degli studi recentemente pubblicati dimostra che queste raccomandazioni siano ad oggi diffusamente applicate (Finn et al, 2010; Solomon et al, 2010; Tanabe et al, 2010; Krishnamurti L et al, 2014; Inoue et al, 2016).

A dimostrazione di quanto il "fattore tempo" sia importante nel determinare la qualità del trattamento analgesico in questi pazienti sono stati recentemente pubblicati due studi, uno su Pediatrics (Mathias et al, 2015) e uno sull' American Journal of Hematology (Brandow et al, 2016) che evidenziano l'importante impatto della precoce somministrazione di analgesici sull' outcome clinico e sulla qualità della vita di questi pazienti.

Molti studi dimostrano come la richiesta di esami di laboratorio, di indagini strumentali e il reperimento di un valido accesso venoso, siano le cause più comunemente responsabili del ritardo nella somministrazione di analgesici, per tale ragione gli oppioidi per via orale e il Fentanyl intranasale potrebbero essere impiegati come farmaci di prima scelta fino a quando non sia possibile reperire un valido accesso venoso. Da numerosi studi condotti in altre popolazioni di pazienti emerge infatti come il Fentanyl intranasale sia facile e rapido da somministrare, ed abbia una rapida insorgenza d' azione. Inoltre si è dimostrato efficace e sicuro in bambini con altre condizioni dolorose (Bolard et al, 2007; Finn et al, 2010; Schaefer et al, 2015).

Un recente studio randomizzato, in doppio cieco, con placebo dimostra come i bambini con VOC che ricevevano il Fentanyl intranasale presentassero una maggiore riduzione dello score del dolore entro 20 minuti rispetto al placebo. Nessun effetto collaterale significativo veniva riportato (Fein et al, 2017)

Il paracetamolo, l'ibuprofene, il ketoralac, 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). Bisogna anche fare attenzione all'uso dei lacci emostatici, che devono essere lasciati in sede il minor tempo possibile.

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 o nefropatia (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 (utilizzabile esclusivamente sopra i 12 anni)** 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'oppioide 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 la codeina può essere somministrata solo ai pazienti di età superiore ai 12 anni.

Numerosi sono gli studi che valutano l'efficacia del **ketorolac** nel trattamento del dolore VOC-correlato e la sua sicurezza (Lynn et al, 2007). 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 (Beiter et al, 2001). 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 (Zemikow et al, 2006; Mencia et al, 2007). 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 (De Franceschi et al, 2004; Niscola et al, 2009).

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 (Stinson et al, 2003). 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 (Darbari 2011). 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 (Dampier et al, 2011)

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 (American Pain Society 1999; American Academy of Pediatrics 2001; Borland et al, 2007; Scottish Intercollegiate Guidelines Network Publication 2000; WHO 2°edizione 1998; Hanks 2001). 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% (Wiffen et al, 2003). Inoltre, la tolleranza degli effetti indesiderati si instaura rapidamente (5-10 giorni) ad eccezione della stipsi che non si riduce nel tempo (Givens 2007), mentre nell'uso terapeutico degli oppioidi la depressione respiratoria è sostanzialmente assente. Anche il rischio di dipendenza è sovrastimato (Zempsky 2010). Anche da una revisione della letteratura si evince che **la morfina può essere considerata come farmaco sicuro nel trattamento del dolore in pediatria** (Ballas 2007). 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 (Contiet al, 1996; Robieux et al, 1992; Benjamin et al, 2000; Zempsky 2010).

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 (Cepeda et al, 2005). 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) (Jacobson et al, 1997).

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 e 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, 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 (Pointer et al, 2005). 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 (Richardson et al, 1992; Perline t al, 1994; Hardwick et al, 1999; Jacob et al, 2001; Pointer et al, 2005). 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 (Jerrel et al, 2010).

E' disponibile un algoritmo SITE-AIEOP per la gestione in Pronto Soccorso del paziente con SCD, (<http://www.site-italia.org/protocolli.php?151013281977>)

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 chests yndrome (ACS) (Okomo et al, 2010; International Association of Sickle Cell Nurses and Physician Assistants 2008). 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 IV. 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 II. 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 9*).

Tabella VI. Provvedimenti da attuare durante le VOC

◆ Analgesia, da iniziare il prima possibile (entro 30')	B
◆ 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

Prescrizioni alla dimissione

Il paziente viene dimesso dopo una graduale sospensione della terapia analgesica o dopo sostituzione della terapia analgesica endovenosa con adeguata terapia orale. Inoltre è auspicabile che il centro di riferimento programmi un controllo clinico del paziente a breve distanza dalla dimissione.

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 **B**
- ◆ La scelta del farmaco/i da impiegare deve tenere conto dell'intensità del dolore (scala analgesica OMS, fig 1) **B**
- ◆ 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 **B**
- ◆ 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**

IMPORTANTE : Somministrare la prima dose di analgesico entro 30 min dall'accesso in Ospedale, incluso il tempo di Triage

Idratazione di mantenimento (EVITARE L' IPERIDRATAZIONE)

KETOROLAC 0,17 mg/kg/h (durata massima raccomandata: 48 ore)

Oppure PARACETAMOLO* 7,5-15 mg/kg ev con intervallo tra una dose e l'altra di 4 h
e
TRAMADOLO 0,25 mg/kg/h in infusione continua

Rivalutazione dopo 30 minuti:

Analgesia ottenuta :
Continuare infusione

Analgesia NON ottenuta :
Aggiungere

KETOROLAC 0,5-1 mg/kg ev ogni 6-8 ore (non superare le 72 ore) soprattutto nel dolore addominale

Oppure: PARACETAMOLO* 7,5-15 mg/kg ev intervallo tra una dose e l'altra di almeno 4 h

Oppure: passare al trattamento del dolore come indicato per il dolore severo VAS 8-10

MONITORARE I PARAMETRI VITALI O I SEGNI DI SEDAZIONE PER EVITARE
DEPRESSIONE RESPIRATORIA (ANCHE SE RARA)

Rivalutazione dopo un' ora :

Analgesia ottenuta :
Continuare infusione

Analgesia NON ottenuta :
Associare MORFINA ev e KETOROLAC ev
Oppure MORFINA ev e PARACETAMOLO ev

*PARACETAMOLO: (< 10 kg: 7,5 mg/kg; > 10 kg ma < 33 kg : 15 mg/kg non eccedendo i 2 g/die, > 33 kg ma < 50 kg : 15 mg/kg non eccedendo i 3 g/die)

Fig. 4. Flow-chart dolore moderato-severo (VAS 5-7).

IMPORTANTE : Somministrare la prima dose di analgesico entro 30 min dall'accesso in Ospedale, incluso il tempo di Triage

Idratazione di mantenimento (EVITARE L' IPERIDRATAZIONE)

Bolo ev di MORFINA : 100-200 mcg/kg ev in 5-10 minuti

Infusione continua di MORFINA : 10-30 mcg/kg/h con aumento graduale

Rivalutazione dopo 30 minuti:

Analgesia ottenuta :
Continuare infusione

Analgesia NON ottenuta :
Aggiungere

KETOROLAC 0,5-1 mg/kg ev ogni 6-8 ore (non superare le 72 ore) soprattutto nel dolore addominale

Oppure: PARACETAMOLO* 7,5-15 mg/kg ev intervallo tra una dose e l'altra di almeno 4 h

Oppure: aumentare i boli di morfina pari al 25-50% della dose oraria, prevedendo successivo adeguamento della dose oraria

MONITORARE I PARAMETRI VITALI O I SEGNI DI SEDAZIONE PER EVITARE DEPRESSIONE RESPIRATORIA (ANCHE SE RARA)

Rivalutazione dopo un' ora :

Analgesia ottenuta :
Continuare infusione

Analgesia NON ottenuta :
Associare MORFINA ev e KETOROLAC ev
Oppure MORFINA ev e PARACETAMOLO ev

*PARACETAMOLO: (< 10 kg: 7,5 mg/kg; > 10 kg ma < 33 kg : 15 mg/kg non eccedendo i 2 g/die, > 33 kg ma < 50 kg : 15 mg/kg non eccedendo i 3 g/die)

Fig. 4. Flow-chart dolore severo (VAS 8-10)

Dolore cronico

Si definisce dolore cronico quel dolore che persiste per più giorni al mese (3 gg/sett) negli ultimi tre mesi.

Approssimativamente dal 29 al 37% dei pazienti adulti con SCD riporta dolore cronico, circa ogni giorno, o dolore neuropatico. Analogamente ad altre condizioni croniche, anche nella SCD durante l'adolescenza o in età giovane adulta i pazienti provano dolore cronico. Diversi sono i fattori che possano essere responsabili dell'insorgenza di questo dolore, ma nessuno è stato identificato con certezza. In particolare ancora poco chiaro è la correlazione tra insorgenza di dolore cronico e disturbi psicosociali e funzionali. Molti pazienti con dolore cronico riferiscono un grado severo di disabilità, moderati sintomi depressivi e maggior ricorso alle cure mediche.

Per prevenire l'insorgenza del dolore cronico i pazienti dovrebbero essere screenati per la valutazione delle funzioni psicosociali, sintomi depressivi e di ansia e dovrebbero essere avviati ad opportuni percorsi educazionali e cognitivo-comportamentali qualora necessario (Sil et al, 2016).

Bibliografia:

- 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.
- American Pain Society Guideline for the management of acute and chronic pain in sickle cell disease 1999 **(PA-IV)**.
- Ballas SK. Current issues in sickle cell pain and its management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;97-105.
- 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)**
- 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)**
- 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)**.
- 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)**.
- Brandow AM, Nimmer M, Simmons T3, Charles Casper T3, Cook LJ3, Chumpitazi CE4, Paul Scott J1, Panepinto JA, Brousseau DC. Impact of emergency department care on outcomes of acute pain events in children with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2016 Dec; 91(12):1175-1180 **(P-IV)**
- 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)**
- Cancer pain relief and palliative care in children. WHO 2^o edizione 1998
- 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)**
- Conti C, Tso E, Browne B. Oral morphine protocol for sickle cell crisis pain. *Md Med J* 1996;45:33-5 **(A-V)**
- 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)**
- 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)**
- 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)**
- 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)**
- Dunlop RJ, Bennet KCLB. Pain management for sickle cell disease (review). *The Cochrane Library* 2007, Issue 3.
- Fein DM, Avner JR, Scharbach K, Manwani D, Khine H. Intranasal fentanyl for initial treatment of vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jun;64(6)
- Finn M, Harris D. Intranasal fentanyl for analgesia in the paediatric emergency department. *Emerg Med J*. 2010 Apr;27(4):300-1
- 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)**
- 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)** .
- 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
- 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)**
- Inoue S, Khan I, Mushtaq R, Sanikommu SR, Mbeumo C, LaChance J, Roebuck M. Pain management trend of vaso-occlusive crisis (VOC) at a community hospital emergency department (ED) for patients with sickle cell disease. *Ann Hematol* 2016; 95:221-225
- 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)**.

- Jacob E. American Pain Society. Pain management in sickle cell disease. *Pain Manag Nurs*. 2001;2:121-31
- 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)** .
- 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)**
- Kavanagh PL, Sprinz PG, Wolfgang TL, Killius K, Champigny M, Sobota A, Dorfman D, Barry K, Miner R, Moses JM. Improving the Management of Vaso-Occlusive Episodes in the Pediatric Emergency Department. *Pediatrics* 2015;136:e1016–25
- Krishnamurti L. et al Impact of Individualized Pain Plan on the Emergency Management of Children With Sickle Cell Disease *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1747–1753
- 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)**.
- Mathias MD, McCavit T. Timing of Opioid Administration as a Quality Indicator for Pain Crises in Sickle Cell Disease *Pediatrics* 2015;135:475
- 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.
- 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)**.
- Nicola 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
- Novelli EM, Gladwin MT. Crises in Sickle Cell Disease *CHEST* 2016; 149(4):1082-1093
- 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
- Okomo U, Meremikwu MM: Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people with sickle cell disease. *The Cochrane Library* 2010, Issue 3 .
- 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)**
- 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)**
- 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.
- Richardson P, Steingart R. Meperidine and Ketorolac in the treatment of painful sickle cell crisis. *Ann Emerg Med*. 1992; 21:925-8
- Robieux IC, Kellner JD, Coppes MJ, Shaw D, Brown E, Good C, O'Brodovich H, Manson D, Olivier 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)**
- Schaefer JA, Mlekoday TJ. Time to opioid administration after implementation of an intranasal fentanyl protocol. *Am J Emerg Med*. 2015 Dec;33(12):1805-7
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network Publication 2000 No.44 Control of pain in patients with cancer.
- Sil S, Cohen LL, Dampier C. Psychosocial and Functional Outcomes in Youth With Chronic Sickle Cell Pain. *Clin J Pain*. 2016 Jun;32(6):527-33
- Solomon LR. Pain management in adults with sickle cell disease in a medical center emergency department. *J Natl Med Assoc*. 2010 Nov;102(11):1025-32.
- Stinson J, Naser B. Pain management in children with sickle cell disease. *Paediatr Drugs* 2003;5:229-41 **(P-V)**
- 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)**
- Tanabe P, Artz N, Mark Courtney D, Martinovich Z, Weiss KB, Zvirbulis E, Hafner JW.. Adult emergency department patients with sickle cell pain crisis: a learning collaborative model to improve analgesic management. *Acad Emerg Med*. 2010 Apr;17(4):399-407
- Tanabe P, Hafner JW, Martinovich Z, Artz N. Adult emergency department patients with sickle cell pain crisis: results from a quality improvement learning collaborative model to improve analgesic management. *Acad Emerg Med* 2012;19:430–8
- Wiffen PJ, Edwards JE, Barden J, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. *The Cochrane Library* 2003, Issue 4.
- 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)**

- Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, Jordan L, Lanzkron SM, Lottenberg R, Savage WJ0, Tanabe PJ, Ware RE, Murad MH, Goldsmith JC, Ortiz E, Fulwood R, Horton A, John-Sowah J. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA 2014;312: 1033–48
- 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)**
- 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)**

BOX. Schede farmaci

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

- VIA SOMMINISTRAZIONE: os, rettale, ev
- DOSE: OS 20 mg/Kg l 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 l° 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 os2 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
- **DA UTILIZZARE SOLO > 12 anni**

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 lapresenza di paracetamolo). Grave insufficienza epatocellulare. Insufficienza respiratoria.
- **DA UTILIZZARE SOLO > 12 anni**

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 (oppioide):

- 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.

Fentanyl intranasale:

- VIA SOMMINISTRAZIONE: intranasale
- AZIONE: inizio azione 2-3 minuti; picco di azione 15-20 minuti; durata azione < 60 minuti
- DOSE: 1-2 mcg/kg; dose massima 0,1 mg.

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 $\rightarrow X = 1/0,2 \times 0,01 = 0,05$ ml $\rightarrow 0,05$ ml=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.

7. Infezioni

Introduzione

Le infezioni sono la principale causa di morte nei soggetti affetti da SCD, soprattutto nei bambini di età inferiore ai cinque anni (Gill et al. 1995; Lee et al, 1995; Quinn et al, 2004). 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 (Mozzarelli et al, 1987; Mirchev et al, 1997). 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 (Kruetzmann et al, 2003). 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 (Person et al, 1969; Sullivan et al, 1978; Hosea et al, 1981).

La maggiore causa di mortalità e morbidità 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 (Hongeng et al, 1997; Wright et al, 1997; Quinn et al, 2004); dunque risulta evidente che prevenzione e trattamento immediato ed aggressivo sono il cardine della corretta gestione del paziente drepanocitico. Uno studio recente ha dimostrato che in una coorte di oltre 1000 bambini con SCD, identificati con screening neonatale e seguiti fin dalla nascita per un periodo di 14 anni, il 23% delle morti (3 su 13 decessi) era causato da infezione pneumococcica, indicando il peso notevole di questo tipo di complicanze anche in un gruppo di pazienti identificati con screening neonatale e seguito in centri di riferimento (Couque et al, 2016). Ad oggi, profilassi antibiotica e vaccinazione rappresentano i primi e più importanti mezzi a nostra disposizione per ridurre morbidità 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 coniugato non immunizza verso tutti i sierotipi patogeni circolanti (Hord et al, 2002).

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 artrite 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. Nel piano nazionale vaccini 2017- 2019 viene riportata la possibilità di sanzioni per i medici che non si atterranno ai vincoli normativi in tema di vaccinazioni. Viene riportato che *"...parte integrante di questi vincoli sarà anche la ricognizione continua delle possibili violazioni del supporto alla pratica vaccinale e dell'offerta attiva delle vaccinazioni da parte dei medici e del personale sanitario dipendente e convenzionato con il servizio sanitario nazionale. Saranno concertati percorsi di audit e revisioni tra pari, con la collaborazione degli ordini professionali e delle associazioni professionali e sindacali che possano portare anche all'adozione di sanzioni disciplinari o contrattuali qualora ne venga ravvisata l'opportunità"*. In Italia è garantita la gratuità delle vaccinazioni per i soggetti a rischio di tutte le età.

Bibliografia

- Couque N, Girard D, Ducrocq R, Boizeau P, Haouari Z, Missud F, Holvoet L, Ithier G, Belloy M, Odièvre MH, Benemou M, Benhaim P, Retali B, Bensaid P, Monier B, Brousse V, Amira R, Orzechowski C, Lesprit E, Mangyanda L, Garrec N, Elion J, Alberti C, Baruchel A, Benkerrou M. Improvement of medical care in a cohort of newborns with sickle-cell disease in North Paris: impact of national guidelines. *Br J Haematol*. 2016 Jun;173(6):927-37.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**
- 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)**
- 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)**
- Mirchev R, Ferrone FA. The structural link between polymerization and sickle cell disease. *J Mol Biol*. 1997;265:475-479.
- Mozzarelli A, Hofrichter J, Eaton WA. Delay time of hemoglobin S polymerization prevents most cells from sickling in vivo. *Science*. 1987;237:500-506.
- Person HA, Spencer RP, Cornelius EA. Functional asplenia in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 1969; 281:923-926.
- Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103:4023-4027. **(P-III)**
- Sullivan JL, Ochs HD, Schiffman G, Hammerschlag MR, Miser J, Vichinsky E, Wedgwood RJ. Immune response after splenectomy. *Lancet*. 1978;1:178-81.
- 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)**

7a. 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.5*) (Gaston et al, 1986).

La profilassi penicillinica è indicata per tutti i bambini affetti da SCD omozigote SS o eterozigote composta S-βth (John et al, 1984, Gaston et al, 1986, Hirst et al, 2004).

Tutti gli studi clinici eseguiti finora hanno utilizzato la **penicillina orale** secondo il seguente schema (John et al, 1984, Gaston et al, 1986):

- 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	<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	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	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 (Lane et al, 1995), epoca in cui si riduce anche il rischio di contrarre l'infezione pneumococcica (Magnus et al, 1999). Morbilità e mortalità in questa forma mostrano un'incidenza minore rispetto alle forme SS e S-β⁰th, senza incremento della mortalità correlata alla malattia (Quinn et al, 2004). 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 (Lane et al, 1995; Rogers et al, 1995; Magnus et al, 1999; Quinn et al, 2004). 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. 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 (John et al, 1984; Gaston et al, 1986; Hirst et al, 2004).

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 (Falletta et al, 1995). 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 (Woods et al, 1997). 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 (Halasa et al, 2007). Dunque l'assenza di un apparente beneficio nel continuare la profilassi penicillinica oltre i cinque anni (Falletta et al, 1995), l'evidenza che la malattia pneumococcica invasiva viene controllata essenzialmente dall'immunizzazione con vaccino coniugato piuttosto che dalla profilassi antibiotica (Halasa et al, 2007), in associazione alla riduzione della colonizzazione nasofaringea di ceppi multifarmaco-resistenti indotta dal vaccino coniugato (Dogan et al, 2008) 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 (Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force 1996; Infectious Diseases and Immunization Committee Cps 1999; Davies et al 2002, Price et al, 2007; Spelman et al, 2008). 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 (Quinn et al, 2004).

Raccomandazioni sulle indicazioni alla profilassi antibiotica prodotte da un panel nazionale di esperti sono riassunte in tabella II (Casale et al.).

Tabella II: Raccomandazioni AIEOP- SITE sulla profilassi antibiotica nei soggetti asplenic

Indicazioni	Commenti
Bambini nei primi 5 anni di vita	Indicazione assoluta
Soggetti oltre i 5 anni di età	<ul style="list-style-type: none"> • Se precedente episodio di batteriemia o condizioni di particolare rischio infettivo • Nei primi due anni successivi alla splenectomia
Soggetti adulti	Non c'è indicazione alla profilassi, ma attenta educazione del paziente all'assunzione precoce di terapia antibiotica in caso di febbre e/o segni o sintomi d'organo (es. tosse, cefalea, dolore dentale)

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 specie 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 (Halasa et al, 2007).

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 secondo e il terzo mese** di vita nei bambini che hanno avuto diagnosi neonatale di SCD (SS e S-β⁰th) **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

- 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)**.
- Casale M, De Franceschi L, Balocco M, Graziadei G, Palazzi G, Perrotta S, Pinto V, Rigano P, Russo G, Sainati L, Forni GL. Gestione del rischio infettivo nel paziente splenectomizzato o con asplenia funzionale. Documento redatto da un *panel* di esperti della "Società Italiana Talassemie Emoglobinopatie" SITE ed "Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica" AIEOP. Scaricabile dal sito: www.site-italia.org
- 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.
- Dogan R, Klugman KP. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2008;8:785-95.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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.
- 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)**.
- 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.
- 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)**.
- 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)**.

- Magnus SA, Hambleton IR, Moosdeen F, Serjeant GR Recurrent infections in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1999;80:537–541 **(A-IV)**
- 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.
- 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.
- Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103:4023-4027 **(P-III)**
- Rogers ZR, Buchanan GR. Bacteremia in children with sickle cell hemoglobin C disease and sickle beta+ thalassemia: is prophylactic penicillin necessary? *J Pediatr* 1995;127:348-54 **(P-IV)**
- 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.
- 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)**
- 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.

7b. Vaccinazione anti-pneumococco

Il vaccino coniugato eptavalente (PCV7) contro alcuni sierotipi pneumococcici, utilizzato fino alla commercializzazione del vaccino coniugato 13-valente (PCV13) 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 vaccino coniugato 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 (American Academy of Pediatrics, 2000; Whitney et al, 2003; Halasa et al, 2007; Adamkiewicz et al, 2008). Come tutti i vaccini coniugati, i vaccini anti-pneumococcici di nuova generazione determinano 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 (Stein 1992; WHO 2007; Black et al 2007). Il vaccino coniugato 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 (Haber et al, 2007). 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 (Hicks et al, 2007; Muñoz-Almagro et al, 2008).

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 (Hsu et al, 2009). Tuttavia sono necessarie ulteriori ricerche nella popolazione con SCD, nella quale è stato rilevato un maggior numero di portatori naso-faringei di pneumococchi multifarmaco resistenti nei soggetti sottoposti a profilassi penicillinica (Woods et al, 1997).

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 (Piano Nazionale Vaccini, 2005).

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 (FDA 2010; Yeh et al, 2010) 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 (Moore et al, 2008) ed anche in Italia (Pantosti 2008) ed è spesso associato a preoccupanti fenomeni di antibiotico resistenza.

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 (Piano Nazionale Vaccini 2006).

Tabella III. Ciclo vaccinale primario antipneumococco

Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
2 mesi- 2 anni	4 dosi di PCV 13 (3 nel primo anno e la quarta nel secondo anno) + 1 dose di PS23	PS23 va somministrato solo dopo i 2 anni d'età e dopo almeno 8 settimane dall'ultima dose di PCV13
2- 5 anni	2 dosi di PCV13 + 1 dose di PS23 (dopo almeno 8 settimane)	se non ha mai fatto vaccino coniugato oppure ha fatto meno di 3 dosi di vaccino coniugato (PCV 13 o PCV7)
	1 dose di PCV13 + 1 dose di PS23 (dopo almeno 8 settimane)	se ha fatto almeno 3 dosi di vaccino coniugato (PCV13 o PCV7)
≥ 6 anni, adulti e anziani	1 dose di PCV13 + 1 dose di PS23 (dopo almeno 8 settimane)	se mai vaccinato
	1 dose di PS23	se hanno fatto almeno 1 dose di PCV13
	1 dose di PCV13	se hanno fatto solo PS23

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 (FDA 2010), che tuttavia è ancora quello raccomandato nei bambini ad alto rischio dalle linee guida americane prodotte da due organi di rilievo, come Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (Strikas 2015) e Infectious Diseases Society of America (IDSA) (Nuorti et al, 2010; Rubin et al, 2014) e che viene adottato anche nelle presenti linee guida.

In Italia è stato adottato nella popolazione di bambini sani lo schema a tre dosi senza significativa perdita di efficacia (Esposito et al, 2009), ma non esistono, ad oggi, studi che dimostrino la pari efficacia di tale schema nella popolazione ad alto rischio.

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 (American Academy of Pediatrics 2000; De Roux et al 2008). E' fondamentale somministrare almeno una dose di vaccino coniugato 13- valente alla luce dei dati che dimostrano l'aumento dei casi di infezioni invasive da sierotipi pneumococcici non presenti nel vaccino 7- valente, secondo il fenomeno del "rimpiazzamento" dei sierotipi (Miller et al, 2011; Elberse et al, 2012). Studi recenti dimostrano che nei soggetti anziani il vaccino coniugato 13- valente è in grado di prevenire infezioni invasive e polmoniti da sierotipi presenti nel vaccino 13- valente e questo dato supporta l'indicazione ad ampliare la copertura con la somministrazione del vaccino 13- valente in tutti i soggetti asplenic (Musher et al, 2014; Bonten et al, 2015).

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 (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases 2010; Ministero della salute 2001; CDC 2013; De Montalembert et al, 2015), si raccomanda di:

- offrire a tutti i bambini con nuova diagnosi di SCD il nuovo vaccino PCV13 e il completamento con PS23, secondo lo schema vaccinale previsto per i bambini ad alto rischio (Tabella III);
- 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 IV);
- 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.

Tabella IV. 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 (Halasa et al, 2007; Adamkiewicz et al, 2008; Hsu et al, 2009).

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 (Musher et al, 2008, CDC 2010). 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' necessario rispettare i tempi di distanziamento dei due tipi di vaccino, per evitare interferenze e iporesponsività, secondo lo schema riportato in tabella V.

Tabella V. Schema di distanziamento dei diversi vaccini antipneumococcici

I vaccino	II vaccino	tempo tra le due dosi
PCV13	PS23	almeno 8 settimane
PS23	PCV13	almeno 1 anno
PS23	PS23	almeno 5 anni (non più di due somministrazioni sotto i 65 anni – terza ed ultima somministrazione dopo 65 anni)

Bibliografia

- 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**)
- 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.
- 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.
- American Academy of Pediatrics. Section on Hematology/Oncology. Committee on Genetics. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2002; 109: 526-525.
- 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**)
- Bonten, M.J., Huijts, S.M., Bolkenbaas, M., Webber, C., Patterson, S., Gault, S., van Werkhoven, C.H., van Deursen, A.M., Sanders, E.A., Verheij, T.J., Patton, M., McDonough, A., Moradoghli- Haftvani, A., Smith, H., Mellelieu, T., Pride, M.W., Crowther, G., Schmoele-Thoma, B., Scott, D.A., Jansen, K.U., Lobatto, R., Oosterman, B., Visser, N., Caspers, E., Smorenburg, A., Emini, E.A., Gruber, W.C. & Grobbee, D.E. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *The New England Journal of Medicine*, 2015; 372, 1114–1125.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 Sep 3;59(34):1102-6.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-

- valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 Sep 3;59(34):1102-6.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013 Jun 28;62(25):521-4.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule- United States, October 2007- September 2008.
- 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.
- De Montalembert M, Abboud MR, Fiquet A, Inati A, Lebensburger JD, Kaddah N, Mokhtar G, Piga A, Halasa N, Inusa B, Rees DC, Heath PT, Telfer P, Driscoll C, Al Hajjar S, Tozzi A, Jiang Q, Emini EA, Gruber WC, Gurtman A, Scott DA. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) is immunogenic and safe in children 6-17 years of age with sickle cell disease previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23): Results of a phase 3 study. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Aug;62(8):1427-36.
- 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)**
- Elberse, K.E., van der Heide, H.G., Witteveen, S., van de Pol, I., Schot, C.S., van der Ende, A., Berbers, G.A. & Schouls, L.M. Changes in the composition of the pneumococcal population and in IPD incidence in The Netherlands after the implementation of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2012; 30, 7644– 7651
- Esposito S, Tansey S, Thompson A et al. Safety and immunologic non-inferiority of 13-valent Pneumococcal Coniugate 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.
- 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>.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**
- 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)**
http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5641a7.htm?s_cid=mm5641a7_e
- Jackson LA, Benson P, Sneller V-P, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281:243-8. **(A-III)**.
- 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.
- Miller, E., Andrews, N.J., Waight, P.A., Slack, M.P. & George, R.C. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2011; 11, 760–768
- Ministero della salute. Circolare n. 11 del 19 novembre 2001. Available at: <http://www.ministerosalute.it/promozione/malattie/documenti/Pneumo> 2001.doc. [Last access: Jan 2012].
- 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.
- 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)**
- 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)**

- Musher, D. & Rodriguez-Barradas, M. The CAPITA study of protein-conjugate pneumococcal vaccine and its implications for use in adults in developed countries. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2014; 10, 1331–1333.
- 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).
- 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.
- Nicol KL. Revaccination of high- risk adult with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Jama* 1999;281: 280-281.
- 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.
- 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.
- Piano Nazionale Vaccini (aggiornamento 2005). Ministero della Salute Commissione Vaccini.
- 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.
- 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.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):309-18.
- 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.
- Sickle Cell Society. Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK. 2008.
- Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis*. 1992; 165(Suppl 1):49–52.
- Strikas RA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); ACIP Child/Adolescent Immunization Work Group. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years--United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Feb 6;64(4):93-4.
- 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.
- 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)**
- WHO position paper - Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. *WER* 2007;82:93-104.
- 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)**
- Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, Block SL, Schwartz RH, Patterson S, Jansen KU, Love J, Gruber WC, Emini EA, Scott DA; 004 Study Group. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e493-505.

7c. Vaccinazione anti meningococcica

I vaccini antimeningococcici coniugati vanno raccomandati ai bambini con SCD, che dovrebbero essere vaccinati precocemente.

Attualmente in Italia sono disponibili due vaccini coniugati contro diversi sierotipi del meningococco: il vaccino quadrivalente coniugato MenACWY e il vaccino coniugato contro il meningococco B.

Tutti le maggiori linee guida raccomandano l'utilizzo del vaccino coniugato tetravalente MenACWY (UK- Department of Health, 2014; Public Health Agency of Canada, 2013; ACIP 2015), mentre il vaccino polisaccaridico e il coniugato monovalente contro il solo meningococco C non andrebbero più praticati, tanto più nelle popolazioni a rischio.

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017- 2019 prevede la vaccinazione con entrambi i vaccini antimeningococco disponibili in tutti i nuovi nati senza fattori di rischio e inserisce i soggetti con asplenia anatomica o funzionale nei soggetti ad alto rischio di infezione meningococcica in cui si raccomanda la vaccinazione a qualunque età.

Seguendo ancora le indicazioni dell'ACIP (Strikas 2015), si consiglia una schedula vaccinale a 4 dosi nei primi 2 anni di vita, con la somministrazione del vaccino coniugato monovalente nei primi 12 mesi. Dopo i due anni di vita è raccomandato il vaccino coniugato tetravalente secondo lo schema vaccinale riportato in tabella VI.

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 (Balmer et al, 2004), in considerazione dei dati che dimostrano una riduzione degli anticorpi battericidi per il meningococco, molto più rapida e marcata nei soggetti asplenicici rispetto ai soggetti sani (Hitt 2010).

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 asplenicici in questa fascia d'età.

L'ACIP raccomanda la vaccinazione con vaccino coniugato quadrivalente (MenACWY) 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.

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 asplenicici, 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.

Il vaccino contro il meningococco B, recentemente introdotto, in Italia e UK è autorizzato dai 2 mesi di vita mentre in USA dopo i 10 anni, per la richiesta da parte dell'FDA di ulteriori dati di sicurezza ed efficacia nei bambini più piccoli. In attesa di particolari indicazioni nei soggetti asplenicici, si raccomanda di vaccinare i soggetti a rischio secondo le indicazioni della scheda tecnica riportate in tabella VII.

Tabella VI. Ciclo vaccinale contro Meningococco A- C- W135- Y

Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
< 2 anni	2 dosi di MenC + 2 dosi di MenACWY coniugato (Nimenrix) (dopo il compimento di 1 anno d'età)	il vaccino monovalente coniugato MenC può essere somministrato nel primo anno di vita. Si consiglia di completare il ciclo vaccinale con il vaccino tetravalente coniugato MecACWY autorizzato dopo 1 anno d'età (Nimenrix)
≥ 2 anni, adolescenti e adulti	2 dosi di MenACWY coniugato (Nimenrix o Menveo) (a distanza di almeno 8- 12 settimane)	il vaccino MenACWY coniugato deve essere preferito per la vaccinazione dei soggetti asplenic. Può essere somministrato come dose di richiamo in coloro che hanno ricevuto in precedenza la vaccinazione primaria con un altro vaccino meningococcico coniugato o un vaccino meningococcico polisaccaridico non coniugato.

MenC: vaccino coniugato monovalente (Meningitec, Menjugate, Neisvac-C)

MenACWY coniugato: vaccino coniugato tetravalente (Nimenrix autorizzato a partire da 1 anno d'età, Menveo autorizzato a partire dai 2 anni d'età)

Gli studi di efficacia e sicurezza riguardano soggetti fino ai 55 anni (per il Nimenrix) e fino ai 65 anni (per il Menveo); tuttavia le schede tecniche non riportano alcuna controindicazione sopra tali età. I soggetti asplenic devono essere vaccinati con vaccino tetravalente coniugato.

Richiami: 1 dose di richiamo con MenACWY coniugato ogni 5 anni

Tabella VII. Ciclo vaccinale contro Meningococco B

Fascia d'età	Ciclo Vaccinale	Commenti
2- 5 mesi	4 dosi di 4CMenB (a partire dai 2 mesi e l'ultima somministrata tra i 12 e i 23 mesi)	distanza minima tra le dosi almeno 4 settimane
6- 23 mesi	3 dosi di 4CMenB (l'ultima somministrata nel secondo anno di vita)	distanza minima tra le dosi almeno 8 settimane
> 2 anni, adolescenti e adulti	2 dosi di 4CMenB	distanza minima tra le dosi almeno 8 settimane

Raccomandazioni

- ◆ **I vaccini antimeningococcici coniugati (MenACWY e MenB) vanno raccomandati nei bambini con SCD** **C**
- ◆ Si raccomanda l'uso dei vaccini coniugati in tutti i bambini e gli adolescenti non vaccinati precedentemente, secondo lo schema delle tabelle 1 e 2 **C**
- ◆ E' raccomandato un richiamo ogni 5 anni con vaccino coniugato MenACWY. **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.

Bibliografia

- Balmer P, Falconer M, McDonald P et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immunol* 2004; 72: 332-7. **(A-III)**
- Department of Health. Immunisation Against Infectious Disease (The Green Book). 2014; Chapter 22: Meningococcal. Available at [https:// www.gov.uk/government/publications/meningococcal- the-green-book-chapter-22](https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-the-green-book-chapter-22)
- Hitt E. ACIP recommends meningococcal booster dose. *Medscape Medical News*. October 28, 2010. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/731392> Accessed January 2011.
- Public Health Agency of Canada.. Immunization of Specific Populations, Immunization of Persons with Chronic Diseases: Asplenia or Hyposplenia. Canadian Immunization Guide 2013; Part 3 Available at [http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ cig-gci/p03-chroni-eng.php#a1](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-chroni-eng.php#a1)
- Strikas RA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); ACIP Child/Adolescent Immunization Work Group. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years-- United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Feb 6;64(4):93-4.

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 (Kaplan et al, 1992; Cimaz et al, 2001).

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. Lo schema vaccinale italiano prevede 3 dosi a 3- 5- 11/13 mesi d'età (Piano Nazionale Vaccini 2005-2007).

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 (Bartolozzi 2005).

Raccomandazioni

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

Bibliografia

Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni. 2005;Seconda Edizione. Capitolo 21; 517- 550,.

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 2001; 183: 1819-21,. **(A-IV)**

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 1992; 120: 367-70,.
(P-III)

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

6e .Vaccinazione anti-influenzale

La vaccinazione anti influenzata è raccomandata, anche in gravidanza (Centers for Disease Control and Prevention 2007; Centers for Disease Control and Prevention 2008; Piano Nazionale Vaccini 2005-2007); sono disponibili anche dati italiani sull'importanza della prevenzione dell'influenza nella SCD (Colombatti et al, 2011).

Raccomandazioni

- ♦ **La vaccinazione annuale contro il virus dell'influenza va raccomandata** nei **C** pazienti con SCD, anche durante la gravidanza

Bibliografia

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).
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).
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 Sickie Cell Disease children. A multi center survey in Italy Vaccine. 2011;29:1126-8.
Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Ministero della Salute. Commissione Vaccini.

6f. Vaccinazione anti-epatite

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 (Piano Nazionale Vaccini 2005-2007).

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

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 (Wright et al, 1997). Sono disponibili diversi vaccini contro la salmonella, tuttavia l'immunizzazione della popolazione drepanocitica non è comunemente raccomandata, per l'assenza di studi in merito (Keitel et al, 1994). 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 (Odey et al, 2008).

Bibliografia

- 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)**.
- 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.
- 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)**

6f. Vaccinazione contro la varicella

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017- 2019 inserisce i soggetti con asplenia anatomica o funzionale nei soggetti ad alto rischio e raccomanda l'esecuzione della vaccinazione anti- varicella in tutti i soggetti suscettibili. La condizione di suscettibilità viene definita in base al ricordo anamnestico di pregressa malattia, senza necessità di test sierologici di conferma. Anche le raccomandazioni americane prevedono la vaccinazione con due dosi di vaccino contro la varicella negli adulti con asplenia anatomica o funzionale che non hanno documentazione di vaccinazione o ricordo anamnestico di pregressa infezione (Kim et al 2016; Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019).

Bibliografia

Kim DK, Bridges CB, Harriman KH; Advisory Committee on Immunization Practices. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older: United States, 2016. *Ann Intern Med.* 2016 Feb 2;164(3):184-94.
Piano nazionale vaccini 2017-2019 (PNPV), Gazzetta Ufficiale 18 febbraio 2017

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 (American Academy of Pediatrics 2002). Valutazione ritardata e terapia inadeguata degli episodi infettivi rappresentano da sempre una causa importante e prevenibile di morbidità e mortalità nella SCD (Vichinsky et al, 1999). A tal proposito si precisa che **ogni paziente, con diagnosi conosciuta di SCD che giunge ad un Pronto Soccorso, deve essere valutato sempre almeno 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 (Wilimas et al, 1993; Williams et al 1996). 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 (Wilimas et al, 1993; Williams et al 1996).

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.VIII (Wilimas et al, 1993; Williams et al 1996).

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.

Tabella VIII. 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

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. IX). Se non ancora previsti, eseguire esame emocromocitometrico e conta reticolocitaria ogni giorno fino alla normalizzazione in riferimento ai dati basali del paziente, emocoltura, 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 culturali 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.6*), 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 culturali 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). **Il dolore**, se presente, **va trattato** in base alla sua gravità (*vedi cap. 6*). 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.22*). **Sospendere la somministrazione di 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) (Platt 1997; Sickle Cell Disease Care Consortium 2001). Una flow chart schematica è riportata nella fig.1.

Tabella IX. 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
- emocoltura, 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. 22*)
- antibioticoterapia empirica con una **cefalosporina di III generazione** per via e.v.
- se è presente un quadro di ACS aggiungere un macrolide (*vedi cap. 9*).
- 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 $\geq 96\%$

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** (*vedi box più sotto*) 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 (Wilimas et al 1993). 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 (Williams et al, 1996). 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 (Sickle Cell Disease Care Consortium 2001).

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. 10).

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. (Al-Salem 2006).

Raccomandazioni

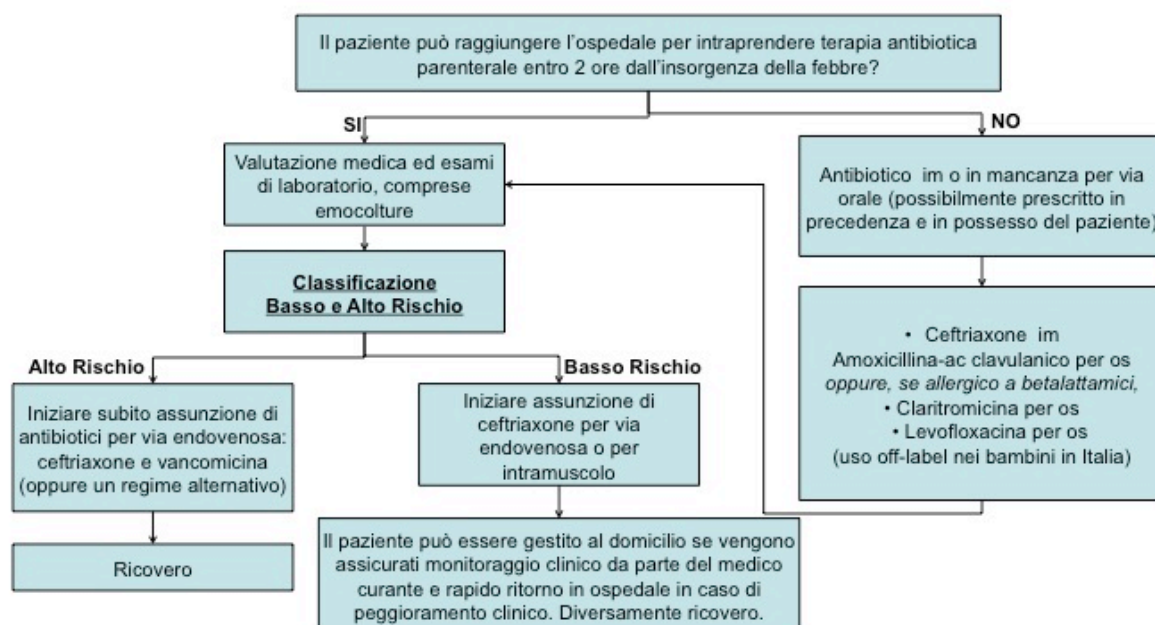
- ◆ **La febbre è un'emergenza medica** che va valutata e trattata nel più breve tempo possibile **C**
- ◆ Ogni paziente con temperatura $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, va indirizzato in una struttura che abbia la possibilità di gestire la potenziale emergenza ematologica ed infettiva per eseguire emocromo, emocultura, 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 **C**

grave richiede il ricovero ospedaliero con gli interventi riportati in tabella VI

- ◆ 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 **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**
- ◆ Se il paziente non può raggiungere l'ospedale entro 2 ore, si raccomanda di iniziare antibiotico i.m. o in mancanza per os, possibilmente prescritto in precedenza ed in possesso del paziente (ceftriaxone i.m., amoxicillina/acido clavulanico per os oppure, se allergico, claritromicina o ciprofloxacina per os), e di condurre il bambino in ospedale nel più breve tempo possibile **C**
- ◆ 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 *Yersinia*, ascesso splenico, tutte infezioni che richiedono trattamenti specifici (*vedi testo*)

Bibliografia

- Al-Salem AH. Indications and complications of splenectomy for children with sickle cell disease. J Pediatr Surg. 2006;41:1909-15.
- American Academy of Pediatrics, Section on Hematology/Oncology Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Sickle Cell Disease. Pediatrics. 2002;109(3).
- Platt OS. The febrile child with sickle cell disease: A pediatrician's quandary. J Pediatr. 1997;130:693-4.
- 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.
- 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.
- 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**)
- 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**)



N.B. L'emolisi immuno-mediata è un effetto indesiderato grave, benché raro, delle cefalosporine soprattutto di seconda e terza generazione. Per il **ceftriaxone**, i sintomi in genere si manifestano entro 45 minuti dalla somministrazione del farmaco ed includono tachicardia, dispnea, pallore e dolore dorsale o alle gambe, accompagnati da una caduta dei livelli di emoglobina. La sospensione del farmaco, e in alcuni casi, la somministrazione di corticosteroidi e/o trasfusioni di sangue sono i provvedimenti da mettere in atto nei pazienti che presentano questi sintomi

Figura 1. Gestione dell'evento febbrile nel bambino con SCD

Box - Ceftriaxone

La scelta terapeutica di raccomandare il ceftriaxone, come terapia empirica, è scaturita dalla considerazione che quest'ultimo è un antibiotico a largo spettro di azione, maneggevole e pratico da usare soprattutto nella terapia domiciliare grazie alla possibilità della monosomministrazione.

Recentemente sono stati segnalati casi di grave anemia emolitica in pazienti con SCD in corso di trattamento con ceftriaxone.

L'anemia emolitica da farmaci è una reazione avversa immuno-mediata o geneticamente determinata (ad esempio nei pazienti con carenza di G6PD), non comune ma spesso grave, che può determinare insufficienza renale, coagulazione intravasale disseminata e morte. Le cefalosporine, in particolare di II e III generazione, sono annoverate tra le classi di farmaci potenzialmente responsabili di tale tossicità.

Il loro diffuso impiego registrato negli ultimi anni ha comportato tuttavia un'intensificarsi delle segnalazioni di questa reazione avversa rispetto al passato. Il maggior numero di casi segnalati è a carico del cefotetan: dal 1985, anno della sua approvazione negli Stati Uniti, l'FDA's Spontaneous Reporting System e il World Health Organization's Database riportano 85 casi. Non mancano tuttavia segnalazioni a carico di ceftizoxima, cefotaxima, ceftazidima, cefoxitin e ceftriaxone.

Nonostante in letteratura siano presenti diversi case-report e case-series riguardanti tale reazione avversa (in particolare a carico di cefotetan e, più in generale, per le cefalosporine di II e III generazione), non esistono delle precise stime di incidenza.

Per il ceftriaxone, in particolare, la cui prescrizione è in continuo aumento, vale la pena di evidenziare che vi sono già 19 i casi pubblicati, 9 dei quali riguardano bambini di età compresa fra i 2 e i 16 anni (6 dei quali deceduti) e 10 riguardano pazienti adulti (3 dei quali deceduti). Mentre i bambini sono risultati affetti, tutti tranne uno, da patologie croniche quali SCD o infezione da HIV, gli adulti per lo più non avevano malattie di base. Nei bambini (7 dei quali già esposti in precedenza a ceftriaxone) i sintomi in genere si sono manifestati precocemente (entro 45 minuti) dalla somministrazione del ceftriaxone e hanno incluso tachicardia, dispnea, pallore e dolore dorsale o alle gambe, accompagnati da una caduta dei livelli di emoglobina.

Il potenziale meccanismo con cui il ceftriaxone induce l'anemia emolitica è attraverso una reazione immuno-complesso IgM-mediata che induce la distruzione degli eritrociti. Il ceftriaxone o i suoi prodotti di degradazione legandosi alla membrana eritrocitaria inducono la formazione di anticorpi che, riconoscendo questi complessi farmaco-membrana, provocano l'emolisi. La sospensione del farmaco, e in alcuni casi, la somministrazione di corticosteroidi e/o trasfusioni di sangue sono stati i provvedimenti messi in atto nei pazienti che sono sopravvissuti.

Sebbene l'analisi delle reazioni avverse ha mostrato una correlazione tra farmaco ed evento, l'AIFA da un punto di vista regolatorio non ha intrapreso nessuna azione di warning.

Fonte:

<http://www.informazionisuifarmaci.it/database/fcr/sids.nsf/pagine/9A2BA90AF7E49386C1256E200048CBB4?OpenDocument>

Bibliografia

Garratty G. Severe immune haemolytic anaemia associated with newer cephalosporins. *Lancet* 1991; 338: 119-120.

Hemolysis from ceftriaxone. *Med Lett Drugs Ther* 2003; 32: 2-3.

Kakaiya R, Cseri J, Smith S, Silberman S, Rubinas TC, Hoffstadter A. A case of acute hemolysis after ceftriaxone: immune complex mechanism demonstrated by flow cytometry. *ArchPathol Lab Med* 2004;128:905-7

Kautza S, So TY. Ceftriaxone-Induced Hemolysis in Pediatric Patients with Sickle Cell Disease. *Journal of Pediatric Sciences*. 2011;3(3):e83

Viraraghavan R. et al. Cefotetan-induced haemolytic anaemia: a review of 85 cases. *Adv Drug React Tox Rev* 2002; 21: 101-107.

Seltsam A et al. Ceftriaxone-induced immune haemolysis: two case reports and a concise review of the literature. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1390-4.

8. 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 di presentare stroke di circa 300 volte più elevato** (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 (Earley et al, 1998; Ohene-Frempong et al, 1998). In particolare il Cooperative Study of Sick cell Disease (CSSCD), studio multicentrico longitudinale disegnato per definire la storia naturale della SCD in USA, ha documentato in assenza di programmi di prevenzione nelle forme SS e S β^0 un'elevata frequenza di patologia cerebrovascolare:

- entro i 18 anni di età, un'incidenza cumulativa di stroke sintomatico dell'11% e una prevalenza di infarti silenti del 17-35 % (Ohene-Frempong et al, 1998; Moser et al, 1996; Pegelow et al, 2002; Steen et al. 2003)
- 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 (Ohene-Frempong K. et al, 1998).

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 (Ohene-Frempong K. et al, 1998).

Dati su altre popolazioni sono meno accurati, l'incidenza sembra sovrapponibile nella popolazione Europea (French Study Group); mentre sembra inferiore nella popolazione Africana (Kwiatkowski et al, 2009; Neonato et al, 2000; Makani et al, 2004).

Definizione e descrizione delle varie forme di patologia cerebrovascolare

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 l'emolisi, con conseguenti meccanismi di attivazione endoteliale, anomala aderenza all'endotelio vascolare e mediante attivazione coagulativa e alterazioni del tono vasomotorio; i pazienti con SCD presentano inoltre uno stato pro-infiammatorio con aumentata adesione leucocitaria e aggregazione piastrinica, che contribuisce alla stenosi delle grandi arterie (Switzer et al, 2006).

In caso di attacco ischemico 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 è l'interessamento delle altre arterie intracraniche. Alcuni pazienti possono presentare una vasculopatia progressiva con sviluppo di vasi collaterali fino alla sindrome moyamoya.

I sintomi di stroke nel bambino possono essere molto sfumati: qualsiasi segno neurologico, la presenza di improvvisa cefalea o modifiche del comportamento devono far pensare ad un possibile stroke nel bambino con SCD. Inoltre lo stroke nel bambino può presentarsi solo con segni aspecifici quali nausea e vomito o febbre (Stroke in Childhood, Clinical Guidelines for diagnosis, management and rehabilitation, RCPCH 2017).

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: La definizione utilizzata nel Silent Infarct Trial (SIT) identifica l'infarto silente come una 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 e riconoscibile su due piani, in assenza di storia o reperto clinico di deficit neurologico focale della durata di oltre 24 ore. (DeBaun et al, 2014).

La maggior parte di tali lesioni si trova nella sostanza bianca e radiologicamente viene definita pertanto come White Matter Hyperintensities (Van der Land et al, 2016). Il miglioramento delle tecniche neuro radiologiche e l'introduzione dello screening con RM cerebrale di routine nei bambini maggiori di 5 anni in alcuni paesi come la Francia, sta portando ad una maggior evidenza e definizione della variabilità delle lesioni cerebrali, apparentemente silenti (Bernaudin et al, 2015).

Di fatto, circa il 17-35% dei bambini con SCD ha riscontro di lesioni cerebrali silenti alla RM soprattutto a livello frontale e parietale corticale, subcorticale e border-zone (Ohene-Frempong et al, 1998; Pegelow et al, 2002; Steen et al, 2003, De Baun 2012, Bernaudin et al, 2015)

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 (Switzer et al, 2006). **La presenza di infarti silenti è importante perché associata con il deterioramento delle funzioni cognitive** e con effetto su linguaggio e apprendimento (*vedi cap. 26*); inoltre esiste evidenza che **il rischio di stroke manifesto è aumentato** in presenza di infarti silenti (da una frequenza di 0.5% a circa 1-2% per anno) (Kinney et al, 1999; DeBaun et al, 1998; Hogan et al, 2006; Miller et al, 2001). Dati emersi dall'analisi della popolazione dello STOP II trial indicano che la sospensione della terapia trasfusionale cronica, nei bambini ad alto rischio di stroke aumenta il rischio di infarti silenti (Abboud et al, 2011).

Le ultime linee guida americane (www.nhlbi.nih.gov 2014) non raccomandano l'esecuzione sistematica della RMN nei pazienti pediatrici con SCD, a meno che non vi siano sintomi clinici (compreso deterioramento neuro-cognitivo) e/o il Trans Cranial Doppler (TCD) alterato. L'indicazione ad eseguire la RMN cerebrale in tutti pazienti a partire dai 5 anni di età, o comunque quando la sedazione non è più necessaria, viene da alcune esperienze europee, sulla base del rischio aggiuntivo che la presenza di infarti silenti pone per lo sviluppo di vasculopatia cerebrale e per l'insorgere di deficit neuro cognitivi (Bernaudin et al, 2015; Brousse et al, 2015).

Il trattamento degli infarti silenti, sia come prevenzione primaria, che della loro evoluzione una volta insorti, non è al momento univoco. Nonostante il SIT trial, recentemente concluso, abbia mostrato un beneficio della terapia trasfusionale nella prevenzione complessiva di manifestazioni cerebrali (stroke e silent infarcts), non è dimostrata con chiarezza la necessità della terapia trasfusionale per prevenire l'insorgenza o impedire

l'aumento degli infarti cerebrali silenti ((DeBaun et al, 2014). L'uso di terapia modulante la malattia di base, come **l'idrossiurea, sembra efficace** nello stabilizzare la compromissione cerebrale (Manara et al, BJH 2017, Nottage KA et al, BJH 2016).

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** (Gulbis et al, 2015); è mortale nel 25% dei casi. Può avvenire nel contesto di una trombosi venosa o dopo rottura di aneurismi in genere alla biforcazione dei vasi maggiori, particolarmente nel circolo vertebrobasilare, oppure dei fragili vasi moyamoya (Preul et al, 1998); 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 (Kirkham et, 2004; Stockman et al, 1972). In presenza di quadro clinico suggestivo di stroke, la diagnosi di emorragia cerebrale deve sempre essere esclusa.

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 tratto 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-TCCD	?
Profilassi secondaria	Terapia trasfusionale cronica TCSE	Rivascolarizzazione Trasfusioni?

Tabella III. Possibili complicanze dello stroke ischemico o emorragico

Complicanza	Sospetto e diagnosi	Trattamento
Disturbi della deglutizione	Valutazione accurata mediante prove deglutitorie	Consulenza di un terapeuta per garantire dal rischio di ab ingestis
Ab ingestis	Saturazione O ₂ Ridotto ingresso d'aria all'auscultazione Emogasanalisi Rx torace	Sondino nasogastrico Controllo dell'alimentazione, e assunzione di liquidi Terapia antibiotica Considerare l'adeguato decubito
Iperensione endocranica	Monitoraggio del livello di coscienza, diametro e reazione pupillare, pressione arteriosa e FC Fundus oculi Neuroimaging	Trattamento dell'iperensione endocranica acuta Consultare il Neurologo
Idrocefalo	Comparsa di vomito, riduzione del livello di coscienza, segno di Parinaud, paralisi abducente, ipertensione arteriosa, incremento della circonferenza cranica nei lattanti Imaging urgente: TAC o RMN, eco cerebrale se FA pervia	Consulenza neurochirurgica urgente
Convulsioni	Valutazione clinica Se paziente sedato o valutazioni dubbie: monitoraggio EEG	Trattamento tempestivo delle crisi Ripetere l'imaging alla comparsa delle convulsioni Non ci sono evidenze sul beneficio della profilassi anticonvulsivante
Disturbi endocrini	Monitoraggio frequente degli elettroliti sierici (sodio) e della glicemia	Mantenere in range i livelli di sodio e glucosio Somministrare 3mL/Kg NaCl al 3% se Na < 125mmol/L
Alterazione della coagulazione	Monitoraggio frequente della coagulazione e delle piastrine	Correggere le anomalie Consultare l'ematologo
Stato nutrizionale	Monitoraggio del peso corporeo	Valutazione nutrizionale da parte di un dietologo pediatrico

Compromissione/ deficit neuro cognitivi

La compromissione neuro cognitiva, intesa come riduzione delle funzioni cognitive generali o di quelle specifiche, è presente in circa il 40% dei bambini con SCD. Se è evidente come una compromissione neuro cognitiva possa associarsi a lesioni ischemiche come lo stroke o gli infarti silenti, ancora poco si comprende come bambini con TCD, RM o ARM normali possano presentare anomalie neuro cognitive. Numerosi fattori legati all'alterata maturazione cerebrale, ad anormale sviluppo delle connessioni neurali dovuti all'anemia e all'insufficiente apporto di ossigeno al cervello, e al metabolismo cerebrale sono di recente stati chiamati in causa (Brousse et al, 2015; DeBaun et al, 2016)

Segni di rallentate/alterate funzioni neuro cognitive possono avvenire molto precocemente, o manifestarsi più tardivamente, durante la scuola materna o le scuole elementari e incidere notevolmente sulla qualità della vita dei bambini. Il timing esatto per

l'inizio dello screening neuro cognitivo non è definito. In molti Paesi viene suggerita una valutazione all'inizio delle scuole elementari o anche prima nel caso venga sospettato qualche deficit. Una valutazione neuro cognitiva specifica va comunque sempre eseguita in presenza di anomalie al TCD o alla RM cerebrale. Nelle linee guida usate in altri paesi, non viene indicato un protocollo specifico, vista la variabilità dei contesti sociali, culturali ed educativi in cui i pazienti vivono.

E' noto tuttavia, che l'identificazione precoce di alterazioni neuro cognitive o delle funzioni intellettive consente l'introduzione di misure di supporto psicologico-sociale ed educativo, quale il tutoraggio e il rinforzo educativo, che consentono di recuperare e migliorare le performance scolastiche, facilitando quindi il successivo inserimento del paziente nel mondo lavorativo.

Per una descrizione piu' esaustiva delle caratteristiche della compromissione neuro cognitiva e della necessità di eseguire screening di base nei bambini in età scolare si rimanda al capitolo 26.

Cefalea

La cefalea è uno dei sintomi più frequenti nel paziente con SCD, può insorgere acutamente o presentarsi come dolore cronico con una prevalenza tra il 24-44% (Dowling MM et al, 2014; Kossorotoff et al, 2014)). La comparsa di cefalea acuta impone la diagnosi differenziale con tutte le possibili altre complicanze neuro vascolari acute (stroke, infarto silente, etc), ogni episodio merita di essere indagato e approfondito, escludendo le altre possibili cause (Vgontzos et al, 2016).

La cefalea cronica è un sintomo frequente nei pazienti con SCD: nel SIT trial era presente sia come emicrania che come cefalea ricorrente, rispettivamente nel 15,1% e nel 36,1% dei bambini (De Baun et al, 2016). Non è stata finora dimostrata una sua associazione con la presenza di infarti silenti, epilessia o vasculopatia cerebrale manifesta.

Al momento non esistono linee guida specifiche per la gestione della cefalea cronica nel bambino con SCD. L'approccio raccomandato è quello in uso per le cefalee croniche in generale con il coinvolgimento di un neurologo pediatra esperto in cefalea, la compilazione di un diario della cefalea, l'uso di consigli dietetici e supporto neuropsicologico adeguato (De Baun et al, 2016).

PRESS

L'encefalopatia reversibile posteriore (PRESS) è una rara entità di recente descrizione (Hinchey et al, 1996) che deve essere considerata nella diagnosi differenziale di un paziente SCD con sintomi neurologici acuti. E' stata descritta in associazione a varie condizioni tra cui LES, neoplasia, trapianto di midollo e in pazienti con SCD; in alcuni casi in associazione con ACS (Henderson et al, 2003). Può manifestarsi con cefalea, alterati livelli di coscienza e convulsioni; si caratterizza per la comparsa di segni neuroadiologici di leucoencefalopatia posteriore reversibile; la patogenesi è multifattoriale e comprende l'ipertensione, l'anemia cronica e un recente trattamento trasfusionale con conseguente aumento della viscosità. La diagnosi si basa sull'aspetto della RMN e il trattamento principalmente sul controllo dell'ipertensione; mentre il **trattamento trasfusionale**, indicato nello stroke manifesto, **potrebbe essere controindicato** in caso di PRESS. (Sohl 2016).

8a. Stroke ischemico

Fattori di rischio

Il principale fattore di rischio specifico di sviluppare lo stroke è costituito dall'incremento della velocità del flusso vascolare a livello dei grandi vasi intracerebrali, in particolare l'arteria cerebrale media e il tratto distale della carotide interna, identificato mediante doppler transcranico cieco (TCD) o color (TCCD) (vedi box). Altri fattori predisponenti sono i bassi valori di emoglobina, l'iperleucocitosi, l'ipertensione arteriosa, la presenza di infarti cerebrali silenti, l'anamnesi personale di ACS, l'ipossiemia notturna, una familiarità per stroke (Stockman et al, 1972; Adams et al, 1997; Miller et al, 2000; DeBaun et al, 2006; Powars et al, 1991; Sarnaik et al, 2001; Hsu et al, 2003; Driscoll et al, 2003) alcuni geni associati ad aumentato rischio di stroke sono stati identificati (Flanagan et al, 2011; et al, 2013).

Tabella III. Fattori di rischio di primo evento stroke

Fattori patogenetici di rischio associati ad infarto ischemico

- Basso livello di ossigeno (saturazione ridotta o riduzione acuta dell'emoglobina)
- Vasculopatia cerebrale con compromissione dei meccanismi di compenso del flusso cerebrale (anemia cronica e ed emoglobina S elevata)
- Infezioni acute e febbre con aumento della richiesta metabolica cerebrale
- Fattori di rischio cardiovascolari generici
- Stroke manifesto precedente (massimo rischio entro 2-3 anni), infarti silenti, Moya Moya
- Aumento rapido dei livelli di Hb (>12 gr/dl), anche da auto trasfusione (esempio la correzione di un sequestro)
- Fattori di rischio generici: coagulopatie, S.di Down, ipertensione

Le generiche condizioni predisponenti lo stroke, quali cardiopatie, altre vasculopatie, coagulopatie, infezioni e tutte le possibili cause di sviluppo di emboli cardiovascolari, possono essere causa di stroke o aumentarne ulteriormente il rischio nel bambino con SCD. Sebbene la causa neurovascolare sia la più frequente, in caso di stroke, tutte le altre possibili cause devono essere escluse (Dowling et al, 2009). 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 (Wun 2016). Controverso il ruolo dell'associazione con deficit di G6PD nella predisposizione al rischio di stroke (Joly et al, 2015; Belisario et al, 2016).

Dopo un primo stroke il rischio di ricorrenza o progressione è molto elevato, anche in pazienti trattati con un programma trasfusionale cronico (17,5% dei casi presentano un nuovo episodio di stroke e 27,5% nuovi infarti silenti nei 5 anni successivi il primo evento (Hulbert et al, 2011).

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 (Adams et al, 1997). In bambini normali la velocità nell'arteria cerebrale media è di 90 cm/sec; in bambini SCD è più alta a causa dell'anemia ed è circa 130-140 cm/sec. Se la velocità a livello dei grossi vasi intracerebrali, (d-ICA) e arteria cerebrale media (ACM) è > di 200 cm/sec il rischio di stroke aumenta da 1% a 10-13% per anno (Adams et al, 1990; Adams RJ et al, 1998). Valori di 170-200 cm/sec indicano un rischio intermedio e richiedono un controllo a breve distanza. **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 Trial) i bambini tra 2 e 16 anni con Hb SS o 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 (Adams et al, 1998). A questo studio è seguito un *Clinical alert* dell'NIH che raccomandava di eseguire a tutti i bambini con SCD (SS e Sβ^o) lo screening con TCD per l'identificazione dei bambini ad elevato rischio, raccomandando, per i pazienti con TCD anomalo il trattamento con regime trasfusionale cronico, allo scopo di mantenere livelli di HbS inferiori a 30%. Il programma di screening deve essere eseguito attenendosi scrupolosamente al protocollo STOP; non ci sono al momento evidenze a sostegno di altri metodi efficaci per identificare i pazienti da avviare al regime trasfusionale per la prevenzione primaria dello stroke (Nichols et al, 2001; Neish et al, 2002). Un metodo di screening non corretto può sottostimare le velocità esponendo pazienti non trattati al rischio di sviluppare uno stroke o d'altra parte sovrastimare trattando con regime trasfusionale cronico pazienti che non ne avrebbero l'indicazione.

Solo rispettando tutte le variabili e le raccomandazioni adottate nel protocollo STOP si può disporre di forti evidenze riguardo il ruolo del TCD nella prevenzione primaria dello stroke nei pazienti con SCD.

Nello studio STOP è stato utilizzato il TCD cieco, non il color Doppler (TCCD) o imaging-TCD (iTCD). Sebbene in teoria le due metodiche dovrebbero essere sovrapponibili, alcuni studi sembrano indicare una differenza di circa il 10-15% tra le velocità rilevate dalle due metodiche, con velocità più elevate con il TCD cieco (Bulas et al, 2000; McCarville 2004). Per questa ragione erano state proposte soglie più basse per la stratificazione del rischio di stroke, da applicare alle indagini eseguite con TCCD (NHS UK Guidelines, 2010). La correzione angolare, possibile nella tecnica imaging (TCCD), produce velocità più elevate e in alcuni studi la sua applicazione avrebbe consentito di ottenere le stesse velocità a prescindere dalla metodica utilizzata (Krejza et al, 2007). Altri studi successivi hanno ottenuto velocità sovrapponibili, con il TCD e il TCCD, senza utilizzare la correzione angolare (Padayachee et al, 2012). In conclusione attualmente **il TCCD (TCD imaging), senza correzione angolare, può essere considerato una valida alternativa al TCD cieco convenzionale**; per ragioni di cautela, in attesa di ulteriori evidenze, qualora si applichino le soglie più basse, quando si utilizza il TCCD, in caso di velocità > 180 (rischio elevato) è raccomandato uno stretto monitoraggio e una accurata valutazione della presenza della vasculopatia, mediante altre metodiche di imaging, prima della conferma e di avviare quindi il paziente al trattamento clinico opportuno (NHS UK Guidelines, 2010).

Analisi successive, dei risultati dello studio STOP, hanno evidenziato **un ruolo anche della ACA** (arteria cerebrale anteriore) nella valutazione del rischio di stroke: pazienti con normali velocità a livello della ACM e d-ICA hanno un rischio di stroke raddoppiato se la

TAMMV a livello della ACA è > 170 cm/sec. L'ACA dovrebbe quindi rientrare tra i vasi esaminati nello screening con TCD-TCCS (Kwiatkowski et al, 2006).

Recenti studi hanno inoltre evidenziato nei bambini con SCD **la presenza di vasculopatia extracranica**, la cui patogenesi potrebbe essere in parte simile a quella della vasculopatia intracranica e la cui valutazione mediante Doppler dei vasi extracerebrali (tratto esterno della carotide interna o arteria vertebrale) fornirebbe importanti informazioni aggiuntive riguardo la circolazione cerebrale e il rischio di stroke (Deane et al, 2010; Yerlac et al, 2014).

I risultati dello studio STOP si basano su una popolazione di pazienti in steady state (non recentemente trasfusi, non febbrili e non durante un episodio acuto) e non trattati. Negli ultimi anni sempre più pazienti vengono avviati al trattamento con idrossiurea per gli evidenti benefici sulla prevenzione delle crisi vaso-occlusive. Recenti esperienze suggeriscono un ruolo protettivo dell'idrossiurea anche nei confronti della patologia neurovascolare (Gulbis et al, 2005; Kratovil et al, 2006; Kirkham et al, 2007; Ware et al, 2016), **ma non è noto quale può essere il ruolo del TCD nella prevenzione primaria dello stroke in pazienti in trattamento con idrossiurea.**

Le informazioni riguardo l'efficacia dello screening con TCD nei pazienti con genotipo diverso dal fenotipo SS o S β^0 , come gli SC e S β^+ , sono molto scarse. I pazienti con HbSC hanno un'elevata incidenza di stroke, ma in un'età più avanzata rispetto agli SS (Ohene-Frempong et al, 1998). Un recente studio osservazionale che comprendeva 144 SC e 27 S β^0 , in una coorte del Mali di 572 pazienti totali affetti da SCD, ha riscontrato una bassa incidenza di pazienti SC con TCD conditional (1,5%) e nessun paziente con TCD abnormal, contro il 17,3% di pazienti SS con TCD conditional e il 8,1% abnormal, suggerendo che il pattern del TCD in questi pazienti probabilmente è diverso tra i due genotipi (Dorie et al, 2015). Rimane quindi **controversa l'efficacia clinica dello screening con TCD nei bambini con genotipo SC, applicando i medesimi criteri indicati dal protocollo STOP.**

La Angio-RM (RMA) è l'indagine più frequentemente utilizzata come metodo alternativo di screening dello stroke, in quanto affidabile e sicura in termini di radioprotezione. Tuttavia i dati dello studio STOP non hanno fornito informazioni riguardo la previsione del rischio basato solo sull'uso della risonanza, quindi **la RMA non può sostituire il TCD nella prevenzione primaria dello stroke** (Abboud et al, 2004). Tuttavia vi sono alcune condizioni nelle quali l'esecuzione delle indagini di risonanza (RMN e RMA) è raccomandata; una velocità molto bassa (<70 cm/sec) può indicare una stenosi grave e predisporre allo stroke (Buchanan 2013); in questo come in tutti i casi in cui il TCD non sia informativo (5% circa dei pazienti screenati) la RMN e RMA possono essere molto informative per definire il rischio di stroke e guidare le decisioni sull'eventuale trattamento. La RMA è indicata anche nei bambini con velocità elevate per una miglior definizione della patologia neurovascolare e per meglio comprendere la clinica. Infatti i pazienti con stenosi evidente all'RMA tendono a mantenere velocità elevate anche quando sottoposti a regime trasfusionale adeguato, mentre i pazienti con RMA nella norma tendono a ridurre le velocità entro i limiti di norma, quando adeguatamente trattati. (Abboud et al, 2004).

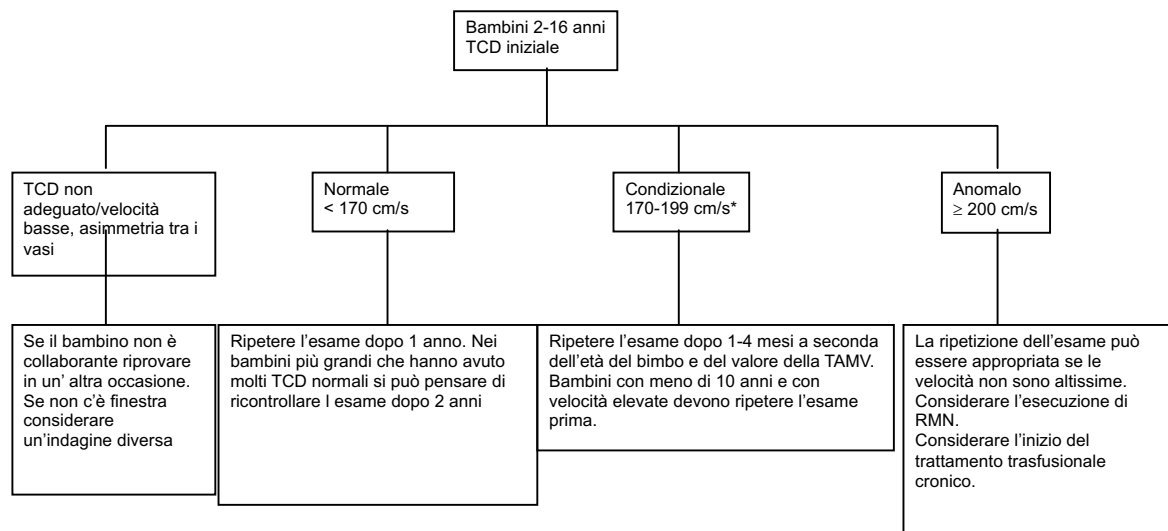
Secondo le indicazioni dello studio STOP la prevenzione primaria dello stroke richiede un regime trasfusionale cronico per mantenere il livello di HbS $< 30\%$ in tutti i bambini con TCD anomalo (STOP trial). I tentativi di sospensione del trattamento, seppur in pazienti con storia di almeno 30 mesi di regolari trasfusioni, con velocità ritornate nella norma e senza anomalie alla RMA, hanno dato esito negativo (STOP II) (Adams et al, 2005).

Recenti evidenze sembrano indicare come l'idrossiurea possa sostituire il regime trasfusionale cronico nella prevenzione del rischio di stroke in pazienti già trattati con regime trasfusionale e in assenza di stenosi. Un recente trial clinico ha valutato su una coorte di 121 pazienti in regime trasfusionale cronico da almeno 12 mesi per TCD anomalo e in assenza di anomalie alla RMA, la non inferiorità dell'idrossiurea rispetto al

regime trasfusionale cronico nel mantenere le velocità di flusso intracerebrale. Dopo almeno 12 mesi di trattamento trasfusionale i pazienti venivano randomizzati tra il braccio standard, proseguire il trattamento trasfusionale, o il braccio sperimentale, cioè iniziare il trattamento con HU e dopo una media di 4-6 mesi di trattamento combinato, dopo aver raggiunto la massima dose tollerata di HU, sospendere le trasfusioni. Nessun paziente reclutato nello studio ha manifestato stroke, né ha incrementato le velocità durante il periodo di osservazione. Questo studio dimostra che, **in condizioni controllate all'interno di uno studio clinico il regime trasfusionale cronico può essere sospeso in sicurezza ed essere sostituito dall'idrossiurea** (Ware et al, 2016).

Nei pazienti ad alto rischio di stroke che rifiutano le trasfusioni o presentano allo immunizzazione è necessario il trattamento con HU alle massime dosi tollerate.

Questi pazienti devono inoltre essere considerati per il trapianto di cellule staminali (vedi cap. 25).



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 2010

BOX. TCD e TCCD

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 un elevato flusso cerebrale (aumento diffuso di velocità) che un'area di ridotto diametro arterioso o stenosi (aumento focale di velocità). La tecnica TCD 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 velocità è data in cm/sec**. Nel protocollo STOP la velocità che deve essere considerata è la TAMV "time averaged mean maximum velocity"; per l'attribuzione delle categorie di rischio deve essere considerato il valore più elevato che viene registrato.

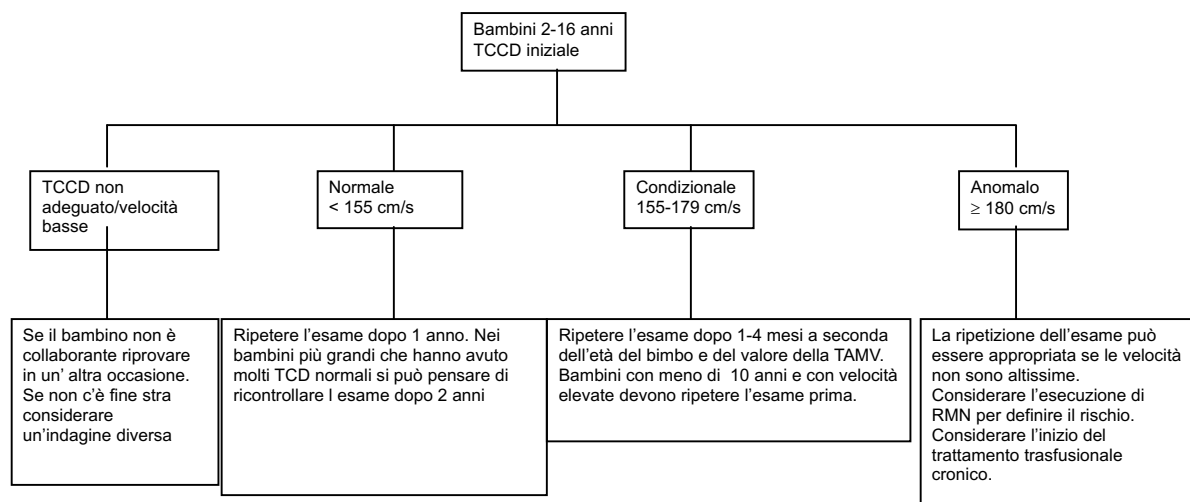
I principali limiti del TCD sono l'operatore-dipendenza, la necessità di esperienza per l'esecuzione e la interpretazione dei dati.

TCCD (transcranial color doppler o imaging) permette la visualizzazione dei vasi intracranici, facilitandone l'individuazione, documentando l'anatomia vascolare, la presenza di eventuali collaterali o tortuosità. Il TCCD è disponibile in quasi tutti i servizi di radiologia e può sostituire il TCD nello screening per la definizione delle diverse categorie di rischio di stroke (NHS UK Guidelines, 2010)

Opinioni discordanti riguardano le velocità soglia delle categorie di rischio da considerare e la possibilità di correzione angolare del TCCD. **In attesa di evidenze più solide si raccomanda di utilizzare il TCCD senza correzione**. Si possono utilizzare soglie più basse o le stesse soglie del TCD cieco, è comunque necessario controllare strettamente i pazienti con TAMMV > 180/cm sec mediante stretto follow up e neuroimaging, quando rilevate utilizzando il TCDi.

Entrambe le metodiche possono essere utilizzate per lo screening dello stroke nei pazienti con SCD a condizione venga applicato un protocollo specifico (protocollo STOP), eseguito da operatori esperti, per la identificazione di specifici vasi cerebrali. Con entrambe le metodiche, 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. 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).

I pazienti devono eseguire l'esame in steady state, in assenza di febbre e al di fuori di un episodio critico di qualunque natura, a distanza dall'ultima trasfusione. Il paziente deve essere sveglio, non sedato.



La velocità considerata è la (TAMV). Valutata mediante TCCD oTCD imaging,
 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 2010. Validazione delle soglie in corso

Raccomandazioni per la prevenzione primaria- screening

- ♦ L'utilizzo del **TCD** è raccomandato in **tutti i bambini SS e Sβ°**, almeno una volta all'anno dai 2 ai 16 anni, applicando un preciso protocollo da parte di personale opportunamente formato e addestrato al fine di ottenere risultati attendibili e riproducibili **A**
- ♦ Anche i pazienti con genotipo SC o Sβ+ possono beneficiare del TCD **C**
- ♦ I soggetti con **TCD > 200 cm/sec** devono ripetere un secondo test e, se confermato patologico, è raccomandato avviare il paziente ad un **programma trasfusionale** (vedi cap. 22) **A**
- ♦ L'esame deve essere eseguito in steady state **C**
- ♦ 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, entro 1 mese se il bambino ha meno di 6 anni **C**
- ♦ Il protocollo di screening dovrebbe prevedere anche la valutazione dell'**arteria cerebrale anteriore** e delle arterie extracraniche per una più accurata valutazione del rischio **C**
- ♦ Nei pazienti con TCD anomalo si raccomanda anche l'esecuzione di indagine RMN e RMA **C**
- ♦ Se si riscontra flusso troppo basso, significativa asimmetria tra i 2 lati, o TCD non valutabile si raccomanda l'esecuzione della RMA **C**
- ♦ Entrambe le metodiche TCD e TCCD (imaging) sono accettabili, ma il metodo utilizzato (TCD o TCCD) deve essere precisato **C**
- ♦ Con il TCCD la stima della TAMMV deve essere fatta senza correzione angolare e la stratificazione del rischio utilizzando gli stessi valori soglia di velocità, controllando strettamente i pazienti con TAMMV > 180 . **C**

Raccomandazioni per la prevenzione primaria - trattamento

- ♦ I pazienti con TCD anomalo devono essere avviati ad un **programma di trasfusione cronico per mantenere un livello di HbS < 30%** **A**
- ♦ Dopo 12 mesi di trasfusione, i pazienti senza anomalie alla RMA possono sostituire il regime trasfusionale cronico (RTC) con il trattamento con **idrossiurea**; il RTC può essere sospeso dopo aver raggiunto le massime dosi tollerate di idrossiurea e dopo un periodo di trattamento combinato di circa 4-6 mesi. Necessario in questo caso un attento monitoraggio del TCD **A**

Gestione dell'episodio acuto

Il paziente drepanocitico con stroke dovrebbe essere trattato in un Centro di riferimento per patologia, dove si disponga di competenze multidisciplinari e specialistica pediatrica (Royal College of Paediatrics and Child Health 2017). Obiettivi primari nella gestione del paziente drepanocitico con sospetto di stroke sono:

- Rapida identificazione della sintomatologia clinica (tab. I e II) con stabilizzazione del paziente ove necessario.
- Diagnosi differenziale con patologie concomitanti che possano mimare lo stroke. Sebbene la causa neurovascolare sia la più frequente, in caso di stroke, tutte le altre possibili cause devono essere escluse (Dowling et al, 2009).
- 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 ed eritrocitoferesi o trasfusione semplice se livello di emoglobina basso (Brousse et al, 2015; Roach et al, 2008)
- Diagnostica laboratoristica e strumentale per la conferma clinica ed etiologica. Secondo le raccomandazioni del Pediatric Stroke Working Group (The Royal College of Physicians, Paediatric Stroke Working Group. 2008) va inclusa la valutazione delle principali condizioni di ipercoagulabilità sia congenite che acquisite (Meschia et al, 2005; Hoppe C et al, 2003; Dowling et al, 2009; Westerman et al, 1999).

Diagnosi

Occorre documentare la durata della sintomatologia acuta, qualsiasi pregresso sintomo o trauma neurologico, e i referti di precedenti indagini neuroradiologiche.

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 (Atkinson et al, 2006). 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 entro le 24 ore (Royal College of Paediatrics and Child Health 2017).

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 (Gadian et al, 2000). La RM può sostituire la TC, qualora possa essere eseguita entro 1 ora dall'arrivo del paziente in ospedale (Royal College of Paediatrics and Child Health 2017).

L'**angio-RM** visualizza le arterie e permette di diagnosticare aneurismi e occlusioni dei grossi vasi, non richiede contrasto e **dovrebbe essere sempre associata alla RM** (Wiznitzer et al, 1990; Kandeel et al, 1996). In particolare, 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 (Telfer et al, 2011). 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'ipotensione, cercando di mantenere valori pressori tra il 50-97° centile (Royal College of Paediatrics and Child Health 2017)
- Trattare l'ipossiemia con supplementazione (mediante cannula nasale o maschera faciale) mantenendo una saturazione di O₂ > 96%; la causa di una nuova o aumentata richiesta va immediatamente indagata.
- 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. 22)
- **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. 22)
- Si raccomanda una idratazione di mantenimento o una reidratazione per integrare eventuali perdite; una iperidratazione non è indicata. (vedi cap. 6)
- **L'uso di corticosteroidi non è indicato** e può avere effetti collaterali: aumento leucociti, alterazione coagulative, aumento pressione sistemica, aumento glicemia (vedi cap. 6)
- Il trattamento con eparina a basso peso molecolare e/o con acido acetil salicilico non è indicato; esso va considerato solo in caso di stroke ischemico di altra eziologia (ad.es. cardio-embolica, nella dissecazione e nella trombosi dei seni venosi)
- **La trombolisi sistemica**, anche se di recente è stata inclusa in alcune indicazioni in età pediatrica (Royal College of Paediatrics and Child Health 2017), **nei pazienti con SCD è controindicata**
- Nel paziente con SCD non sono indicate terapie antiaggreganti o anti coagulanti per l'elevato rischio di sanguinamento a causa della vasculopatia di base, specialmente negli stroke estesi (Royal College of Paediatrics and Child Health 2017).

Prevenzione secondaria

Dopo un primo stroke 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, con rischio più elevato in quelli con sindrome di moyamoya (Dobson et al, 2002). Un trattamento iniziale con EEX dopo un primo stroke sembra più efficace nel prevenire una recidiva rispetto alla semplice trasfusione (Hulbert et al, 2006). 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) (Wilimas et al, 1990; Pegelow et al, 1995). **La durata della terapia trasfusionale nei soggetti a rischio non è ad oggi ancora stabilita.**

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 alla terapia con HU ha inoltre determinato completa risoluzione del sovraccarico marziale, documentata biotticamente (DeBaun et al, 2005; Ware et al, 2004). Tuttavia, lo studio randomizzato SWICTH (Stroke with Transfusion changing to Hydrossyurea), disegnato proprio sulla base di questi risultati incoraggianti sul ruolo dell'HU nella prevenzione

secondaria dello stroke, 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 (Ware et al, 2012).

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 piuttosto 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 (Bishop et al, 2011). 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) (Verduzco et al, 2009). Il trapianto di cellule staminali emopoietiche da familiare compatibile è indicato in caso di pregresso stroke ischemico (*vedi cap. 25*) (Walters et al, 2000; Steen et al, 2001).

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. 21*) **C**
- ◆ In caso di moyamoya la terapia trasfusionale non previene il rischio di stroke e può essere indicato intervento di rivascolarizzazione **C**
- ◆ 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. 25*) **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 (Kossorotov et al, 2014).

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.

Per la diagnosi neuroradiologica occorre 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.

La tabella IV descrive le possibili complicanze/sequelae di un evento cerebrovascolare nella SCD.

Raccomandazioni

- ◆ Mantenere l'Hb intorno a 10 g% e Hb S < 30%. **C**
- ◆ Tempestiva valutazione neurochirurgica **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**

Bibliografia

- Abboud JR, Cure J, Granger S et al. Magnetic resonance angiography in children with sickle cell disease and the abnormal transcranial Doppler ultrasonography findings enrolled in STOP study. Blood 2004; 103: 2822-2826.
- 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)**
- 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.
- 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.
- 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.
- 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)**
- 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.
- Atkinson DS. Computed tomography of pediatric stroke. Semin Ultrasound CT RMN 2006;27:207-218.

- Barnes C, deVeber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thrombosis Research* 2006; 118:67-74.
- Belisario AR, Sales RR, Toledo NE et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Brazilian children with sickle cell anemia is not associated with clinical ischemic stroke or high-risk transcranial doppler. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 1046-1049.
- Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Vasile M, Kasbi F, Hau I, Madhi F, Fourmaux C, Biscardi S, Epaud R, Pondarré C. Chronic and acute anemia and extracranial internal carotid stenosis are risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *Blood*. 2015 Mar 5;125(10):1653-61
- 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.
- 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
- Buchanan HD, James_Harry A, Osunkwo I. The other side of abnormal: a case series of low transcranial Doppler velocities associated with stroke in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: 543-546
- Deane CF, Goss D, Bartram J, Pohl KRE, Height SE, Sibtain N, Jarosz J, Thein SL, Rees D. Extracranial internal carotid disease in children with sickle cell anemia. *Haematologica* 2010, 95: 1287-1292.
- DeBaun MR. Hydroxyurea as secondary prevention for stroke in children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2005;147: 560–561
- DeBaun MR and Kirkham FJ. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. *Blood*. 2016 Feb 18;127(7):829-38
- DeBaun MR, Armstrong FD, McKinstry RC, Ware RE, Vichinsky E, Kirkham FJ. Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia. *Blood*. 2012 May 17;119(20):4587-96
- 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.
- DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, Noetzel MJ, White DA, Sarnaik SA, Meier ER, Howard TH, Majumdar S, Inusa BP, Telfer PT, Kirby-Allen M, McCavit TL, Kamdem A, Airewele G, Woods GM, Berman B, Panepinto JA, Fuh BR, Kwiatkowski JL, King AA, Fixler JM, Rhodes MM, Thompson AA, Heiny ME, Redding-Lallinger RC, Kirkham FJ, Dixon N, Gonzalez CE, Kalinyak KA, Quinn CT, Strouse JJ, Miller JP, Lehmann H, Kraut MA, Ball WS Jr, Hirtz D, Casella JF. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371(8):699-710
- DeBaun MR, Kirkham FJ. New option for primary stroke prevention in sickle cell anaemia. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):626-7.
- 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
- Dobson SR et al. Moyamoya syndrome in childhood SCD: a predictive factor for recurrent cerebrovascular events *Blood* 99:3144-50, 2002
- Dorie A, Guindo A, Saro YS, Touré BA, Fané B, Dembelé AK, Diallo DA. Dépistage de la vasculopathie cérébrale drépanocytaire par doppler transcranien au Mali. *Archives de Pédiatrie* 2015; 22:260-266.
- Dowling MM, Noetzel MJ, Rodeghier MJ, Quinn CT, Hirtz DG, Ichord RN, Kwiatkowski JL, Roach ES, Kirkham FJ, Casella JF, DeBaun MR. Headache and migraine in children with sickle cell disease are associated with lower hemoglobin and higher pain event rates but not silent cerebral infarction. *J Pediatr*. 2014 May;164(5):1175-1180
- Dowling MM, Quinn CT, Zora RR and Journeycake JM. Stroke in sickle cell anemia: alternative etiologies *Pediatr Neurol* 2009, 41: 124–126.
- Driscoll MC, Hurler A, Styles L, et al. Stroke risk in siblings with sickle cell anemia. *Blood* 2003; 101:2401–2404.
- 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.
- Flanagan JM, Frohlich DM, Howard TA, Schultz WH, Driscoll C, Nagasubramanian R et al. Genetic predictors for stroke in children with sickle cell anemia. *Blood*, 2011;117:6681-4
- Flanagan JM, Sheehan V, Linder H, Howard TA, Wang YD, Hoppe CC, Aygun B, Adams RJ, Neale GA, Ware RE. Genetic mapping and exome sequencing identify 2 mutations associated with stroke protection in pediatric patients with sickle cell anemia. *Blood*. 2013;121(16):3237-45.
- Fullerton HJ, Adams RJ, Zhao S, Johnston SC. Declining stroke rates in Californian children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 104:336–339.
- Fullerton HJ, Gardner M, Adams RJ, et al. Obstacles to primary stroke prevention in children with sickle cell disease. *Neurology* 2006; 67:1098–1099.

- 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.
- 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)**
- 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
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494–500.
- 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
- 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.
- 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
- 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.
- Hulbert MI, McKinstry RC, Lacey JL *et al.* Silent cerebral infarct occur despite regular blood transfusion therapy after the first stroke in children with sickle cell disease. *Blood* 2011;117: 772-9)
- Joy P., Garnier N, Kebaili K *et al* G6PD deficiency and absence of alpha-thalassemia increase the risk for cerebral vasculopathy in children with sickle cell anemia. *European J Haematology* 2015 96:404-408.
- 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
- King AA, Rodeghier MJ, Panepinto JA, Strouse JJ, Casella JF, Quinn CT, Dowling MM, Sarnaik SA, Thompson AA, Woods GM, Minniti CP, Redding-Lallinger RC, Kirby-Allen M, Kirkham FJ, McKinstry R, Noetzel MJ, White DA, Kwiatkowski JK, Howard TH, Kalinyak KA, Inusa B, Rhodes MM, Heiny ME, Fuh B, Fixler JM, Gordon MO, DeBaun MR. Silent cerebral infarction, income, and grade retention among students with sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2014 Oct;89(10):E188-92.
- 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
- Kirkham FJ and DeBaun MR Stroke in children with sickle cell disease. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6: 357–375
- Kirkham FJ Therapy insight: stroke risk and its management in patients with sickle cell disease Review. *Nature Clinical Practice Neurology* 2007;3:264-78
- Kossorotoff M, Lasne D, Brousse V, Desguerre I, de Montalembert M, Gaussem P. Imbalanced coagulation profile as a biomarker of migraine in children with sickle cell: Is this a link with cerebral ischemia? *J Pediatr.* 2014 Sep;165(3):645-6
- Kossorotov M; Brousse V, Grevent D *et al* Cerebral haemorrhage risk in children with sickle cell disease. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2014, 57. 187-193.
- 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.
- Krejza J, Radzinski W, Pavlak MA *et al.* Angle corrected imaging transcranial Doppler sonography versus imaging and non imaging sonography in children with sickle cell disease. *Am J Neuroradiol* 2007; 28:1613-18
- Kwiatkowski JK, Ganger S, Brambilla DJ, Brown CR, Adams RJ, the STOP Trial Investigators. Elevated blood flow velocity in the anterior cerebral artery and stroke risk in sickle cell disease: extended analysis from STOP trial." *Br j Haematol* 2006; 134:333-339
- 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
- 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)**.
- 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)**
- Makani J. Stroke in sickle cell disease in Africa: case report. *East Afr Med J* 2004; 81: 657–659
- Manara R, Talenti G, Rampazzo P, Ermani M, Montanaro M, Baracchini C, Teso S, Basso G, Sainati L, Colombatti R. Longitudinal evaluation of cerebral white matter hyperintensities lesion volume in children with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2017 Feb;176(3):485-487.
- Meschia JF, Pankratz VS. Defining stroke risks in sickle cell anemia. *Nat Genet* 2005; 37:340–341

- 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.
- 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
- 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)**
- National Pre-hospital Guidelines Group, Royal College of Physicians. The recognition and emergency management of suspected stroke and TIA guidelines supplement. June 2006
- 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.
- 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. French Study Group on Sickle Cell Disease. *Eur J Haematol.* 2000;65:155-64.
- Nichols FT, Jones AM, Adams RJ,. Stroke prevention in sickle cell disease (STOP) study guidelines for transcranial Doppler testing. *Neuroimaging* 2001; 11:354-362.
- Nottage KA, Ware RE, Aygun B, Smeltzer M, Kang G, Moen J, Wang WC, Hankins JS, Helton KJ. Hydroxycarbamide treatment and brain MRI/MRA findings in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2016 Oct;175(2):331-338
- 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.
- Padayachee ST, Thoma N, Arnold AJ. Problems with implementing a standardised transcranial Doppler screening programme: impact of instrumentation variation on STOP classification. *Pediatr Radiol* 2012; 42:470-474
- Pegelow CH et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr* 1995; 126: 896–899
- 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)**
- Powars DR. Beta S gene-cluster haplotypes in sickle cell anemia: clinical and hematologic features. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5:475–493
- Preul MC, Cendes F, Just N, Mohr G. Intracranial aneurysms and sickle cell anemia: multiplicity and propensity for the vertebrobasilar territory. *Neurosurgery* 1998; 42: 971–977
- Quinn CT, McKinstry RC, Dowling MM, Ball WS, Kraut MA, Casella JF, Dlamini N, Ichord RN, Jordan LC, Kirkham FJ, Noetzel MJ, Roach ES, Strouse JJ, Kwiatkowski JL, Hirtz D, DeBaun MR. Acute silent cerebral ischemic events in children with sickle cell anemia. *JAMA Neurol.* 2013 Jan;70(1):58-65
- Roach ES, Golomb MR, Adams R et al Management of stroke in infants and children, AHA scientific statement Stroke 2008
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Stroke in childhood. Clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation. May 2017. <https://www.rcpch.ac.uk/stroke-guideline#fullclinicalguideline>
- Sarnaik SA, Ballas SK. Molecular characteristics of pediatric patients with sickle cell anemia and stroke. *Am J Hematol* 2001; 67:179–182.
- 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)**
- 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 .
- Sickle Cell Disease in childhood. Standards and Guidelines for clinical care. NHS UK Guidelines, 2nd edition 2010
- 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)**.
- Steen RG, Helton KJ, Horwitz EM, Benaim, E, Thompson, S, Bowman, LC, Robert Krance R, Wang WC, Cunningham, JM. 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
- Stockman JA et al. Occlusion of large cerebral vessels in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1972; 287: 846–849
- 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.
- 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.

- 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)**
- 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.
- The Royal College of Physicians, Paediatric Stroke Working Group. Stroke in childhood-Clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation. 2004. Accessed May 2008.
- van der Land V, Mutsaerts HJ, Engelen M, Heijboer H, Roest M, Hollestelle MJ, Kuijpers TW, Nederkoorn PJ, Cnossen MH, Majoie CB, Nederveen AJ, Fijnvandraat K. Risk factor analysis of cerebral white matter hyperintensities in children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2016 Jan;172(2):274-84.
- Verduzco LA and Nathan DG. Sickle cell disease and stroke *Blood* 2009;114:5117-5125
- Vgontzas A, Charleston L 4th, Robbins MS. Headache and Facial Pain in Sickle Cell Disease. *Curr Pain Headache Rep*. 2016 Mar;20(3):20.
- 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
- Ware RE, Davis B.R, Schultz W.H, Brown RC. Et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia—TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 661–70
- 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**
- 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.
- 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.
- 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
- Wiznitzer M et al. Diagnosis of cerebrovascular disease in sickle cell anemia by magnetic resonance angiography. *J Pediatr* 1990;117: 551–555
- Yerlac S, Balandra S, Cussenot I Extracranial carotid arteriopathy in stroke-free children with sickle cell anemia: detection by submandibular Doppler sonography. *Ped Radiol* (2014) 44: 587-596.

9. Manifestazioni Polmonari

9a. 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 (Castro et al, 1994; Vichinsky et al, 1994; Vichinsky et al, 1997; Stuart et al, 1999).

Questa è una definizione molto ampia che include patologie diverse con notevole variabilità clinica di presentazione ed evoluzione (DeBaun et al, 2016). Questa definizione, secondo alcuni, andrebbe meglio specificata. Nelle ultime linee guida NIH 2014, gli americani segnalano che bisognerebbe di fatto considerare ACS ogni polmonite; indicando che quello che sarebbe considerato una polmonite in una persona senza SCD, di solito soddisfa i criteri di ACS in un paziente affetto da SCD (NIH 2014).

Descrizione

L'ACS rappresenta la seconda causa di ricovero per pazienti con SCD ed **una delle principali cause di mortalità** (Castro et al, 1994; Vichinsky et al, 1997). 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 (Castro et al, 1994; Stuart et al, 1999).

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 et al, 1999)

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) (Dean et al, 2003; Neumayr et al, 2003), mentre nei giovani adulti le **VOC** sono prevalenti (Morris et al, 1999; Vichinsky et al, 2000; Rucknagel et al, 2001). 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 (DeBaun et al, 2016). 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 è maggiore negli adulti.

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.

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.

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 Wright 2004)

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, un aumento dei globuli bianchi e, in alcuni casi, un aumento degli indici di emolisi (Chaturvedi et al, 2016).

Tabella III. Analisi da eseguire alla diagnosi

- Rx torace e saturazione O₂ 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 *Mycoplasmae*, nei periodi a rischio, devono essere inclusi tutti i virus influenzali compreso H1N1)

Monitoraggio

I pazienti con ACS devono essere ricoverati. E' raccomandato che tutti i reparti che ricoverano questi pazienti abbiano un Percorso Diagnostico Terapeutico (PDT) specifico, che includa la possibilità di trasferirlo in una Terapia ad alta intensità di cure.

I parametri vitali (PA, Sat O₂, FC, FR) vanno monitorizzati ogni 2-4 ore fino a miglioramento clinico e il paziente deve essere osservato per l'identificazione precoce dei criteri di gravità clinica, che comprendono: peggioramento dell'ipossia, incremento della frequenza respiratoria, riduzione della conta piastrinica e/o dei livelli di Hb, interessamento multi lobare all'RX e complicanze neurologiche (Howard et al, 2015) In caso di peggioramento clinico va precocemente contattata la Terapia Intensiva per un'eventuale supporto respiratorio.

Tabella IV. Diagnostica di laboratorio e imaging da monitorare

- 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 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.6).

Analgesia. Il dolore va ben controllato sin dall'inizio 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. 6).

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 (Styles et al, 2007; Hankins Styles et al; 2005, Miller Styles et al, 2001; Emre Styles et al, 1995). **Trasfusioni eseguite precocemente migliorano la prognosi**, accelerano la risoluzione dell'episodio, diminuendo il tempo di permanenza in ospedale. L'optimum sarebbe l'EEX che permette 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, è raccomandata l'EEX (vedi cap. 22), preceduta da una trasfusione semplice se l'emoglobina è inferiore a 9 g/dl.

Terapia anti infettiva. **Gli 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 antibiotico ad ampio spettro + macrolide**. Valutare l'opportunità di aggiungere vancomicina (o antibiotici attivi contro i gram+ meticillino-resistenti) in base al quadro clinico.

La terapia antivirale va utilizzata nel sospetto clinico di infezione da H1N1 o comunque nei periodi di alta epidemia influenzale (Howard Styles et al, 2015; Novelli Styles et al, 2016).

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 (Box 1) (Bellet Styles et al, 1995; Hsu et al, 2005).

Broncodilatatori. La fase acuta dell'ACS è associata ad importanti riduzioni della FEV1 (Vichinsky et al, 2000). 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. A causa della variabilità clinica dimostrata e dell'associazione con elevato tasso di riammissione dopo il trattamento, **non è indicato di per sé l'uso degli steroidi per il trattamento della ACS**. (Sobota et al, 2010; Strouss et al, 2008; Howard et al, 2015)

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, specialmente se ipossie micie (Al Hajeri et al, 2008; Creagh-Brown et al, 2009; Wrigge et al, 2015; Maitre et al, 2015).

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

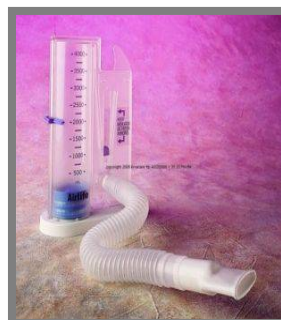
- aumento della necessità di O₂ oltre i 6 L/min per mantenere saturazioni del 98% o incapacità di raggiungere tali livelli
- aumento della tachipnea-dispnea
- peggioramento del dolore
- peggioramento del quadro radiografico
- diminuzione del livello di coscienza

Complicazioni

In corso di ACS grave possono insorgere complicanze neurologiche (convulsioni, stroke, sindrome da leucoencefalopatia posteriore) (Vichinsky et al, 2000; Henderson et al, 2003). Ripetuti episodi di ACS possono portare ad un deficit polmonare restrittivo cronico con ipertensione polmonare.

BOX. 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



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.

Prevenzione con Idrossiurea (HU)

La terapia con HU, se in corso, non va sospesa durante l'episodio acuto di ACS, salvo diverse indicazioni cliniche.

L'inizio della terapia con HU è indicata anche dopo un solo episodio di ACS. 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 O₂, idratazione, analgesia, trasfusione precoce, broncodilatatori (soprattutto se è presente wheezing); eritrocitaferesi precoce se presenti criteri di gravità **C**
- ◆ **La terapia antibiotica è sempre indicata.** E' preferibile come prima scelta l'associazione antibiotico ad ampio spettro+ Macrolide, valutando l'opportunità di aggiungere un antibiotico anti stafilococcico e anti influenzale **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 **C**
- ◆ L'uso dell'ossido nitrico è ancora sperimentale **C**
- ◆ **L'uso dell'idrossiurea è indicato nella prevenzione dell'ACS** **A**

Bibliografia

- 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.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- Chaturvedi S, Ghafari DL, Glassberg J, Kassim AA, Rodeghier M, DeBaun MR. Rapidly progressive acute chest syndrome in individuals with sickle cell anemia: a distinct acute chest syndrome phenotype. Am J Hematol. 2016 Dec;91(12):1185-1190
- Creagh-Brown BC, Griffiths MJ, Evans TW. Bench-to-bedside review: Inhaled nitric oxide therapy in adults. Crit Care. 2009;13:221.
- 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)**.
- DeBaun MR, Strunk RC. The intersection between asthma and acute chest syndrome in children with sickle-cell anaemia. Lancet. 2016 Jun 18;387(10037):2545-53
- 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)**.
- 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)**.
- Henderson JN, Noetzel MJ, McKinstry RC, White DA, Armstrong M, DeBaun MR. Reversible posterior

- Howard J, Hart N, Roberts-Harewood M, Cummins M, Awogbade M, Davis B; BCSH Committee. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015 May;169(4):492-505
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- National Institute of Health, Evidence Based Guidelines of Sickle Cell Disease. 2014. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/sickle-cell-disease-report.pdf>
- 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)**.
- Novelli EM, Gladwin MT. Crises in Sickle Cell Disease. *Chest*. 2016 Apr;149(4):1082-93.
- Quinn CT, Buchanan GR. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr*. 1999;135:416-22.
- Quinn CT, Buchanan GR. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr*. 1999; 135(4):416-22
- Rucknagel DL. The role of rib infarcts in the acute chest syndrome of sickle cell diseases. *Pediatr Pathol Mol Med*. 2001;20:137-54.
- 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)** .
- Sobota, A., Graham, D.A., Heeney, M.M. & Neufeld, E.J. Corticosteroids for acute chest syndrome in children with sickle cell disease: variation in use and association with length of stay and readmission. *American Journal of Hematology*. 2010; 85: 24–28.
- 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)**.
- Stuart MJ, Setty BN. Sickle cell acute chest syndrome: pathogenesis and rationale for treatment. *Blood*. 1999;94:1555-60 **(PA-III)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- Wright J. Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease, in *Practical Management of Haemoglobinopathies*, Blackwell Publishing 2004

9b. 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%) (Morris 2009; Caboot 2008). La presenza di asma e di wheezing inoltre aumentano il rischio di mortalità in pazienti con SCD (Boyd et al, 2007; Cohen et al, 2011; Kassim et al, 2015). E' stata dimostrata una associazione tra la presenza di iperreattività bronchiale e insorgenza di ACS (Sylvester et al, 2007; Boyd et al, 2006; De Baun et al, 2016; Knight-Madden et al, 2005; Nordness et al, 2005; Bernaudin et al, 2008): 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 (Frei-Jones et al, 2009). 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 (anamnesi, con 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 asmatica vista l'associazione tra broncospasmo e ACS. Se la crisi asmatica avviene in presenza di febbre la radiografia del torace deve essere sempre 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) (Strousse et al, 2008; Couillard et al, 2007)

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 **VOC** **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

- 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**).
- 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**).
- 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**).
- Caboot JB, Allen JL. Pulmonary complications of sickle cell disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:279-87.

- 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)**.
- 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)**.
- DeBaun MR, Strunk RC. The intersection between asthma and acute chest syndrome in children with sickle-cell anaemia. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2545-53
- 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)**.
- Kassim AA, Payne AB, Rodeghier M, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Low forced expiratory volume is associated with earlier death in sickle cell anemia. *Blood*. 2015 Sep 24;126(13):1544-50.
- 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)**.
- Morris CR. Asthma management: reinventing the wheel in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2009;84:234-41.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.

9c. 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 (Marcus Med 2001).

Descrizione

Bambini con SCD presentano maggior incidenza di ipertrofia adenoidea ed apnea ostruttiva rispetto alla popolazione normale (Rosen et al, 2014). 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 (Needleman et al, 1999; Downs et al, 2016).

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 (Kirkham et al, 2001).

La bassa saturazione durante la notte in bambini con SCD è associata ad aumentata frequenza di crisi dolorose vaso-occlusive (Marcus et al, 2001), **ad aumentata probabilità di stoke e deficit cognitivi** (Marshall et al, 2009), **aumento dei disturbi del sonno** (Kaleyias et al, 2008, et al, 2001) **e ad ipertrofia ventricolare sinistra con disfunzione diastolica** (Needleman et al, 1999).

Una bassa saturazione di O₂ durante il giorno correla con una bassa saturazione durante la notte e con presenza di apnea notturna (Spivey et al, 2013), 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 (Finch et al, 2013).

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 (Marshall et al, 2009), 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 SatO2 in aria ambiente allo steady-state almeno una volta l'anno **C**
- ◆ In caso di SatO2 persistentemente <95% in condizioni di pieno benessere eseguire misurazione notturna della SatO2 e polisonnografia **C**
- ◆ In caso di SatO2 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 SatO2 notturna <95% senza apnea ostruttiva, valutare l'utilizzo notturno di CPAP e/o somministrazione di O2 **A**

Bibliografia

- Downes M, de Haan M, Kirkham FJ, Telfer PT. Parent reported sleep problems in preschool children with sickle cell anemia and controls in East London. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Nov
- Finch P, Stocks RM, Smeltzer MP, Kimble A, Schoumacher R, Hankins JS. Effects of adenotonsillectomy on polysomnographic parameters in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jul;60(7):E26-8.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:16-30.
- 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)**.
- Narang I, Kadmon G, Lai D, Dhanju S, Kirby-Allen M, Odame I, Amin R, Lu Z, Al-Saleh S. Higher nocturnal and awake oxygen saturations in children with sickle cell disease receiving hydroxyurea therapy. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Jul;12(7):1044-9.
- 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)**.
- Rosen CL, Debaun MR, Strunk RC, Redline S, Seicean S, Craven DI, Gavlak JC, Wilkey O, Inusa B, Roberts I, Goodpaster RL, Malow B, Rodeghier M, Kirkham FJ. Obstructive sleep apnea and sickle cell anemia. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):273-81.
- 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)**.

9d. Ipertensione polmonare

Descrizione

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" (Nef et al, 2010).

L'ipertensione polmonare (IPP) è una complicanza che insorge frequentemente nelle anemie emolitiche (El-Beshlawy et al, 2008; Gladwin et al, 2008; Connor et al, 2008).

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 (Minniti et al, 2009; Pashankar et al, 2009; Pashankar et al, 2008; Hagar et al, 2008; Onyekwere et al, 2008; Colombatti et al, 2010). 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 (Parent et al, 2011). Tuttavia, 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 (Gladwin et al, 2008). Esiste una correlazione tra ricorrenza di ACS, asma e sviluppo di ipertensione polmonare (Minniti C et al, 2009; Pashankar et al, 2009, Pashankar et al, 2008, Hagar et al, 2008, Onyekwere et al, 2008). 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 la conferma mediante 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 (Morris 2011; Hassel KL et al, 2011; Hebbel et al, 2011) e meriti di essere monitorato a partire dagli 8 anni (Klings et al, 2014).

Negli Stati Uniti, l'idrossiurea è stata utilizzata con beneficio in alcuni gruppi di pazienti pediatrici ed adulti con due misurazioni consecutive di TRV-J superiore a 2,6-2,7 m/sec (Pashankar et al, 2009; Olnes et al, 2009).

Per i pazienti adulti sintomatici sono stati usati con un certo beneficio il Bosentan (Minniti et al, 2009). L'uso del Sildenafil, per ora, non si è dimostrato efficace (Machado et al, 2011). Pazienti sintomatici o con caratteristiche emodinamiche di ipertensione arteriosa polmonare dovrebbero essere indirizzati a centri altamente specializzati (Gordeuk et al, 2016).

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 in altri paesi prevede il trattamento ottimale delle **C**

condizioni associate alla IPP (asma, apnee notturne, anemia, etc)

Bibliografia

- 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)**.
- Barnett CF, Hsue PY, Machado RF. Pulmonary hypertension: an increasingly recognized complication of hereditary hemolytic anemias and HIV infection. *JAMA*. 2008;299:324-31.
- Colombatti R, Maschietto N, Varotto E, Grison A, Grazzina N, Meneghello L, Teso S, Carli M, Milanesi O, Sainati L. Pulmonary hypertension in sickle cell disease children under 10 years of age. *Br J Haematol*. 2010;150:601-9 **(P-III)**
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2254-65.
- Gladwin MT. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2565-74
- Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2016 Feb 18;127(7):820-8.
- 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)**.
- Hassell KL. Pulmonary hypertension, tricuspid regurgitant velocity screening, and the nitric oxide pathway. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:419-26
- Hebbel 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
- Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak KK, Gordeuk VR, Kato GJ, Ataga KI, Gibbs JS, Castro O, Rosenzweig EB, Sood N, Hsu L, Wilson KC, Telen MJ, Decastro LM, Krishnamurti L, Steinberg MH, Badesch DB, Gladwin MT; American Thoracic Society Ad Hoc Committee on Pulmonary Hypertension of Sickle Cell Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 15;189(6):727-40
- 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
- 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)**
- Minniti CP, Sable C, Campbell A, Rana S, Ensing G, Dham N, Onyekwere O, Nourai 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)**.
- Morris CR. Vascular risk assessment in patients with sickle cell disease. *Haematologica*. 2011;96:1-5.
- Nef HM, Mollmann H, Hamm C, Grimminger F, Ghofrani HA. Updated classification and management of pulmonary hypertension. *Hear*. 2010; 96:552-559.
- Niss O, Quinn CT, Lane A, Daily J, Khoury PR, Bakeer N, Kimball TR, Towbin JA, Malik P, Taylor MD. Cardiomyopathy With Restrictive Physiology in Sickle Cell Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Mar;9(3):243-52.

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)**

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)**.

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)**.

Pashankar FD, Carbonella J, Bazy-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)**.

Pashankar FD, Carbonella J, Bazy-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)**.

Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010;115:3447-52

10. 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 (Ejindu et al, 2007). 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 (Almeida et al, 2005). I pazienti con SCD hanno inoltre un maggior rischio di avere sequele ortopediche (Ilharreborde 2015). Le principali complicanze dell'osteomielite sono le deformità angolari agli arti, dovute a un parziale arresto della crescita, e la dismetria degli arti. Le principali complicanze dell'artrite settica sono la necrosi avascolare e la rigidità articolare.

Bibliografia

- Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. Br J Haematol 2005; 129: 482-490 **(AP-V)**.
Ejindu VC, Hine AL, Mashayekhi M, Shorvon PJ, Misra RR. Musculoskeletal manifestation of sickle cell disease. RadioGraphics 2007; 27: 1005-1021.
Ilharreborde B. Sequelae of pediatric osteoarticular infection. Orthop Traumatol Surg Res. 2015; 101: S129-37.

10a. 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** (Almeida et al, 2005). 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 (Stevens et al, 1981). 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 (Almeida et al, 2005). Questa sindrome è legata alla falcizzazione dei globuli rossi che produce infarti tromboembolici a livello delle piccole ossa di mani e piedi, che nei bambini piccoli contengono ancora midollo osseo emopoietico (Almeida et al, 2005; Onuba et al, 1993). 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 (Espinosa 1979). 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 (Almeida et al, 2005; Babhulkar et al, 1995). L'edema e l'arrossamento si risolvono in una settimana circa, mentre le alterazioni radiologiche si normalizzano in 1-2 mesi (Almeida et al, 2005). 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) (Espinosa 1979; Noonan 1982; Greene et al, 1987; Bennett 1992). Un'indicazione utile può essere quella di considerare l'osteomielite nei casi in cui si abbia una spiccata leucocitosi neutrofila (>10.000 neutrofili/mm³) o nei casi che non si risolvano entro pochi giorni con la terapia conservativa. L'esame colturale positivo è dirimente. 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 (Stevens et al, 1981) ad una prognosi peggiore, con maggior incidenza di complicanze gravi quali stroke e ACS, che si verificano ad un'età più precoce (Gill et al, 1995; Miller et al, 2000). 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 (Miller et al, 2000). Lo studio BABY-HUG, randomizzato in doppio cieco in bambini di età media di 13 mesi, ha dimostrato 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 (Wang et al, 2011). Un'analisi successiva ha confermato l'efficacia del trattamento, anche nella riduzione di VOC. (Thornburg et al, 2012), con conferma del ruolo benefico anche nei paesi in via di sviluppo (Mulaku et al, 2013).

Terapia

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

- Idratazione (*vedi cap. 6*)

- Analgesia (*vedi cap. 6*) **(C)**
- Terapia antibiotica, indicata in presenza di febbre (*vedi cap. 7*) 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 (11-13) (*vedi cap.21*).

Bibliografia

- Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2005; 129: 482-490 **(AP-V)**.
- 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)**.
- Bennett OM. Salmonella osteomyelitis and the hand-foot syndrome in sickle-cell disease. *J Pediatr Orthop* 1992; 12:534-8 **(P-V)**.
- Espinosa GA. Hand-foot roentgen findings in sickle cell anemia. *J Nat Med Assoc* 1979; 71:171-173 **(AP-V)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- Mulaku M, Opiyo N, Karumbi J, Kitonyi G, Thoithi G, English M. Evidence review of hydroxyurea for the prevention of sickle cell complications in low-income countries. *Arch Dis Child* 2013; 98:908–914.
- Noonan WJ. Salmonella osteomyelitis presenting as “hand-foot syndrome” in sickle-cell disease. *BMJ* 1982; 284:1464-1465 **(P-V)**.
- Onuba O. Bone disorders in sickle-cell disease. *Int Orthop* 1993; 17:397-9 **(AP-V)**.
- 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)**.
- Thornburg CD, Files BA, Luo Z, Miller ST, Kalpatthi R Iyer R, Seaman P, Lebensburger J, Alvarez O, Thompson B, Ware RE, Wang WC for the BABY HUG Investigators. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABYHUG trial. *Blood*. 2012;120(22):4304-4310.
- Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, Rana S, Thornburg CD, Rogers ZR, Kalpatthi 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. A multi center randomized controlled trial of hydroxyurea (hydroxycarbamide) in very young children with sickle cell anaemia. *Lancet*. 2011 May 14; 377(9778): 1663–1672 **(P-I)**.

10b. Osteomielite

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.

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) (Marti-Carvajal et al, 2012; Akakpo-Numado et al, 2008; Tordiman et al, 2014). 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 (Tordiman et al, 2014). In un quarto dei casi l'interessamento è multifocale (Akakpo-Numado et al, 2009). 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, anche se la PCR e il numero dei GB sono significativamente più elevati nell'osteomielite rispetto all'infarto osseo (Huo et al, 1990; Chambers et al, 2000; Berger et al, 2009; Inusa et al, 2013; Sarray et al, 2015). **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 (Berger et al, 2009). 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 ma è un esame poco specifico (Almeida et al, 2005); in particolare si evidenziano sollevamento del periostio e raccolte fluide (76%), che possono comparire anche dopo qualche giorno. I pazienti con crisi vaso-occlusive invece hanno quasi sempre (90%) una ecografia negativa (Inusa et al, 2013). L'ecografia inoltre 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 (Ejindu et al, 2007). La scintigrafia con Tecnezio marcato (99mTc) e con Gallio marcato (67Ga) in sequenza sono di maggior aiuto per identificare i casi di osteomielite, anche se si sono verificati sia falsi positivi sia falsi negativi (Rifai et al, 1997): le aree di infezione mostrano una captazione ossea più intensa con il 67Ga che con il 99mTc (Kahn et al, 1988); nei primi giorni dopo l'infarto si osserva generalmente una ridotta captazione midollare con il 99mTc (Ejindu et al, 2007; Skaggs et al, 2001; Alavi et al, 1974; Burke et al, 1988). Attualmente però **l'indagine più informativa è la RMN**. L'alterazione di segnale nelle sequenze T1-saturate per grasso senza mezzo di contrasto è suggestiva di un infarto osseo, mentre immagini, quali difetti della corticale, raccolte fluide nei tessuti molli adiacenti e enhancement di contrasto midollare, indirizzano verso l'osteomielite (Ejindu et

al, 2007,17). Vi sono anche singole segnalazioni sull'utilizzo della PET in alcuni casi in cui le altre metodiche di immagini si erano rivelate inadeguate (Witjes et al, 2006).

Tabella I. Diagnosi differenziale infarto midollare - osteomielite

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 (Tecnezio + 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 (Martí-Carvajal et al, 2012). 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 (Stengel et al, 2001; Zimmerli 2010; Vinod et al, 2002; Jagodzinski et al, 2009 (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 (Tordiman et al, 2014; Le Saux et al, 2002) 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 amoxicilina + clavulanato per os per un totale di 6 settimane **C**

Bibliografia

- Akakpo-Numado GK, Gnassingbé K, Abalo A, Boume MA, et al. Locations of osteomyelitis in children with sickle- cell disease at Tokointeaching hospital (Togo). *Pediatr Surg Int* 2009;25:723-6.
- 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.
- Alavi A, Bond JP, Kuhl DE, Creech RH. Scan detection of bone marrow infarcts in sickle cell disorders. *J Nucl Med* 1974; 15:1003-1007.
- Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br Journal Haematol* 2005; 129: 482- 490.
- Berger E, Saunders N, Wang L, Freidman JN. Sickle cell disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:251-255.
- 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.
- Chambers JB, Forsythe DA, Bertrand SL, Iwinski HJ, Stefflik DE. Retrospective review of osteoarticular infections in a pediatric sickle cell age group. *J Pediatr Orthop* 2000; 20:682-5.
- Ejindu VC, Hine AL, Mashayekhi M, Shorvon PJ, Misra RR. Musculo skeletal manifestation of sickle cell disease. *Radio Graphics* 2007;27:1005-1021.
- Huo MH, Friedlaender GE, Marsh JS. Orthopedic manifestations of Sickle-Cell Disease. *Yale Jr BiolMed* 1990;63:195-207.
- Inusa BD ,Oyewo A, Brokke F, Santhikumaran G, Jogeessvaran KH (2013) Dilemma in Differentiating between Acute Osteomyelitis and Bone Infarction in Children with Sickle Cell Disease: The Role of Ultrasound. *PLoS ONE* 2013;8: e65001
- 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;29 518-25. (P-IV)
- Jain R, Sawhney S, Rizvi SG. Acute bone crises in sickle cell disease: the T1 fat-saturated sequence in differentiation of acute bone infarcts from acute osteomyelitis. *ClinRadiol* 2008;63:59-70.
- 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.
- 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.
- Marti-Carvajal AJ, Agreda-Pérez LH. Antibiotics for treating osteomyelitis in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12; 12:CD007175.
- Rifai A, Nyman R. Scintigraphy and ultrasonography in different osteomyelitis from bone infarction in sickle-cell disease. *Acta Radiol* 1997;38:139-43.
- Sarray S, Almawi WY. Contribution of reduced interleukin-10 levels to the pathogenesis of osteomyelitis in children with sickle cell disease. *Clin Vaccine Immunol* 2015; 22:1020 –1024.
- 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.
- 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.

Tordjman D, Holvoet L, Benkerrou M, Ilharreborde B, Mazda K et al. Hematogenous paste particular infections of the hand and the wrist in children with sickle cell anemia: preliminary report. J Pediatr Orthop. 2014;34:123-8.

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)**

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.

Zimmerli W. Vertebral osteomyelitis. N Engl J Med 2010;362:1022-1029.

10c. 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 avascolare 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 (Akinyoola et al, 2007).

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%) (Marouf et al, 2003).

I dati riguardanti l'età pediatrica (6-17 anni) riportano una **prevalenza del 27%** (Adekile et al, 2001; Gupta et al, 2004).

Fattori di rischio

Sono maggiormente colpiti i pazienti con un elevato numero di crisi dolorose (David et al, 1993; Adekile et al, 2001; van Beers et al, 2008; Akinyoola et al, 2009).

E' stato riportato un ruolo favorente la AVN di alcuni parametri quali alto ematocrito, bassa HbF, coesistenza di alfa talassemia (Hawker et al, 1982; Mukisi-Mukaza et al, 2000; Adekile et al, 2000).

Viene inoltre descritta una correlazione tra AVN e aumentata aggregazione e deformabilità dei globuli rossi più che con alti livelli di emoglobina o ematocrito. L'elevata deformabilità dei globuli rossi evidenziata nei pazienti con osteonecrosi potrebbe correlare con la maggiore presenza di alfa-talassemia in questo gruppo di pazienti. Resta ancora poco chiaro il meccanismo secondo cui la deformabilità dei globuli rossi aumenta il rischio di AVN (Lemonne et al, 2013).

Un'elevata conta piastrinica (Madu et al 2014), alti valori di MCHC o di Hb/HCT vengono descritti in studi recenti come possibili fattori di rischio di AVN della testa del femore. Ulteriori studi sono però necessari per dimostrare l'utilità prognostica di questo valore allo scopo di effettuare RM di screening e conseguenti interventi (Worrall et al, 2016).

Negli ultimi anni è stata ricercata la possibile spiegazione della patogenesi della AVN in una particolare tendenza verso la trombofilia (Akinyoola et al, 2009). Il ruolo della trombofilia ereditaria nella patogenesi della AVN non è stato confermato (Hawker et al, 1982; Zimmerman et al, 1998; Mukisi-Mukaza et al, 2000; Kutlaret al, 2001; Castro et al, 2004; Moreira Neto et al 2006; Akinyoola et al, 2009).

Anche la ricerca di polimorfismi HLA non ha dato risultati significativi (Adekile et al, 1985). E' stata riportata una associazione tra la proteina BMP 6 (bone morphogenetic protein) e l'osteonecrosi. I pazienti che presentano i polimorfismi rs267196 e rs267201 hanno un rischio più elevato di sviluppare la complicanza. I meccanismi mediante i quali tali polimorfismi nel gene BMP6 predispongano allo sviluppo di AVN sono al momento sconosciuti (Chaouch et al, 2015).

E' stato riportato inoltre che ADAMTS-7 gioca un ruolo importante nella patogenesi di AVN; sembrerebbe essere associato ad una maggiore degradazione della cartilagine nella patogenesi dell'osteonecrosi della testa del femore e la sua espressione interagirebbe con TNF-alfa e NF-kB. L'espressione di TNF- α risulta aumentata nella cartilagine di pazienti con AVN della testa del femore (Li et al, 2015).

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.**

Non è stata rilevata alcuna presentazione clinica tipica in quanto la sintomatologia risulta essere estremamente variabile, spesso povera, con dolori al rachide o alle ginocchia e obiettività locale nella norma. Ciò può spiegare la difficoltà diagnostica dell'AVN (Hauzeur et al, 2016).

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 (Schmitt-Sody et al, 2008), 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 (Schmitt-Sody et al, 2008). Una classificazione che tenga conto anche del grado di impotenza funzionale e che è ampiamente usata dagli specialisti ortopedici è quella proposta da Harris (Harris et al, 1969). 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) (Aguilar et al, 2005).

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 (Hernigou et al, 1991; Gupta et al, 2004; Hernigou et al, 2006)

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 (Sadat-Ali et al, 1993). 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 (Bodhise et al, 2004). 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 (Styles et al, 1996).

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 (Neumayr et al, 2006). 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 (Mukisi-Mukaza et al, 2009).

In associazione con la "core decompression" negli stadi precoci dell'osteonecrosi, è possibile utilizzare anche la terapia cellulare con infusione autologa di cellule staminali derivate dal midollo osseo (Daltro et al, 2015).

La terapia cellulare consiste nell'infusione di "bone marrow-derived mononuclear cells" raccolte con aspirato midollare. Uno studio del 2015 (Daltro et al, 2015) analizza per un periodo di 5 anni 89 pazienti con osteonecrosi in fase iniziale che vengono sottoposti al trattamento e si assiste ad un'importante riduzione del dolore con arresto della progressione del danno osseo. Lo studio non confronta pazienti sottoposti alla sola "core decompression" o a trattamenti conservativi.

Un lavoro del 2015 (Gulati et al, 2015) studia in vitro le "bone marrow stromal cells" di pazienti con osteonecrosi da drepanocitosi confrontandole con quelle di pazienti con osteonecrosi da altra eziologia e con cellule di pazienti donatori, concludendo che le cellule dei pazienti con drepanocitosi hanno buone capacità osteogenetiche e quindi la terapia cellulare può essere utilizzata con successo.

L'artroplastica è sicuramente in grado indurre un miglioramento sia in termini di sintomatologia che di alterazioni radiologiche ma è indicata solo nelle fasi avanzate di coinvolgimento osseo e in caso di dolore intrattabile (Kamath et al, 2015). 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% (Vichinsky et al, 1999; Hernigou et al, 2006). 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 (Hernigou et al, 2006), probabilmente da mettere in relazione al miglioramento e delle tecniche chirurgiche e della gestione generale di questi pazienti negli ultimi anni. In uno studio recente (Lebouvier et al, 2015) è stato evidenziato come una buona preparazione del paziente con trasfusioni che permettano di mantenere livelli di emoglobina a 9 g/dl prima e dopo l'intervento, è importante per ridurre le complicanze.

Non sono disponibili studi randomizzati che mettano a confronto le terapie conservative verso quelle chirurgiche (Martí-Carvajal et al, 2004).

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 (Lau et al, 2007).

Tabella II. Terapia dell'osteonecrosi della testa del femore

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 esperta nella gestione della SCD **C**

Bibliografia

- 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)**.
- Adekile AD, Gupta R, Yacoub F, Sinan T, AlBloushi 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- Bodhise PB, Dejoie M, Brandon Z, Simpkins S, Ballas SK. Non-pharmacologic management of sickle cell pain. *Hematology*. 2004;9:235-7.
- 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)**.
- Chaouch L, Kalai M, Jbara MB, Chhabene SB. Association between rs 267196 e rs267201 of BMP6 gene and osteonecrosis among Sickle Cell Aneamia patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Placky Olomouc Czech Repub*. 2015; 159(1):145-149 **(A-IV)**
- Daltro GC, Fortuna V, de Souza EV, Salles MM, Carreira AC, Meyer R, Freire SM, and Radovan Borojevic R. Efficacy of autologous stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: a five-year follow-up study. *Stem Cell Research & Therapy* 2015 6: 110 **(A-V)**
- 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.
- Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1985;67:3-9.
- Gulati Y, Sharma M, Bharti B, Bahl V, Bohra I, and Goswani A. Short term results of cementless total hip arthroplasty in sicklers. *Indian J Orthop*. 2015 Jul-Aug; 49(4): 447–451 **(A-V)**
- 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)**.
- 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.
- Hauzeur JP, Malaise M, de Maertelaer V. A prospective cohort study of the clinical presentation of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: spine and Knee symptoms as clinical presentation of hip osteonecrosis. *International Orthopaedics* 2016; 40: 1347-1351 **(A-V)**.
- Hawker H, Neilson H, Hayes RJ, 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- Kamath AF, McGraw MH, and Israelite CL. Surgical management of osteonecrosis of the femoral head in patients with sickle cell disease. *World J Orthop*. 2015 Nov 18; 6(10): 776–782 **(A-V)**
- 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)**.
- 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)**.
- Lebouvier A, Poignard A, Coquelin-Salsac L, Léotot J, Homma Y, Jullien N, Bierling P, Galactéros F, Hernigou P, Chevallier N, Rouard H. Autologous bone marrow stromal cells are promising candidates for cell therapy approaches to treat bone degeneration in sickle cell disease. *Stem Cell Research* 2015 15:584–594.
- Lemonne N, Lamarre Y, Romana M, Mukisi-Mukaza M, Does increased red blood cell deformability raise the risk for osteonecrosis in sickle cell anemia? *Blood*, 2013; Apr: 121-15 **(A-V)**
- Li JK, Cheng L, Zhao YP, Guo YJ, Liu Y, Zhang W, Wang SS, Zhang YQ, Pan X, Nie L. ADAMTS-7 Exhibits Elevated Expression in Cartilage of Osteonecrosis of Femoral Head and Has a Positive Correlation with TNF- α and NF- κ B P65. *Mediators Inflamm*. Mediators of Inflammation Vol. 2015; 2015: Article ID 196702

- Madu AJ, Madu Ak, Umar GK, Ibekwe K, Duru A, Ugwu AO. Avascular necrosis in sickle cell (homozygous S) patients. Predictive and laboratory indices. *Nigerian Journal of Clinical practice* 2014-17; 86-89 **(A-V)**
- 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)**.
- 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.
- 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)**.
- Mukisi-Mukaza M, Elbaz A, Samuel-Leborgne Y, KecladL, LeTurdu-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)**.
- 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; 95(7):498-504. **(A-III)**.
- 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)**.
- Sadat-Ali M. Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease. An integrated classification. *Clin Orthop Relat Res.* 1993; 290:200-5.
- Schmitt-Sody M, Kirchhoff C, Mayer W, Goebel M, Jansson V. Avascular necrosis of the femoral head: inter- and intra observer variations of Ficat and ARCO classifications. *Int Orthop.* 2008;32:283-7 **(A-III)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- Worrall D, Smith-Whitley K, Lawrence W. Hemoglobin to Hematocrit Ratio: the strongest Predictor of Femoral Head osteonecrosis in Children with Sickle Cell Disease; *J Pediatr Orthop* 2016; 36: 139-144 **(P-IV)**.
- 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)**.

11. 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.**

11a. Sequestro Splenico Acuto

Costituisce un'importante causa di morbidità e mortalità del bambino con SCD (Manci et al, 2003; Gill et al, 1995).

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) (Ballas et al, 2010).

Il sequestro splenico **nella maggior parte dei casi insorge in pazienti affetti da HbSS o S-β⁺th**; 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 (Neonato et al, 2000). 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 (Koduri et al, 2006; Tsikrikas et al, 2008).

Talora è associato ad infezione virale (Mallouh et al, 1993) e batterica (Emond et al, 1985); 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 (Yates et al, 2009).

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 (Emond et al, 1985; Kinney et al, 1990). **Il rischio di ricorrenza è elevato**, in più della metà dei pazienti, e in questi pazienti la mortalità è ancora più alta (Rezende et al, 2009). Il rischio di recidiva è più elevato se il primo episodio avviene prima dei due anni di età (Brousse et al 2012). In circa un terzo dei pazienti, dopo una crisi di sequestro splenico acuto, residua ipersplenismo cronico (Yopley et al, 1981). 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 (Emond et al, 1985; Powell et al, 1992), 13; In un recente studio multicentrico in Francia in cui veniva valutata la mortalità per sequestro splenico in una coorte di bambini con SCD diagnosticati alla nascita, la mortalità era addirittura inferiore all'1%. Questa significativa riduzione veniva attribuita alla possibilità di identificazione del paziente alla nascita mediante screening neonatale e alla conseguente educazione sanitaria dei genitori sulla palpazione della milza sin dai primi mesi di vita (Brousse et al, 2015).

Raccomandazioni per la prevenzione primaria

- ◆ Ogni genitore deve essere istruito sulla modalità di palpazione della milza per il 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, calo di Hb (≥ 2 g/dl) e/o calo di Hct ($\geq 20\%$) rispetto ai valori basali
- Reticolocitosi (aumento del 25% dei valori basali) salvo rari casi con reticolocitopenia
- Splenomegalia rapidamente crescente (aumento ≥ 2 cm, rispetto ai valori basali)

Caratteristiche cliniche

- Pallore, astenia, tachicardia
- Distensione addominale e dolore quadrante superiore sinistro
- Segni di shock e collasso acuto
- Spesso associato ad infezioni virali o batteriche
- Talora piastrinopenia
- 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. 14*)

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, con piccole aliquote (5ml/kg) ripetute (top-up)	C
• Monitorare condizioni del paziente e dimensioni della milza frequentemente	C
• Antibiotici a largo spettro per coprire pneumococco ed <i>haemophilus</i>	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 (Rezende et al, 2009), con intervalli sempre più brevi tra le crisi (Emond et al, 1985). 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 (Owusu-Ofori et al, 2002). Per le indicazioni alla splenectomia vedi cap. 24.

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 (Topley et al, 1981; Rao et al, 1985). Altri studi concludono che il regime trasfusionale cronico, anche mantenendo il livello di HbS sotto il 30%, è inefficace a prevenire le recidive (Kinney et al, 1990). Pertanto, 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 (Grover et al, 1990). La funzione del regime trasfusionale cronico sarebbe invece importante in quanto aumenta il livello basale di Hb

totale, riducendo di conseguenza il rischio di complicanze gravi associate all'anemia da sequestro (Brousse et al, 2015).

Splenectomia

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. 24*).

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 (Emond et al, 1985; Powell et al, 1992; Brousse et al 2015). Le raccomandazioni in uso attualmente negli Stati Uniti ed in Inghilterra (NHS 2008; NIH 2002) sono qui sotto elencate.

Raccomandazioni per la prevenzione secondaria

- ◆ Dopo un episodio di sequestro splenico acuto grave, il paziente dovrebbe essere sottoposto ad un regime trasfusionale cronico e considerato per la splenectomia **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**

11b. Sequestro splenico cronico (o ipersplenismo)

Si definisce come clearance inappropriata di elementi ematici non senescenti da parte di una milza di volume aumentato (Ballas et al, 2010).

Ha insorgenza graduale e può far seguito ad uno o più episodi di sequestro acuto (Topley et al 1981).

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) con reticolocitosi
 - 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**

11c. 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 (Ahmed et al, 2007). 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 (Hatton et al, 1985; Hernández et al 1989).

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 (Ahn et al, 2005).

Criteri diagnostici (tutti i tre criteri devono essere soddisfatti)

- Rapida anemizzazione, ↓Hb (≥ 2 g/dl) o ↓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 ↑ delle transaminasi
- Collasso; meno frequente ed improvviso che nel sequestro splenico

Tabella II. Approccio diagnostico al sequestro epatico

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

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 (Ahn et al, 2005; Zakaria et al, 2003).

Tabella III. Approccio terapeutico al sequestro epatico

- | | |
|--|----------|
| • Terapia di supporto | C |
| • Può essere necessario trasfusione urgente (top-up) | C |
| • Trasfondere piccole quantità di emazie, attenzione all'iperviscosità | C |
| • Preferibile l'EEX 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

- 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.
- 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.
- Ballas SK, Lief 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.
- Brousse V1, Elie C, Benkerrou M, Odièvre MH, Lesprit E, Bernaudin F, Grimaud M, Guitton C, Quinet B, Dangiolo S, de Montalembert M. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. *Br J Haematol.* 2012;156:643-8 **(P-V)**
- 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)**
- 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)**
- 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)**
- Hatton CS, Bunch C, Weatherall DJ. Hepatic sequestration in sickle cell anaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:744-5. **(A-V)**
- 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.
- 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)**
- 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)**
- 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.
- Manci 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. **(AP-V)**

- 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>
- National Institute of Health (NIH), National Heart, Lung and Blood Institute The Management of Sickle Cell Disease 2002. http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc_mngt.pdf
- 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)**
- 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.
- 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)**
- 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)**
- 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)**
- 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)**
- Tsikrikas 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.
- 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.
- 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. In uno studio su 18 pazienti con priapismo è stato osservato un maggior numero di episodi di desaturazione rispetto ai controlli, senza evidenza di correlazione con gli episodi di apnea/ipopnea, anche questi comunque più numerosi. E' stata invece osservata una correlazione tra episodi di desaturazione e durata degli eventi di rigidità peniena (Roizenblatt et al, 2012). 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 (Adedeji et al 1988) e a più bassi livelli di HbF (Al-Awamy et al, 1985), 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 (Nolan et al, 2005). La deplezione di ossido nitrico porta ad una ridotta espressione di altre molecole regolatrici, tra cui la fosfodiesterasi tipo-5 (Crane et al, 2011). Alcuni polimorfismi genetici sono associati ad una maggiore frequenza di priapismo (Elliott et al, 2007). Non è stata invece osservata nessuna associazione con un deficit di testosterone, che pure sembra essere frequente nei soggetti con SCD (20-25% dei casi) (Morrison et al, 2015). 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 (Sharpsteen et al, 1993). Alcuni casi sono stati descritti in soggetti eterozigoti (Birnbaum et al, 2008).

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 ricorrente** (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 (Emond et al, 1980). 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 (Lue 1988). 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 (Mantadakis et al, 1999), 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 (Lue 1988).

Una analisi dei dati del *Pediatric Health Information System* dal 2004 al 2012 ha identificato 17.186 maschi di età <21 anni che erano stati ricoverati, 362 dei quali avevano ricevuto una diagnosi di priapismo (2,1%) per un totale di 748 ricoveri. Le percentuali di ricovero variavano tra i diversi ospedali (0–4,4%). Il numero di pazienti che avevano ricevuto una diagnosi di priapismo non è cambiato nel periodo in esame, mentre il numero di ricoveri si è ridotto (Wang et al, 2016). In uno studio retrospettivo su 559 casi di un centro in Brasile la prevalenza del priapismo in pazienti con drepanocitosi di età <18 anni è stata del 3,6%, più bassa di quanto in precedenza riportato, con una maggiore incidenza dopo i 10 anni di età. La maggior parte degli episodi sono avvenuti di notte e la metà dei pazienti ha richiesto una qualche procedura urologica (Furtado et al, 2012).

Una disfunzione sessuale è stata riportata nel 40% dei pazienti con storia di priapismo (Anele et al, 2015), 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** (Chakrabarty et al, 1996). 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 (Sharpsteen et al, 1993).

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 ricorrente 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 (Broderick 2012).

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 risolvere alcuni episodi (19).

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, secondo lo schema utilizzato per le altre crisi dolorose vaso-occlusive (vedi cap. 5).

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 (Rogers 2005).

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 (Chinegwundoh et al, 2004) (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 ipossico. 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 $pO_2 \geq 96\%$.

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

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 (Poward et al, 1996).
- 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 (Shantha et al, 1989).

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:

- Eritrocitoferesi (automatica o manuale) in urgenza
- Irrigazione con farmaci adrenergici

Trasfusioni

L'eritrocitoferesi (EEX) si è dimostrata efficace nel risolvere il priapismo entro poche ore in alcuni casi, (Rifkind et al, 1979; Walker et al, 1983) ma non in tutti (McCarthy et al, 2000). Sono state utilizzate anche trasfusioni singole, anche se la loro efficacia non è dimostrata (Seeler 1971; Seeler 1973). Una metanalisi degli studi pubblicati non mostra alcun vantaggio nelle trasfusioni (Merritt et al, 2006) che per di più possono ritardare il ricorso ad altre misure più efficaci (Mantadakis et al, 1999). 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. 22).

Irrigazione con farmaci adrenergici

L'iniezione di adrenalina nei corpi cavernosi fu utilizzata per la prima volta nel 1988 in un paziente con schizofrenia e priapismo (Sayer et al, 1988). Successivi studi hanno confermato l'efficacia dell'aspirazione di sangue dai corpi cavernosi con irrigazione con adrenalina 1:1000.000, senza effetti collaterali (Molina et al, 1989; Mantadakis et al, 2000). La sola aspirazione si è dimostrata ugualmente efficace in un piccolo numero di casi (Boyle et al, 1990).

L'*American Urologic Association* raccomanda l'uso della fenilefrina (che però non è in commercio in Italia) come simpaticomimetico per iniezione intracavernosa nel priapismo ischemico che persiste dopo aspirazione e irrigazione e nel priapismo a singhiozzo che non risponde al trattamento sistemico (AU 2010).

Negli adulti è stata utilizzata anche l'etilefrina, alla dose di 6 mg non diluita nella parte laterale di ciascun corpo cavernoso (Virag et al, 1996).

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 (vedi cap. 6), più eventuali perdite, e, se necessario, ossigenoterapia a mantenere la $pO_2 \geq 96\%$	C
Non indicate 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

BOX. Protocollo di esecuzione dell'aspirazione/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%.

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 (Snyder et al, 1966). 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 complicità 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 (Noe et al, 1981). 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.

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 in pazienti con storia di priapismo

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 (Okpala et al, 2002; Olujohungbe et al, 2011).
2. **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 (Saad et al, 2004). In due casi trattati con antiandrogeni, l'idrossiurea era risultata in precedenza inefficace.

3. **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. 22*). Questi programmi dovrebbero avere comunque una durata limitata, di 6-12 mesi.

4. **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) (Champion et al, 2005) c'è una base per giustificarne l'efficacia (Burnett et al, 2006). 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** (Bialecki et al, 2002; Burnett et al, 2006; Burnett et al, 2014). I casi pubblicati sono però tutti adulti. In uno studio su 13 pazienti di età compresa tra 14 e 45 anni non è stata riscontrata nessuna differenza con il gruppo controllo nella frequenza degli episodi, ma una riduzione di quattro volte degli episodi maggiori. E' stato inoltre descritto un possibile aumento della frequenza delle crisi vaso-occlusive (Lane et al, 2011)

5. **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) (Saad et al, 2009).

6. **Ketoconazolo**: Il ketoconazolo induce un ipogonadismo temporaneo con conseguente riduzione delle erezioni legate al sonno che spesso evolvono in priapismo ischemico nei soggetti affetti da malattia a cellule falciformi. In uno studio retrospettivo su 17 adulti una completa risoluzione del priapismo è stata osservata nel 94% dei casi, con effetto iniziato subito dopo l'inizio della terapia. Dopo sospensione del trattamento l'effetto è persistito per un periodo di follow-up medio di 36,7 mesi. Per questo motivo, ed in considerazione degli effetti collaterali, gli autori suggeriscono la sospensione della terapia dopo 6 mesi (Hoeh et al, 2014).

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

- ◆ 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**
- ◆ 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 **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

- 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.
- Al-Awamy B, Taha SA, Naeem MA. Priapism in association with sickle cell anemia in Saudi Arabia. Acta Haematol 1985;73:181-2.
- Anele UA, Burnett AL. Erectile dysfunction after sickle cell disease-associated recurrent ischemic priapism: profile and risk factors. J Sex Med. 2015 Mar;12(3):713-9
- AUA. Guideline on the management of priapism. American Urological Association education and research. Available at <http://www.auanet.org/education/guidelines/priapism.cfm>
- Bialecki ES, Bridges KR. Sildenafil relieves priapism in patients with sickle cell disease. Am J Med. 2002;113:252
- Birnbaum BF, Pinzone JJ. Sickle cell trait and priapism: a case report and review of the literature. Cases J. 2008;1:429
- Boyle ET Jr, Oesterling JE. Priapism: simple method to prevent retumescence following initial decompression. J Urol. 1990;143:933-935
- Broderick GA. Priapism and Sickle-Cell Anemia: Diagnosis and Nonsurgical Therapy. J Sex Med. 2012 Jan;9(1):88-103
- Burnett AL, Anele UA, Trueheart IN, Strouse JJ, Casella JF. Randomized controlled trial of sildenafil for preventing recurrent ischemic priapism in sickle cell disease. Am J Med. 2014 Jul;127(7):664-8
- 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
- Burnett AL, Bivalacqua TJ, Champion HC, Musicki B. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. Urology 2006;67:1043-8.

- Chakrabarty A, Upadhyay J, Dhabuwala CB, et al. Priapism associated with sickle cell hemoglobinopathy in children: long-term effects on potency. *J Urol*. 1996;155:1419–23.
- 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.
- Chinegwundoh FI, Anie KA. Treatments for priapism in boys and men with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD004198
- Crane GM, Bennett NE Jr. Priapism in sickle cell anemia: emerging mechanistic understanding and better preventative strategies. *Anemia*. Volume 2011 (2011), Article ID 297364.
- 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.
- Emond AM, Holman R, Hayes RJ, Serjeant GR. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med*. 1980;140:1434-7. **(A-V)**
- 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.
- Furtado PS, Costa MP, Ribeiro do Prado Valladares F, Oliveira da Silva L, Lordêlo M, Lyra I, Barroso U. The prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell disease in Brazil. *Int J Hematol*. 2012 Jun;95(6):648-51
- Hoeh MP, Levine LA. Prevention of recurrent ischemic priapism with ketoconazole: evolution of a treatment protocol and patient outcomes. *J Sex Med*. 2014 Jan;11(1):197-204
- Lane A, Deveras R. Potential risks of chronic sildenafil use for priapism in sickle cell disease. *J Sex Med*. 2011;8:3193-5
- 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.
- 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)
- 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.
- 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)**
- Merritt AL, Haiman C, Henderson SO. Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia associated priapism. *CJEM*. 2006;8:119-22
- Molina L, Bejany D, Lynne CM, Politano VA. Diluted epinephrine solution for the treatment of priapism. *J Urol*. 1989;141:1127-1128
- Morrison BF, Anele UA, Reid ME, Madden WA, Feng Z, Burnett AL. Is testosterone deficiency a possible risk factor for priapism associated with sickle-cell disease? *Int Urol Nephrol*. 2015 Jan;47(1):47-52
- Noe HN, Wilimas J, Jerkins GR. Surgical management of priapism in children with sickle cell anemia. *J Urol*. 1981;126:770-1.
- Nolan V. G., Wyszynski D. F., Farrer L. A., Steinberg M. H. Hemolysis-associated priapism in sickle cell disease. *Blood*. 2005;106:326-3267 **(A-V)**
- Okpala et al. Etilefrine for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. *Br J Haematol* 2002;118; 918-921
- 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
- Powars DR, Johnson CS. Priapism. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:1363–72.
- Rifkind S, Waisman J, Thompson R, Goldfinger D. RBC exchange pheresis for priapism in sickle celldisease. *JAMA*. 1979 ;242:2317-8. **(A-V)**
- Rogers ZR. Priapism in Sickle Cell Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2005;19:917-28.
- Roizenblatt M, Figueiredo MS, Cançado RD, Pollack-Filho F, de Almeida Santos Arruda MM, Vicari P, Sato JR, Tufik S, Roizenblatt S. Priapism is associated with sleep hypoxemia in sickle cell disease. *J Urol*. 2012 Oct;188(4):1245-51
- 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
- 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.
- Sayer J, Parsons CL. Successful treatment of priapism with intracorporeal epinephrine. *J Urol*. 1988;140:827
- Seeler RA. Intensive transfusion therapy in boys with sickle cell anemia. *J Urol*. 1973;110:360-361

- Seeler RA. Priapism in children with sickle cell anemia: successful management with liberal red cell transfusions. Clin Pediatr. 1971;10:418-419 **(P-V)**
- Shantha TR, Finnerty DP, Rodriguez AP. Treatment of persistent penile erection and priapism using terbutaline. J Urol 1989;141:1427-9. **(A-V)**
- 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.
- Snyder GB, Wilson CA. Surgical management of priapism and its sequelae in sickle cell disease. South Ed J. 1966;59:1393-1396.
- The management of sickle cell disease. National Institutes of Health
- 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
- 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)**
- Wang HH, Herbst KW, Rothman JA, Shah NR, Wiener JS, Routh JC. Trends in Sickle Cell Disease-related Priapism in U.S. Children's Hospitals. Urology. 2016 Mar;89:118-22

13. Disturbi endocrini, nutrizionali e metabolici

Introduzione

Nella SCD vengono descritte diverse alterazioni metaboliche ed 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) (Barden et al, 2002). 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 (Smiley et al, 2008). 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 (Hibbert et al, 2006; Buchowski et al, 2001; Hermatz et al, 1999). 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. È verosimile che deficit nutrizionali nell'infanzia predispongano a un'eccessiva adiposità nelle età più avanzate (Smiley et al, 2008). All'aumentare delle carenze nutrizionali inoltre si associa un aumento della gravità della malattia (Martyres et al, 2016; Mandese et al, 2016).

Deficit di micronutrienti, acido folico, zinco

Nella SCD si osserva in quasi la metà dei pazienti, una carenza di zinco, acido folico e vitamine, in particolar modo vitamina A, B6, B12, C, E e D, mentre la cupremia è in genere più elevata (Ray et al, 2007; Hasanato et al, 2006; Finana et al, 1988; Oliveira et al, 2001; Martyres et al, 2016).

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 (Şiklar et al, 2003; Phebus et al, 1988; Leonard et al, 1998). Inoltre, la carenza di zinco è stata associata in modo

statisticamente significativo a un aumento delle VOC e ad un aumento dell'ospedalizzazione per VOC (Martyres et al, 2016). 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 (Phebus et al, 1988). **È 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 (Siklar et al, 2003; Fung et al, 2002). 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 (Fung et al, 2002; Dekker et al, 2012). Inoltre la supplementazione con zinco sembrerebbe in grado di diminuire l'incidenza di infezioni (Bao et al, 2008; Dekker et al, 2012).

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

Il deficit di vitamina D è uno dei più frequenti disturbi nutrizionali tra le persone affette da SCD (Nolan et al, 2015, Garrido et al, 2012), e ci sono delle caratteristiche specifiche della SCD che contribuiscono a questo fenomeno: diminuzione dell'appetito, danno della mucosa intestinale che porta all'incapacità di assorbire i nutrienti, aumento del metabolismo basale e aumento delle richieste nutrizionali per sostenere le funzioni fisiologiche oltre a fattori comuni come un'inadeguata esposizione al sole (eventualmente legata ad un maggiore fabbisogno di esposizione nei pazienti con pelle scura), disturbi epatici o renali, e ridotto introito di latte e latticini. Il deficit di vitamina D è stato associato a alterazioni dell'osso, disturbi cardiovascolari, asma, nefropatia e dolore osseo cronico, tutte complicanze possibili nei pazienti con SCD. Sebbene il ruolo della carenza di vitamina D come fattore contributivo è ancora da esplorare il deficit di vitamina D può essere trattato realmente e con poca spesa, offrendo un potenziale miglioramento per i pazienti (Nolan et al, 2015).

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 (Kennedy et al, 2001; Liu 1975). 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 (Van der Dijs et al, 1998). 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** (Van der Dijs et al, 2002), 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 (Dhar et al, 2004). Va inoltre considerato che vi sono dei lavori che correlano la supplementazione con acido folico alla predisposizione a gravidanze gemellari (Ballas et al, 2006). Rimane quindi da stabilire quanto a lungo proseguire nel tempo con la supplementazione di acido folico (Dixit et al, 2016). Il deficit di vitamina B12 è invece più raro alle nostre latitudini ma va comunque tenuto in considerazione ed escluso mediante un dosaggio plasmatico (Kennedy et al, 2001; Dhar et al, 2004).

Crescita

La **scarsa crescita** è il disturbo endocrinologico 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 (Barden et al, 2002). I due terzi dei bambini con SCD presentano uno o più valori di peso, altezza e BMI < al 5° percentile (Zemel et al, 2007). Sono ora disponibili delle curve dei percentili di riferimento per peso, altezza e pressione arteriosa per i bambini affetti da SCD ricavati dai dati di una coorte arruolata nel SIT trial (vedi figure 1,2,3,4 e tabella II) (Wolf et al, 2015). 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 (Soliman et al, 1999; Thomas et al, 2000). 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** (Caruso-Nicoletti et al, 1992). Nei pazienti con SCD eterozigote, invece, non si osservano differenze nei pattern di crescita rispetto alla popolazione sana (Singhal et al, 1994). 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- IGFBP3 (Luporini et al, 2001; Collett-Solberg et al, 2007). 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 (Soliman et al, 1995; Soliman et al, 1997). Questi pazienti si giovano di un trattamento ormonale sostitutivo (Nunlee-Bland et al, 2004). 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 (Finan et al, 1988).

E' stato segnalato che un regime con EEX cronica sia in grado di migliorare la crescita di bambini con SCD (Bavle et al 1014).

Vi sono comunque anche bambini e adolescenti con SCD sovrappeso o obesi, che soprattutto in alcuni paesi industrializzati, raggiungono il 22% dei casi (Chawla et al, 2013).

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) (Kennedy et al, 2001). 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 (Zago et al, 1992), e l'età media alla prima gravidanza è la stessa dei controlli (Serjeant et al, 2005). La differenza rispetto ai controlli sani è maggiore per le femmine omozigoti SS, rispetto a quelle eterozigoti SC (Serjeant et al, 2001). Si osservano inoltre cicli mestruali più corti, con maggior incidenza di menorragia e dismenorrea (Samuels-Reid et al, 1985). 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 (Singhal et al, 1995). In altri casi si osserva un deficit primitivo di gonadotropine legato ad alterazioni dell'asse ipotalamo/ipofisi (Taddesse et al, 2012). Infatti studi biochimici hanno dimostrato bassi livelli di testosterone e diidrotestosterone 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 spermiogramma 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.

E' riportato che il trattamento trasfusionale migliora la spermiogenesi (Soliman et al, 2013); non è da escludere che anche il trattamento con HU, limitando gli infarti testicolari, possa migliorare la spermiogenesi (Smith-Whitley 2014).

La terapia sostitutiva con testosterone sembra essere ben tollerata e non aumenta gli episodi di priapismo (Morrison et al, 2013; Morrison et al, 2015).

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 e si è osservata una correlazione negativa con il sovraccarico di ferro (Hagag et al, 2015). 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. Va comunque segnalato che l'insufficienza surrenalica verosimilmente sopraggiunge con il tempo dato che quasi il 20% dei pazienti adulti con SCD ha un test all'ACTH patologico. Gli adulti con SCD hanno un rischio 2375 volte maggiore di sviluppare un'insufficienza surrenalica rispetto alla popolazione generale, e 259 volte maggiore rispetto a pazienti senza SCD ospedalizzati (Hagag et al, 2015).

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 (Buisson et al, 2005; Sarrai et al, 2007; Chawla et al 2013). Il 70-80% degli adulti ha una bassa BMD e circa il 13% viene classificato come osteoporotico (Miller et al, 2006). Il rachide lombare sembra essere particolarmente suscettibile a modificazioni osteoporotiche (Sadat-Ali et al, 2007). 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, magnesio e vitamina D) (Elshal et al, 2012; Arlet et al, 2013), allo stato ormonale (sesso maschile, ritardo puberale, bassi livelli di estradiolo, di testosterone, di PTH) (Sadat-Ali et al, 2007; Elshal et al, 2012), allo stato metabolico (microinfarti ossei dovuti alle ripetute crisi falcemiche, malattia cronica con immobilizzazione). Recenti studi mostrano che i pazienti con SCD hanno un'aumentata attività osteoclastica, come dimostrano le concentrazioni della fosfatasi acida sierica 5b resistente al tartrato. Questi dati suggeriscono un ruolo potenziale dell'infiammazione, che stimola l'attività osteoclastica, nella patogenesi dell'osteoporosi (Nouraie et al, 2011).

Nonostante vi siano chiare evidenze di un'osteopenia diffusa nei pazienti con SCD vi sono solo pochi dati che indicano un aumentato rischio di frattura sugli adulti e non vi sono dati sull'effetto di eventuali trattamenti curativi (Nolan et al, 2015, Arlet et al, 2013).

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 (Smiley et al, 2008) 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 116 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 (Phillips et al, 1992; Evliaoğlu et al, 1996).

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 presentano 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, oltre a favorire l'osteopenia/osteoporosi che si associa in età adulta ad un aumentato rischio di frattura **C**
- ◆ 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.

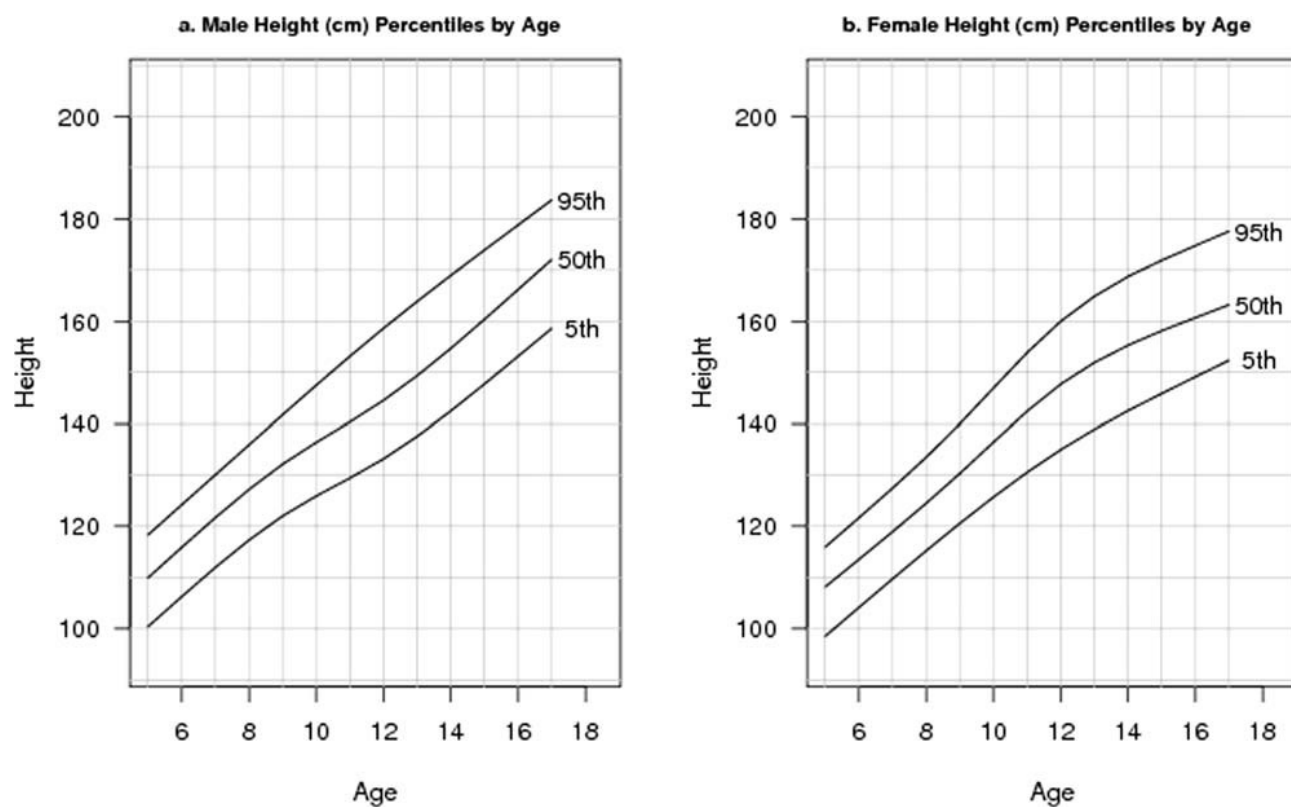


Fig.1 Quantili dell'altezza per età e genere (a. maschi, b. femmine) di pazienti con SCD. Tratto da Wolf et al. Am J Hematol 2015;90: 2-7.

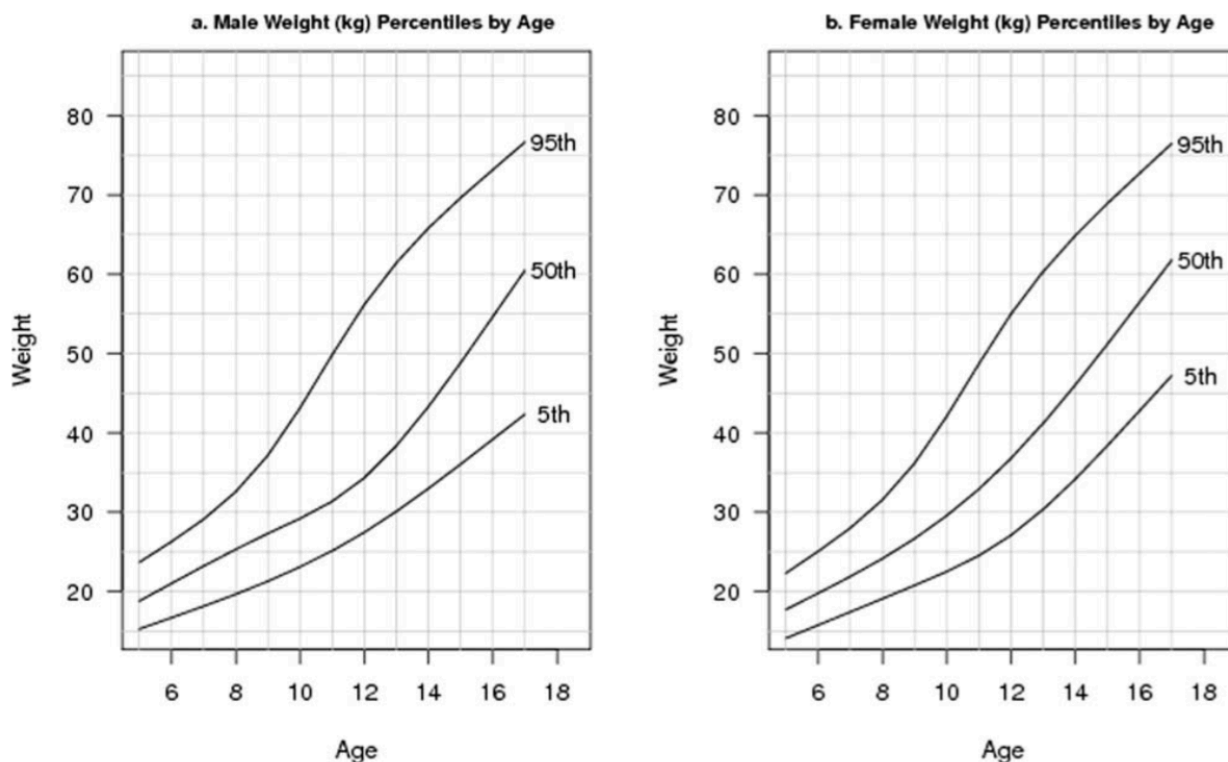


Fig.2 Quantili del peso per età e genere (a. maschi, b. femmine) di pazienti con SCD. Tratto da Wolf et al. Am J Hematol 2015; 90: 2-7.

Bibliografia

- Arlet JB, Courbebaisse M, Chatellier G, Eladari D, Souberbielle JC. Relationship between vitamin D deficiency and bone fragility in sickle cell disease: a cohort study of 56 adults. *Bone* 2013; 52 (1): 206-11.
- Ballas SK, Baxter JK, Riddick G. Folate supplementation and twinning in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2006; 81:296-297.
- 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.
- 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.
- Bavle A, Raj A, Kong M, Bertolone S. Impact of long-term erythrocytapheresis on growth and peak height velocity of children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(11): 2024-30.
- 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.
- Buisson 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.
- Caruso-Nicoletti M1, Mancuso M, Spadaro G, Samperi P, Consalvo C, Schilirò G. Growth and development in white patients with sickle cell diseases. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1992 Nov;14(4):285-8 (**AP-V**)
- Chawla A, Sprinz PG, Welch J, Heeney M, Usmani N et al. Weight Status of Children With Sickle Cell Disease *Pediatrics* 2013; 131:e1168–e1173.
- 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.
- Dekker LH, Fijnvandraat K, Brabin BJ, van Hesnbroek MB. Micronutrients and sickle cell disease, effect on growth, infection and vasocclusive crisis: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59(2): 211-5.
- 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.

- 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.
- Dixit R, Nettem S, Madan SS, Soe HH, Abas AB et al. Folate supplementation in people with sickle cell disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2016; 2:CD011130.
- Elshal MF, Bernawi AE, Al-Ghamdy MA, Jalal JA. The association of bone mineral density and parathyroid hormone with serum magnesium in adult patients with sickle-cell anaemia. *Arch Med Sci* 2012; 8, 2: 270-276.
- Evliaoğlu N, Kiliç Y, Sargin O. Thyroid functions in mild and severe forms of sickle cell disease. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 460-3.
- 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.
- 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.
- Garrido C, Cela E, Belendez C, Mata C, Huerta J. Status of vitamin D in children with sickle cell disease living in Madrid. *Eur J Pediatr* 2012; 171 (12): 1793-8.
- Hagag AA, El-Faragy MS, Abo El-enein AM. Study of Adrenal Functions using ACTH stimulation test in Egyptian children with Sickle Cell Anemia: Correlation with Iron Overload. *International Journal of Hematology- Oncology and Stem Cell Research* 2015 (2): 60-65.
- Hasanato RM. Zinc and antioxidant vitamin deficiency in patients with severe sickle cell anemia. *Ann Saudi Med* 2006; 26: 17-21.
- 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.
- 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.
- 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 **(P-V)**.
- 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.
- Liu YK. Folic acid deficiency in sickle cell anemia. *Scand J Hematol* 1975; 14(1):71-9.
- Luporini 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.
- Mandese V, Marotti F, Bedetti L, Bigi E, Palazzi G et al. Effects of nutritional intake on disease severity in children with sickle cell disease. *Nutrition Journal* (2016) 15:46 **(P-V)**.
- Martyres DJ, Vijenthira A, Barrowman N, Harris-Janz S, Chretien C, Klaassen RJ. Nutrient insufficiencies/deficiencies in children with sickle cell disease and its association with increased disease severity. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(6): 1060-4.
- 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.
- Morrison BF, Madden W, Clato-Day S, Gabay L. Testosterone Replacement Therapy in Adolescents With Sickle Cell Disease Reverses Hypogonadism Without Promoting Priapism: A Case Report. *Urology Case Reports* 3 (2015): 179-180.
- Morrison BF, Reid M, Madden W, Burnett AL. Testosterone replacement therapy does not promote priapism in hypogonadal men with sickle cell disease: 12- month safety report. *Andrology* 2013; 1 (4): 576-82.
- Nolan VG, Nottage KA, Cole EW, Hankins JS, Gurney JG. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *PLoS One* 2015; 10(3): e0119908.
- Nourai M, Cheng K, Niu X, Moore-King E, Fadojutimi-Akinsi MF et al. Predictors of osteoclast activity in sickle cell disease patients. *Haematologica* 2011;96(8):1092-1098.
- 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. **(P-V)**
- 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.
- 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.
- Phillips G Jr, Becker B, Keller VA, Hartman J 4th. Hypothyroidism in adults with sickle cell anemia. *Am J Med* 1992; 92: 567-70 **(A-V)**.
- Ray D, Deshmukh P, Goswami K, Garg N. Antioxidant vitamin levels in sickle cell disorders. *Natl Med J India* 2007; 20: 11-3.
- Sadat-Ali M, Al Elq AH. Sickle cell anemia: is it a cause for secondary osteoporosis? *West Afr J Med* 2007; 26: 134-7.

- 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.
- Samuels-Reid J, Scott RB. Characteristics of menstruation in sickle cell disease. *Fertil Steril* 1985; 43: 139-41.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 **(P-V)**.
- 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. **(P-III)**
- 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. 118
- 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. **(P-V)**
- 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.
- Smith-Whitley K. Reproductive issues in sickle cell disease. *Blood*. 2014 4;124:3538-43.
- 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.
- 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.
- 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 Pediatr* 1999; 45: 23-30.
- Soliman AT, Yasin M, El-Awwa A, Abdelrahman MO, De Sanctis V. Does blood transfusion affect pituitary gonadal axis and sperm parameters in young males with sickle cell disease? *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2013 (17): 962-968.
- Taddesse A, Woldieb IL, Khanaa P, Swerdlowb Hypogonadism in Patients with Sickle Cell Disease: Central or Peripheral? *Acta Haematol*. 2012; 128(2).
- 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 **(P-V)**.
- Van der Dijs FP, Fokkema MR, Dijck-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
- 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.
- Wolf RB, Saville BR, Roberts DO, Fissel RB, Kassim AA et al. Factors associated with growth and blood pressure patterns in children with sickle cell anemia: silent cerebral infarct multi-center clinical trial cohort. *Am J Hematol* 2015; 90(1): 2-7.
- 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. **(AP-V)**
- 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.

14. Crisi aplastiche

Descrizione

Le crisi aplastiche transitorie 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 che può evolvere anche in modo severo. La condizione morbosa può essere definita come un'esacerbazione dell'anemia con discesa dei valori dell'emoglobina anche rapida, stato anemico che può raggiungere i 2-3 grammi di Hb/dl, accompagnato da una reticolocitopenia marcata con valori di reticolociti <60000 mm³ di sangue (Rovo et al, 2013). E' possibile che in una minoranza dei casi (15-25%) sia presente anche una leucopenia e/o una piastrinopenia e ciò rende il quadro clinico più complesso (Serjeant et al, 1981; Pattison et al, 1981; Josephson et al, 2007; Brown et al, 2001; Ballas et al, 2010).

La crisi aplastica transitoria 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 importante causa di morbidità (Serjeant et al, 1981; Kelleher et al, 1984; Rao et al, 1992; Sant'Anna et al, 2002). Questa complicanza è particolarmente comune nei ragazzi più giovani con SCD ed è meno frequente nei pazienti adulti. (Zimmerman et al, 2003; Smith-Whitley et al, 2004; Win et al, 2014).

Nei pazienti con SCD l'infezione da PV B19 ha un'incidenza non precisamente valutata; in un importante studio epidemiologico essa è stata rilevata in circa 10-15 casi/anno per 100 bambini con SCD, è più frequente nella fascia di età tra 5 e 10 anni e non mostra una particolare predilezione di sesso o genotipo della emoglobinopatia (Smith-Whitley et al, 2004).

In pazienti con SCD l'infezione da PV B19 può causare, come detto, un severo quadro anemico dovuto alla citotossicità diretta del virus sui precursori eritroidi midollari.

Da notare anche come il 35-40% circa di infezioni documentate da PV B19 può decorrere senza particolari complicanze nei soggetti con SCD mentre la restante quota delle infezioni documentate si può complicare con una crisi aplastica transitoria. (Smith-Whitley et al, 2004).

In caso di un'infezione documentata da PV B19 una particolare attenzione va posta ai soggetti con SCD non immuni 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.

Diagnosi

La diagnosi di infezione da PV B19 è confermata dal riscontro della presenza nel siero degli anticorpi specifici. Il riscontro di **anticorpi di tipo IgM** è evidenziabile, nei soggetti non immuni, al momento della comparsa della crisi aplastica e sono presenti solo nei primi giorni, mentre le IgG specifiche sono evidenti subito dopo la risposta primaria e persistono a lungo al punto che **l'immunità conferita dall'infezione è considerata permanente** e ciò protegge in maniera piena da crisi aplastiche successive dovute al PV B19. (Kelleher et al, 1984; Rao et al, 1992; Sant'Anna et al, 2002; Zimmerman et al, 2003; Smith-Whitley

et al, 2004; Young et al, 2004; Win et al, 2014; Hankins et al, 2016). Pertanto, nei casi con IgM negative, la diagnosi è affidata alla ricerca del genoma virale.

Terapia

La situazione clinica generale può richiedere l'ospedalizzazione e la **terapia trasfusionale** quando si è in presenza di un significativo calo di Hb con reticolocitopenia (reticolociti < 60.000/mmc) e si suppone che la ripresa midollare non avvenga prima dei 7-10 gg; (Amrolia et al, 2003; Aliyu et al, 2006; Josephson et al, 2007). La crisi aplastica si risolve spontaneamente dopo circa 5-10 giorni contestualmente alla risalita del numero dei reticolociti.

Non ci sono evidenze sulla efficacia di trattamenti differenti rispetto al regime trasfusionale quali alte dosi di immunoglobuline, eritropoietina o steroidi (Lascari et al, 1994; Brown et al, 2001).

Se il paziente è in trattamento con HU, il farmaco, per prudenza, va sospeso, indipendentemente dalla eziologia dell'aplasia; tuttavia, i pazienti in regime terapeutico con HU, agente mielosoppressore, che vanno incontro a crisi aplastiche, non presentano un'evoluzione peggiore: i pazienti in terapia con HU non necessitano di maggiore ospedalizzazione o di più terapia di supporto con emazie concentrate rispetto ai pazienti affetti da SCD con crisi aplastiche e non in trattamento con idrossiurea indipendentemente dal genotipo della SCD. In particolare la necessità di trasfusioni è ridotta nei bambini in trattamento con HU (Platt et al, 2008; Charache et al, 1995; Wang et al, 2011).

Anche le complicanze nel mese successivo la crisi aplastica nei pazienti in trattamento con HU sono simili a quelle dei bambini che non l'assumono ed il farmaco può essere reintrodotta con sicurezza dopo una crisi aplastica senza una significativa riduzione delle IgG specifiche anti PV B19 supportando il concetto che l'HU non causa una significativa immunosoppressione e che quindi i pazienti possono essere anche candidati alle varie vaccinazioni (Ballas et al, 1999; Lederman et al, 2014; Niche et al, 2015; Hankin et al, 2016). Tra le possibili complicanze "acute" che, sia pur raramente, possono verificarsi in conseguenza di un'infezione da PV B19 e crisi aplastica, vanno ricordate la VOC, il sequestro splenico e/o epatico, la ACS, un embolismo con necrosi midollare, la cardiomiopatia, una nefropatia o uno stroke mentre con il tempo possono evidenziarsi esiti a carico della funzionalità renale, di quella cardiologica e sequele neurologiche. (Godeau et al, 1991; Mallouh et al, 1993; Koduri et al, 1994; Gil et al, 1995; Lowenthal et al, 1996; Tolaymat et al, 1999; Krishnamurti et al, 2007; Yates et al, 2009; Rayburg et al, 2010)

Raccomandazioni

- ◆ Le crisi aplastiche transitorie richiedono, nella maggior parte dei casi, 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 e altri test infettivologici standard **B**
- ◆ La trasfusione va effettuata in presenza di un significativo calo di Hb con reticolocitopenia (reticolociti < 60.000/mmc) e si suppone che la ripresa **C**

midollare non avvenga prima dei 7-10 gg	
In caso di infezione da PV, il paziente va considerato come potenziale fonte di contagio, particolarmente insidiosa per i fratelli affetti da SCD e non immuni e per le altre categorie a rischio	C
La terapia con idrossiurea va sospesa in corso di crisi aplastica	C
La terapia con idrossiurea può essere ripresa con sicurezza dopo la completa risoluzione della crisi aplastica	C

Bibliografia

- Aliyu ZY, Tumblin AR, Kato GJ. Current therapy of sickle cell disease. *Haematologica* 2006;91:7-10.
- 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
- Ballas SK, Lief S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, Johnson CS, Roger ZR, Smith-Whitley K, Wang WC, Telen MJ. Investigators, Comprehensive Sickle Cell Centers. Definitions of the phenotypic manifestation of sickle cell disease. *Am J Hematol* 2010; 85:6-13 **(P-V)**
- Ballas SK, Marcolina MJ, Dover GJ, Barton FB. Erythropoietic activity in patients with sickle cell anemia before and after treatment with hydroxyurea. *Br J Haematol* 1999; 105:491-496.
- Brown KE, Young NS, Alving BM, Barbosa LH. Parvovirus B19: Implication for transfusion medicine. Summary of a workshop. *Transfusion* 2001; 41: 130-135
- 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 Eng J Med* 1995; 332:1317-1322 **(P-V)**
- Gil 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)**
- Godeau B, Galacteros F, Schaeffer A, Morinet F, Bachir D, Rosa J, Portos JL. Aplastic crisis due to extensive bone marrow necrosis and human parvovirus infection in sickle cell disease. *Am J Med* 1991; 91:557-558 **(P-V)**
- Hankins JS, Penkert RR, Lavoie P, Tang L, Sun Y, Hurwitz JL. Parvovirus B19 infection in children with sickle cell disease in the Hydroxyurea era. *Experimental Biology and Medicine* 2016; 241:749-754 **(P-V)**
- 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; 21:118-133
- 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.
- Kelleher JF Jr, Luban NL, Cohen BJ, Mortimer PP. Human serum parvovirus as the cause of aplastic crisis in sickle cell disease. *Am J Dis Child* 1984; 138:401-403 **(P-V)**
- Koduri PR, Patel AR, Pinar H. Acute hepatic sequestration caused by parvovirus B19 infection in a patient with sickle cell anemia. *Br J Hematol*. 1994; 47:250-251 **(A-V)**
- Krishnamurti L, Lanford L, Munoz R. Life threatening parvovirus B19 and herpes simplex virus associated acute myocardial dysfunction in a child with homozygous sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49:1019-1021 **(P-V)**
- Lascari AD, Pearce JM. Use of gammaglobulin and erythropoietin in a sickle cell aplastic crisis. *Clin Pediatr* 1994; 33:117-119 **(P-V)**
- Lederman HM, Connolly MA, Kalpatthi R, Ware RE, Wang WC, Luchtman-Jones L, Waclawiw M, Goldsmith JC, Swift A, Casella JF, BABY HUG Investigators. Immunologic effects of hydroxyurea in sickle cell anemia. *Pediatrics* 2014; 134:686-695 **(P-V)**
- 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)**
- Mallouh AA, Qudah A. Acute splenic sequestration together with aplastic crisis caused by parvovirus B19 in a patient with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1993; 122:593-595 **(P-V)**
- Nichel RS, Osunkwo I, Garret A, Robertson J, Archer DR, Promislow DE, Horan JT, Hendrickson JE, Kean LS. Immune parameter analysis of children with sickle cell disease on hydroxycarbamide or chronic transfusion therapy. *Br J Haematol* 2015; 169(4):574-583 **(P-V)**
- 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)**
- Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1362-9.

- Rao SP, Miller ST, Cohen BJ. Transient aplastic crisis in patients with sickle cell disease. B19 parvovirus studies during a 7-year period. *Am J Dis Child* 1992; 146:1328-1330 **(P-V)**
- Rayburg M, Kalinyak KA, Towbin AJ, Baker PB, Joiner CH. Fatal bone marrow embolism in a child with hemoglobin SE disease. *Am J Hematol* 2010; 85:182-184 **(P-V)**
- Rovo A, Tichelli A, Dufour C; SAAWP-EBMT. Diagnosis of Aplastic Anemia. Bone marrow transplantation. 2013; 48:162-7 **(AP-V)**
- Sant'Anna AL, Garcia RC, Marzochi M, da Rocha HH, Paula MT, Lobo CC, Nascimento JP. Study of chronic hemolytic anaemia patients in Rio de Janeiro: prevalence of anti-human parvovirus B19 antibodies and the development aplastic crises. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002; 44:187-190 **(P-V)**
- Serjeant GR, Topley JM, Mason K, Serjeant BE, Pattison JR, Jones SE, Mohamed R. Outbreak of aplastic crisis in sickle cell anemia associated with parvovirus like agent. *Lancet* 1981; 2: 595-597 **(P-IV)**
- Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiakowski 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-V)**
- 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)**
- Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iver RV, Casella JF, Minniti CP, Rana S, Thornburg CD, Roger ZR, Kalpatthi RV, Barredo JC, Brown RC, Sarnaik SA, Howard TH, Winn LW, Kutlar A, Armstrong FD, Files BA, Goldsmith JC, Waslawiw MA, Huang X, Thompson BW BABY HUG Investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle cell anemia: a multicenter, randomized controlled trial (BABY HUG). *Lancet* 2011; 377:1663-1672 **(P-I)**
- Win N, Lee E, Needs M, Homeida S, Stasi R. Profound sustained reticulocytopenia and anaemia in an adult patient with sickle cell disease. *Transfus Med* 2014; 24:418-420 **(A-V)**
- Yates AM, Hankins JS, Mortier NA, Aygum B, Ware RE. Simultaneous acute splenic sequestration and transient aplastic crisis in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53:479-481 **(P-V)**
- Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004; 350:586-597
- Zimmerman SA, Davis JS, Schultz WH, Ware RE. Subclinical parvovirus B19 infection in children with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:387-389 **(P-V)**

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%) (Clarkson 1992; Downes et al, 2005). 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. (Liem et al, 2008; Goldberg et al, 1973; Knapp 1972; Stevens et al, 1974; Wilkins et al, 2006).

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 (Cao et al, 1999; Aiello 1997) .

Goldberg ha definito cinque fasi della retinopatia proliferativa (Goldberg 1971). 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 (McLeod et al, 1993), più comunemente si osservano tra i 15 ei 30 anni di età (Condon et al, 1980). 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 (Rednam et al, 1982). 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.

In uno studio retrospettivo è stata osservata una minore incidenza di retinopatia in un gruppo di pazienti pediatrici con SCD in trattamento con HU rispetto a quelli non trattati. La differenza però non è statisticamente significativa. Queste osservazioni suggeriscono che l'induzione farmacologica di HbF può prevenire la retinopatia nei bambini con SCD, ma occorreranno studi prospettici per confermare questi dati (Estepp et al, 2013).

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

- Aiello LP. Clinical implications of vascular growth factors in proliferative retinopathies. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8:19-31
- 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)**.
- 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)**.
- Condon PI, Serjeant GR. Photocoagulation in proliferative sickle retinopathy: results of a 5 year study. *Br J Ophthalmol* 1980;64:832-40 **(AP-III)**.
- 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)**.
- Estepp JH, Smeltzer MP, Wang WC, Hoehn ME, Hankins JS, Aygun B Protection from sickle cell retinopathy is associated with elevated HbF levels and hydroxycarbamide use in children. *Br J Haematol*. 2013;161:402-5
- Goldberg MF, Galinos S, Lee CB, Stevens T, Woolf MB. Macular ischemia and infarction in sickling. *Invest Ophthalmol* 1973;12:633-635.
- Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1971;71:649-55.

Knapp JW. Isolated macular infarction in sickle cell (SS) disease. *Am J Ophthalmol* 1972;73:857–859 **(A-V)**.

Liem RI, Calamaras DM, Chhabra MS, Files B, Minniti CP, Thompson AA. Sudden Onset Blindness in Sickle Cell Disease Due to Retinal Artery Occlusion. *Pediatr Blood Cancer* 2008 50(3):624-7 **(A-V)**.

McLeod DS, Goldberg MF, Luty GA. Dual perspective analysis of vascular formations in sickle retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1234-45 **(AP-V)**.

Rednam KR, Jampol LM, Goldberg MF. Scatter retinal photocoagulation for proliferative sickle cell retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1982;93:594-9 **(A-V)**.

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)**.

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)**.

16. Manifestazioni renali ed ipertensione arteriosa

16a. Manifestazioni renali

La SCD è una patologia multiorgano. Il rene è sede di diverse alterazioni strutturali e funzionali che si traducono in anomalie della funzione tubulare, ematuria e alterazioni del glomerulo (Ataga et al, 2014). Inoltre esso è un organo particolarmente sensibile ai fenomeni vasocclusivi e alla conseguente ipossia in quanto il suo fabbisogno di ossigeno è estremamente elevato (Ataga et al, 2000; Schlinman 2004). Dal punto di vista patogenetico, l'ipossia secondaria alla falcizzazione, l'acidosi e l'ambiente iperosmolare tipico della midollare del rene favoriscono la polimerizzazione dell'emoglobina S con conseguente ostruzione vascolare (Ataga et al, 2014). Tali eventi, ripetuti nel tempo, si pensa possano giustificare il danno ischemico microinfartuale con riduzione del flusso renale intramidollare, peggioramento dell'ipossia, rilascio di prostaglandine e marcata vasodilatazione con aumento del flusso renale e della velocità di filtrazione glomerulare (Schlinman, 2004; Ataga et al, 2014). L'interessamento renale nella SCD è frequente anche se difficilmente quantizzabile in quanto le alterazioni renali possono essere completamente asintomatiche (SCAC. Guidelines for the treatment of people with sickle cell disease, 2002). Esso può manifestarsi in qualunque momento della vita, e alcune di tali manifestazioni come l'iperfiltrazione, l'ipertrofia del parenchima renale e l'incapacità di concentrare le urine si manifestano precocemente nell'infanzia (Nath et al, 2015). 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) (Ataga et al, 2000; Schlinman, 2004; Hirschberg, 2010; Sharpe et al 2014).

Ematuria

L'ematuria è una delle complicanze renali più frequenti potendo interessare anche soggetti eterozigoti per emoglobina S (vedi cap. 28) (Oksenbender et al, 1984; Osegbe, 1990; Ataga et al, 2000;). Il sanguinamento è secondario a microinfarti a carico della papilla renale. Il decorso è generalmente benigno, asintomatico, autolimitantesi ed è quasi sempre unilaterale (più frequentemente a sinistra) (Osegbe, 1990). Gli eventi infartuali possono occasionalmente essere di maggiore entità e tali da comportare la necrosi della papilla renale con conseguente dolorabilità di tipo colico. La necrosi della papilla renale può essere diagnosticata con indagini ecografiche, riservando altre metodiche di imaging a casi selezionati (Sharpe et al, 2014). La presenza di dolore accompagnato a ematuria dovrebbe comunque indurre ad ampliare la diagnostica differenziale (Schlinman, 2004; Ataga et al, 2014). 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 (Davis et al, 1995; Gatalica et al, 2011; Ataga et al, 2014;). In particolare, si suggerisce di eseguire, in caso di ematuria, gli accertamenti riportati in tabella 1 (Sharpe et al, 2011)

Tabella I. accertamenti da eseguire in caso di ematuria (da Sharpe et al, 2011, modificata)

- Esame urine
- Urinocoltura
- Ecografia renale
- Autoimmunità (ANA con titolo, anticorpi anti-DNA doppia elica, complemento)
- Consulenza nefrologica (per escludere altre cause)

Per quanto concerne il carcinoma della midollare renale, una recente review ha evidenziato come tale tumore è di quasi esclusivo appannaggio di soggetti portatori di emoglobinina S (SCT) o di affetti da SCD e che si manifesta in giovane età (mediana di insorgenza 22 anni) (Alvarez et al, 2015).

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 e nell'utilizzo di antibiotici, se necessario (Ataga et al, 2000; The management of sickle cell disease. NIH publication, 2002; Schlinman, 2004; Sharpe et al, 2014;). Alcuni autori suggeriscono la somministrazione di liquidi ipotonici, al fine di evitare la ritenzione di sodio e il sovraccarico di circolo (Schlinman, 2004). In letteratura sono segnalati trattamenti farmacologici di supporto (diuretici, acido ϵ -aminocaproico, vasopressina, alcalinizzazione delle urine) con risultati variabili (Immergut et al, 1965; Oksenbender et al, 1984; Ataga et al, 2000; Schlinman, 2004). 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 (Ataga et al, 2000).

Raccomandazioni

- ◆ **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 **C**
- ◆ In caso di ematuria secondaria a falcizzazione si raccomandano: il riposo a letto, per 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**, cioè l'incapacità di ottenere una concentrazione urinaria >450 mosm/kg in condizioni di privazione di acqua, è la più frequente anomalia urinaria in corso di SCD (Ataga et al, 2014). 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 iuxtamidollari (Ataga et al, 2000; Schlinman, 2004; Sharpe et al, 2011). I soggetti affetti da SCD presentano una osmolarità urinaria dopo privazione notturna considerevolmente più bassa rispetto ai soggetti normali (Allon et al, 1988; Ataga et al, 2000; Schlinman, 2004;). 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.28), la quale dipende a sua volta dal genotipo α (Gupta et al, 1991; Ataga et al, 2000). Il difetto di concentrazione urinaria può comportare un aumentato rischio di disidratazione qualora non sia garantito un sufficiente apporto di liquidi (Ataga et al, 2000; The management of sickle cell disease. NIH publication 2002; Schlinman, 2004). L'ipostenuria della SCD non è sensibile alla desmopressina (Ataga et al, 2000). 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 (Miller et al, 2010). Tale popolazione è la medesima arruolata nello studio BABY-HUG, studio prospettico in doppio cieco sull'efficacia dell'idrossiurea nella prevenzione del danno d'organo splenico e renale (Wang et al, 2011). 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 ($p=0,014$) (Wang et al, 2011). Gli effetti su vari parametri renali secondari al trattamento con idrossiurea, in relazione alla medesima popolazione arruolata nel trial Baby HUG, sono stati oggetto di lavori specifici (Alvarez et al, 2010); per quanto concerne l'osmolarità urinaria dopo privazione di acqua, si è registrata una tendenza a concentrare maggiormente le urine nel gruppo trattato rispetto al placebo ($p=0.007$); inoltre, la percentuale di bambini con osmolarità urinaria > 500 era più elevata nel gruppo trattato ($p=0.03$) (Alvarez et al, 2010). Tali dati suggeriscono un ruolo dell'idrossiurea nel preservare la capacità di concentrazione urinaria.

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, spesso associata a disturbi ostruttivi delle vie aeree superiori e a russamenti notturni tanto che, in alcuni pazienti, il trattamento dell'ostruzione con CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), apparecchi dentari o adeno-tonsillectomia si è dimostrata efficace nella risoluzione dell'enuresi (Brooks et al, 2003; Dick, 2007). Nei pazienti affetti da SCD l'enuresi è molto più frequente, potendo riguardare fino a più del 60% dei soggetti. Tale aumentata frequenza è in parte secondaria all'ipostenuria anche se nella sua patogenesi sembrano implicati anche alterazioni relative

ai canali di trasporto dei cationi K⁺ nella membrana del globulo rosso (Tewari et al, 2016); inoltre, sempre in tema di associazione tra enuresi e disturbi delle vie aeree superiore in bambini con SCD, la prevalenza e la severità dell'enuresi si sono dimostrate associate a disturbi della respirazione notturna in una popolazione pediatrica affetta da SCD non selezionata per problematiche respiratorie (Lehmann et al, 2012). Tali dati suggeriscono quindi una valutazione specialistica ORL e la polisonnografia, in caso di enuresi, anche in assenza di riferiti disturbi del sonno.

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 (American Academy of Pediatrics. Health Supervision for children with sickle cell disease. 2002; Dick, 2007).

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 (Ataga et al, 2000; The management of sickle cell disease. NIH publication 2002; Schlinman, 2004). I pazienti con SCD presentano un'aumentata funzione secretoria del tubulo prossimale (Ataga et al, 2000; Schlinman, 2004). 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 (Alvarez, et al, 2006; Marouf et al, 2006). Sebbene la cistatina c sierica si sia dimostrata un marcatore di funzionalità renale più sensibile rispetto alla creatinina in adulti e bambini affetti da SCD, essa non è al momento pienamente validata (Sharpe et al, 2014).

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 **assicurare 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**
- ◆ In caso di enuresi sono consigliate la visita specialistica ORL e la **C**

polisonnografia anche in assenza di riferiti disturbi respiratori notturni

- ◆ 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 e proteinuria (micro/macroalbuminuria) che può rendersi manifesta in età pediatrica e condurre a insufficienza renale (Immergut et al, 1965; Nath et al, 2015). Il danno glomerulare è la conseguenza di meccanismi complessi; la midollare renale, caratterizzata da un ambiente iperosmolare, relativamente ipossico e acido, favorisce il sickling degli eritrociti con conseguente, ripetuto danno ischemico e progressiva riduzione del flusso ematico midollare. (Schlinman, 2004; Ataga et al, 2014). Il peggioramento dell'ipossia, conseguente al sickling, stimola la produzione di prostaglandine che contribuiscono alla vasodilatazione, con successivo aumento della filtrazione glomerulare (Ataga et al, 2014). L'iperfiltrazione, caratterizzata anatomicamente dalla presenza di glomeruli ingranditi e distesi, è uno dei segni più precoci del danno renale e può essere presente sin dai 2 anni di vita (Wang et al, 2011). Dal punto di vista anatomico-patologico, il quadro più frequente è dato dalla glomerulo-sclerosi segmentaria focale ma non esiste un'alterazione specifica, potendosi riscontrare anche glomerulonefrite membranoproliferativa e microangiopatia trombotica, sia pure con minor frequenza (Marsenic et al, 2008; Ataga et al, 2014; Nath et al, 2015).

La proteinuria franca (escrezione urinaria maggiore di 300 mg/die) è generalmente preceduta dalla comparsa di **microalbuminuria** (tra 30 e 300 mg/die), che rappresenta **il segno più precoce di danno glomerulare**; essa può rimanere a lungo asintomatica senza pertanto accompagnarsi a segni laboratoristici di insufficienza renale (Falk et al, 1992). I comuni stick per le urine, specifici per la ricerca di albuminuria, non sono tuttavia sufficientemente sensibili e potrebbero pertanto non rilevare quantità molto basse di albumina urinaria. Per una ricerca accurata è pertanto utile determinare l'escrezione di albumina sulla raccolta urinaria delle 24 ore (Ataga et al, 2014). La prevalenza di albuminuria 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 (Wigfall et al, 2002; McKie et al, 2007; Alvarez et al, 2008); essa è stata peraltro riscontrata anche in età estremamente precoci (3 anni) (Marsenic et al, 2008). In un recente lavoro su una coorte di soggetti adulti la prevalenza di microalbuminuria era pari al 28% nella fascia di età tra 16-25 anni, 38% tra 26-35 anni, 50% tra 36-45 aa e in più del 60% in età superiore a 46 a. (Day et al, 2012; Sharpe et al, 2014). Oltre ad una associazione significativa tra quantità ed età dei soggetti è stata inoltre riscontrata un'associazione significativa tra marcatori di emolisi (in particolare bilirubina e LDH) e proteinuria mentre la coesistenza di α trait si è dimostrato avere un effetto protettivo, con un'associazione inversa tra il grado di albuminuria e il numero di geni alfa deleti (Day et al, 2012). Poichè i soggetti affetti da malattia drepanocitica, oltre alle complicanze renali secondarie alla malattia, possono presentare patologie differenti (lupus, altre forme di glomerulonefrite non correlate alla SCD) è opportuno valutare altre possibili diagnosi differenziali in caso di proteinuria, soprattutto se associata a microematuria, o declino della funzione renale (Sharpe et al, 2011; Ataga et al, 2014; Sharpe et al, 2014).

Gli esami suggeriti sono elencati in tabella II.

In particolare è da valutare una possibile infezione da Parvovirus in caso di sindrome nefrosica (SN) ad esordio acuto, in quanto vi sono diverse segnalazioni relative alla comparsa di SN in soggetti affetti da drepanocitosi a distanza di 2-3 mesi da tale infezione (Sharpe et al, 2011).

Per quanto riguarda la percentuale di progressione del danno renale, esistono pochi studi al riguardo. Dati storici evidenziavano come il 40% dei pazienti omozigoti per emoglobina S con proteinuria nel range nefrosico sviluppasse un'insufficienza renale cronica (Powers et al, 1991). Uno 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 (Alvarez et al, 2008). La progressione della proteinuria in range nefrosico è stimata in circa il 4% dei casi (Sharpe et al, 2014).

Tabella II. Esami indicati in presenza di proteinuria

- ANA con titolo
- Ab anti DNA a doppia elica
- Complemento
- Accertamenti sierologici (HIV, Epatite B e C, Parvovirus)
- Ecografia renale
- Esame citologico urinario (se presente ematuria)
- Consulenza nefrologica

Il monitoraggio della funzione renale in soggetti affetti da SCD deve tener conto di alcuni aspetti fisiopatologici che, come già ricordato, rendono alcuni parametri non del tutto attendibili (es. il valore ematico della creatinina, che può essere più bassa per concomitante danno tubulare). E' pertanto indicato valutare l'andamento della funzione renale più che i dati assoluti (Sharpe et al, 2014). Per il calcolo della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) può essere utilizzata la formula di Schwartz:

$$\text{GFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \text{altezza in cm} \times 0,413 / \text{creatinina sierica (mg/dl)}$$

la quale si è dimostrata comunque attendibile nello studio Baby HUG (Alvarez et al, 2012). Per 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 ed è tuttora il trattamento raccomandato (Fitzhugh et al, 2005; McKie et al, 2007; Yawn et al, 2014). 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 e a tale proposito i dati della letteratura sono controversi (Schlinman, 2004; Fitzhugh et al, 2005; Alvarez et al, 2006); tuttavia, la presenza di insufficienza renale cronica, soprattutto se associata ad anemia, può secondo alcuni autori, rappresentare un'indicazione alla trasfusione (semplice o EEX) (Therapeutic Challenges in childhood sickle cell disease part 1: Current and future treatment options, 2003; Wahl et al, 2009). Il recente trial in doppio cieco idrossiurea versus placebo in pazienti pediatriche non ha inoltre dimostrato

differenze nei due gruppi relativamente a miglioramenti dell'iperfiltrazione valutata all'ingresso e alla fine dello studio stesso (2 anni) (Wang et al, 2011; Alvarez, et al, 2012). Un successivo studio prospettico osservazionale di follow up della durata di 3 anni, condotto su 23 pazienti pediatrici (HUSTLE) ha dimostrato invece una riduzione significativa dell'iperfiltrazione al termine del trattamento, con una correlazione positiva rispetto all'aumento dell'HbF e alla riduzione di LDH (Aygun et al, 2013); l'apparente contraddizione potrebbe essere spiegata dalla diversa età delle due coorti (più elevata nello studio HUSTLE) e dalla posologia utilizzata (maggiore nello studio HUSTLE, non oltre il 20 mg/Kg/die nello studio BabyHUG). Benchè non ci siano dati certi circa il ruolo preventivo dell'idrossiurea sul danno renale, tale trattamento può essere considerato, caso per caso (Sharpe et al, 2014)

Raccomandazioni

- ◆ Si raccomanda di eseguire la **valutazione della funzione renale**, corredata da misurazione della pressione arteriosa ed esame urine almeno **una volta all'anno** **C**
- ◆ In caso di riscontro di microalbuminuria è opportuno eseguire la proteinuria delle 24 ore **C**
- ◆ In caso **microalbuminuria persistente** o ingravescente si raccomanda una valutazione specialistica per **eventuale inizio di trattamento con ACE inibitori** **C**
- ◆ **La VFG necessita di monitoraggio**; si raccomanda di valutare i dati di laboratorio nel loro andamento complessivo, utilizzando anche il parametro della VFG **C**
- ◆ In caso di comparsa di proteinuria, soprattutto se associata a microematuria o a decremento della funzione renale, è indicata la consulenza specialistica nefrologica **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 (Gordeuk et al, 2008). 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 (Gordeuk et al, 2008; Pegelow et al, 1997). In attesa della stesura di parametri validati, si riportano i centili pressori di riferimento per l'età, divisi per sesso, che tengano conto della statura del soggetto in quanto essa viene considerata un parametro che correla con la pressione più dell'età (NIH, The fourth report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2005; Banker et al 2016). (v. tab III e IV). Inoltre, valori pressori "borderline" potrebbero definire, in questi pazienti, una condizione di ipertensione sistemica relativa associata ad un aumentato rischio di sviluppo di ipertensione polmonare e/o di patologia renale (Pegelow et al, 1997; Gordeuk et al, 2008; Becton et al, 2010). Proprio considerando quest'ultimo aspetto, un recente lavoro prospettico condotto su 52 adolescenti affetti da drepanocitosi omozigote ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra mancata caduta pressoria notturna (meccanismo fisiologico utile a preservare la funzione renale) e la presenza di microalbuminuria (Becker et al, 2014). Le rilevazioni pressorie, calcolate sulla media dei valori registrati nelle 24 ore, hanno evidenziato inoltre una percentuale di ipertesi pari al 35% mentre il 17% presentava pre-ipertensione, definita come valori medi compresi tra 90 e 95 percentile. Questo dato, in contraddizione con quanto riportato in precedenza circa la bassa percentuale di soggetti ipertesi in pazienti affetti da SCD, è in linea con altri lavori recenti che riportano una prevalenza di disturbi pressori pari a circa il 16% (Bodas et al, 2013). Si ipotizza quindi che, almeno in parte, la metodica di rilevazione sottostimi la reale prevalenza dei disturbi pressori e si suggerisce la necessità di stabilire criteri standardizzati (Bodas et al, 2013). 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 (Pegelow et al, 1997; Gordeuk et al, 2008; Becton et al, 2010). 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** (The management of sickle cell disease. NIH publication, 2002). 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 (The management of sickle cell disease. NIH publication 2002).

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

C

Tabella III. Distribuzione percentile dei valori di pressione arteriosa per età e statura, maschi (da “NIH, The fourth report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents”, 2005; 10-13)

Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90

Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile (Continued)

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

BP, blood pressure

Tabella IV. Distribuzione percentile dei valori di pressione arteriosa per età e statura, femmine (da “NIH, The fourth report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents”, 2005; 10-13)

Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile (Continued)

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	108	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Bibliografía

- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- Alvarez O, Rodriguez MM, Jordan L, Samaik S. Renal Medullary Carcinoma and Sickle Cell Trait: A Systematic Review. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1694–1699
- Alvarez O, Scott TM, Wang WC et al "Effect of Hydroxyurea Treatment on Renal Function Parameters: Results from the Multi-Center Placebo-Controlled BABY HUG Clinical Trial for Infants with Sickle Cell Anemia" *Pediatr Blood Cancer* . 2012 October ; 59(4): 668–674 **(P-I)**
- 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)**.

- American Academy of Pediatrics. Health Supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2002;109:526-35
- Ataga KI, Derebail VK, Archer DR. The glomerulopathy of sickle cell disease. *Am J Hematol* 2014;89:907-914
- Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2000; 63:205-11
- Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP et al. Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2013 February ; 88(2): 116–119.
- Banker et al. Blood pressure percentile charts to identify high or low blood pressure in children *BMC Pediatrics* 2016;16; 98 **(P-V)**
- Becker AM, Goldberg JH, Henson M et al. Blood Pressure Abnormalities in Children With Sickle Cell Anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:518–522
- Becton LJ, Kalpatthi 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)**.
- Bodas P, Huang A, O’Riordan MA et al. The prevalence of hypertension and abnormal kidney function in children with sickle cell -a cross sectional review. *BMC Nephrology* 2013, 14:237-
- Brooks LJ, Topol HI. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr* 2003;142:515-18 **(P-IV)**.
- Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma: the seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:1-11 **(PA-V)**
- Day TG, Drasar ER, Fulford T et al. Association between hemolysis and albuminuria in adults with sickle cell anemia. *Haematologica*. 2012;97(2):201-205.
- Dick M. NHS Antenatal and newborn Screening Program. Sickle cell disease in childhood. Standard guidelines for clinical care. UK forum on Hemoglobin Disorders, 2007 (revised), pag 3-61 www.nhs.uk/sickleandthal.
- 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)**.
- Fitzhugh CD, Wigfall DR, Ware RE. Enalapril and hydroxyurea therapy for children with sickle nephropathy. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:982-5 **(P-V)**.
- 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)**
- 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)**.
- 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)**.
- Hirschberg R. Glomerular Hyperfiltration in Sickle cell Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:748-9.
- 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)**.
- Lehmann GC, Bell TR, Kirkam FJ et al. Enuresis Associated with Sleep Disordered Breathing in Children with Sickle Cell Anemia. *J Urol* 2012 ; 188(4 0): 1572–1576.
- Marouf R, Mojiminiyi O, Abdella N, Kortan 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)**.
- Marsenic O, Couloures KG, Wiley JM. Proteinuria in children with Sickle cell disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:715-20 **(P-IV)**.
- 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)**.
- Miller ST, Wang WC, Iyer R, Rana S et al. Urine Concentrating Ability in infants with Sickle Celle Disease. Baseline Data from the Phase III Trial of Hydroxyurea (BABY HUG). *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54:265-68 **(P-IV)**

- Nath KA, Hebbel RP. Sick cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol*. 2015 March ; 11(3): 161–171
- NIH, The fourth report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2005; 10-13
- Oksenbender E, Bourbigot B Desbazeille F, Droz D, Choquenot C, Girot R, Jungers P. Recurrent hematuria in four white patients with sickle cell trait. *J Urol*. 1984;132:1201-3 **(A-V)**.
- 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)**
- 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)**.
- 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
- SCAC. Guidelines for the treatment of people with sickle cell disease. 2002, pg.81-82
- Schlinman JI .Sickle cell nephropathy in: "Pediatric Nephrology." 5° edizione, 2004. Lippincot Williams e Wilkins. 917-27
- Sharpe CC, Thein SL "How I treat renal complications in sickle cell disease" *Blood*, 2014;123:3720-3726
- Sharpe CC, Thein SL. Sickle cell nephropathy - a practical approach. *British Journal of Haematology* . 2011;155:287-97
- Tewari S, Rees DC, Hannemann A et al. Nocturnal enuresis and K⁺ transport in red blood cells from patients with sickle cell anaemia. *Haematologica* 2016 Dec;101(12):e469-e472.
- The management of sickle cell disease. NIH publication 02-2117, 2002, 4th edition, pg 123-127.
- Therapeutic Challenges in childhood sickle cell disease part 1: Current and future treatment options. *British Journal of Haematology*. 2003;120:725-36
- Wahl S, Quirolo KC. Current issues in blood transfusion for sickle cell disease. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:15-21
- 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)**
- 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)**.
- Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN et al "Management of Sickle Cell Disease Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel Member" *JAMA* 2014;312(10):1033-1048

17.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 (Serjeant 1974); la più bassa in Arabia Saudita (Phillips et al, 1994). 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 (Koshy et al, 1989). Un effetto simile dell'età è descritto anche in Giamaica (Serjeant 1974) ed in Africa (Konotey-Ahulu 1979).

Fattori che influenzano la prevalenza sono il genotipo emoglobinico (SS>S-thal), (α thal ↓), (HbF ↓), livelli di Hb (anemia ↑), il sesso (M>F), il livello socio-economico (Serjeant 1974; Koshy et al, 1989; Cumming et al, 2008).

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 (Peachey 1978) con conseguente ipossia/ischemia (Norris et al, 1993; Letter 1991), traumi, anche insulti minimi, come il grattamento per puntura di insetto (Cumming et al, 2008), insufficienza venosa (Cumming et al, 2008, Mohan et al, 2000; Clare et al, 2002).

Un tema ricorrente è l'associazione delle ulcere cutanee con l'ipertensione polmonare. Entrambe le condizioni sono associate ad elevati livelli plasmatici di dimetil-arginina, un inibitore endogeno dell'ossido nitrico (NO) sintetasi. L'analisi genomica ha mostrato l'associazione con i polimorfismi dei geni BMP6, TGFBR3 e Klotho, regolatori della produzione di NO (Kato et al, 2009; Minniti et al, 2016).

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 (Phillips et al, 1994; Eckman 1996; Serjeant et al, 2001).

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, Eckman 1996; Serjeant et al, 2001; Schilirò et al, 2002; NIH 2002; NHS 2006; Fracchia et al, 2010).

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 (Serjeant et al, 1970).

Anche l'uso di antibiotici per via topica si è dimostrato utile nel favorire la guarigione delle ulcere (66% più piccole a 8 settimane) (Baum et al, 1987).

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 (Da Costa et al, 1999). E' descritta anche la possibilità di una buona risposta con l'uso topico del GM-CSF anche in pazienti con SCD (Nokes et al, 1990; Pieters et al, 1995); 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 (Pieters et al, 1995; Méry et al, 2004).

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 (Wethers et al, 1994). 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 (Papanas et al, 2008; Crovetto et al, 2004; Cervelli et al, 2009). L'efficacia della terapia iperbarica, anch'essa mai segnalata nella SCD, è controversa pure nelle ulcere diabetiche (Berendt 2006).

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 (Sher et al, 1994).

La terapia trasfusionale può essere efficace nello stimolare la guarigione delle ulcere, anche se fino ad oggi non ci sono studi prospettici a sostegno dell'indicazione della terapia trasfusionale cronica nelle ulcere cutanee.

Negli ultimi decenni, è emerso che l'NO è una molecola fondamentale nel processo di guarigione delle ferite. L'ossido nitrico è utile in quanto aumenta la produzione della matrice extracellulare, modula la risposta immunologica, stimola la proliferazione di cheratinociti, l'angiogenesi, ha un'attività antiaggregante e proprietà battericida.

Di recente è stata riportata l'efficacia dell'uso topico del nitrato di sodio nelle ulcere croniche di pazienti drepanocitici. Si tratta di dati preliminari che se confermati da trial clinici randomizzati potrebbero rivoluzionare la terapia delle ulcere in questi pazienti (Minniti et al, 2014).

Il trattamento con HU è stato in passato considerato responsabile dell'insorgenza di ulcere malleolari in pazienti con SCD e non (Sirieix et al, 1999; Ruzzon et al, 2006; Poros et al, 2000; Best et al, 1998; Saravu et al, 2006). 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 (Chaine et al, 2001; Mendpara et al, 2004). L'insorgenza di ulcere in corso di HU è comunque evenienza infrequente nei bambini (De Montalembert et al, 1999). 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 (Gamberini et al 2004).

Studi più recenti mostrano che non vi è una maggiore prevalenza di ulcere malleolari tra i pazienti con SCD in trattamento con idrossiurea rispetto a quelli non in trattamento. Inoltre è stato altresì riportato che la durata dell'ulcera e la risposta al trattamento non è influenzata dal trattamento con HU (Minniti et al, 2014). Viceversa ci sono molti potenziali vantaggi nell' utilizzo HU: diminuzione della conta leucocitaria, diminuzione delle citochine infiammatorie, aumento dell'emoglobina, aumento di Hb F, diminuzione emolisi, aumento della capacità di trasporto dell'ossigeno, miglioramento della reologia dei RBC (Minniti et al, 2016; Chaar et al, 2014).

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 non è attualmente controindicato nei pazienti con ulcere **C**

Bibliografia

- 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)**
- Berendt AR. Counterpoint: Hyperbaric Oxygen for Diabetic Foot Wounds Is Not Effective. *Clin Infect Dis* 2006;43:193-8.
- Best PJ, Daoud MS, Pittelkow MR, et al. Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients. *Ann Intern Med* 1998;128:29-32. **(A-V)**
- 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)**
- Chaar V, Laurance S, Lapoumeroulie C, et al. Hydroxycarbamide decreases sickle reticulocyte adhesion to resting endothelium by inhibiting endothelial lutheran/basal cell adhesion molecule (Lu/BCAM) through phosphodiesterase 4A activation. *J Biol Chem* 2014;289:11512-11521.
- 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)**.
- Clare A, Fitz Henley 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)**
- 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)**
- 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.
- 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)**
- 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)**.
- Eckman JR. Leg ulcers in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10:1333-44.

- 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
- 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)**.
- Kato GJ, Wang Z, Machado RF, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors in sickle cell disease: Abnormal levels and correlations with pulmonary hypertension, desaturation, haemolysis, organ dysfunction and death. *Br J Haematol* 2009;145:506–513.
- Konotey-Ahulu FID. The sickle cell diseases: Clinical manifestations including the sickle crisis. *Arch Intern Med* 1979;133:611-619.
- Koshy M, Entsuaeh R, Koranda A, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood* 1989;74:1403-1408.
- Letter [No authors listed]. Leg ulceration and abnormalities of calf blood flow in sickle-cell anemia. *Eur J Haematol*. 1991;46:188-90.
- 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)**.
- Méry L, Girot R, Aractingi S. Topical effectiveness of molgramostim (GM-CSF) in sickle cell leg ulcers. *Dermatology*. 2004;208:135-7. **(A-V)**
- Minniti CP, Delaney KM, Gorbach AM, et al. Vasculopathy, inflammation, and blood flow in leg ulcers of patients with sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2014;89:1–6.
- Minniti CP, Gorbach AM, Xu D, et al. Topical sodium nitrite for chronic leg ulcers in patients with sickle cell anaemia: A phase 1 dose-finding safety and tolerability trial. *Lancet Haematol* 2014;1:e95–e103
- Minniti CP, Kato GJ. Critical Reviews: How we treat sickle cell patients with leg ulcers. *Am J Hematol*. 2016;91:22-30
- 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)**
- NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, Sickle Cell Society. Sickle Cell Disease in Childhood. Detailed guidance. Standards and guidelines for clinical care, 2006.
- NIH. The Management of Sickle cell Disease. NIH PUBLICATION NO. 02-2117, 2002.
- Nokes T, Porter J, et al. Topical GM-CSF: a treatment for chronic sickle leg ulcers. *Br J Haematol*. 1990;74:abstract 276.
- 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.
- Papanas N, Maltezos E. Becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Clin Interv Aging*. 2008;3:233-40.
- Peachey RD. Leg ulceration and haemolytic anaemia: an hypothesis. *Br J Dermatol*. 1978;98:245-9.
- 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.
- Pieters RC, Rojer RA, Saleh AW, Saleh AE, Duits AJ. Molgramostim to treat SS-sickle cell leg ulcers. *Lancet*. 1995;345:528. **(A-V)**
- Poros A, Nádasdy K. Leg ulcer in hydroxyurea-treated patients. *Haematologia* 2000;30(4):313-8.
- 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.
- Saravu K, Velappan P, Lakshmi N, Shastry BA, Thomas J. Hydroxyurea induced perimalleolar ulcers. *J Korean Med Sci*. 2006;21:177-9.
- Schilirò G, Samperi P. Clinica e Terapia della Malattia Drepanocitica. Pp 130-132, SEE Firenze 2002.
- Serjeant GR, Galloway RE, Gueri MC. Oral zinc sulphate in sickle-cell ulcers. *Lancet*. 1970;2:891-2. **(A-II)**
- Serjeant GR, Serjeant BE. Sickle Cell Disease pp 228-239, Oxford University Press New York 2001.
- Serjeant GR. Leg ulceration in sickle cell anemia. *Arch Intern Med* 1974;33:690-694.
- 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)**
- Sirieux 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)**
- 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)**

18. 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 (Kelleher et al, 1996).

Le anomalie craniofaciali osservate in questi pazienti riguardano la **protusione bimaxillare**, quale conseguenza dell'**iperplasia eritroide** e dei fattori circolatori, e l'**eccessiva crescita della mandibola**, particolarmente nelle sue dimensioni trasversali (Zuccato et al, 1978; Sanger et al, 1978; Alves et al, 2006). L'iperplasia eritroide sarebbe responsabile anche dell'**alterata densità ossea** e delle anomalie trabecolari osservate radiologicamente (Sanger et al 1978; Alves et al 2006).

Tutto questo è stato analizzato in uno studio del 2015 che evidenzia come questi pazienti abbiano un rischio aumentato di sviluppare una malocclusione da moderata a severa dovuta a varie cause: perdita dentale, spaziatura tra i denti, overjet, morso inverso e morso incrociato (Costa et al, 2015).

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 (Patton et al, 1990; Olaitan et al, 1997; Borle et al, 2001). 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* (Borle et al, 2001).

Nei pazienti con SCD è stato osservato con maggiore frequenza **dolore pulpatico**, ma soprattutto, **necrosi pulpale** a carico di denti sani, causata da episodi ischemici a carico della polpa dentale (Andrews et al, 1983; Cox et al, 1984). L'**anestesia del nervo alveolare inferiore** sembrerebbe legata sempre all'occlusione dei vasi che accompagnano il nervo all'interno del canale mandibolare (Gregory et al, 1994; Friedlander et al, 1980; Costa et al, 2013).

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 (Soni et al, 1966; Taylor et al, 1995; Okafor et al, 1986).

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 (Crawford et al, 1988). 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 (Fukuda et al, 2005). Alcuni autori rilevano invece una maggior incidenza di parodontopatie e carie nella popolazione con SCD più legati a fattori comuni nell'insorgenza di tale patologie che non alla malattia di base dei pazienti (Passos et al, 2012).

Una Cochrane review del 2016 non ha identificato studi controllati randomizzati relativi al trattamento delle complicanze dentali nei pazienti SCD (Mulimani et al, 2016).

Molto importante quindi per prevenire le complicanze orali della SCD ancor più che nella popolazione normale, resta sempre un'accurata igiene orale e un programma di regolari controlli odontoiatrici. (Javed et al, 2013; Mulimani et al, 2016). La presenza di carie

dentali sembra essere infatti un fattore peggiorativo della qualità di vita delle famiglie con bimbi o adolescenti affetti da SCD (Fernandes et al, 2016).
Nella tabella I sono riportate le complicanze che possono essere riscontrate.

Tabella I. Manifestazioni odontoiatriche correlate alla SCD

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

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 **C**
- ◆ 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 **C**
- ◆ Qualora si debba iniziare una terapia con bifosfonati, qualsiasi trattamento odontoiatrico in atto deve essere completato **C**
- ◆ Non ci sono controindicazioni all'uso di anestetici locali con vasocostrittori **C**
- ◆ Fare attenzione all'ipossia durante l'uso del protossido di azoto o di sedativi **C**
- ◆ I soggetti con sickle cell trait (SCT) non presentano alcun problema per il trattamento odontoiatrico di routine **C**

Bibliografia

- Alves PVM, Alves DKM, de Souza MMG, Torres SR. Orthodontic treatment of patients with sickle cell anemia. *Angle Orthod* 2006;76:269-73.
- Andrews CH, England MC, Kemp WB. Sickle cell anemia: an etiological factor in pulpal necrosis. *J Endod* 1983;9:249-42
- Borle RM, Prasant MC, Badjate SJ, Patel I. Sickle cell osteomyelitis of the maxilla : a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59:1371-73.
- Costa CP, Carvalho HL, Souza Sde F, Thomaz EB. Is sickle cell anemia a risk factor for severe dental malocclusion? *Braz Oral Res*. 2015;29 **(A-IV)**
- Costa CP, Thomaz EB, Souza Sde F. Associations between sickle cell anemia and pulp necrosis. *Journal of Endodontics* 2013; 39(2):177-8
- Cox GM, Soni NN. Pathological effects of sickle cell anemia on the pulp. *J Dent Child* 1984;2:128-32.
- Crawford JM. Periodontal disease in sickle cell subjects. *J Periodontol* 1988;59:164-9 **(A-III)**
- da Fonseca MA., Oueis HS, DDS, Casamassimo PS. Sickle Cell Anemia: A Review for the Pediatric Dentist *Pediatric Dentistry* 2007;29:159-69.
- 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.
- Fernandes ML, Kawachi I, Correa-Faria P, Paiva SM, Pordeus IA. The impact of the oral condition of children with sickle cell disease on family quality of life. *Braz Oral Res* 2016; 30:e21 **(P-III)**
- 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.
- 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)**.
- Gregory G, Olujohungbe A. Mandibular nerve neuropathy in sickle cell disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77:66-9.
- Javed F, Correa FO, Nooh N, Almas K, Romanos GE, Al-Hezaimi K. Orafacial manifestations in patients with sickle cell disease *Am J Med Sci*. 2013 Mar;345(3):234-7 **(A-V)**
- 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
- 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.
- Mulimani P, Ballas SK, Abas AB, Karanth L. Treatment of dental complications in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst. Review* 2016 Apr 22)
- 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)**.
- 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)**
- Passos CP, Santos PR, Aguiar MC, et al. Sickle cell disease does not predispose to caries or periodontal disease. *Spec. Care Dentist* 2012; 32: 55-60 **(A-III)**
- 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.
- 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.
- Sanger RG, McTigue DJ. Sickle cell anemia: Its pathology and management. *J Dent Handicap* 1978;3:9-21
- Soni NN. Microradiographic study of dental tissues in sickle cell anemia. *Arch Oral Biol* 1966;11:561-64.
- 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)**
- Zuccato F, Almici C, Marchisio V, Platto L. Craniometric findings in sickle cell anemia. *Arch Sci Med*. 1978;135:461-470 **(A-V)**

19. 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 (Smith et al, 1996; Sun et al, 2001; Howard et al, 1995; Hassel 2005; Koshy 1995). E' stato documentato come l'entità del rischio clinico dipenda sia dalla gravità dell'anemia sia, in misura minore, dal genotipo materno; le pazienti con Hb SS sembrano presentare un rischio di complicanze aumentato (Sun et al, 2001; Powards et al, 2003), ma anche le pazienti con eterozigosi composta (HbSC, HbSE, HbS/Beta° e HbSD) vanno considerate a rischio. (Boga et al, 2016).

Sia la madre con SCD che il feto hanno un aumentato rischio di eventi avversi durante la gravidanza: ciò è correlato all'aumentata richiesta metabolica, alla tendenza alla ipercoagulabilità tipica della patologia e alla stasi vascolare; l'emolisi cronica aggrava inoltre il danno micro-vascolare già presente (Boga et al, 2016).

Nell'ambito della gestione multidisciplinare della patologia, gli avanzamenti nella medicina trasfusionale e nel trattamento neonatale hanno portato ad una marcata riduzione della morbidità e della mortalità materna e perinatale, soprattutto nei paesi occidentali (Smith et al, 1996; Sun et al, 2001; Powards et al, 2003; Rees et al, 1986).

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 (Davies et al, 2000)
- comunicazione della storia naturale della malattia durante la gravidanza, delle opzioni terapeutiche, della **possibilità di effettuare diagnosi prenatale** e, nel caso di donna affetta da SCD, comunicazione dei **rischi associati alla gravidanza**
- raccomandare l'assunzione di acido folico (5mg/die) (nella gravidanza fisiologica la supplementazione di acido folico, per contenere il rischio di difetti congeniti, è raccomandata alla dose di 0.4 mg/die, da 1 mese prima del concepimento fino ai primi 3 mesi della gravidanza)
- raccomandare la **sospensione dell'eventuale terapia con idrossiurea**, per il suo potenziale teratogeno, minimo 3 mesi prima del concepimento.

- raccomandare la **sospensione di ACE inibitori e beta-bloccanti** dei recettori dell'angio-tensina prima del concepimento (in accordo con i cardiologi di riferimento)
- la **profilassi con penicillina** (o un suo equivalente) è consigliabile per l'asplenia funzionale e i maggiori rischi di complicanze legate alle infezioni durante la gravidanza
- Controllo dello **stato vaccinale** della donna e completamento del calendario con eventuali vaccini mancanti
- raccomandare la **sospensione della ferrochelazione** (per desferioxamina è dimostrata negli animali la teratogenicità che invece non è dimostrata, ma neppure può essere esclusa, con deferasirox o deferiprone) almeno per il primo trimestre di gravidanza e se possibile fino al termine dell'allattamento. In caso di sovraccarico marziale grave, quando possibile, si dovrebbe posticipare la pianificazione gravidanza portando a termine un'adeguata ferrochelazione (Boga et al, 2016)

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 (NIH 2002; ACOG Bulletin 2007) e dal medico curante della paziente.

Molte donne intraprendono una gravidanza senza aver svolto un counseling pre-concezionale: è opportuno quindi proporre alla gravida tutto quanto al punto precedente (counseling).

Nella tabella I sono elencate le tappe dei controlli clinici che vengono proposti alla donna affetta da SCD, dopo il primo incontro. E' bene ricordare che **le donne con SCD hanno un aumentato rischio di sviluppare ipertensione**, e dunque il monitoraggio pressorio e la valutazione della proteinuria risulta fondamentale.

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 (ACOG Bulletin, 2007), 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 (Ehrenberg et al, 2003)
- 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.
- Considerare la supplementazione con ferro SOLO nel caso vi sia evidenza di carenza marziale agli esami ematici
- viene consigliato per tutte le pazienti ospedalizzate per patologie mediche acute, **terapia con eparina a basso peso molecolare** (a meno di controindicazioni specifiche) poiché il rischio di tromboembolismo venoso nelle pazienti gravide affette da SCD è aumentato;
- il trattamento con acido acetil salicilico 100 mg/die nelle pazienti dopo la 12 sett di gestazione al fine di ridurre il rischio di pre-eclampsia e di parti prematuri; tuttavia,

considerati i possibili rischi di sanguinamento, la letteratura non è concorde (Boga et al, 2016).

Tabella I. Calendario dei controlli consigliati durante la gravidanza

Periodo della gravidanza	Controlli consigliati
7°-9° settimana	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografia ostetrica
16° settimana (team multidisciplinare)	<ul style="list-style-type: none"> • Visita di routine • Esame delle urine
20° settimana (team multidisciplinare)	<ul style="list-style-type: none"> • Visita di controllo • Ecografia del secondo trimestre • Esame delle urine • Emocromo completo
24° settimana (team multidisciplinare)	<ul style="list-style-type: none"> • Visita di controllo • Ecografia per valutare la biometria fetale e Amniotic Fluid Index (AFI) • Esame delle urine
26° settimana	<ul style="list-style-type: none"> • Visita di controllo
28° settimana (team multidisciplinare)	<ul style="list-style-type: none"> • Visita di controllo • Ecografia per valutare la biometria fetale e AFI • Esame delle urine • Emocromo completo e screening anticorpale
30° settimana	<ul style="list-style-type: none"> • Visita di controllo
32° settimana (team multidisciplinare)	<ul style="list-style-type: none"> • Visita di controllo • Ecografia per valutare la biometria fetale e AFI • Esame delle urine • Emocromo completo
34° settimana	<ul style="list-style-type: none"> • Visita di controllo
36° settimana (team multidisciplinare)	<ul style="list-style-type: none"> • Visita di controllo • Ecografia per valutare biometria fetale e AFI • Esame delle urine
38° settimana	<ul style="list-style-type: none"> • Visita di controllo • Si raccomanda l'induzione al travaglio o se indicato il taglio cesareo tra la 38° e la 40° sett gestazionale
39° settimana	<ul style="list-style-type: none"> • Visita di controllo • Si raccomanda il parto prima della 40° sett gestazionale

Le indagini di laboratorio iniziali indicate includono

- esame emocromocitometrico completo con conta reticulocitaria
- analisi qualitativa/quantitativa dell'emoglobina
- valutazione del quadro marziale (saturazione della transferrina e/o ferritina)
- test di funzionalità epatica e renale
- esame completo delle urine
- sierologia per epatite A, B e C, HIV

- determinazione del gruppo ematico **con analisi del fenotipo RH esteso** (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 ed esame urine deve essere effettuato una volta al mese**, nell'eventualità ci sia una batteriuria asintomatica

I **tamponi cervico-vaginali sono indicati a cadenza trimestrale** (NIH 2002; ACOG Bulletin 2007).

Per quanto riguarda il controllo ecografico è raccomandata quello del primo trimestre (11-14 settimane gestazionali) e quello del secondo trimestre (20° settimana gestazionale). In aggiunta, alle donne vengono proposte ecografie per la valutazione della biometria fetale ogni 4 settimane, a partire dalla 24 settimana; 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 di acido folico 5mg/die a causa del continuo *turnover* delle emazie.

Nonostante non siano stati segnalati effetti teratogeni dell'idrossiurea in donne che hanno portato a termine la gravidanza, a scopo precauzionale, **la somministrazione di idrossiurea va sospesa** durante la gravidanza. In base al decorso clinico è indicata l'eventuale sostituzione della terapia con idrossiurea con un regime trasfusionale.

La terapia ferrochelante (con Deferasirox, Desferioxamina o deferiprone) **va sospesa durante tutta la gravidanza.**

Il vaccino anti-influenzale è raccomandato: la gravidanza non è una controindicazione, anzi è una condizione di aumentato rischio di complicanze legate alle possibili infezioni.

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 (Howard et al, 1995; Rees et al, 2003; Cunningham et al, 1983; Koshy et al, 1988; Tuck et al, 1987; Morrison et al, 1991; Lee et al, 1991; Morrison et al, 1976a; Morrison et al, 1976b; Koshy et al, 1992). Diversi studi hanno raggiunto conclusioni differenti: alcuni indicano che esse non modificano l'andamento della gravidanza (Howard et al, 1995; Koshy 1995; Koshy et al, 1988; Tuck et al, 1987), 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 (Cunningham et al, 1983; Morrison et al, 1991; Lee et al, 1991; Morrison et al, 1976a; Morrison et al, 1976b). Un approccio che si può condividere è quello di **evitare trasfusioni profilattiche di routine in caso di gravidanza singola non complicata**, ma di **considerare questa opzione nelle pazienti che sviluppano complicanze della SCD** (ACS, anemia grave, VOC), o che vengono classificate, sulla base dell'anamnesi (gravità della patologia, storia ostetrica pregressa, attuale gravidanza gemellare), come pazienti ad elevato rischio di complicanze (Rees et al, 2003; Koshy et al 1988; Koshy et al, 1992). 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.22*). Alcuni studi hanno evidenziato come il ricorso ad EEX profilattiche sia in genere ben tollerato dalla gestante e dal feto (Tuck et al, 1987; Lee et al, 1991; Morrison et al, 1976a; Keeling et al, 1980). 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 (Morrison et al, 1991; Key et al, 1980). 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 (Morrison et al, 1991).

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.22*).

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 (Rees et al, 2003).

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 sviluppano 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. 7*) 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.
- Il parto viene raccomandato tra le 38 e le 40 sett di EG in quanto gravidanze più protratte possono aumentare le complicanze legate alla SCD.
- Non sono riportate complicanze specifiche legate al **parto per via vaginale** (Rust et al, 1995) e la SCD non è di per sé una controindicazione al parto vaginale o al parto vaginale dopo un taglio cesareo.
- Il **taglio cesareo** di routine non è indicato per tutte le pazienti affette da SCD, e dovrebbe essere effettuato in presenza di **indicazioni ostetriche**, se possibile dopo la 38ma settimana gestazionale (Koshy et al, 1991, Rust et al, 1995).
- Si raccomanda di evitare il travaglio prolungato.
- 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.
- 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.
- L'analgesia epidurale può garantire un eccellente controllo del dolore, riducendo lo stress materno ed è solitamente ben tollerata dalle pazienti (Finer et al, 1988). Non deve essere usata la petidina per il possibile rischio di convulsioni, mentre possono essere usati gli altri farmaci oppioidi (Rees et al, 2003).
- 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 quali ACS (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. 22*). In questi casi è raccomandata la profilassi con eparina a basso peso molecolare (Boga et al, 2016).

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:

- mobilitzare 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 (Freie 1983).

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 e 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 (Manchikanti Gomez et al, 2007; Legardy et al, 2006). 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) (De Ceulaer K et al, 1982). I dispositivi intrauterini sono sconsigliati poiché possono essere causa di infezioni ricorrenti e metrorragie (NIH 2002).

Bibliografia

- Boga C, Ozdogu H Pregnancy and sickle cell disease: a review of the current literature. Critical Reviews in Oncology Hematology 98 (2016) 364-374
- 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
- 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)**
- 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
- De Ceulaer K, Gruber C, Hayes R, Serjeant GR Medroxyprogesterone acetate and homozygous sickle-cell disease. Lancet. 1982;2:229-31 **(A-III)**
- 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)**
- 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)**

- Freie HMP. Sickle cell disease and hormonal contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1983; 62:211-17
- Hassell K. Pregnancy and sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:903-16
- Hemoglobinopathies in pregnancy. ACOG Practice Bulletin Number 78, January 2007
- 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)**
- 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)**
- 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)**
- 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)**
- 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.
- Koshy M. Sickle cell disease and pregnancy. *Blood Rev* 1995;9:157-64
- 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)**
- Legardy JK, Curtis KM Progestogen-only contraceptive use among women with sickle cell anemia: a systematic review *Contraception*. 2006 Feb;73:195-204.
- 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
- 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)**
- Morrison JC, Wiser L. The use of prophylactic partial exchange transfusion in pregnancies associated with sickle cell hemoglobinopathies. *Obstet Gynecol*. 1976a;48:516-20. **(A-V)**
- Morrison JC, Wiser WL. The effect of maternal partial exchange transfusion on the infants of patients with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 1976b;89:286-9. **(A-III/IV)**
- 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)**
- 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.
- Rust OA, Perry KG. Pregnancy complicated by sickle hemoglobinopathy. *Clin Obstet Gynecol*. 1995; 38: 472-84.
- 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)**
- 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)**
- The management of sickle cell disease. NIH Publication n° 02-2117, June 2002 (fourth edition)
- 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)**

19. Preparazione ad interventi chirurgici ed anestesia

Introduzione

I pazienti con SCD hanno un maggior rischio di complicanze perioperatorie rispetto ai soggetti sani. Il *Cooperative Study of Sickle Cell Disease*, che ha analizzato 1079 interventi chirurgici in 717 pazienti, in gran parte trattati con trasfusioni preoperatorie (Koshy et al, 1995), ha osservato complicanze correlate alla SCD nel 7,4% degli interventi, con una mortalità dell'1,1% (12 decessi postoperatori, 9 dei quali da complicanze falcemiche) (Platt et al, 1994). 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 (Firth 2005).

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 (Firth et al, 2004).

Tipo di complicanze perioperatorie

Le complicanze perioperatorie possono essere specifiche (cioè 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 (Koshy et al, 1995).

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 intraaddominali). 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 (Haberkern et al, 1997).

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 (Vichinsky et al, 1995; Steinberg 1999). La presenza di un preesistente danno polmonare è un ulteriore fattore di rischio (Charache 1991).
2. Tipo di intervento: il *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* ha rilevato, in un gruppo di pazienti con HbSS precedentemente trasfusi, una percentuale di eventi avversi dello 0% dopo adenoidotonsillectomia, 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 (Koshy et al, 1995); non trattandosi però di uno studio prospettico, questi dati risentono fortemente del diverso tipo di preparazione preoperatoria (Haberkern et al, 1997).
3. Il rischio perioperatorio è uguale nei pazienti con HbSS e HbSC (Haberkern et al, 1997); probabilmente l'aplotipo arabo si associa ad un rischio minore (Al-Jaouni et al, 2002).
4. La percentuale di HbF non consente di prevedere con certezza il rischio di complicanze (Charache 1991).
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 SCD (Ho Ping Kong et al, 1969).

Tabella I. Misure preventive

- **Ipossia:** appare prudente la supplementazione di ossigeno per mantenere l'ossigenazione tissutale ai valori $\geq 95\%$. 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.
- **Acidosi:** ha un ruolo importante nella patogenesi della falcizzazione e, pertanto, va prevenuta
- **Idratazione:** la disidratazione è considerata un fattore di scatenamento delle complicanze, ma non esistono studi sull'efficacia dell'idratazione aggressiva nel ridurre l'incidenza di complicanze post-operatorie. E' indicato garantire una idratazione di mantenimento (v. cap. 6)
- **Temperatura:** il mantenimento della normotermia è ovviamente uno standard delle cure anestesilogiche, e va garantita anche nel post-operatorio.
- **Ipotermia:** non è controindicata nelle procedure chirurgiche che la richiedono, purché con adeguata preparazione.
- La **mobilizzazione**, il controllo del **dolore**, la "**incentive spirometry**" (vedi cap. 9), la **fisioterapia** ed un'attenta valutazione della funzionalità polmonare sono importanti ausili di prevenzione

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 (Oduro et al, 1972) (tab.I).

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% (Lessins et al, 1977). 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 (Bhattacharyya et al, 1993, a et al, 1989; Clarke et al, 1989; Sutton et al, 1992; Charache et al, 1992)

- 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 (Vichinsky et al, 1995), 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 1 giorni prima, ma in genere **24 ore prima dell'intervento per massimizzare il trasporto di ossigeno.**

E' stato suggerito che le trasfusioni preoperatorie possano essere evitate in caso di interventi chirurgici minori (Griffin et al, 1993; Ieff et al, 2007) (tab. II), ma i dati attualmente disponibili indicano che anche questi interventi possono essere seguiti da complicanze gravi. 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) (Firth et al, 2011)

Le differenze di opinioni dipendono dall'assenza di studi che includano un gruppo di pazienti che non ricevono alcuna trasfusione preoperatoria.

Il primo studio prospettico includente un gruppo controllo che non aveva ricevuto trasfusioni preoperatorie (*Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease: TAPS*) è stato pubblicato nel 2013 (Howard et al, 2013), ma è stato interrotto precocemente per eccesso di effetti collaterali nel gruppo non trasfuso. Lo studio, che ha coinvolto 22 centri in Canada, Gran Bretagna, Irlanda e Paesi Bassi, ha arruolato prevalentemente bambini e giovani adulti con Hb SS sottoposti ad interventi chirurgici a medio rischio, ed ha mostrato già in un'analisi ad interim nel gruppo controllo, non trattato con trasfusioni preoperatorie, un numero di complicanze significativamente maggiore (39% contro 15%) ed effetti avversi significativamente più gravi (in particolare sindromi toraciche). Sono stati perciò valutati solo 70 dei 343 pazienti arruolati.

I ricercatori che hanno partecipato allo studio TAPS concludono che i pazienti con Hb <9 g/dl che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici a basso e medio rischio devono

ricevere una trasfusione preoperatoria per ridurre il rischio di sindrome toracica acuta. Questa conclusione è in accordo con i dati del *National Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study*, nel quale la percentuale di complicanze in soggetti sottoposti a colecistectomia senza trasfusione preoperatoria era del 32%.

L'editoriale di accompagnamento fa però notare come ancora manchino dati per le altre forme di HbS e per gli interventi chirurgici minori, ed invita ad utilizzare anche evidenze di minore qualità per rispondere a queste domande per le quali in futuro potrebbe essere ancor più difficile eseguire studi randomizzati (Goldsmith et al, 2013). Di fatto alcuni problemi importanti non sono stati affrontati dallo studio TAPS:

1. Resta poco chiaro come gestire i pazienti con Hb ≥ 9 g/dl; in questi casi potrebbe essere prudente eseguire EEX allo scopo di ridurre i livelli di HbS
2. Non è stata analizzata l'opzione di eseguire una serie di trasfusioni per 4-6 settimane prima dell'intervento, un approccio che potrebbe raggiungere gli stessi obiettivi della exchange transfusion senza le difficoltà tecniche di quest'ultima
3. Non è stata affrontata la gestione dei pazienti SC, che potrebbe risultare differente. Infatti i dati del *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (Koshi et al, 1995) indicano una percentuale di complicazioni simili per i sottotipi HbSS ed HbSC, che risulta essere del 35% (contro 0%) nei pazienti HbSC. Inoltre i pazienti HbSC hanno spesso valori di Hb più elevati, nella maggior parte dei casi >9 g/dl
4. Non è valutabile la gestione dei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici a basso rischio (solo 13 casi arruolati, il che rende impossibile l'analisi dei sottogruppi)

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.

Interventi cardiocirurgici

Una condizione di particolare rischio perioperatorio è rappresentata dagli interventi cardiocirurgici. Il bypass cardiopolmonare, il cross-clamping aortico, il basso flusso, l'ipotermia locale o generalizzata, la cardioplegia ipotermica e l'uso di farmaci vasocostrittori sono fattori favorevoli per le crisi vasoocclusive (Mennes et al, 2012). Pertanto la preparazione pre-operatoria deve essere particolarmente scrupolosa ai fini di ottenere una concentrazione di HbS $<20-30$ % e un livello di Hb intorno a 10 g/dl mediante sedute di eritrocitoafesi.

Una revisione della letteratura relativa al trattamento intraoperatorio cardiocirurgico conclude che i dati disponibili suggeriscono la necessità di trasfusioni preoperatorie o con bypass, per evitare le complicanze del bypass polmonare e dell'ipotermia (Lazopoulos et al, 2008). Il bypass cardio-polmonare (CPB) è di per sé un sistema che favorisce la exsanguino-trasfusione, e l'utilizzo di sangue per il priming dei circuiti può favorire il raggiungimento dell'obiettivo (Mennes et al, 2012; Lazopoulos et al, 2008; Madan et al, 1998; Harban et al, 2008; Egrie et al, 2007).

Il CPB può essere utilizzato anche per l'ossigenazione del paziente, con l'obiettivo di evitare l'ipossia. In alcuni casi la pompa per il CPB è stata iperossigenata ad una $PaO_2 >50$ kPa. L'adeguata ossigenazione del paziente può essere monitorata attraverso la misurazione della saturazione venosa (sono considerati sicuri livelli $>80\%$ durante la chirurgia) (Lazopoulos et al, 2008; Harban et al, 2008; Egrie et al, 2007).

Non esiste però consenso sul trattamento perioperatorio del paziente con drepanocitosi sottoposto ad interventi cardiocirurgici in CPB, e la tecnica varia dalla ipotermia moderata all'ipertermia.

Interventi odontoiatrici

La letteratura riporta un'analisi retrospettiva di 21 procedure ambulatoriali di chirurgia dentoalveolare e drenaggio di infezioni odontogene in pazienti con SCD. Gli autori concludono che il trattamento ambulatoriale non è controindicato, pur essendo necessario tener conto delle possibili complicanze che possono seguire alla procedura (Stanley et al, 2013).

Tabella II. Indicazioni trasfusionali nei vari tipi di interventi chirurgici

Tipo di intervento	Raccomandazione
Interventi chirurgici minori (erniorrafia, miringotomia, fimosi, adenotonsillectomia)	Forse possibile evitare trasfusioni preoperatorie
Interventi chirurgici maggiori (craniotomia, toracotomia, interventi ortopedici ed oculari)	Preferibile EEX a portare HbS < 30% e Hb intorno a 10 gr/dl
Altri interventi	Singola trasfusione a portare Hb 10 g/dl o eritroexchange

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.6*), alla temperatura corporea e alla circolazione, tenendo sotto particolare controllo i siti di infusione, i gessi, le medicazioni **C**
- ♦ Nei bambini cooperanti la terapia respiratoria (incentive spirometry, CPAP) può ridurre l'incidenza di complicanze polmonari **A**
- ♦ Benché la disidratazione sia considerata un fattore di scatenamento delle VOC, non esistono studi sull'efficacia dell'idratazione aggressiva nel ridurre l'incidenza di complicanze post-operatorie.
- ♦ 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 **B**
- ♦ L'alcalinizzazione con sodio bicarbonato non ha dimostrato alcun beneficio **B**
- ♦ 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, 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 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, potrebbe essere raccomandata l'EEX per ridurre l'iperviscosità B
- ◆ In alcune procedure minori, quali erniorrafie o timpanostomie, sembra possibile evitare le trasfusioni preoperatorie, ma dal momento che complicanze gravi sono state osservate anche dopo interventi minori non può ancora essere espressa una raccomandazione in tal senso. B
- ◆ Negli interventi addominali l'uso della tecnica laparoscopica non sembra chiaramente ridurre l'incidenza di complicanze, nonostante osservazioni precedenti che avevano portato a conclusioni diverse 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 HbS- β^+ .

Bibliografia

- 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)
- 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)
- Charache S: Preoperative transfusion in sickle cell anemia. Am J Hematol 1991; 38:156-7
- 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)
- 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
- Egrie G, Woodson K, Alphonso N, Karl TR. A child with sickle cell disease and anomalous right coronary artery. Ann Thorac Surg. 2007; 84: 2114-2116.
- Firth P.G. Anaesthesia for peculiar cells—a century of sickle cell disease. Br J Anaesth 2005; 95: 287-99
- Firth PG, Head CA. Sickle cell disease and anesthesia. Anesthesiology 2004; 101: 766-85
- Firth PG, McMillan KN, Haberkern CM, Yaster M, Bender MA, Goodwin SR A survey of perioperative management of sickle cell disease in North America. Paediatr Anaesth. 2011 Jan;21(1):43-9.
- Goldsmith JC, Wang WC. Preoperative transfusion in patients with sickle-cell disease. Lancet 2013;381 (March 16), 886-888
- 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)
- 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)
- Harban FM, Connor P, Crook R, Bingham R. Cardiopulmonary bypass for surgical correction of congenital heart disease in children with sickle cell disease: a case series. Anaesthesia. 2008; 63: 648-651.

- Ho Ping Kong H, Alleyene GA. Acid–base status of adults with sickle-cell anaemia. *BMJ* 1969; 3: 271–3
- Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet* 2013;381 (March 16), 930-938
- 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 **(A-III)**
- Lazopoulos G, Kantartzis MM, Kantartzis M. Mitral valve replacement and tricuspid valve repair in a patient with sickle cell disease. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 56: 56–57.
- 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
- 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
- Madan AK, Hartz RS, Major C, McKee P, Flint L. Mitral valve replacement in Sickle C disease using intraoperative exchange transfusion. *J Card Surg.* 1998; 13: 48–50.
- Mennes I, Van de Velde M, Missant C. Sickle cell anaemia and the consequences on the anaesthetic management of cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2012;63(2):81-9
- National Institute of Health. The management of sickle cell disease
- Oduro KA, Searle JF. Anaesthesia in sickle-cell states: a plea for simplicity. *BMJ* 1972; 4: 596–8
- 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 **(A-V)**
- Stanley AC, Christian JM. Sickle Cell Disease and Perioperative Considerations: Review and Retrospective Report. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71,1027-1033
- Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 1021–30
- 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.
- 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.
- 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.
- 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)**

21. 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 (Conley, 1980; Charache, 1990; Steinberg et al, 1995). 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 reduttasi, 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 (Ballas et al, 1989; Adragna et al, 1994; Styles et al, 1997; Saleh et al, 1998). 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 (Charache et al, 1996; Steinberg, 1999).

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 (Nahavandi et al, 2000). L'HU inoltre sembrerebbe favorire la formazione di metaemoglobina e ridurrebbe la formazione di deossi-Hb S (Huang et al, 2001).

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 (Charache et al, 1995). Un totale di 299 pazienti adulti che nell'ultimo anno avevano presentato almeno tre crisi dolorose è stato randomizzato per HU versus placebo. È 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 (Steinberg et al, 2003; Lanzkron et al, 2008) 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** (Ferster et al, 1996; Jayabose et al, 1996; Kinney et al, 1999; Maier-Redelsperger et al, 1999; Ferster et al, 2001; Wang et al, 2001; Wang et al, 2002; Zimmerman et al, 2004; Hankins et al, 2005; Wang et al, 2011). In particolare il 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 (Wang et al, 2011).

Gli studi pediatrici hanno inoltre evidenziato altri potenziali benefici dell'HU quali la, la **prevenzione del danno d'organo, il mantenimento della funzione splenica e il miglioramento dell'accrescimento** (Hankins et al, 2005; HUSTLE, 2006; Hankins et al, 2007; Wang et al, 2011).

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 morbidità e mortalità. E' dimostrato che **l'HU fa diminuire la velocità di flusso al TCD** (trans cranial doppler) (Gulbis et al, 2005; Kratovil et al, 2006; Zimmerman et al, 2007; Wang et al, 2011), metodica attualmente considerata in grado di identificare i pazienti a rischio di sviluppare una complicazione cerebrovascolare anche in fase pre-clinica; uno 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 (Hankins et al, 2007).

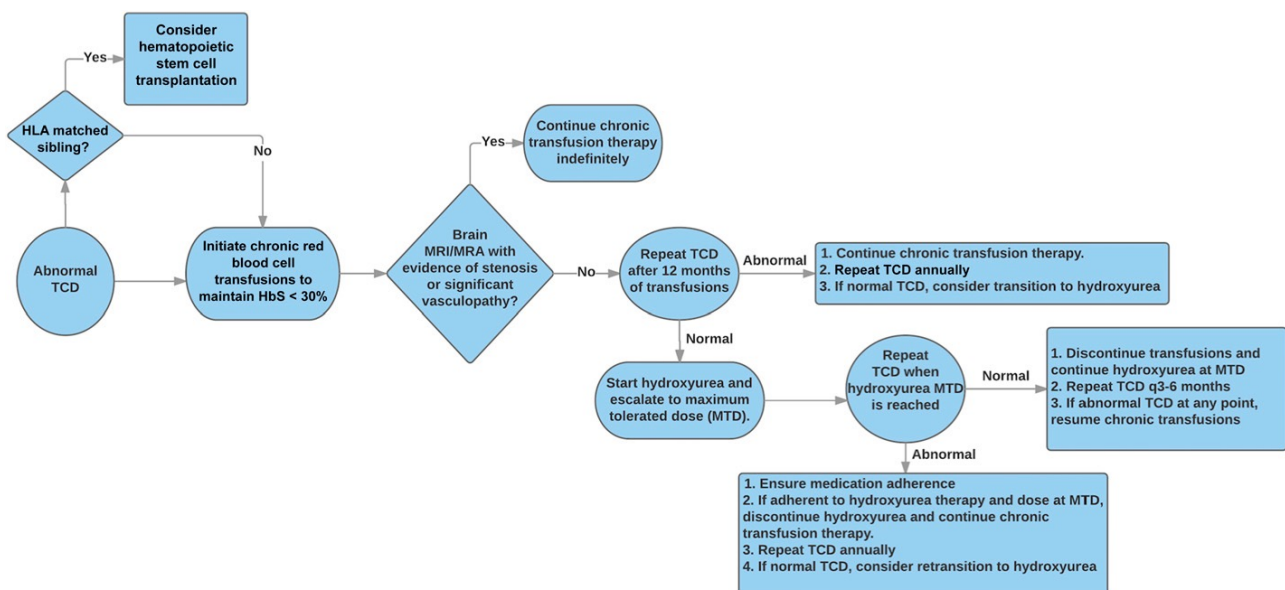


Figura 1. Algoritmo decisionale per la prevenzione primaria dello stroke (da Bernaudin et al, 2016)

Di recente sono stati pubblicati i risultati dello studio multicentrico fase III Twitch che dimostrano l'efficacia della terapia con l'HU nella **prevenzione primaria dello stroke** in una coorte di pazienti pediatrici (4-16 aa) con TCD anomalo (>200 cm/sec), in assenza di importante vasculopatia cerebrale studiata con angio-RMN e in trattamento trasfusionale da almeno 1 anno (Ware RE, et al, 2016). Lo studio è stato chiuso anticipatamente poiché l'efficacia dell'HU nel ridurre la velocità di flusso al TCD è risultata equivalente a quella ottenuta con la terapia trasfusionale cronica. Questi dati si integrano con quelli pubblicati da Bernaudin (Bernaudin et al, 2016) i quali riportano in un gruppo di pazienti pediatrici con SCD e TCD anomalo la normalizzazione della velocità di flusso nei pazienti in cui la terapia con HU ha sostituito la terapia trasfusionale. Entrambi gli studi dimostrano **l'efficacia della terapia con HU nei pazienti con TCD anomalo in trattamento trasfusionale da almeno 1 anno e che all'angio RM non presentano una grave vasculopatia, nella prevenzione primaria dello stroke**. In questi pazienti la terapia trasfusionale può essere sospesa dopo circa 4-6 mesi di trattamento con HU e aver raggiunto la dose piena.

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 (Sumoza et al, 2002; Ware et al, 2004). L'efficacia dell'HU, nel prevenire la ricorrenza di stroke, è stata stimata 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 (Ware et al, 2004). Tuttavia, lo studio SWITCH, disegnato per confrontare il regime trasfusionale + terapia ferro chelante versus HU + salassi, in termini di efficacia della profilassi secondaria dello stroke e riduzione del sovraccarico di ferro, indica che **il regime trasfusionale con terapia chelante sia da preferire nella profilassi secondaria dello stroke** (Ware et al, 2012).

Sono riportate esperienze positive di **terapia combinata con regime trasfusionale cronico e HU**, in pazienti **in profilassi secondaria dopo evento cerebrovascolare**, i quali, nonostante l'adozione di un regime trasfusionale appropriato, mostravano comunque progressione della vasculopatia cerebrale (Brousse et al, 2013). Un'altra indicazione della terapia combinata potrebbe essere quella di consentire un intervallo più lungo tra le sedute di EEX (Colombatti et al, 2017).

Di fatto, nonostante le numerose evidenze di efficacia e tollerabilità dell'HU, **il suo uso nella pratica clinica è ancora sottodimensionato**, soprattutto a causa di eccessive preoccupazioni sui potenziali effetti collaterali da parte dei pazienti e dei medici, non sempre adeguatamente e correttamente informati (LaVista et al, 2009; Haywood et al, 2011; Colombatti et al, 2017; Rigano et al, 2017).

È 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 (Ware, 2010). Questa tendenza è chiaramente rappresentata dalle raccomandazioni NIH, che nell'ultima pubblicazione, suggeriscono di proporre il trattamento con HU a tutti i bambini affetti da SCA dai 9 mesi di età per la prevenzione delle complicanze e considerano come possibile indicazione al trattamento con HU anche solo la richiesta dei genitori in seguito a precedenti esperienze positive (NIH, JAMA 2014).

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 (de Montalembert et al, 1999; de Montalembert et al, 2006).

Il più frequente effetto collaterale dose-dipendente è l'**ipoplasia midollare**, reversibile alla sospensione del farmaco (Platt et al, 2008; Colombatti et al, 2017); 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. Non sembra necessario sospendere il trattamento in corso di episodi febbrili non gravi (Wang et al, 2011).

Se il paziente, in trattamento con HU, va incontro a crisi aplastica, il farmaco, per prudenza, va sospeso, indipendentemente dalla eziologia dell'aplasia; tuttavia, i pazienti in regime terapeutico con HU, agente mielosoppressore, che vanno incontro a crisi aplastiche, non presentano un'evoluzione peggiore: i pazienti in terapia con HU non necessitano di maggiore ospedalizzazione o di più terapia di supporto con emazie concentrate rispetto ai pazienti affetti da SCD con crisi aplastiche e non in trattamento con idrossiurea indipendentemente dal genotipo della SCD. In particolare la necessità di trasfusioni è ridotta nei bambini in trattamento con HU (Platt et al, 2008; Charache et al, 1995; Wang et al, 2011).

Le reazioni cutanee includono: iperpigmentazione cutanea, soprattutto delle parti esposte alla luce solare, melanonichia, rash maculo-papuloso eritema e secchezza cutanea (Salmon-Ehr et al, 2000).

In corso di trattamento con HU è stata anche osservata la comparsa di ulcere cutanee (Weinlich et al, 1998; Poros et al, 2000; Chaine et al, 2001). 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 (Best et al, 1998).

Occasionalmente sono stati riportati disturbi gastroenterici che comprendono nausea e vomito (de Montalembert et al, 1999), anche se in studi randomizzati questi effetti si presentano con la medesima frequenza sia con il farmaco che con il placebo (Charache et al, 1995).

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 (Halsey et al, 2003).

Un altro effetto collaterale segnalato nei pazienti in trattamento con HU è la riduzione della produzione di sperma e ridotta motilità (Grigg et al, 2007; Berthaut et al, 2008).

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 (Finazzi et al, 2005).

Nei pazienti con SCD trattati con HU il rischio leucemogeno non è dimostrato. In uno studio condotto su un campione di più di 1000 pazienti con SCD in trattamento con HU non vi sono state evidenze che l'uso dell'HU aumenti il rischio di sviluppare una leucemia mieloide acuta, viceversa il trattamento con HU non solo migliora la qualità di vita ma è in grado di ridurre le crisi dolorose e probabilmente migliora la sopravvivenza a lungo termine (Castro et al, 2014).

Uno studio sulle mutazioni del DNA acquisite in corso di terapia con HU evidenzia un basso potenziale mutageno della terapia con HU (Hanft et al, 2000). 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 (Friedrich et al, 2008).

Fino ad oggi i casi di neoplasie insorte in soggetti con SCD in trattamento con HU segnalati in letteratura non sono superiori alla popolazione generale (Rauch et al, 1999; Wilson, 2000; Moschovi et al, 2001; Ferster et al, 2003; Schultz et al, 2003; Hankins et al, 2005) e in alcuni casi il trattamento con HU era iniziato da troppo poco tempo per correlarlo all'insorgenza della neoplasia.

Non è stato osservato nessun ritardo dell'accrescimento.

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 (DePass et al, 1982; Amortegui et al, 1983) e che il danno è secondario alle lesioni indotte alle cellule endometriali (Spencer et al, 2000)

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 (Doney et al, 1979; Patel et al, 1991; Delmer et al, 1992; Jackson et al, 1993; Byrd et al, 1999).

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

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

- | | |
|--|----------|
| ◆ Gravi crisi dolorose ricorrenti | A |
| ◆ Sindrome acuta polmonare ricorrente e/o un singolo episodio grave | A |
| ◆ Dattilite | A |
| ◆ Ipertensione polmonare | C |
| ◆ Anemia cronica moderata/grave o sintomatica | B |
| ◆ Prevenzione primaria dello stroke in pazienti in regime trasfusionale cronico da almeno un anno per TCD anomalo, in assenza di grave vasculopatia | A |

all'angio-RM, dopo normalizzazione del TCD e sotto stretto controllo clinico-strumentale

- ◆ **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.12*)
- ◆ Ulcere malleolari (*vedi cap.17*)

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'HU e non devono essere considerate un dogma ma dei suggerimenti. L'indicazione, la prescrizione e il monitoraggio della terapia con HU non può seguire regole rigide in quanto la risposta al trattamento è molto individuale.

È opportuno documentare che i genitori del minore o il paziente se in grado di comprendere abbiano ricevuto informazioni complete sulle caratteristiche del farmaco e sugli eventuali effetti collaterali a breve ed a lungo termine. È 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 vitamina B12 e folati (la macrocitosi indotta dall'HU potrebbe mascherare una carenza di B12 o folati)

- Sideremia, transferrina e FEP per escludere una carenza marziale mascherata dalla macrocitosi indotta dall'HU

Inizio del trattamento

- La dose iniziale dell'HU è di 10 mg/Kg/die per 4 settimane e successivo graduale incremento fino a 30-35 mg/kg/die modulandone la tossicità midollare, 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: il livello di Hb fetale non deve condizionare l'indicazione al trattamento con HU.

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.

Nei pazienti di età compresa o inferiore ai 5 anni per somministrare la dose giornaliera corretta e facilitare l'assunzione del farmaco potrebbe essere indicata la preparazione galenica del farmaco in forma liquida.

Il 27/06/2007 la Commissione Europea ha autorizzato l'immissione in commercio di una formulazione di HU in compresse da 100 e 1000 mg (quest'ultime divisibili in 4 parti) denominata Siklos. L'autorizzazione è valida in tutta l'Europa. Siklos è indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 2 anni affetti da drepanocitosi. Poiché la malattia drepanocitica è considerata una malattia rara, il farmaco è stato qualificato "medicinale orfano" (medicinale usato nelle malattie rare).

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 mielotossicità (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
- Gravi infezioni in atto, crisi aplastiche ed altre complicanze acute gravi

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, dopo aver accertato l'adeguata compliance.

Bibliografia

- Adragna NC, Fonseca P, auf PK. Hydroxyurea affects cell morphology, cation transport, and red blood cell adhesion in cultured vascular endothelial cells. *Blood*. 1994; 82:553-560 **(A-III)**.
- 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
- Ballas SK, Dover GJ, Charache S. Effect of hydroxyurea on the rheological properties of sickle erythrocytes in vivo. *Am J Hematol*. 1989;32:104-11 **(A-III)**.
- Bernaudo F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Hau I, Leveillé E, Vasile M, Kasbi F, Madhi F, Fourmaux C, Biscardi S, Gluckman E, Socié G, Dalle JH, Epaul R, Pondarré C. Long-term treatment follow-up of children with sickle cell disease monitored with abnormal transcranial Doppler velocities. *Blood*. 2016;127(14):1814-22
- Berthaut I, Guignédoux G, Kirsch-Noir F, de Larouzière 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)**.
- Best PJ, Daoud MS, Pittelkow MR, Pettitt RM. Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients. *Ann Intern Med*. 1998;128:29-32 **(A-V)**.
- Brousse V, Gandhi S, de Montalembert M, Height S, Dick MC, O'Driscoll S, Abihsera G, Rees DC. Combined blood transfusion and hydroxycarbamide in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol*. 2013; 160, 259–261
- Byrd DC, Pitts SR, Alexander CK. Hydroxyurea in two pregnant women with sickle cell anemia. *Pharmacotherapy*. 1999;19:1459-62.
- Castro O, Nouraie M, Oneal P. Hydroxycarbamide treatment in sickle cell disease: estimates of possible leukaemia risk and of hospitalization survival benefit. *Br J Haematol*. 2014 Dec;167(5):687-91

- 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)**.
- 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)**.
- Charache S. Fetal hemoglobin, sickling, and sickle cell disease. *Adv Pediatr*. 1990;37:1-31.
- 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)**.
- Colombatti R, Palazzi G, Masera N, Notarangelo LD, Bonetti E, Samperi P, et al. Hydroxyurea pre-scription, availability and use for children with sickle cell disease in Italy: Results of a National Multi-center survey. *Pediatr Blood Cancer* 2017;e26774 **(P-V)**
- Conley CL: Sickle cell anemia – The first molecular disease, in Wintrobe M (ed): *Blood, Pure and Eloquent*. New York, NY, McGraw-Hill, 1980;319-371.
- 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)**.
- 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)**.
- 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.
- 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
- Doney KC, Kraemer KG, Shepard TH. Combination chemotherapy for acute myelocytic leukemia during pregnancy: three case reports. *Cancer Treat Rep*. 1979;63:369-71.
- 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.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- Friedrich 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- Halsey C, Roberts IA. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2003;120:177-86.
- Hanft VN, Fruchtmann 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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
- 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
- HUSTLE Clinical Trials. 2006; gov ident. NCT00305175
- Jackson N, Shukri A, Ali K. Hydroxyurea treatment for chronic myeloid leukaemia during pregnancy. *Br J Haematol*. 1993;85:203-4.

- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- 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.
- 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.
- Maier-Redelsperger M, Labie D, Elion J. Long-term hydroxyurea treatment in young sickle cell patients. *Curr Opin Hematol*. 1999;6:115-20.
- 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)**.
- 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)**.
- 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 .
- Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1362-9.
- Poros A, Nádasdy K. Leg ulcer in hydroxyurea-treated patients. *Haematologia* 2000;30:313-8 **(A-V)**.
- 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)**.
- Rigano P, De Franceschi L, Sainati L, Piga A, Piel FB, Cappellini MD, Fidone C, Masera N, Palazzi G, Ganesin B, Forni GL; Italian Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia Investigators. Real-life experience with hydroxyurea in sickle cell disease: A multicenter study in a cohort of patients with heterogeneous descent. *Blood Cells Mol Dis*. 2017 Oct 9. pii: S1079-9796(17)30322-4 **(AP-V)**
- 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)**.
- 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)**.
- Schultz WH, Ware RE. Malignancy in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2003;74:249-53 **(AP-V)**.
- 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
- 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)**.
- 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)**.
- Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1021-30.
- 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)**.
- 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)**.
- 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)**.
- Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, Rana S, Thornburg CD, Rogers ZR, Kalpatthi 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.
- 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)**.
- Ware RE, Davis BR, Schultz WH, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to

- Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 387(10019):661-70
- Ware RE, Helms RW, SWiTCH Investigators. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH). *Blood*. 2012;119(17):3925-32
- 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)**.
- Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood* 2010;115:5300-11
- 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)**.
- Wilson S. Acute leukemia in a patient with sickle-cell anemia treated with hydroxyurea. *Ann Intern Med*. 2000;133:925-6 **(A-V)**.
- 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)**.
- 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. 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** (eritrocitoafèresi 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. In alcuni casi la terapia trasfusionale cronica può essere 'combinata' con la terapia con Idrossiurea in quanto l'effetto dell'idrossiurea (in alcuni casi non sufficiente da sola a controllare il quadro clinico) consente di ridurre il fabbisogno trasfusionale, allungare gli intervalli tra gli episodi trasfusionali, il conseguente sovraccarico marziale e gli accessi ospedalieri.

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 Eritrocitoafèresi o erythroexchange (EEX) Scambio parziale manuale (PME)
Terapia trasfusionale cronica	Trasfusioni semplici periodiche Eritrocitoafèresi (EEX) periodiche Scambio parziale manuale (PME)

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 (Steinberg, 1999) .

- ◆ **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 (Steinberg, 1999; Rees et al, 2003; Aliyu et al, 2006; Josephson et al, 2007; Gee, Guidelines)
- ◆ **Crisi aplastica** (es. da Parvovirus); quando si è in presenza di un significativo calo di Hb con reticolocitopenia (reticolociti $<$ 60.000/mm³) e si suppone che la ripresa midollare non avvenga prima dei 7-10 gg. La trasfusione è opportuna per prevenire scompenso cardiaco (Amrolia et al, 2003; Aliyu et al, 2006; Josephson et al, 2007; Rojo et al, 2013; Gee, Guidelines). (vedi cap.14)
- ◆ **Sequestro splenico o epatico acuto** (Steinberg, 1999; Amrolia et al, 2003; Rees et al, 2003; Aliyu et al, 2006; Josephson et al, 2007; Chou et al, 2016; Gee, Guidelines). 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** (Josephson et al, 2007), 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.11).
- ◆ **Grave infezione**, sepsi o meningite, con **anemia anche moderata (Hb $<$ 7 g/dl)** per la minore tolleranza all'anemia che l'organismo presenta in corso di infezione grave (Josephson et al, 2007; Gee, Guidelines) **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 o anche il PME sono il trattamento di prima scelta (Josephson et al, 2007; Chou et al, 2016)
- ◆ **Preparazione a interventi di chirurgici.** Per gli interventi di chirurgia 'maggiore' o oftalmica, il PME o la trasfusione semplice vanno presi 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% (Amrolia et al, 2003; Aliyu et al, 2006; Swerdlow et al, 2006; Josephson et al, 2007) (vedi cap. 20). In un recente studio randomizzato su pazienti SS (o S β^0) si è dimostrato che la terapia trasfusionale pre-operatoria riduce significativamente le complicanze perioperatorie (in particolare ACS) anche negli interventi classificati come a rischio medio (es. adenotonsillectomia, colecistectomia) e non solo in quelli ad elevato rischio (Malfroy et al, 2013).
- ◆ **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 (Josephson et al, 2007; Gee, Guidelines) o PME se Hb $>$ 8.5g/dl (Chou et al, 2016) che consente anche una riduzione della percentuale di HbS rispetto alla trasfusione semplice (vedi cap. 8).
- ◆ **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 (Aliyu et al, 2006); in assenza di anemia significativa (Hb $>$ 8.5g/dl) è possibile eseguire PME (Chou et al, 2016) (vedi cap.9).

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 (Josephson et al, 2007).

Come norma generale, **l'Hb post-trasfusionale in acuto non deve superare i 10 g/dl** (Ht: 30%) (Josephson et al, 2007); 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 (Josephson et al, 2007).

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.

Tabella III. Indicazioni alla terapia trasfusionale acuta con EEX

Indicazioni riconosciute in letteratura

- ♦ **Stroke**, anche sospetto (Rees et al, 2003; Amrolia et al, 2006; Swerdlow et al, 2006, Gee, Guidelines) (vedi cap.8) **C**
- ♦ **ACS**. La terapia raccomandata in acuto è l'EEX, soprattutto per i casi con importante compromissione respiratoria. (Steinberg, 1999; Rees et al, 2003; Amrolia et al, 2006; Swerdlow et al, 2006, Gee, Guidelines) (vedi cap.9) **C**
- ♦ **Preparazione a intervento di chirurgia "maggiore" o oftalmica**. E' la terapia di elezione in assenza di anemia (Swerdlow et al, 2006, Gee, Guidelines). Se Hb < 9 g/dl, l'efficacia della trasfusione semplice di GRC finalizzata a portare Hb a 10 g/dl è analoga a quella della terapia manuale con PME (Steinberg, 1999; Amrolia et al, 2006; Chou et al, 2016) (vedi cap.20) **C**
- ♦ **Danno multiorgano acuto** (multiorgan failure) (Rees et al, 2003; Amrolia et al, 2006; Swerdlow et al, 2006)
- ♦ **Esami con mezzi di contrasto e.v. ad alte dosi** (Gee, Guidelines) es. TAC se HbS > 50% (vedi cap.20)

Indicazioni controverse

- ♦ **Grave crisi dolorosa** non responsiva a terapia reidratante e antidolorifica massimale (dopo 24 ore di osservazione) (Steinberg, 1999; Josephson et al, 2007; ,5, Amrolia et al, 2006; Chou et al, 2016) (vedi cap.6)
- ♦ **Priapismo**, da considerare se non detumescenza dopo 6-12 ore, dopo tentativo di irrigazione dei corpi cavernosi con adrenalina (Steinberg, 1999; Amrolia et al, 2006; Josephson et al, 2007; Chou et al, 2016) (vedi cap. 12)

L'EEX ha lo scopo di ridurre HbS < 30% portando valori di Hb circa a 10 g/dl (Ht < 30%); valori di Hb \geq 12 g/dl durante EEX possono associarsi ad aumentata viscosità e complicazioni conseguenti (Gee, Guidelines); 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 \geq 10 g/dl, specie nel trattamento dello stroke. Nella maggior parte dei centri dove si praticano “scambi di sangue” viene utilizzata l'eritrocitaferesi automatizzata (Josephson et al, 2007). E' possibile anche (in casi di emergenza o quando non è disponibile la macchina per l'aferesi in un arco di tempo adeguato o quando il bambino è molto piccolo) e in presenza di valori di Hb >8.5g/dl eseguire **scambi parziali manuali (PME)** che consistono in un salasso di 5-8 ml/kg immediatamente prima della trasfusione (tab IV). L'esecuzione di una EEX automatizzata non deve infatti comportare un ritardo nel trattamento trasfusionale del paziente.

Tabella IV. Modalità consigliate per l'esecuzione di scambi parziali manuali (PME)

- Posizionare un accesso venoso con ampio lume
- Salassare 5-8 ml/kg (in base al valore di Hb basale) immediatamente prima della trasfusione di GRC
- Trasfondere 5-8 ml/kg di GRC
- Tenere conto (nel calcolo dei volumi da salassare e trasfondere) che HT della sacca sempre >HT paziente
- La procedura può essere ripetuta più volte a distanza di qualche 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 \leq 30-50%**. In particolare, i livelli di HbS dovrebbero essere mantenuti \leq 30% come prevenzione di evento neurologico acuto (Gee, Guidelines); alcune istituzioni tuttavia considerano accettabili livelli di HbS \leq 50% in caso di evento neurologico pregresso da più di 3-5 anni (Cohen et al, 1992; Josephson et al, 2007) (*vedi cap.8*).

Le modalità per attuare una terapia trasfusionale cronica sono due: trasfusioni semplici ripetute e EEX periodiche o PME.

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%.

In alternativa, si pianifica la ripetizione periodica e programmata di procedure di **EEX**. Lo scopo delle EEX periodiche è di mantenere valori di HbS \leq 30-50%.

Il regime di EEX periodiche viene sempre più frequentemente usato per prevenire il sovraccarico di ferro. Può tuttavia esporre a più elevato rischio trasfusionale e di alloimmunizzazione 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 (Cohen et al, 1992; Kim et al, 1994; Singe et al, 1999; Cabibbo et al, 2005; Masera et al, 2007; Chou et al, 2016). 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 (Cabibbo et al, 2005; Masera et al, 2007).

La terapia trasfusionale cronica con **scambi parziali manuali**, in particolare nei bambini più piccoli, è **una alternativa valida alle trasfusioni semplici** per rallentare l'instaurarsi di accumulo marziale o ridurre l'entità (Savage et al, 2013); è anche un'alternativa alle EEX periodiche automatizzate (Chou et al, 2016) che spesso nei bambini più piccoli richiedono accessi venosi non facilmente disponibili.

Tabella V. Indicazioni alla terapia trasfusionale cronica

Indicazioni riconosciute in letteratura

- ◆ **Prevenzione primaria di uno stroke** in bambini con TCD patologico (Adams et al, 1998) (*vedi cap. 8*) **A**
- ◆ **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. 9*)
- ◆ **Ulcere malleolari** (*vedi cap. 17*)
- ◆ **Sequestro splenico ricorrente**, in bambini molto piccoli con controindicazione alla splenectomia, come terapia di seconda linea (*vedi cap. 11*)
- ◆ **Priapismo ricorrente** (*vedi cap. 12*)
- ◆ **Ipertensione polmonare** (Klings et al, 2014; Detterich et al, 2015)

Indicazioni inappropriate o controindicazioni

- ◆ Anemia cronica stabile in paziente asintomatico
- ◆ Crisi dolorose acute non complicate
- ◆ Necrosi asettica della testa del femore della testa dell'omero, eccetto nei casi in cui si renda necessario un intervento chirurgico (*vedi cap. 10*)
- ◆ Gravidanze singole non complicate (*vedi cap. 19*)

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)

Tabella VII. Provvedimenti idonei per la scelta degli emoderivati da utilizzare nei pazienti SCD

◆ 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. Qualora il paziente non abbia un fenotipo esteso disponibile e non sia possibile valutarlo perché politrasfuso, è consigliabile analisi del genotipo antigenico	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” onde minimizzare l'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	C
◆ La leucodeplezione pre-stoccaggio dei GR è raccomandata ed è ormai obbligatoria per ridurre le reazioni febbrili e le complicanze legate al rilascio di citochine (DM 02/11/2015 che consente ai SIT di adeguarsi alla normativa entro il 28/12/2016)	

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% (Vichinsky et al, 1990; Sosler et al 1993). 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 (Josephson et al, 2007). 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; infatti laddove donatori e riceventi appartengono alla medesima etnia, la percentuale di alloimmunizzazione nella SCD è

significativamente inferiore, simile ma quella di altri soggetti politrafusi (Russo-Mancuso et al, 1998); al presente, la sempre crescente presenza di pazienti SCD immigrati anche in Italia pone il problema della differente origine etnica dei donatori e dei riceventi. La tab VII riporta alcune raccomandazioni atte a prevenire l'alloimmunizzazione.

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) (Talano et al, 2003).

Bibliografia

- 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)**.
- Aliyu ZY, Tumblin AR, Kato GJ. Current therapy of sickle cell disease. *Haematologica* 2006;91:7-10.
- 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.
- 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)**.
- Chou ST, Fasano RM. Management of patients with sickle cell disease using transfusion therapy- Guidelines and Complications. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 30:591-608
- 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)**.
- Detterich JA, Kato RM, Rabai M. Chronic transfusion therapy improves but does not normalize systemic and pulmonary vasculopathy in sickle cell disease. *Blood* 2015;126(6):703-10
- Gee B. Sickle cell information Center Guidelines – Transfusion Therapy.
- 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.
- 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)**.
- Klings ES, Machado RF, Barst RJ. An official American Thoracic Society clinical Practice guideline: diagnosis, risk stratification and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(6):727-40
- 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)**.
- 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.
- Malfroy JHM, Liewelyn C, Choo L, Johnson RHT, Purohit S, Rees DC, Tillyer L, Walker I, Fijnvdrat K, Allen MK, Spackman E, Davies CD, Williamson LM. The transfusion alternatives preoperatively in sickle cell disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet* 2013;381:930-38
- 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)**.
- 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.
- Rovo, Tichelli A, Dufour C. Diagnosis of aplastic anemia. *Bone Marrow Transpl* 2013, 48:162-6
- Russo-Mancuso G, Sciotto A, Munda SE, Romano V, Schilirò G. Alloimmunization and autoimmunity in Caucasian patients with sickle cell disease. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 5:443-7 **(AP-V)**
- Savage WJ, Reddoch S, Wolfe J, Casella JF. Partial manual exchange reduces iron accumulation during chronic red cell transfusions for sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35(6):434-436
- 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)**.
- 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)**.

Steinberg MH. Management of sickle cell disease. N Engl J Med 1999;340:1021-30.

Swerdlow PS, Platt OS, Atweh GF. Red cell exchange in sickle cell disease. Hematology Am SocHematolEduc Program 2006:48-53.

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**).

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**).

23. 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 (Rund et al, 2005). 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. 22*).

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 (Thalassaemia International Federation, 2008).

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 (Porter et al, 2013).

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 (Harmatz et al, 2000; Wood et al, 2004; Vichinsky et al, 2005; Fung et al, 2006; Fung et al, 2008; Wood 2008; Brown et al, 2009) 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 (Brown et al, 2009). 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 (Fung et al, 2006; Fung et al, 2008). 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 (Walter et al, 2009). 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 (Walter et al, 2006). 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 (Inati et al, 2011). E' chiaro che i meccanismi che regolano la distribuzione del ferro nei soggetti con SCD sono 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 (Darbari et al, 2006; Aduloju et al, 2008). 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 (Ballas, 2001; Fung et al, 2007). 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 (Fung et al, 2008). 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 (Fung et al, 2008).

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 (Kim et al, 1994; Savage et al, 2013; Stanley et al, 2016). 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.22*).

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 (Thalassaemia International Federation, 2008). Tuttavia è discusso il ruolo della ferritina come indicatore di sovraccarico marziale nella SCD (Tsitsika et al, 2014). 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 (Fung et al, 2006; Pakbaz et al 2007). E' stato osservato che la ferritina aumenta in occasione delle VOC e andrebbe rilevata sempre in condizioni cliniche basali (Sickle Cell Society, 2008). 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 (Sickle Cell Society, 2008).

Carico trasfusionale

E' un parametro utile per valutare il rischio di sovraccarico marziale secondario a regime trasfusionale (Cohen et al, 2008). 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 (Walter et al, 2009). 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 (Adamkiewicz et al, 2009). Per il calcolo dell'intake trasfusionale di ferro si veda tabella I.

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 (Olivieri et al 1997; Angelucci et al, 2000) (tab. II).

Tabella I. 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 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

Tabella II. 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

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 (Brittenham et al, 1982; Gandonet al, 2004; Voskaridou et al, 2004; St Pierre et al, 2005) 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 (Marinelli et al, 2010).

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 (Brown et al, 2009).

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 (Kirk et al, 2009). 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 (Wood et al, 2004). **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 (Wood et al, 2004; Junqueira et al, 2013; Meloni et al, 2013; Meloni et al, 2014; Badawy et al, 2016).

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.

Raccomandazioni per le modalità del monitoraggio del sovraccarico di ferro

- ◆ 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 **C**

eseguite dall'inizio della terapia trasfusionale cronica

- ♦ 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 dal 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 (Thalassaemia International Federation, 2008).

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 (Cohen et al, 2008) 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 (Angelucci et al, 2008; Walter et al, 2009), altri un valore ≥ 4 mg/g dw (Sickle Cell Disease Care Consortium, 2001), altri un valore ≥ 7 mg/g dw (National Institutes of Health, 2002; Sickle Cell Society, 2008; Drasar et al, 2012).

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 (Olivieri et al, 1997; Angelucci et al, 2000). 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 (Vlachos et al, 2008). 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 $\geq 5-7\text{mg/g dw}$ da solo è un'indicazione assoluta all'inizio della terapia ferrochelante.**

Raccomandazioni per le indicazioni all'inizio della terapia ferrochelante

- ◆ Ferritina sierica persistentemente $> 1000 \text{ ng/ml}$ e carico trasfusionale cumulativo pari a 120cc/kg di emazie concentrate o 20 trasfusioni **C**
- ◆ LIC $\geq 5-7\text{mg/g wd}$ **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 (Batra et al, 2002), 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.13)**
 - 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 (Lucania et al, 2011), anche se esiste un solo studio randomizzato di grandi dimensioni (Vichinsky et al, 2007). 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 (Kalpathi et al, 2010), 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 (deferoxamina 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 deferoxamina nei pazienti con SCD, dimostrando un profilo di sicurezza clinicamente gestibile e un'efficacia dose-dipendente (Vichinsky et al, 2007, Kwiatkowski et al, 2012). 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 (Vichinsky et al, 2007). Gli eventi avversi sono sovrapponibili nel gruppo trattato con deferasirox e nel gruppo in deferoxamina.

Recentemente sono stati pubblicati i dati del follow-up a 5 anni di trattamento (Vichinsky et al, 2011), 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 (Cappellini et al, 2010). 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 (Cappellini et al, 2010).

Uno schema per stabilire la dose iniziale di deferasirox, valutando tutti i parametri utili, è presentato in tabella I.

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 (Cappellini et al, 2010). 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 (Vichinsky et al, 2008).

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 (Vichinsky et al, 2011).

Un ulteriore studio prospettico, randomizzato, di fase II in pazienti SCD con sovraccarico di ferro trasfusionale della durata di 24 mesi ha dimostrato una pari efficacia e sicurezza tra il deferasirox e la deferoxamina anche nei pazienti che effettuavano una concomitante terapia con idrossiurea (Vichinsky et al, 2013).

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.**

Inoltre lo sviluppo di nuove formulazioni del farmaco potrebbe ulteriormente migliorare la compliance alla terapia con un'ulteriore riduzione degli effetti collaterali (Chalmers et al, 2016).

Deferiprone (Ferriprox®)

L'efficacia di questo farmaco nel controllo del sovraccarico di ferro nei pazienti con SCD è stato dimostrato da alcuni studi (Lucania et al, 2011; Calvaruso et al, 2014). In particolare, un recente studio multicentrico italiano randomizzato della durata di 5 anni ha messo a confronto Deferiprone e Deferoxamina in pazienti affetti da SCD, dimostrando pari efficacia e sicurezza tra i due farmaci (Calvaruso et al, 2014). Il Deferiprone 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 (Lucania et al, 2011).

Quale farmaco scegliere

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 e la qualità di vita, che rappresentano le maggiori cause di insuccesso terapeutico (Jordan et al, 2012; Senol et al, 2016).

Alla luce di questo, nei pazienti con SCD, **la deferoxamina appare inadeguata** alla gestione del sovraccarico di ferro. Ad oggi i dati sempre più numerosi e controllati riguardo all'uso del deferasirox nella SCD, valutato anche nella popolazione pediatrica (Aydinok et al, 2014) e la pubblicazione di incoraggianti dati sul follow up a 5 anni (Vichinsky et al, 2011) e di altri studi hanno reso **il deferasirox la prima scelta nel trattamento del sovraccarico di ferro nella SCD** (Ho et al, 2011; Vichinsky et al, 2013). 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 (Ware et al, 2012, Aygun et al, 2015).

Alcune perplessità sono state espresse riguardo al ridotto follow up e a risultati non del tutto chiari sulla riduzione della ferritina ed alcuni limiti dello studio randomizzato (Lucania et al, 2011; Tsouana et al, 2015). Anche gli autori di una metanalisi Cochrane rilevano un buon profilo di efficacia e sicurezza del deferasirox (Meerpohl et al, 2014), ma, secondo gli autori, 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. In realtà, poichè non esistono studi randomizzati più numerosi rispetto al deferasirox ma una lunga consuetudine all'uso e i dati sulla sopravvivenza sono estrapolati dalla popolazione con talassemia major, si ritiene la monosomministrazione orale giornaliera con deferasirox la migliore opzione terapeutica, alla luce dei dati di efficacia e sicurezza.

Il deferiprone rappresenta un farmaco di seconda scelta in questa patologia, per le poche evidenze scientifiche disponibili e per la necessità del controllo settimanale dell'emocromo per il rischio di agranulocitosi.

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 deferasirox 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. **A**
- ◆ Il deferiprone rappresenta un farmaco di seconda scelta in questa patologia, per le ridotte evidenze scientifiche disponibili e per la necessità del controllo settimanale dell'emocromo per il rischio di agranulocitosi **C**

Bibliografia

- 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)**
- 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)**
- 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.
- 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.
- Aydinok Y, Kattamis A, Viprakasit V. Current approach to iron chelation in children. *Br J Haematol*. 2014; 165(6):745-55 (review)
- Aygun B, Mortier NA, Kesler K, Lockhart A, Schultz WH, Cohen AR, Alvarez O, Rogers ZR, Kwiatkowski JL, Miller ST, Sylvestre P, Iyer R, Lane PA, Ware RE. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH) Trial Investigators. Therapeutic phlebotomy is safe in children with sickle cell anaemia and can be effective treatment for transfusional iron overload. *Br J Haematol*. 2015; 169(2):262-6
- Badawy SM, Liem RI, Rigsby CK, Labotka RJ, DeFreitas RA, Thompson AA. Assessing cardiac and liver iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2016; 175(4):705-713 **(AP-IV)**
- 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)**
- 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)**
- 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)**
- 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)**
- Calvaruso G, Vitrano A, Di Maggio R, Ballas S, Steinberg MH, Rigano P, Sacco M, Telfer P, Renda D, Barone R, Maggio A. Investigators of the Multicenter Randomized Clinical Trial of Deferiprone versus Deferoxamine in Sickle-Cell-Disease. Deferiprone versus deferoxamine in sickle cell disease: results from

- a 5-year long-term Italian multi-center randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis.* 2014; 53(4):265-71(AP-I)
- 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)**
- Chalmers AW, Shammo JM. Evaluation of a new tablet formulation of deferasirox to reduce chronic iron overload after long-term blood transfusions. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12:201-8. (review)
- 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)**
- 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)**
- Drasar E, Vasavda N, Igbineweka N, Awogbade M, Allman M, Thein SL. Serum ferritin and total units transfused for assessing iron overload in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2012 157(5):645-7 (A-IV)
- 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)**
- 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 Haemat.* 2006;135:574–582. **(A-III).**
- 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)**
- 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)**
- Gandon Y, Olivie D, Deugnier Y, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet.* 2004; 363:357–362. **(A-II)**
- 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)**
- 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.
- 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)**
- Jordan LB, Vekeman F, Sengupta A, Corral M, Guo A, Duh MS. Persistence and compliance of deferoxamine versus deferasirox in Medicaid patients with sickle-cell disease. *J Clin Pharm Ther.* 2012; 37(2):173-81 **(AP-IV)**
- Junqueira FP, Fernandes JL, Cunha GM, T A Kubo T, M A O Lima C, B P Lima D, Uellendhal M, Sales SR, A S Cunha C, L R de Pessoa V, L C Lobo C, Marchiori E. Right and left ventricular function and myocardial scarring in adult patients with sickle cell disease: a comprehensive magnetic resonance assessment of hepatic and myocardial iron overload. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013; 15:83 <http://jcmr-online.com/content/15/1/83> **(A-III)**
- Kalpatthi R, Peters B, Kane I, Holloman D, Rackoff E, Disco D, Jackson S, Laver JH, Abboud MR. Safety and efficacy of high dose intravenous desferrioxamine for reduction of iron overload in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 55(7):1338-42. **(A-IV)**
- 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)**
- 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)**
- Kwiatkowski JL, Cohen AR, Garro J, Alvarez O, Nagasubramanian R, Sarnaik S, Thompson A, Woods GM, Schultz W, Mortier N, Lane P, Mueller B, Yovetich N, Ware RE. SWITCH Study Investigators. Transfusional iron overload in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy for secondary stroke prevention. *Am J Hematol.* 2012; 87(2):221-3 **(P-I)**
- 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.
- Marinelli M, Giansin B, Balocco M, et al. Total iron-overload measurement in the human liver region by the magnetic iron detector. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2010; 57(9):2295-303. **(A-II)**
- Meerpohl JJ, Schell LK, Rücker G, Motschall E, Fleeman N, Niemeyer CM, Bassler D. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 27;5:CD007477. [Epub ahead of print]

- Meloni A, Detterich J, Berdoukas V, Pepe A, Lombardi M, Coates TD, Wood JC. Comparison of biventricular dimensions and function between pediatric sickle-cell disease and thalassemia major patients without cardiac iron. *Am J Hematol*. 2013; 88(3):213-8. **(P-III)**
- Meloni A, Puliyeel M, Pepe A, Berdoukas V, Coates TD, Wood JC. Cardiac iron overload in sickle-cell disease. *Am J Hematol*. 2014; 89(7):678-83 **(P-III)**
- National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. The management of sickle cell disease. NIH Publication 2002, 02-2117.
- Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood*. 1997 Feb 1;89(3):739-61.
- 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)**
- Porter J, Garbowski M. Consequences and management of iron overload in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:447-56
- Rund D, Rachmilewitz E. β -Thalassemia. *NEJM*. 2005; 353:1135-1146.
- Savage WJ, Reddoch S, Wolfe J, Casella JF. Partial manual exchange reduces iron accumulation during chronic red cell transfusions for sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 35(6):434-6 (P-III)
- Senol SP, Tiftik EN, Unal S, Akdeniz A, Tasdelen B, Tunctan B. Quality of life, clinical effectiveness, and satisfaction in patients with beta thalassemia major and sickle cell anemia receiving deferasirox chelation therapy. *J Basic Clin Pharm*. 2016; 7(2):49-59 **(AP-IV)**
- 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.
- Sickle Cell Society. Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease in the UK. 2008
- 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)**
- Stanley HM, Friedman DF, Webb J, Kwiatkowski JL. Transfusional Iron Overload in a Cohort of Children with Sickle Cell Disease: Impact of Magnetic Resonance Imaging, Transfusion Method, and Chelation. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63(8):1414-8 **(P-IV)**
- Thalassaemia International Federation. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. II edition. 2008.
- Tsitsikas DA, Nzouakou R, Ameen V, Sirigireddy B, Amos RJ. Comparison of serial serum ferritin measurements and liver iron concentration assessed by MRI in adult transfused patients with sickle cell disease. *Eur J Haematol*. 2014; 92(2):164-7
- Tsouana E, Kaya B, Gadong N, Hemmaway C, Newell H, Simmons A, Whitmarsh S, Telfer P. Deferasirox for iron chelation in multitransfused children with sickle cell disease; long-term experience in the East London clinical haemoglobinopathy network. *Eur J Haematol*. 2015; 94(4):336-42 **(P-IV)**
- 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)**
- 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; 154(3):387-97. **(A/P-II)**
- 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)**
- 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)**
- Vichinsky E, Torres M, Minniti CP, Barrette S, Habr D, Zhang Y, Files B; study C1CL670A2201 investigators. Efficacy and safety of deferasirox compared with deferoxamine in sickle cell disease: two-year results including pharmacokinetics and concomitant hydroxyurea. *Am J Hematol*. 2013; 88(12):1068-73 **(AP-I)**
- 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
- 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 Haematol*. 2004; 126:736–742. **(A-II)**
- 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)**
- Walter PB, Harmatz P, Vichinsky E. Iron metabolism and iron chelation in sickle cell disease. *Acta Haematol*. 2009;122:174-183 **(A-III)**
- 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)**

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)**

Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Reviews*. 2008;22 S2:S14–S21.

24. 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 (Kaplinsky et al, 2006; Owusu-Ofori et al, 2015).

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 (Powell et al, 1992; Al-Salem, 2006). 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 (Wright et al, 1999). 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 (Wright et al, 1999). La splenectomia, in questo caso, migliora i parametri ematologici (Al-Salem, 2006).

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 (Al-Salem, 2006).

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 sviluppino 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% (Cohen et al, 1980). 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 (Thalassaemia International Federation, 2008).

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** (Wright et al, 1999). 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 asplenic 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.7*). Se non ancora eseguite, le vaccinazioni vanno effettuate almeno due settimane prima dell'intervento (American Academy of Pediatrics, 2000).

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 (Skarsgard et al, 1993; Perel et al, 1999; Miniati et al, 2005). 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 (Krauth et al, 2008).

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% (Stamou et al, 2006). 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 $\geq 1.000.000/\text{mmc}$ (Thalassaemia International Federation, 2008). Non esistono indicazioni specifiche per i pazienti con SCD.

Non esistono allo stato attuale evidenze su un vantaggio della splenectomia parziale su quella totale. (Mouttalib et al, 2012)

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 (Al-Salem, 2006). 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 (Russo Mancuso et al, 1998). Inoltre la presenza di sindrome di Gilbert può rappresentare un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo di calcolosi in diverse malattie ematologiche (Miraglia del Giudice et al, 1999). 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 (Haverfield et al, 2005). 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. Per quanto riguarda l'intervento isolato di colecistectomia sembra esserci una minore incidenza di complicanze postoperatorie quando l'intervento viene eseguito in pazienti SCD con calcolosi della colecisti asintomatici (colecistectomia profilattica) rispetto ai pazienti sintomatici (pazienti che hanno avuto colecistite, colangite, pancreatite, etc.) (Muronì et al, 2015)

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**
- ◆ **Ipersplenismo 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 trasfusionale** 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/mmc **C**

Indicazioni alla colecistectomia isolata

- ◆ **Presenza di calcoli alla colecisti anche asintomatici** **C**

Bibliografia:

- 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)**
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (PneumovaxTM), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. Pediatrics. 2000; 106(2Pt1): 362-6.
- Cohen A, Markenson AL, Schwarz E. Transfusion requirements and splenectomy in thalassaemia major. J Pediatr. 1980;97:100-2.
- 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)**
- Kaplinsky C, Spirer Z. Post-splenectomy antibiotic prophylaxis- unfinished story: to treat or not to treat. Pediatr Blood Cancer 2006;47:740-41.
- 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)**
- Miniati DN, Padidar AM, Kee ST, Krummel TM, Mallory B. Portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy: an ongoing clinical challenge. JSL 2005; 9:335-8. **(A-V)**
- 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)**
- Mouttalib S, Rice HE, Snyder D, Levens JS, Reiter A, Soler P, Rothman JA, Thornburg CD. Evaluation of partial and total splenectomy in children with sickle cell disease using an Internet-based registry. Pediatr Blood Cancer. 2012 Jul 15;59(1):100-4 **(P-III)**
- Muroni M, Loi V, Lionnet F, Girot R, Houry S. Prophylactic laparoscopic cholecystectomy in adult sickle cell disease patients with cholelithiasis: A prospective cohort study. Int J Surg. 2015; 22: 62-6
- Owusu-Ofori S, Remington T. Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 7;(9):CD003425. doi: 10.1002/14651858.CD003425.pub3. Review. PubMed PMID: 26344060.
- 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)**

- 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)**
- Russo Mancuso G, Romeo MA, Guardabasso V, Schilirò G. Survey of sickle cell disease in Italy. *Haematologica* 1998;83:875-881. **(AP-IV)**
- 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)**
- 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)**
- Thalassaemia International Federation. Guidelines for clinical management of thalassaemia 2nd edition. November 2008. Chapter 10, 116-120.
- 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)**

25. Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche nell'anemia falciforme

Introduzione

Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (TCSE) è un trattamento potenzialmente curativo per la maggior parte dei bambini affetti da SCD. Tuttavia, la percentuale di pazienti fino ad ora sottoposti a trapianto è stata relativamente bassa rispetto alla popolazione generale (van Besien et al, 2001). Il motivo principale è soprattutto legato al ridotto numero di pazienti con SCD che dispongono di un donatore compatibile. Si può stimare che circa il 18% dei pazienti ha un donatore familiare HLA-compatibile, ma si calcola che negli Stati Uniti meno dell'1% della popolazione affetta da SCD abbia ricevuto un TCSE (Mentzer et al, 1994).

Tra i diversi fattori che contribuiscono al ridotto impiego del trapianto vi è anche la nozione che il rischio di mortalità del trapianto possa essere superiore al tasso di mortalità osservato nei pazienti che ricevono semplice terapia medica e di supporto. Altri fattori che hanno contribuito a scoraggiare il trapianto sono il rischio di malattia del trapianto contro l'ospite (graft-versus-host disease, GVHD) cronica ed il rischio di riduzione della fertilità. Tuttavia, **i risultati del trapianto sono progressivamente migliorati** nel corso delle ultime 2 decadi, sia in termini di diminuzione della mortalità trapianto-correlata, sia di miglior prevenzione della GVHD acuta e cronica (anche attraverso migliori criteri di selezione del donatore), sia di possibile riduzione degli effetti collaterali a lungo termine.

Il vantaggio del trapianto allogenico è invece che, grazie all'eradicazione dell'eritropoiesi falcemica, è in grado di eliminare le complicanze tipiche della SCD (Bernaudin et al, 2007; Walters et al, 2010). Tutto questo può condurre alla **guarigione** e ad un significativo miglioramento della qualità di vita.

Purtroppo, il confronto tra pazienti sottoposti a trapianto e quelli trattati con terapia convenzionale sono difficili e generalmente basati su gruppi di controlli storici, che ne rendono meno affidabili le conclusioni.

Il TCSE allogenico da donatore familiare HLA-identico

Il TCSE allogenico è stato fino ad ora impiegato prevalentemente nei pazienti che presentavano crisi vaso-occlusive ricorrenti o complicanze neurologiche (stroke o infarti silenti) nonostante un trattamento farmacologico e di supporto ottimale. La tabella I riassume i criteri di eleggibilità al trapianto in pazienti pediatrici che sono stati utilizzati nelle ultime 2 decadi e che sono stati adottati negli studi pubblicati nella letteratura degli ultimi anni. Questi studi hanno mostrato una probabilità di sopravvivenza (**overall survival, OS**) dopo il trapianto sovrapponibile a quella dei pazienti non trapiantati ed una probabilità di sopravvivenza libera da eventi (event-free survival, EFS) **superiore al 90%**.

In dettaglio, il gruppo di Lucarelli e colleghi (Lucarelli et al, 2014) ha riportato una OS e DFS (disease-free survival) del 91% dopo un trapianto allogenico da fratello HLA-identico ed un regime mieloablativo basato sulla combinazione di busulfano, ciclofosfamida, siero anti-linfocitario ± fludarabina. Il gruppo belga ha pubblicato una coorte di 38 pazienti sottoposti a trapianto dopo il 1995 con un regime di condizionamento mieloablativo, con una probabilità di EFS ad 8 anni pari al 97% (Dedeken et al, 2014). Uno studio multicentrico nordamericano ha ottenuto una OS ed EFS del 93% e 91% rispettivamente,

dopo un regime di condizionamento ad intensità ridotta comprendente alemtuzumab, fludarabina e melphalan (King et al, 2015). Strocchio e colleghi (Strocchio et al, 2015) hanno descritto 30 pazienti trapiantati dopo un regime di condizionamento mieloablativo comprendente busulfano o treosulfano associati a thiotepa, fludarabina e siero anti-linfocitario, con una sopravvivenza pari al 100% ed una EFS pari al 93%. Risultati simili sono stati descritti anche in un ampio studio congiunto di registro europeo e nordamericano che ha incluso 1000 pazienti e che ha riportato una OS del 93% ed una EFS del 91% (Gluckman et al, 2016). Tutti questi dati recenti suggeriscono come oggi la probabilità di sopravvivenza dopo trapianto da donatore familiare HLA-identico non sia diversa da quella dei pazienti trattati con appropriata terapia di supporto (Walters et al, 2016)

Per quanto riguarda la fonte delle cellule staminali, un'analisi condotta su 160 pazienti con SCD e sottoposti a trapianto in Europa o negli Stati Uniti tra il 1994 ed il 2005 ha confrontato i risultati del trapianto di cellule staminali midollari con quello di cellule staminali da sangue placentare dimostrando l'assenza di differenza tra queste due fonti di cellule in termini di OS ed EFS, con una EFS globale pari al 92% (Locatelli et al, 2013)

Tutta questa mole di dati è stata criticamente rivista da un gruppo di esperti internazionali riuniti dall'EBMT Inborn Errors Working Party ed EBMT Paediatric Working Party, (Angelucci et al, 2014) che hanno formulato le seguenti raccomandazioni:

- I bambini con SCD sintomatica e in possesso di un donatore familiare HLA-identico dovrebbero essere avviati al trapianto il prima possibile e, preferibilmente, in epoca pre-scolare.
- Il sangue midollare non manipolato o, quando disponibile, il sangue placentare, sono le due fonti di cellule staminali emopoietiche consigliate.

Il TCSE allogenico da donatore volontario non consanguineo

Al contrario della talassemia trasfusione-dipendente, dove il TCSE allogenico da donatore volontario non consanguineo (MUD) è una procedura impiegata da oltre 2 decenni e dove gli studi che descrivono l'efficacia del TCSE da MUD sono numerosi (Locatelli et al, 2016), l'impiego di questa tipologia di trapianto nella SCD è stato fino ad ora piuttosto limitato, soprattutto a causa della difficoltà nel reperire donatori compatibili per in soggetti appartenenti alle minoranze etniche (Gragert et al, 2014).

Nel bambino con talassemia trasfusione-dipendente, attraverso l'impiego di regimi di condizionamento convenzionali, basati sull'impiego del busulfano o del treosulfano, il trapianto da MUD ha permesso di ottenere delle probabilità di OS superiori al 90% e di EFS pari all'80% circa, senza differenze significative fra i trapianti effettuati rispettivamente da donatore familiare HLA-identico e MUD (Baronciani et al, 2016; Bernardo et al, 2012; Li et al, 2012) E' quindi ragionevole ipotizzare che, se correttamente applicato alla SCD, questo tipo di approccio possa portare a dei risultati simili a quelli osservati nella talassemia.

Purtroppo, fino ad ora, su questo specifico tema è stato pubblicato un solo trial clinico che ha mostrato come un regime di condizionamento non mieloablativo, basato sull'impiego di alemtuzumab, fludarabina e melphalan, seguito da una profilassi della GVHD con inibitori della calcineurina e metilprednisolone, ha ottenuto una EFS ad 1 e 2 anni pari al 76% e 69% rispettivamente. Gli autori deducono che questo specifico schema mieloablativo ad intensità ridotta non è ottimale per il trapianto da donatore MUD (Shenoy et al, 2016). Si deve quindi concludere che, per il trapianto da MUD, sia ancora preferibile un regime mieloablativo, basato sull'impiego di agenti alchilanti quali il busulfano o il treosulfano, rispetto ad un regime di condizionamento ad intensità ridotta.

E' inoltre importante un'accurata selezione del donatore attraverso una tipizzazione HLA ad alta risoluzione (loci HLA-A, B, C, DRB1, DQB1), adottando criteri di compatibilità rigorosi ed accettando al massimo una singola differenza allelica o antigenica fra donatore e ricevente, ma mantenendo una completa compatibilità per DRB1. Nei pazienti affetti da talassemia major, una precisa caratterizzazione molecolare degli antigeni HLA tramite metodiche ad alta risoluzione ha portato ad una importante riduzione del rischio di complicanze immunomediate e di eventi avversi gravi (Hongeng et al, 2006; La Nasa et al, 2005; La Nasa et al, 2002)

Viste le particolari caratteristiche della malattia e le problematiche relative al **trapianto da MUD** nelle malattie non maligne questo approccio terapeutico **dovrebbe essere riservato a quei Centri Trapianto con specifica esperienza** in tal senso.

Il TCSE allogenico da donatore familiare parzialmente compatibile

L'esperienza con il TCSE da donatore familiare HLA-parzialmente compatibile (TCSE aploidentico) nelle emoglobinopatie è ancora limitata e per lo più ristretta alla talassemia trasfusione-dipendente (Locatelli et al, 2016) Questo tipo di procedura è però diventata ormai di frequente applicazione in svariate altre patologie oncoematologiche pediatriche, visti gli ottimi risultati ottenuti con differenti tecniche di profilassi della GVHD (T-deplezione mediante selezione negativa dei linfociti CD3+ α/β + e CD19+ oppure impiego della ciclofosfamide ad alte dosi post-trapianto).

Per quanto riguarda specificamente la SCD, nello studio di Bolanos-Meade et al. la combinazione di un regime mieloablativo ad intensità ridotta in associazione con la ciclofosfamide ad alte dosi post-TCSE si è dimostrato un trattamento sicuro, con una OS del 97% ma con una EFS pari solo al 50%, a causa dell'elevato rischio di rigetto e ricostituzione autologa (Bolanos-Meade et al, 2012).

Più recentemente, nella talassemia trasfusione-dipendente Anurathapan e colleghi hanno impiegato un regime mieloablativo che includeva busulfano, fludarabina e siero anti-linfocitario, preceduto da 2 cicli di terapia immunosoppressiva con desametasone (25 mg/m²/die per 5 giorni) e fludarabina (40 mg/m²/die per 5 giorni) a partire da circa 2 mesi prima dell'inizio del regime di condizionamento (dalla giornata -68 alla giornata -64 e dalla giornata -40 alla giornata -36). Il fine del trattamento immunosoppressivo pre-trapianto era quello di ridurre il rischio di rigetto. La profilassi della GVHD è stata poi condotta con ciclofosfamide ad alte dosi post-TCSE. La OS ed EFS dei 31 pazienti arruolati è risultata estremamente buona, pari al 95% ed al 94%, rispettivamente (Anurathapan et al, 2016). Lo stesso approccio è stato impiegato da Pawlowska et al. che hanno trattato 4 pazienti con SCD, di età compresa fra 13 e 23 anni. Tutti e 4 i pazienti hanno raggiunto un chimerismo completo stabile con un follow-up di oltre 6 mesi dal trapianto (Pawlowska et al, 2017).

Chiaramente, vista la complessità della procedura e la limitatezza dei dati ad oggi disponibili, questo approccio deve essere riservato a pazienti selezionati ed effettuato esclusivamente in centri con adeguata esperienza e nel contesto di studi clinici controllati.

Indicazioni al trapianto

Le indicazioni ai vari tipi di TCSE sono state ripetutamente riviste nel corso degli anni, alla luce del miglioramento dei risultati con il trapianto e dell'acquisizione di nuove conoscenze nella gestione della SCD. La tabella I sintetizza le indicazioni proposte da due recenti

revisioni della letteratura (King and Shenoy 2014; Walters et al, 2016) In realtà, come alcuni autori hanno sottolineato (Nickel and Kamani 2017), qualunque tentativo di schematizzazione troppo rigida delle indicazioni al TCSE appare inadeguato alla luce di alcune considerazioni: 1) nonostante l'identificazione di indicatori in grado di predire un'evoluzione sfavorevole, ad esempio elevata conta reticolocitaria nella prima infanzia o doppler trans-cranico patologico, vi è comunque ancora un ampio margine di non prevedibilità dell'evoluzione della malattia (Meier et al, 2017); 2) pur con l'inizio precoce del trattamento con HU, i pazienti possono ancora sviluppare una disfunzione d'organo progressiva, verosimilmente destinata ad aggravarsi con l'aumentare dell'età (Wang et al, 2011); 3) il danno d'organo (ad esempio gli infarti silenti) può iniziare già nell'infanzia ed il ritardare eccessivamente un eventuale trapianto può causare esiti non più reversibili (DeBaun et al, 2012); 4) con l'aumentare dell'età del ricevente aumenta progressivamente anche il rischio di mortalità trapianto-correlata [per ogni anno di ritardo nell'esecuzione del trapianto l'hazard ratio (HR) per mortalità trapianto-correlata è pari ad 1,1 (95% CI, 1,06-1.14; P < 0.0001) (Gluckman et al, 2016); 5) il trapianto è comunque caratterizzato da un rischio di tossicità sia acuta (infezioni, GVHD acuta, malattia veno-occlusiva epatica, PRES), sia a lungo termine (GVHD cronica, ipogonadismo, ritardo di crescita, seconda neoplasia).

Sulla base di queste considerazioni si ritiene che vi sia indicazione al TCSE allogenico (sia da donatore familiare HLA-identico, sia da donatore alternativo) quando ci si trovi di fronte ad un paziente che presenta **un'indicazione alla terapia trasfusionale cronica** (TCD patologico o altre complicanze neurologiche) o che, pur in trattamento con idrossiurea, assunta alla dose corretta, in maniera continuativa e regolare per un periodo sufficiente di tempo, continui a presentare **complicanze della malattia**.

Più complesso è il discorso quando ci si trova di fronte ad un paziente con HbSS o HbS β^0 che non presenta sintomi, ma che ha un fratello/sorella HLA-genotipicamente identico e non affetto. Uno studio condotto in Belgio ha mostrato una migliore sopravvivenza nei pazienti trattati con HU rispetto a quelli sottoposti a TCSE (Le et al, 2015). Tuttavia, un follow-up più lungo ed esteso all'età adulta potrebbe mostrare una miglior probabilità di sopravvivenza nei riceventi un TCSE. Inoltre, il bambino piccolo ha un minor rischio di GVHD e di mortalità trapianto-correlata rispetto all'adolescente o al soggetto adulto (Gluckman et al, 2016) Infine, la probabilità di sopravvivenza non dovrebbe essere l'unico endpoint valutato nei pazienti con SCD. Un TCSE fatto precocemente potrebbe comunque prevenire un danno d'organo permanente. Anche in questo caso, quindi, si ritiene eticamente corretto discutere con la famiglia la possibilità di effettuare precocemente un TCSE allogenico da un fratello/sorella HLA genotipicamente identico, esponendo in maniera chiara e dettagliata i potenziali rischi e benefici della procedura (Fitzhugh and Walters 2017, Nickel and Kamani 2017).

Al contrario, i soggetti con HbSC o HbS β^+ o i soggetti con HbS-HPFH mostrano spesso un decorso clinico meno grave (Ngo et al, 2012) e non dovrebbero essere, almeno in prima istanza, candidati ad un trapianto (Nickel and Kamani 2017).

Tabella 1. Indicazioni al TCSE allogenico comunemente riportate in letteratura.

Donatore familiare HLA-identico	Donatore volontario non consanguineo*	Donatore familiare parzialmente compatibile
Prendere in considerazione precocemente, offrendo la possibilità di un trapianto all'esordio dei sintomi, soprattutto in pazienti con HbSS e HbS β^0		
Stroke o altro evento SNC	Stroke o altro evento SNC	Stroke ricorrenti nonostante adeguata terapia medica; progressivo peggioramento delle lesioni cerebrali
Deficit neurocognitivi con RMN / angioRMN patologica	Deficit neurocognitivi con RMN / angioRMN patologica	
Doppler trans-cranico patologico	Doppler trans-cranico persistentemente patologico nonostante appropriata terapia trasfusionale	
Acute chest syndrome ricorrenti nonostante appropriata terapia medica	Acute chest syndrome ricorrenti nonostante appropriata terapia medica	
Crisi dolorose ricorrenti nonostante appropriata terapia medica	Crisi dolorose ricorrenti nonostante appropriata terapia medica	
Priapismo ricorrente nonostante appropriata terapia medica	Priapismo ricorrente nonostante appropriata terapia medica	
Osteonecrosi in sedi multiple	Osteonecrosi in sedi multiple	
Ipertensione polmonare	Ipertensione polmonare	
Nefropatia falcemica con significativa riduzione della velocità di filtrazione glomerulare	Nefropatia falcemica con significativa riduzione della velocità di filtrazione glomerulare	
Retinopatia proliferativa o deficit visivo maggiore	Retinopatia proliferativa o deficit visivo maggiore	
Altra complicanza d'organo potenzialmente evolutiva e/o invalidante	Altra complicanza d'organo potenzialmente evolutiva e/o invalidante	
Alloimmunizzazione alle trasfusioni eritrocitarie	Alloimmunizzazione alle trasfusioni eritrocitarie	
Impossibilità ad aderire ai trattamenti medici proposti	Impossibilità ad aderire ai trattamenti medici proposti	Sintomatologia grave ed impossibilità al trattamento medico con conseguente persistenza/progressione dei sintomi

*Donatore volontario non consanguineo compatibile, alla tipizzazione HLA ad alta risoluzione (A, B, C, DRB1 e DQB1), per almeno 9 antigeni su 10. E' accettabile una singola differenza allelica o antigenica ai loci A, B, C o DQB1; non è accettabile una differenza, allelica o antigenica, al locus DRB1.
Modificato (King and Shenoy 2014; Walters et al, 2016)

Regimi di condizionamento

Pur non essendo disponibili studi di confronto prospettici, al momento attuale si possono consigliare i seguenti tre regimi di condizionamento:

Regime di condizionamento mieloablativo con treosulfano (Bernardo et al, 2012, Strocchio et al, 2015):

- Thiotepa: 8-10 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, 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.

La sostituzione del busulfano con il treosulfano in questo nuovo regime di condizionamento ha il fine di diminuire la tossicità extra-midollare del regime mieloablativo, in particolare a lungo termine, sia sul polmone, sia soprattutto sulle gonadi, riducendo in tal modo il rischio di compromissione della fertilità. Inoltre, lo stabile profilo farmacocinetico del treosulfano per via endovenosa rende di solito non necessario un aggiustamento della dose. Infine, l'impiego del treosulfano al posto del busulfano rende non più necessaria una profilassi anticomiziale ed il treosulfano non è associato ad un incremento del rischio di malattia veno-occlusiva epatica.

Regime di condizionamento mieloablativo con busulfano (Strocchio et al, 2015):

- 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 sempre lo studio della farmacocinetica del farmaco**, sia che questo venga somministrato per via orale sia endovenosa, al fine di ottimizzare il rapporto efficacia / tossicità (McPherson et al, 2011). 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 compresa tra 700 e 900 ng/mL.** Infine, nei pazienti che ricevono il busulfano, in considerazione del significativo rischio di insorgenza di convulsioni, è raccomandata una **profilassi anticomiziale** durante e per alcuni giorni dopo la fine del trattamento.

Regime di condizionamento and intensità ridotta con alemtuzumab, fludarabina e melphalan (King et al, 2015):

- Alemtuzumab: dose test da 2 mg in giornata -22, quindi 10 mg in giornata -21, 15 mg in giornata -20 e 20 mg in giornata -19;
- Fludarabina: 30 mg/m²/die, in infusione di 90 minuti, per 5 giorni consecutivi dal giorno -8 al giorno -4;
- Melphalan: 140 mg/m² in singola dose in giornata -3;
- Riposo il giorno -2 e -1;
- Infusione delle cellule staminali emopoietiche in giornata 0.

Fonte di cellule staminali

Il midollo osseo rappresenta la fonte di cellule staminali emopoietiche più frequentemente usata per il trapianto. Lo studio di Locatelli et al. ha dimostrato, nel trapianto da donatore familiare HLA-identico, risultati identici impiegando le cellule staminali midollari o quelle del sangue placentare.(Locatelli et al, 2013) Al contrario, a differenza di quanto osservato nella talassemia trasfusione-dipendente, nella SCD l'impiego delle cellule staminali emopoietiche da sangue placentare di donatore non consanguineo ha fornito risultati non soddisfacenti ed inferiori al sangue midollare a causa di un elevato rischio di mancato attecchimento e di rigetto, soprattutto in caso di dose cellulare non elevata (Ruggeri et al, 2011).

Nella talassemia trasfusione-dipendente è stato dimostrato che l'impiego delle cellule staminali da sangue periferico si associa ad un maggiore rischio di GVHD cronica. Per questo motivo, quando possibile, si dovrebbe evitare l'impiego di questa fonte di cellule staminali (Ghavamzadeh et al, 2008; Iravani et al, 2010)

Profilassi della GVHD

Trapianto **da donatore familiare HLA-identico** (Locatelli et al, 2000)

- 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.
- ATG: Grafalon (Fresenius) 5 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 da **donatore volontario non consanguineo**

- Ciclosporina-A: come sopra riportato;
- *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: Grafalon (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 placentare da donatore familiare HLA-identico** (Locatelli et al, 2003):

- Ciclosporina-A: come descritto sopra.

Trapianto di **sangue placentare da donatore volontario non consanguineo** (Locatelli et al, 2013)

- Ciclosporina-A: come precedentemente descritto;
- 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.

Chimerismo post-TCSE

Il rilievo di un **chimerismo** misto persistente è un evento frequente dopo TCSE nella SCD, essendo osservabile **in circa il 25% dei casi** (Walters et al, 2001). Il chimerismo misto è più frequente dopo un regime di condizionamento ad intensità ridotta. Il mantenimento di un chimerismo misto stabile dopo un regime di condizionamento ad intensità ridotta richiede di solito la prosecuzione del trattamento immunosoppressivo per un periodo di tempo più lungo (Shenoy et al, 2017). Come nella talassemia, una perdita tardiva del trapianto si può presentare entro i primi 12-18 mesi dopo il TCSE, soprattutto se si nota un declino progressivo della percentuale di emopoiesi del donatore (Lisini et al, 2008). Non sono stati fino ad ora chiaramente identificati fattori che permettano di distinguere un chimerismo misto stabile da un progressivo rigetto, né quale sia la migliore strategia di intervento post-trapianto di fronte ad un chimerismo misto instabile.

Due recenti pubblicazioni hanno recentemente identificato come pari al 20-25% la percentuale di chimerismo mieloide stabile del donatore necessaria per prevenire la ricomparsa di sintomi da SCD post-trapianto (Abraham et al, 2017; Fitzhugh et al, 2017)

Follow-up degli effetti collaterali tardivi ed esito a lungo termine del trapianto

Se già presente prima del TCSE, il sovraccarico di ferro corporeo si riduce molto lentamente dopo il trapianto. Per questo motivo, in analogia con quanto suggerito per la talassemia trasfusione-dipendente, **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 (ferritinemia inferiore a 500 ng/mL) (Shenoy et al, 2017).

La funzionalità polmonare sembra non risentire sfavorevolmente dei farmaci somministrati con il regime di condizionamento. Al contrario, è stato generalmente possibile osservare una stabilizzazione del danno polmonare preesistente e, in molti casi, un suo miglioramento (Bernaudin et al, 2007; Kassim et al, 2015; Walters et al, 2010).

Passando 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, sono **normali nella maggior parte dei casi** (Brachet et al, 2007; Cohen et al, 1999; Eggleston et al, 2007). Lo sviluppo puberale è invece ritardato nel 70% circa delle ragazze (Walters et al, 2010), con frequente necessità di terapia ormonale sostitutiva estro-progestinica. Al contrario, nei soggetti di sesso maschile la pubertà inizia e progredisce regolarmente nella quasi totalità dei casi anche se, spesso, il volume testicolare definitivo è inferiore alla norma, i livelli di testosterone possono essere ridotti ed i livelli serici di FSH restano elevati (Brachet et al, 2007; Walters et al, 2010).

Sebbene la disfunzione ovarica non sia sempre presente dopo trapianto, la maggior parte delle pazienti che ricevono il busulfano resteranno sterili (Borgmann-Staudt et al, 2012; Joshi et al, 2014; Loren et al, 2013). Infatti, il sesso femminile è particolarmente sensibile alla terapia gonadotossica in quanto la riserva follicolare ovarica è limitata. **Le riceventi che sono post-puberi e che hanno ricevuto il busulfano sono quindi a maggiore rischio di disfunzione ovarica** (Dallas et al, 2013; Joshi et al, 2014; Walters et al, 2000). Nei maschi post-puberi il rischio di sterilità varia dal 10 al 50% in base al tipo di condizionamento impiegato (Anserini et al, 2002). I regimi ad intensità ridotta (ad esempio con impiego del treosulfano) hanno chiaramente un impatto minore sulla funzionalità testicolare. (Madden et al, 2016; Phelan et al, 2016) Va segnalato che esistono programmi di ricerca attivi nel campo della **criopreservazione di tessuto ovarico e testicolare**

anche in pazienti prepuberi, per cui è importante discutere questi aspetti ed opzioni terapeutiche con i pazienti e con le loro famiglie prima del TCSE (Donnez et al, 2006).

Per quanto riguarda le complicanze cerebrovascolari, due grossi studi condotti negli Stati Uniti ed in Francia hanno mostrato che la maggior parte dei soggetti sottoposti a trapianto mostra una stabilizzazione della vasculopatia cerebrale pre-esistente (Bernaudin et al, 2007; Walters et al, 2010). L'insieme di questi dati suggerisce che **il TCSE è un'efficace prevenzione secondaria dello stroke**. Va però tenuto presente che nelle prime settimane post-trapianto vi è un elevato rischio di encefalopatia posteriore reversibile (PRES) e che in questa fase episodi convulsivi si possono osservare nel 20-25% dei pazienti (Shenoy et al, 2016; Walters et al, 1995).

Il TCSE potrebbe essere in grado di migliorare il declino neuro-cognitivo dei pazienti affetti da SCD. Walters et al. hanno mostrato una stabilizzazione o un miglioramento post-trapianto del quadro radiologico cerebrale, studiato mediante RMN, in pazienti con pregresso stroke (Walters et al, 2010). Woodard et al. e Kelly et al. hanno descritto una stabilizzazione delle funzioni cognitive dopo trapianto, indipendentemente dall'evoluzione di possibili alterazioni a carico del parenchima cerebrale già presenti prima del trapianto (Kelly et al, 2012; Woodard et al, 2005). Infine, un recente studio longitudinale sugli outcome neurocognitivi condotto in Francia su 15 bambini seguiti nel tempo ha mostrato un quoziente intellettivo pari ad 87 prima del trapianto ed a 94 a 3 ed a 5 anni dal trapianto (Bockenmeyer et al, 2013).

Infine, per quanto concerne la qualità di vita, diversi studi concordano nel descriverne un peggioramento nei primi 3 mesi dal trapianto, ma un suo ritorno ai livelli pre-TCSE a 6 e 12 mesi, con un continuo miglioramento nel tempo nei mesi successivi, sia per quanto riguarda la percezione dello stato di salute generale, sia per la sfera emozionale, sia per le funzioni sociali (Bhatia et al, 2014; Kelly et al, 2012; Saraf et al, 2016; Shenoy et al, 2016).

Terapia genica

La trattazione della terapia genica per la SCD esula dagli scopi di queste linee guida. Va comunque segnalato come i primi risultati ottenuti nel trattamento della talassemia trasfusione-dipendente hanno incoraggiato tentativi di estendere questo approccio anche alla SCD. Sono attualmente in corso alcuni trials clinici per valutare la fattibilità e l'efficacia di questo approccio anche per questa patologia (Ferrari et al, 2017).

Risultati preliminari favorevoli sono stati riportati in un primo paziente con SCD e sottoposto a terapia genica tramite vettore lentivirale (Ribeil et al, 2017).

Raccomandazioni

- ◆ Effettuare tipizzazione HLA del nucleo familiare per pazienti affetti da SCD con fratello/sorella non affetto **C**
- Valutare precocemente la possibilità di un TCSE in tutti i pazienti con donatore familiare HLA-genotipicamente identico **B**
- ◆ Valutare precocemente la possibilità di un TCSE anche da donatore volontario non consanguineo nei pazienti che hanno un'indicazione alla terapia trasfusionale cronica o che, pur in trattamento con idrossiurea, **C**

continuano a presentare complicanze

- ◆ Effettuare raccolta dedicata di sangue placentare in caso di nascita di un fratello/sorella di paziente affetto da SCD **B**
- ◆ Esecuzione di trapianto da donatore alternativo solo in centri con provata esperienza e con programma attivo in questo specifico settore **B**
- ◆ In caso di impiego del busulfano nel regime di condizionamento, esecuzione di studio farmacocinetico per adattare la posologia del farmaco alle concentrazioni plasmatiche **B**
- ◆ Per quanto possibile, preferire l'impiego di cellule staminali emopoietiche midollari rispetto a quelle da sangue periferico **B**
- ◆ Proporre la partecipazione ad un programma di preservazione della fertilità **B**
- ◆ Trattare, mediante ferrochelazione o flebotomie, il sovraccarico marziale nei soggetti trapiantati **B**

Bibliografia

- Abraham, A., Hsieh, M., Eapen, M., Fitzhugh, C., Carreras, J., Keesler, D., Guilcher, G., Kamani, N., Walters, M.C., Boelens, J.J., Tisdale, J., Shenoy, S., National Institutes of, H., Center for International, B. & Marrow Transplant, R. (2017) Relationship between Mixed Donor-Recipient Chimerism and Disease Recurrence after Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23, 2178-2183. **(P-III)**
- Angelucci, E., Matthes-Martin, S., Baronciani, D., Bernaudin, F., Bonanomi, S., Cappellini, M.D., Dalle, J.H., Di Bartolomeo, P., de Heredia, C.D., Dickerhoff, R., Giardini, C., Gluckman, E., Hussein, A.A., Kamani, N., Minkov, M., Locatelli, F., Rocha, V., Sedlacek, P., Smiers, F., Thuret, I., Yaniv, I., Cavazzana, M., Peters, C., Error, E.I. & Parties, E.P.W. (2014) Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*, 99, 811-820. **(P-V)**
- Anserini, P., Chiodi, S., Spinelli, S., Costa, M., Conte, N., Copello, F. & Bacigalupo, A. (2002) Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant*, 30, 447-451. **(A-V)**
- Anurathapan, U., Hongeng, S., Pakakasama, S., Sirachainan, N., Songdej, D., Chuansumrit, A., Charoenkwan, P., Jetsrisuparb, A., Sanpakit, K., Rujkijyanont, P., Meekaewkunchorn, A., Lektrakul, Y., Iamsirirak, P., Surapolchai, P., Satayasai, W., Sirireung, S., Sruamsiri, R., Wahidiyat, P.A., Ungkanont, A., Issaragrisil, S. & Andersson, B.S. (2016) Hematopoietic stem cell transplantation for homozygous beta-thalassemia and beta-thalassemia/hemoglobin E patients from haploidentical donors. *Bone Marrow Transplant*, 51, 813-818. **(P-V)**
- Baronciani, D., Angelucci, E., Potschger, U., Gaziev, J., Yesilipek, A., Zecca, M., Orofino, M.G., Giardini, C., Al-Ahmari, A., Marktel, S., de la Fuente, J., Ghavamzadeh, A., Hussein, A.A., Targhetta, C., Pilo, F., Locatelli, F., Dini, G., Bader, P. & Peters, C. (2016) Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant*, 51, 536-541. **(P-V)**
- Bernardo, M.E., Piras, E., Vacca, A., Giorgiani, G., Zecca, M., Bertaina, A., Pagliara, D., Contoli, B., Pinto, R.M., Caocci, G., Mastronuzzi, A., La Nasa, G. & Locatelli, F. (2012) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood*, 120, 473-476. **(P-IV)**
- Bernaudin, F., Socie, G., Kuentz, M., Chevret, S., Duval, M., Bertrand, Y., Vannier, J.P., Yakouben, K., Thuret, I., Bordigoni, P., Fischer, A., Lutz, P., Stephan, J.L., Dhedin, N., Plouvier, E., Margueritte, G., Bories, D., Verlhac, S., Esperou, H., Coic, L., Vernant, J.P., Gluckman, E. & Sfgm, T.C. (2007) Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood*, 110, 2749-2756. **(P-IV)**
- Bhatia, M., Jin, Z., Baker, C., Geyer, M.B., Radhakrishnan, K., Morris, E., Satwani, P., George, D., Garvin, J., Del Toro, G., Zuckerman, W., Lee, M.T., Licursi, M., Hawks, R., Smilow, E., Baxter-Lowe, L.A.,

- Schwartz, J. & Cairo, M.S. (2014) Reduced toxicity, myeloablative conditioning with BU, fludarabine, alemtuzumab and SCT from sibling donors in children with sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant*, 49, 913-920. **(P-IV)**
- Bockenmeyer, J., Chamboredon, E., Missud, F., Benkerrou, M., Holvoet, L., Ithier, G., Lescoeur, B., Yakouben, K., Ouachee-Charadin, M., Rohrich, P.S., Duval, M., Baruchel, A. & Dalle, J.H. (2013) Development of psychological and intellectual performance in transplanted sickle cell disease patients: a prospective study from pretransplant period to 5 years after HSCT. *Arch Pediatr*, 20, 723-730. **(P-V)**
- Bolanos-Meade, J., Fuchs, E.J., Luznik, L., Lanzkron, S.M., Gamper, C.J., Jones, R.J. & Brodsky, R.A. (2012) HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood*, 120, 4285-4291. **(A-V)**
- Borgmann-Staudt, A., Rendtorff, R., Reinmuth, S., Hohmann, C., Keil, T., Schuster, F.R., Holter, W., Ehlert, K., Keslova, P., Lawitschka, A., Jarisch, A. & Strauss, G. (2012) Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant*, 47, 271-276. **(P-V)**
- Brachet, C., Heinrichs, C., Tenoutasse, S., Devalck, C., Azzi, N. & Ferster, A. (2007) Children with sickle cell disease: growth and gonadal function after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol*, 29, 445-450. **(P-V)**
- Cohen, A., Rovelli, A., Bakker, B., Uderzo, C., van Lint, M.T., Esperou, H., Gaiero, A., Leiper, A.D., Dopfer, R., Cahn, J.Y., Merlo, F., Kolb, H.J. & Socie, G. (1999) 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*, 93, 4109-4115. **(P-III)**
- Dallas, M.H., Triplett, B., Shook, D.R., Hartford, C., Srinivasan, A., Laver, J., Ware, R. & Leung, W. (2013) Long-term outcome and evaluation of organ function in pediatric patients undergoing haploidentical and matched related hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19, 820-830. **(A-V)**
- DeBaun, M.R., Armstrong, F.D., McKinstry, R.C., Ware, R.E., Vichinsky, E. & Kirkham, F.J. (2012) Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia. *Blood*, 119, 4587-4596. **(P-V)**
- Dedeken, L., Le, P.Q., Azzi, N., Brachet, C., Heijmans, C., Huybrechts, S., Devalck, C., Rozen, L., Ngalula, M. & Ferster, A. (2014) Haematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease in childhood: a single centre experience of 50 patients. *Br J Haematol*, 165, 402-408. **(P-V)**
- Donnez, J., Dolmans, M.M., Demyelle, D., Jadoul, P., Pirard, C., Squifflet, J., Martinez-Madrid, B. & Van Langendonck, A. (2006) Restoration of ovarian function after orthotopic (intraovarian and periovarian) transplantation of cryopreserve ovarian tissue in a woman treated by bone marrow transplantation for sickle cell anaemia: case report. *Hum Reprod*, 21, 183-188. **(A-V)**
- Eggleston, B., Patience, M., Edwards, S., Adamkiewicz, T., Buchanan, G.R., Davies, S.C., Dickerhoff, R., Donfield, S., Feig, S.A., Giller, R.H., Haight, A., Horan, J., Hsu, L.L., Kamani, N., Lane, P., Levine, J.E., Margolis, D., Moore, T.B., Ohene-Frempong, K., Redding-Lallinger, R., Roberts, I.A., Rogers, Z.R., Sanders, J.E., Scott, J.P., Sleight, B., Thompson, A.A., Sullivan, K.M., Walters, M.C. & Multicenter Study of, H.C.T.f.S.C.A. (2007) 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*, 136, 673-676. **(P-III)**
- Ferrari, G., Cavazzana, M. & Mavilio, F. (2017) Gene Therapy Approaches to Hemoglobinopathies. *Hematol Oncol Clin North Am*, 31, 835-852. **(P-V)**
- Fitzhugh, C. & Walters, M.C. (2017) The case for HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation in children with symptomatic sickle cell anemia. *Blood Advances*, 2-10. **(P-V)**
- Fitzhugh, C.D., Cordes, S., Taylor, T., Coles, W., Roskom, K., Link, M., Hsieh, M.M. & Tisdale, J.F. (2017) At least 20% donor myeloid chimerism is necessary to reverse the sickle phenotype after allogeneic HSCT. *Blood*, 130, 1946-1948. **(P-III)**
- Ghavamzadeh, A., Iravani, M., Ashouri, A., Mousavi, S.A., Mahdavi, N., Shamshiri, A., Hadjibabaie, M., Namdar, R., Nedaeifard, L., Ghaffari, H. & Alimoghaddam, K. (2008) Peripheral blood versus bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation in children with class I and II beta thalassemia major. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14, 301-308. **(P-III)**
- Gluckman, E., Cappelli, B., Bernaudin, F., Labopin, M., Volt, F., Carreras, J., Simoes, B.P., Ferster, A., Dupont, S., de la Fuente, J., Dalle, J.H., Zecca, M., Walters, M.C., Krishnamurti, L., Bhatia, M., Leung, K., Yanik, G., Kurtzberg, J., Dhedin, N., Kuentz, M., Michel, G., Apperley, J., Lutz, P., Neven, B., Bertrand, Y., Vannier, J.P., Ayas, M., Cavazzana, M., Matthes-Martin, S., Rocha, V., Elayoubi, H., Kenzey, C., Bader, P., Locatelli, F., Ruggeri, A. & Eapen, M. (2016) Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. **(P-III)**
- Grager, L., Eapen, M., Williams, E., Freeman, J., Spellman, S., Baitty, R., Hartzman, R., Rizzo, J.D., Horowitz, M., Confer, D. & Maers, M. (2014) HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med*, 371, 339-348. **(A-III)**

- Hongeng, S., Pakakasama, S., Chuansumrit, A., Sirachainan, N., Kitpoka, P., Udomsubpayakul, U., Ungkanont, A. & Jootar, S. (2006) Outcomes of transplantation with related- and unrelated-donor stem cells in children with severe thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 12, 683-687. **(P-III)**
- Iravani, M., Tavakoli, E., Babaie, M.H., Ashouri, A., Khatami, F. & Ghavamzadeh, A. (2010) Comparison of peripheral blood stem cell transplant with bone marrow transplant in class 3 thalassemic patients. *Exp-Clin Transplant*, 8, 66-73. **(P-III)**
- Joshi, S., Savani, B.N., Chow, E.J., Gilleece, M.H., Halter, J., Jacobsohn, D.A., Pidala, J., Quinn, G.P., Cahn, J.Y., Jakubowski, A.A., Kamani, N.R., Lazarus, H.M., Rizzo, J.D., Schouten, H.C., Socie, G., Stratton, P., Sorrow, M.L., Warwick, A.B., Wingard, J.R., Loren, A.W. & Majhail, N.S. (2014) Clinical guide to fertility preservation in hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, 49, 477-484. **(P-V)**
- Kassim, A.A., Payne, A.B., Rodeghier, M., Macklin, E.A., Strunk, R.C. & DeBaun, M.R. (2015) Low forced expiratory volume is associated with earlier death in sickle cell anemia. *Blood*, 126, 1544-1550. **(A-III)**
- Kelly, M.J., Pennarola, B.W., Rodday, A.M., Parsons, S.K. & Journeys to Recovery Study, H.-C.S. (2012) Health-related quality of life (HRQL) in children with sickle cell disease and thalassemia following hematopoietic stem cell transplant (HSCT). *Pediatr Blood Cancer*, 59, 725-731. **(P-V)**
- King, A. & Shenoy, S. (2014) Evidence-based focused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation as treatment of sickle cell disease and thalassemia. *Blood*, 123, 3089-3094; quiz 3210. **(P-V)**
- King, A.A., Kamani, N., Bunin, N., Sahdev, I., Brochstein, J., Hayashi, R.J., Grimley, M., Abraham, A., Dioguardi, J., Chan, K.W., Douglas, D., Adams, R., Andreansky, M., Anderson, E., Gilman, A., Chaudhury, S., Yu, L., Dalal, J., Hale, G., Cuvelier, G., Jain, A., Krajewski, J., Gillio, A., Kasow, K.A., Delgado, D., Hanson, E., Murray, L. & Shenoy, S. (2015) Successful matched sibling donor marrow transplantation following reduced intensity conditioning in children with hemoglobinopathies. *Am J Hematol*, 90, 1093-1098. **(P-V)**
- La Nasa, G., Argioli, F., Giardini, C., Pession, A., Fagioli, F., Caocci, G., Vacca, A., De Stefano, P., Piras, E., Ledda, A., Piroddi, A., Littera, R., Nesci, S. & Locatelli, F. (2005) Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. *Ann N Y Acad Sci*, 1054, 186-195. **(P-V)**
- La Nasa, G., Giardini, C., Argioli, F., Locatelli, F., Arras, M., De Stefano, P., Ledda, A., Pizzati, A., Sanna, M.A., Vacca, A., Lucarelli, G. & Contu, L. (2002) Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: the effect of extended haplotypes. *Blood*, 99, 4350-4356. **(P-IV)**
- Le, P.Q., Gulbis, B., Dedeken, L., Dupont, S., Vanderfaeillie, A., Heijmans, C., Huybrechts, S., Devalck, C., Efira, A., Dresse, M.F., Rozen, L., Benghiat, F.S. & Ferster, A. (2015) Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: Benefit from hydroxyurea treatment. *Pediatr Blood Cancer*, 62, 1956-1961. **(P-III)**
- Li, C., Wu, X., Feng, X., He, Y., Liu, H., Pei, F., Liao, J., He, L., Shi, L., Li, N., Liu, Q., Liu, S., Chen, G., Su, Q., Ren, Y., Wang, Y. & Tan, W. (2012) A novel conditioning regimen improves outcomes in beta-thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*, 120, 3875-3881. **(P-IV)**
- Lisini, D., Zecca, M., Giorgiani, G., Montagna, D., Cristantielli, R., Labirio, M., Grignani, P., Previdere, C., Di Cesare-Merlone, A., Amendola, G., Bergami, E., Mastronuzzi, A., Maccario, R. & Locatelli, F. (2008) Donor/recipient mixed chimerism does not predict graft failure in children with beta-thalassemia given an allogeneic cord blood transplant from an HLA-identical sibling. *Haematologica*, 93, 1859-1867. **(P-III)**
- Locatelli, F., Bruno, B., Zecca, M., Van-Lint, M.T., McCann, S., Arcese, W., Dallorso, S., Di Bartolomeo, P., Fagioli, F., Locasciulli, A., Lawler, M. & Bacigalupo, A. (2000) 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*, 96, 1690-1697. **(P-I)**
- Locatelli, F., Kabbara, N., Ruggeri, A., Ghavamzadeh, A., Roberts, I., Li, C.K., Bernaudin, F., Vermynen, C., Dalle, J.H., Stein, J., Wynn, R., Cordonnier, C., Pinto, F., Angelucci, E., Socie, G., Gluckman, E., Walters, M.C., Rocha, V., Eurocord, European, B. & Marrow Transplantation, g. (2013) Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood*, 122, 1072-1078. **(P-III)**
- Locatelli, F., Merli, P. & Strocchio, L. (2016) Transplantation for thalassemia major: alternative donors. *Curr Opin Hematol*, 23, 515-523. **(P-V)**
- Locatelli, F., Rocha, V., Reed, W., Bernaudin, F., Ertem, M., Grafakos, S., Brichard, B., Li, X., Nagler, A., Giorgiani, G., Haut, P.R., Brochstein, J.A., Nugent, D.J., Blatt, J., Woodard, P., Kurtzberg, J., Rubin, C.M., Miniero, R., Lutz, P., Raja, T., Roberts, I., Will, A.M., Yaniv, I., Vermynen, C., Tannoia, N., Garnier, F., Ionescu, I., Walters, M.C., Lubin, B.H., Gluckman, E. & Eurocord Transplant, G. (2003) Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood*, 101, 2137-2143. **(P-V)**

- Loren, A.W., Brazauskas, R., Chow, E.J., Gilleece, M., Halter, J., Jacobsohn, D.A., Joshi, S., Pidala, J., Quinn, G.P., Wang, Z., Apperley, J.F., Burns, L.J., Hale, G.A., Hayes-Lattin, B.M., Kamble, R., Lazarus, H., McCarthy, P.L., Reddy, V., Warwick, A.B., Bolwell, B.J., Duncan, C., Socie, G., Sorrow, M.L., Wingard, J.R. & Majhail, N.S. (2013) Physician perceptions and practice patterns regarding fertility preservation in hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, 48, 1091-1097. **(P-V)**
- Lucarelli, G., Isgro, A., Sodani, P., Marziali, M., Gaziev, J., Paciaroni, K., Gallucci, C., Cardarelli, L., Ribersani, M., Alfieri, C., De Angelis, G., Armiento, D., Andreani, M., Testi, M., Amato, A., Akinyanju, O.O. & Wakama, T.T. (2014) Hematopoietic SCT for the Black African and non-Black African variants of sickle cell anemia. *Bone Marrow Transplant*, 49, 1376-1381. **(P-III)**
- Madden, L.M., Hayashi, R.J., Chan, K.W., Pulsipher, M.A., Douglas, D., Hale, G.A., Chaudhury, S., Haut, P., Kasow, K.A., Gilman, A.L., Murray, L.M. & Shenoy, S. (2016) Long-Term Follow-UP-after Reduced-Intensity Conditioning and Stem Cell Transplantation for Childhood Nonmalignant Disorders. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 1467-1472. **(P-V)**
- McPherson, M.E., Hutcherson, D., Olson, E., Haight, A.E., Horan, J. & Chiang, K.Y. (2011) Safety and efficacy of targeted busulfan therapy in children undergoing myeloablative matched sibling donor BMT for sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant*, 46, 27-33. **(P-IV)**
- Meier, E.R., Fasano, R.M. & Levett, P.R. (2017) A systematic review of the literature for severity predictors in children with sickle cell anemia. *Blood Cells Mol Dis*, 65, 86-94. **(P-IV)**
- Mentzer, W.C., Heller, S., Pearle, P.R., Hackney, E. & Vichinsky, E. (1994) Availability of related donors for bone marrow transplantation in sickle cell anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 16, 27-29. **(P-V)**
- Ngo, D.A., Aygun, B., Akinsheye, I., Hankins, J.S., Bhan, I., Luo, H.Y., Steinberg, M.H. & Chui, D.H. (2012) Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary persistence of fetal haemoglobin. *Br J Haematol*, 156, 259-264. **(P-IV)**
- Nickel, R.S. & Kamani, N.R. (2017) Ethical Challenges in Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. **(P-V)**
- Pawlowska, A.B., Cheng, J.C., Karras, N.A., Sun, W., Wang, L.D., Bell, A.D., Gutierrez, L. & Rosenthal, J. (2017) HLA Haploidentical Stem Cell Transplant with Pretransplant Immunosuppression for Patients with Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. **(P-V)**
- Phelan, R., Mann, E., Napurski, C., DeFor, T.E., Petryk, A., Miller, W.P., Wagner, J.E., Verneris, M.R. & Smith, A.R. (2016) Ovarian function after hematopoietic cell transplantation: a descriptive study following the use of GnRH agonists for myeloablative conditioning and observation only for reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant*, 51, 1369-1375. **(A-III)**
- Ribeil, J.A., Hacein-Bey-Abina, S., Payen, E., Magnani, A., Semeraro, M., Magrin, E., Caccavelli, L., Neven, B., Bourget, P., El Nemer, W., Bartolucci, P., Weber, L., Puy, H., Meritet, J.F., Grevent, D., Beuzard, Y., Chretien, S., Lefebvre, T., Ross, R.W., Negre, O., Veres, G., Sandler, L., Soni, S., de Montalembert, M., Blanche, S., Leboulch, P. & Cavazzana, M. (2017) Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*, 376, 848-855. **(P-V)**
- Ruggeri, A., Eapen, M., Scaravadou, A., Cairo, M.S., Bhatia, M., Kurtzberg, J., Wingard, J.R., Fasth, A., Lo Nigro, L., Ayas, M., Purtill, D., Boudjedir, K., Chaves, W., Walters, M.C., Wagner, J., Gluckman, E., Rocha, V., Eurocord, R., Center for International, B., Marrow Transplant, R. & New York Blood, C. (2011) Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17, 1375-1382. **(P-IV)**
- Saraf, S.L., Oh, A.L., Patel, P.R., Jalundhwala, Y., Sweiss, K., Koshy, M., Campbell-Lee, S., Gowhari, M., Hassan, J., Peace, D., Quigley, J.G., Khan, I., Molokie, R.E., Hsu, L.L., Mahmud, N., Levinson, D.J., Pickard, A.S., Garcia, J.G., Gordeuk, V.R. & Rondelli, D. (2016) Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation with Alemtuzumab/Low-Dose Irradiation to Cure and Improve the Quality of Life of Adults with Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 441-448. **(A-V)**
- Shenoy, S., Angelucci, E., Arnold, S.D., Baker, K.S., Bhatia, M., Bresters, D., Dietz, A.C., De La Fuente, J., Duncan, C., Gaziev, J., King, A.A., Pulsipher, M.A., Smith, A.R. & Walters, M.C. (2017) Current Results and Future Research Priorities in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Sickle Cell Disease and Thalassemia: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. **(P-V)**
- Shenoy, S., Eapen, M., Panepinto, J.A., Logan, B.R., Wu, J., Abraham, A., Brochstein, J., Chaudhury, S., Godder, K., Haight, A.E., Kasow, K.A., Leung, K., Andreansky, M., Bhatia, M., Dalal, J., Haines, H., Jaroscak, J., Lazarus, H.M., Levine, J.E., Krishnamurti, L., Margolis, D., Megason, G.C., Yu, L.C., Pulsipher, M.A., Gersten, I., DiFronzo, N., Horowitz, M.M., Walters, M.C. & Kamani, N. (2016) A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood*, 128, 2561-2567. **(P-IV)**

- Strocchio, L., Zecca, M., Comoli, P., Mina, T., Giorgiani, G., Giraldi, E., Vinti, L., Merli, P., Regazzi, M. & Locatelli, F. (2015) Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Br J Haematol*, 169, 726-736. (P-IV)
- van Besien, K., Koshy, M., Anderson-Shaw, L., Talishy, N., Dorn, L., Devine, S., Yassine, M. & Kodish, E. (2001) Allogeneic stem cell transplantation for sickle cell disease. A study of patients' decisions. *Bone Marrow Transplant*, 28, 545-549. (P-V)
- Walters, M.C., De Castro, L.M., Sullivan, K.M., Krishnamurti, L., Kamani, N., Bredeson, C., Neuberg, D., Hassell, K.L., Farnia, S., Campbell, A. & Petersdorf, E. (2016) Indications and Results of HLA-Identical Sibling Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 207-211. (P-V)
- Walters, M.C., Hardy, K., Edwards, S., Adamkiewicz, T., Barkovich, J., Bernaudin, F., Buchanan, G.R., Bunin, N., Dickerhoff, R., Giller, R., Haut, P.R., Horan, J., Hsu, L.L., Kamani, N., Levine, J.E., Margolis, D., Ohene-Frempong, K., Patience, M., Redding-Lallinger, R., Roberts, I.A., Rogers, Z.R., Sanders, J.E., Scott, J.P., Sullivan, K.M. & Multicenter Study of Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell, D. (2010) Pulmonary, gonadal, and central nervous system status after bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16, 263-272. (P-V)
- Walters, M.C., Patience, M., Leisenring, W., Rogers, Z.R., Aquino, V.M., Buchanan, G.R., Roberts, I.A., Yeager, A.M., Hsu, L., Adamkiewicz, T., Kurtzberg, J., Vichinsky, E., Storer, B., Storb, R., Sullivan, K.M. & Multicenter Investigation of Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell, D. (2001) Stable mixed hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 7, 665-673. (P-V)
- Walters, M.C., Storb, R., Patience, M., Leisenring, W., Taylor, T., Sanders, J.E., Buchanan, G.E., Rogers, Z.R., Dinndorf, P., Davies, S.C., Roberts, I.A., Dickerhoff, R., Yeager, A.M., Hsu, L., Kurtzberg, J., Ohene-Frempong, K., Bunin, N., Bernaudin, F., Wong, W.Y., Scott, J.P., Margolis, D., Vichinsky, E., Wall, D.A., Wayne, A.S., Pegelow, C., Redding-Lallinger, R., Wiley, J., Klemperer, M., Mentzer, W.C., Smith, F.O. & Sullivan, K.M. (2000) Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Blood*, 95, 1918-1924. (P-V)
- Walters, M.C., Sullivan, K.M., Bernaudin, F., Souillet, G., Vannier, J.P., Johnson, F.L., Lenarsky, C., Powars, D., Bunin, N., Ohene-Frempong, K. & et al. (1995) Neurologic complications after allogeneic marrow transplantation for sickle cell anemia. *Blood*, 85, 879-884. (P-V)
- Wang, W.C., Ware, R.E., Miller, S.T., Iyer, R.V., Casella, J.F., Minniti, C.P., Rana, S., Thornburg, C.D., Rogers, Z.R., Kalpathi, R.V., Barredo, J.C., Brown, R.C., Sarnaik, S.A., Howard, T.H., Wynn, L.W., Kutlar, A., Armstrong, F.D., Files, B.A., Goldsmith, J.C., Waclawiw, M.A., Huang, X., Thompson, B.W. & investigators, B.H. (2011) Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*, 377, 1663-1672. (P-I)
- Woodard, P., Helton, K.J., Khan, R.B., Hale, G.A., Phipps, S., Wang, W., Handgretinger, R. & Cunningham, J.M. (2005) Brain parenchymal damage after haematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease. *Br J Haematol*, 129, 550-552. (P-V)

26. 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 (Benjamin et al, 1999).

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 (NIH 2002). 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 (Anie et al, 2002).

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 (Schatz et al, 2001).

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 (Campbell et al, 2000). 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 (Radcliffe et al, 2006). E' anche il momento migliore per valutare la possibile presenza del **senso di colpa** provocato dalla trasmissione genetica della malattia (Whitten et al, 1974). 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 (Hankins et al, 2007).

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 complicanze psicologiche, sia nel bambino che nell'adulto, sono frutto di **inappropriate strategie sul dolore** (Anie, 2005).

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 (Panepinto et al, 2005). 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 (Brown et al, 2006). 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 (Kaslow et al, 2000).

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 (Hurtig et al, 1986). 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 (Gil et al, 1993). 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 (Anie, 2005).

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 (Anie et al, 2000).

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 (Broome et al, 2001).

Il modello d'intervento di Art Therapy (AT) ha l'obiettivo di offrire uno spazio per una elaborazione più profonda dell'esperienza della malattia cronica e facilitare una riorganizzazione interna più equilibrata al fine di favorire livelli di compliance sempre più elevati. Insieme alle tecniche di rilassamento e del controllo del comportamento, l'AT applicata a gruppi di bambini in età prescolare e adolescenti provoca una evidente diminuzione delle visite cliniche in urgenza così come dei ricoveri (Broome et al, 2001).

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 (Armstrong et al, 1996).

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 (Ohene-Frempong et al, 1998; Schatz et al, 2002). 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 (Kral et al, 2001; Schatz et al, 2002). Numerose osservazioni correlano i deficit neurocognitivi con RM patologica (25% dei pazienti con RM patologica ha deficit) e con alterazioni documentate in angioRM (Edwards et al, 2007), con Ht ridotto (Steen et al, 2003) 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*) (Kral et al, 2003). 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 (Thompson et al, 2002; Tarazi et al, 2007). 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 (20), 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 (Thompson et al, 2002). Wong nel 2005 propone un follow up che prevede all'età di 8 anni una valutazione neuropsicologica per tutti i pazienti (Wong et al, 2005), ma l'NIH propone uno screening a tutti i pazienti Hb SS sopra i 2 anni di età indipendentemente dalla presenza di sintomi (NIH Publication 2002).

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 sort ring 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 risultati dei test neurocognitivi devono far parte della valutazione globale della funzionalità cerebro-vascolare del paziente (v. cap 8).

L'American Psychology Association (APA) ha promosso la creazione della Society of Pediatric Psychology (SPP), un network pensato per facilitare uno scambio di esperienze tra gli psicologi che lavorano in ambito clinico pediatrico, un confronto tra le diverse esperienze di cura adottate nei numerosi Centri statunitensi. Il network rende fruibile, in tempi reali, i risultati del modello d'intervento portato avanti e la possibilità di integrarli al proprio allo scopo di offrire, nello specifico ai pazienti con SCD, il più funzionale degli interventi. Per quanto riguarda la valutazione neuro cognitiva, la più recente batteria creata ad hoc per questi pazienti è la "Early Childhood Screening Battery for 4-7 year olds" e per le fasce d'età successive la "Cognitive Screening Battery for 8-11 year olds".

Sickle Cell Batteries

Early Childhood Screening Battery for 4-7 year olds

Domain	Measure	Age Range
Intelligence	K-BIT-2	4-7
Attention/Executive Function/Language	NEPSY II Auditory Attention	5-7
	NEPSY II Response Set	7
	NEPSY II Comprehension of Instructions	4-7
	NEPSY II Sentence Repetition	4-6
	NEPSY II Word Generation	4-7
	NEPSY II Design Fluency	5-7
Processing Speed	WPPSI-IV Bug Search	4-7
Learning/Memory	NEPSY II Narrative Memory	4-7
	NEPSY II Faces	5-7
Visual-spatial/Motor	Beery VMI	4-7
	Grooved Pegboard	5-7
Academic	Bracken-III SRC Expressive & Receptive Vocabulary	4-5
	WJ-III Letter Word Identification, Calculation, Spelling	6-7
Parent Report	CBCL	4-7
	BRIEF-P/BRIEF	4-7

Cognitive Screening Battery for 8-11 year olds

Domain	Measure
Effort	MSVT (TOMM as needed)
Intelligence	K-BIT-2
Attention/Executive Function	CPT-III
	WISC-IV/WAIS-IV
	Digit Span
	Symbol Search
	Digit-Symbol Coding
	D-KEFS
	Verbal Fluency
	Trails
	Color-Word
Learning/Memory	RAVLT

	BVMT-R
Visual-spatial/Motor	Beery VMI
	Grooved Pegboard
Self-Report	BDI-Y
	BAI-Y
Parent Report	CBCL
	BRIEF-P/BRIEF

I test citati non sono sempre totalmente 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

- Anie K, Smalling B, Fotopoulos C. Groupwork: children and adolescents with sickle cell disease. Community Practitioner. 2000;73:556-558. **(P-V)**
- Anie KA, Green J. Psychological therapies for sickle cell disease and pain. In: The Cochrane Library, Oxford 2002; Vol. 3
- Anie KA. Psychological complications in sickle cell disease. British Journal of Hematology, 2005;129: 723-729.

- 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)**
- 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.
- 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)**
- 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)**
- 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.
- 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.
- 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)**
- 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)**
- Hurtig AL, White LS. Psychosocial adjustment in children and adolescents with sickle cell disease. *Journal of Pediatric Psychology*. 1986;11:411-427. **(P-V)**
- Kaslow NJ, Collins MH, Rashid FL, Baskin ML, Griffith JL, Hollins L, Eckam JE. The efficacy of a pilot family psychoeducational intervention for pediatric sickle cell disease. *Family, Systems and Health*. 2000;18:381-404. **(P-V)**
- Kral MC, Brown RT, Hynd GW. Neuropsychological aspects of pediatric sickle cell disease. *Neuropsychol Rev*. 2001;11:179-199.
- 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)**
- 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)**
- 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)**
- 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.
- 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)**
- 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.
- 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)**
- 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)**
- The Management of Sickle Cell Disease, National Institutes of Health, NIH Publication, No. 02-2117, revised June 2002.
- 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)**
- Whitten CF, Fischhoff J. Psychosocial effects of sickle cell disease. *Archives of Internal Medicine*. 1974; 22:115-126.
- 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.

27. Transizione 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 (Blum et al, 1993). Il processo di transizione deve essere graduale, intenzionale e pianificato e deve essere tenuto ben distinto dal "trasferimento" che indica un evento puntuale (Singh et al, 2016)

Descrizione

La transizione ad un centro per pazienti adulti si rende necessaria innanzitutto perché adolescenti e giovani adulti con SCD sono a rischio di sviluppare complicazioni mediche che possono essere gestite 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 morbilità e mortalità con conseguente incremento dei costi sanitari (Ricker et al, 1998; Watson, 2000). 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 (Bryant et al, 2009; De Baun et al, 2012). 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 (Quinn et al, 2010). 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 (Williams et al, 2002).

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 nella società. 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. Per una miglior aderenza al processo, si suggerisce di coinvolgere attivamente il paziente, di utilizzare degli strumenti di promozione del passaggio come conquista positiva (ad esempio utilizzando il "passaporto", vedi box 1)

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, 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 (Telfair et al, 2004; Anie et al, 2005).

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 (Telfair et al, 2003).

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 (Abel et al, 2015); e la disponibilità dei genitori, che giocano anche in questa fase un ruolo fondamentale (Howard et al, 2010; Treadwell et al, 2011; Sick Cell Disease, 2010). Il processo di transizione inizia in Pediatria, ha una fase intermedia nell'Ambulatorio di Transizione e si conclude nell'Ambulatorio dedicato del medico dell'Adulto. Durante questo periodo, il paziente dovrà ricevere supporto specifico (Ricker et al, 1998).

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

- Abel, RA, Cho E, Chadwick-Mansker, KR, D'Souza N, Houston, AJ, King A. A. Transition Needs of Adolescents with Sickle Cell Disease. American Journal of Occupational Therapy 2015; 69 (2):1-5
- 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).
- 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).
- 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).
- De Baun MR Telfair J. Transition and Sickle Cell Disease. Pediatrics 2012 vol 130 (5): 926-935
- 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).
- 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).
- Ricker JH, Delamater AM, Hsu J. Correlates of regimen adherence in cystic fibrosis. J Clin Psychol Med Settings. 1998;5:159–72 (P-V).
- Sickle Cell Disease. In Childhood Standards and Guidelines for Clinical Care 2nd edition October 2010, www.sicklecellsociety.org
- Singh SP, Anderson B, Liabo K, Ganeshamoorthy T. Supporting young people in their transition to adults service: summary of NICE guidance. BMJ 2016; 353: i2225
- 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).
- 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).
- 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).
- Treadwell M, Telfair J, Gibson RW, Johnson S, Osunkwo I. Transition from paediatric to adult care in sickle cell disease: establishing evidence-based practice and directions for research. Am J Hematol. 2011;86:116-20 (P-V).
- Watson AR. Non-compliance and transfer from Paediatrics to adult transplant unit. Pediatr Nephrol. 2000;14:469–72 (P-V).
- Williams PG, Holmbeck GN, Greenley R. Adolescent health psychology. J Consult Clin Psychol. 2002;70:828–42 (P-V).

BOX . Il passaporto del paziente in transizione dall'età pediatrica all'età adulta

Viene inserito, a seguire, il “passaporto” utilizzato presso il centro di Riferimento regionale della SCD in Veneto, come esempio di supporto atto a favorire la transizione.



Passaporto della Salute

Nome:.....

Cognome:.....

Incolla la tua
foto qui!!

Ho partecipato ai seguenti corsi "Transitional":

-
-
-



Conosco la mia malattia e so come gestirla



Cosa significa crescere con la Drepanocitosi



Conosco il significato del progetto Transitional



Informazioni utili:

- Nome:.....
 - Cognome:.....
 - Data di nascita:.....
 - Luogo di nascita:.....
 - Indirizzo:.....
 - Telefono:.....
 - Lingua:.....
 - Genitori:
 - Indirizzo:.....
 - N. telefonico:.....
 - Diagnosi:.....
 - Terapie in atto:.....
.....
.....
 - Trasfusioni croniche: sì no
 - Gruppo sanguigno:.....
 - Eritrocitoaferesi: sì no
 - Eventi clinici rilevanti:.....
.....
.....
 - Allergie:.....
 - Altro:.....



Conosco la mia malattia e so come gestirla

- Conosco il mio tipo di Drepanocitosi ☐
- So riconoscere e descrivere una crisi dolorosa vaso-occlusiva ☐
- So quali condizioni possono scatenare le crisi dolorose vaso-occlusive e quali comportamenti adottare per prevenirle ☐
- So come attenuare le crisi dolorose vaso-occlusive anche senza assumere farmaci ☐
- Conosco il mio valore di Hb usuale ☐
- Capisco i dottori e gli infermieri quando comunicano con me riguardo la mia malattia ☐
- Ricordo i miei appuntamenti dal dottore ☐
- Ricordo nome e dosi dei farmaci che assumo ☐
- Mi ricordo sempre di prendere le medicine ☐
- So quando le mie medicine stanno per finire e come fare per averne altre ☐
- So cosa fare in caso di emergenza ☐
- So chi è e come contattare il mio medico ☐



Cosa significa crescere con la Drepanocitosi

- So quali sport posso praticare ☐
- Capisco perché è importante seguire una dieta sana e bere molto ☐
- So che il mio corpo potrebbe maturare più lentamente rispetto a quello degli altri ☐
- So che posso trasmettere questa malattia ai miei figli ☐
- Per RAGAZZE: so che la Drepanocitosi può interferire con il ciclo mestruale ☐
- Per RAGAZZI: so cos'è il priapismo e cosa devo fare nel caso in cui si manifesti ☐
- Conosco i rischi legati al fumo e all'assunzione di alcol e droghe ☐
- Parlo con la mia famiglia della mia malattia e delle mie preoccupazioni riguardo ad essa ☐
- I miei insegnanti conoscono la mia malattia e so che posso parlare con loro delle mie difficoltà a scuola ☐
- I miei amici conoscono la mia malattia ☐



Conosco il significato del progetto Transitional

- So cosa significa e cosa comporta il passaggio al medico dell'adulto ☐
- Mi sento pronto a gestire la mia malattia da solo e ad affrontare da solo le visite mediche ☐
- So comunicare in modo adeguato con medici e infermieri del servizio per gli adulti ☐
- Conosco i nomi e i ruoli di dottori, infermieri e terapisti che si prenderanno cura di me presso i servizi per gli adulti e so come contattarli ☐

- I miei bisogni durante e dopo il passaggio al medico dell'adulto sono:.....
.....
.....
.....
.....

I miei contatti...

Pediatri:

- Dott.ssa
(.....@.....; tel:)
- Dott.ssa
(.....@.....; tel:)

Dayhospital pediatrico.....:

- (.....@.....; tel:)

Medici dell'Adulto:

- Dott.
(.....@.....; tel:)
- Dott.ssa
(.....@.....; tel:)

Dayhospital adulti:

- (tel:)

Psicologa Psicoterapeuta:

- Dott.ssa
(.....@.....; tel:)

28. 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 ipostenuria ed ematuria, infarto splenico, fenomeni infartuali a carico dell'arteria retinica e del nervo ottico dopo trauma all'occhio, fenomeni tromboembolici, 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 (Serjeant, 2001; NIH publication, 2002; Austin et al, 2007; Shaw et al, 2010).

Il carcinoma della midollare surrenale è una rara neoplasia praticamente esclusiva dei soggetti portatori di SCT di origine africana (Davis et al 1995; Srigley et al, 2009).

Molto raramente sono state descritte anche manifestazioni tipiche della SCD, quale ad es. l'ACS anche nel semplice portatore. La corretta diagnosi di una complicanza della SCD in un SCT è sempre molto difficile, particolarmente nei bambini (Kepron et al, 2009).

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 (Ataga et al, 2000); la sua presenza dipende anche dalla percentuale di Hb S, mentre la coesistenza di α talassemia ha un ruolo protettivo (Gupta et al, 1991) (*vedi cap.16*). 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 (Ataga et al, 2000; SCAC 2002; NIH publication, 2002).

Rabdomiolisi da sforzo

La correlazione tra SCT e **rabdomiolisi da sforzo** e morte improvvisa è stata descritta, come conseguenza di condizioni fisiche estreme. 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 (Thoma, 1953; McCormick, 1961; Jones et al, 1970). 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 30-37 volte più frequente nei soggetti afro-americani portatori di SCT che nei soggetti afro-americani non portatori (Kark et al, 1987; Harmon et al, 2012). Tuttavia uno studio recente ridimensiona l'entità del fenomeno e, pur confermando che il SCT è un fattore di rischio per la rabdomiolisi da esercizio, non fa aumentare il rischio di morte tra i militari (Nelson et al, 2016).

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 (Kark et al, 1987; Kark et al, 1989).

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 (Tripette et al, 2010).

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 purchè seguano un programma adeguato di allenamento (Kark et al, 1994). Pertanto sarebbe opportuno che i soggetti con SCT, identificati mediante screening in epoca neonatale (*vedi cap.5*) 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 (Eichner 2010).

In linea con questo orientamento, un programma di screening è stato istituito a partire dal 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, (Bonham et al, 2010). Per timore di una stigmatizzazione e per la mancanza di evidenze sulla reale efficacia dello screening nel prevenire le complicanze eventualmente correlate al SCT, la scelta dello screening obbligatorio è stata contrastata dall'American Society of Hematology e dalla Sickle Cell Disease Association of America (SCDAA), che sostengono invece la necessità di adottare universalmente le precauzioni necessarie a prevenire episodi di rabdomiolisi da sforzo (Thompson, 2013)

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.

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.

Il Box 1 riporta un esempio di refertazione del SCT.

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**

BOX. Informativa sul SCT

Dagli esami eseguiti emerge lo stato di portatore di malattia drepanocitica. I restanti esami risultano nella norma.

Gli individui portatori sani sono di solito del tutto asintomatici, non hanno alcuna compromissione delle normali attività quotidiane e hanno una aspettativa di vita normale. Tuttavia in alcuni rari casi si possono verificare anche nel portatore alcune manifestazioni, quali infarto splenico, fenomeni infartuali a carico dell'arteria retinica e del nervo ottico dopo trauma all'occhio, 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.

Sono stati anche riportati rarissimi casi di rabdomiolisi da sforzo durante o immediatamente dopo un esercizio fisico massimale, ma 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. Per questa ragione lo stato di portatore non controindica la partecipazione a sport anche agonistico, purché venga seguito un programma adeguato di allenamento.

In conclusione, molto verosimilmente il paziente non avrà mai sintomi per la sua condizione di portatore, ma per le ragioni esposte sopra, si consiglia, soltanto a scopo puramente precauzionale, di osservare quanto segue:

- Evitare il soggiorno in alta quota
- Evitare la disidratazione
- Effettuare un congruo programma di allenamento in caso di attività sportiva agonistica

Infine, la condizione di portatore deve essere tenuta presente, nel futuro, al momento della procreazione per la possibile trasmissione del gene ai figli; pertanto il partner dovrà sottoporsi ad opportuno screening per valutare l'eventualità che anche lui sia portatore di una anomalia dell'emoglobina.

Bibliografia

- Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. Am J Hematol. 2000; 63:205-11
- 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)**.
- 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

- Davis CJ Jr., Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1-11.
- Eichner ER. Pearls and Pitfalls: Exertional Sickling. *Curr Sports Med Rep*. 2010;9:3-4
- 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**).
- Harmon KG, Drezner JA, Klossner D, Asif IM. Sickle cell trait associated with a RR of death of 37 times in National Collegiate Athletic Association football athletes: a database with 2 million athlete-years as the denominator. *Br J Sports Med*. 2012; 46(5):325–330
- Jones SR, Binder RA, Donowho EM Jr. Sudden death in sickle-cell trait. *N Engl J Med*. 1970;282:323-325.
- 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.
- 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
- Kark JA, Ward FT. Exercise and hemoglobin S. *Semin Hematol* 1994;31:181-225.
- 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.
- McCormick WF. Abnormal hemoglobins. II. The pathology of sickle cell trait. *Am J Med Sci*. 1961;241:329-335.
- Nelson DA, Ph.D., Deuster PA, , Carter III R, Hill OT, Wolcott VL, Kurina LM. Sickle Cell Trait, Rhabdomyolysis, and Mortality among U.S. Army Soldiers. *N Engl J Med* 2016;375:435-42.
- SCAC. Guidelines for the treatment of people with sickle cell disease. 2002, pg.81-82
- Serjeant GR: The sickle cell trait. In: Serjeant GR, ed., *Sickle cell disease*. 3th ed. New York City, Oxford University Press, 2001: 482-94
- Shaw C, Sharpe CC: Could sickle cell trait be a predisposing risk factor for CKD? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2403–2405
- Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol*. 2009 Jun;22 Suppl 2:S2-S23
- The management of sickle cell disease. NIH publication 02-2117, 2002, 4th edition, pg 15-18.
- The management of sickle cell disease. NIH publication 02-2117, 2002, 4th edition, pg 123-127.
- Thoma GW. The incidence and significance of sickle cell disease in deaths subject to medicolegal investigation. *Am J Med Sci*. 1953;226:412-418.
- Thompson AA. Sickle cell trait testing and athletic participation: a solution in search of a problem? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013:632–637
- 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.